Reproductive health of woman
SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL
Репродуктивне здоров'я жінки
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ
№4 (75) '2024
ISSN 2708-8723 (Print)
ISSN 2708-8731 (Online)

ВПЛИВ ВІТЧИЗНЯНИХ СТРАТЕГІЙ ЩОДО ЗБЕРЕЖЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я НА ПОЛІПШЕННЯ ДЕМОГРАФІЧНОЇ СИТУАЦІЇ В УКРАЇНІ 8

АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ ПОШИРЕННЯ ПАПІЛОМАВІРУСУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ 16

РОЛЬ САМООБСТЕЖЕННЯ У РАННІЙ ДІАГНОСТИЦІ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ: РУТИНА ЧИ РЕАЛЬНІ МОЖЛИВОСТІ? 38

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОФІЛАКТИКИ ВЕЛИКИХ АКУШЕРСЬКИХ СИНДРОМІВ 76

САМЕ ЧАС
ЗАХИСТИТИ ВІД ВПЛ

ГАРДАСИЛ
[квадривалентна рекомбінантна вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18)]

ГАРДАСИЛ – вакцина проти вірусу папіломи людини, типів 6, 11, 16, 18[4]

РЕКОМЕНДАЦІЯ, ЩО МОЖЕ ДОПОМОГТИ ЗАПОБІГТИ **РАКУ ТА ЗАХВОРЮВАННЯМ, АСОЦІЙОВАНИМ ІЗ ВПЛ**

Вірус папіломи людини є найпоширенішою причиною вірусних інфекцій статевих шляхів у світі та спостерігається у 99% передракових захворювань шийки матки[1,2,3]

90% випадків раку анального отвору пов'язані з **ВПЛ 16 та 18 типу.**

90% випадків аногенітальних кондилом спричинені ВПЛ 6 та 11 типу.

70% випадків раку вульви та піхви пов'язані з ВПЛ 16 та 18 типу.

КОМУ ТА ЯК ЗАСТОСОВУВАТИ?[4]

ДІТЯМ ВІД 9 ДО 13 РОКІВ
- **ЗА СХЕМОЮ ІЗ ДВОХ ДОЗ** (0,5 МЛ: 0 ТА 6 МІСЯЦІВ)

ДІТЯМ ВІД 14 РОКІВ ТА ДОРОСЛИМ
- **ЗА ТРЬОХДОЗОВОЮ СХЕМОЮ** (0,5 МЛ: 0, 2 ТА 6 МІСЯЦІВ)

Вакцинація рекомендована усім дорослим: жінкам до 45 років та чоловікам до 26 років

Література
1. ВООЗ. Інформаційний бюлетень. Вірус папіломи людини і рак шийки матки. 22.02.2022. **2.** CDC. Cancer Home. Basic Information About HPV and Cancer. https://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic_info. **3.** Meites E. at al. Human Papillomavirus. Aug 2021. pp. 165–178. **4.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гардасил/Gardasil®, вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18) квадривалентна рекомбінантна. РП№UA/13451/01/01. Наказ МОЗ України №2378 від 29.12.2022.

Ключова інформація з безпеки
Показання. Вакцина Гардасил показана до застосування дівчатам та жінкам віком від 9 до 45 років і хлопчикам та чоловікам віком від 9 до 26 років для попередження захворювань, які викликаються вірусом папіломи людини (ВПЛ) 6, 11, 16, 18 типів*. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якого компонента вакцини. Особам, у яких розвиваються симптоми, які свідчать про гіперчутливість після введення дози препарату Гардасил, введення наступної дози вакцини протипоказано. Як і щодо інших вакцин, застосування вакцини Гардасил потрібно відкласти у разі наявності у пацієнта гострого захворювання, що супроводжується лихоманкою. Спосіб застосування та дози. Вакцину слід вводити шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Препарат не можна вводити внутрішньовенно. Дозування. Діти віком від 9 до 13 років включно: Гардасил можна застосовувати за схемою із двох доз (по 0,5 мл: 0 та 6 місяців). Якщо другу дозу вводять раніше, ніж через 6 місяців після першої, то слід обов'язково ввести третю дозу. Діти віком від 14 років і дорослі: Гардасил слід застосовувати за тридозовою схемою (0,5 мл: 0, 2 та 6 місяців). Найбільш поширені побічні реакції. Частота побічних реакцій встановлена як: дуже часто (≥ 1/10): еритема, біль, набряк у місці ін'єкції, головний біль; часто (від ≥1/100 до < 1/10): нудота, біль у кінцівках, лихоманка, гематома, свербіж у місці ін'єкції. Особливі заходи безпеки: перед застосуванням вакцину добре збовтати. Слід використовувати рекомендоване дозування в повному об'ємі. Попередньо наповнений шприц призначений тільки для разового використання.

*Мається на увазі дівчатам та жінкам віком від 9 до 45 років для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів: рак шийки матки, вульви, піхви та раку анального каналу, спричинений ВПЛ типів 16 та 18; генітальні кондиломи, спричинені ВПЛ типів 6 та 11, та інфекції і наступні передракові або диспластичні стани, спричинені ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18; цервікальна внутрішньоепітеліальна неоплазія 2 та 3 ступеня та аденокарцинома шийки матки *in situ*; цервікальна внутрішньоепітеліальна неоплазія 1 ступеня; внутрішньоепітеліальна неоплазія вульви 2 та 3 ступеня; внутрішньоепітеліальна неоплазія піхви 2 та 3 ступеня; внутрішньоепітеліальна неоплазія вульви 1 ступеня та внутрішньоепітеліальна неоплазія піхви 1 ступеня; внутрішньоепітеліальна неоплазія анального каналу 1, 2 та 3 ступеня. Дівчатам та жінкам віком від 9 до 26 років для попередження цервікальної внутрішньоепітеліальної неоплазії, що пов'язана з ВПЛ типів 31, 33, 52 та 58, або аденокарциноми шийки матки *in situ*. Хлопчикам та чоловікам віком від 9 до 26 років для попередження захворювань та інфекцій, спричинених ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18: рак анального каналу, спричинений ВПЛ типів 16 та 18; генітальні кондиломи, спричинені ВПЛ типів 6 та 11. Вакцина також показана для попередження передракових та диспластичних станів, спричинених ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18: внутрішньоепітеліальна неоплазія анального каналу 1, 2 та 3 ступеня. Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія «МСД» не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в чинній інструкції для медичного застосування. Інструкція для медичного застосування Гардасил (РП №UA/13451/01/01).

UA-HPV-00064 Матеріал затверджений: 04.2023. Матеріал дійсний до: 04.2025.
ТОВ «МСД Україна» м. Київ, 03038, Бізнес-центр «Горизонт Парк», вул. Амосова, 12, пов. 3, корп. 1. www.msd.ua

Якщо у Вас виникли запитання з медичної інформації про продукцію компанії «МСД» або скарги на якість препарату, напишіть нам на dpoc.ukraine.cis@merck.com. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії «МСД» зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com.

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN
4 (75)/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 27.06.2024 № 3010 "Про введення в дію рішень вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 26.06.2024"

Підписано до друку 28.06.2024.

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

Фотовивід 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. Венцківська
А.Д. Вітюк
Н.А. Володько
Н.Г. Гойда
В.М. Гончаренко
О.В. Горбунова
І.І. Горпинченко
Ю.О. Дубоссарська
Н.Я. Жилка
С.І. Жук
Д.Г. Коньков
А.Г. Корнацька
І.В. Лахно
Л.Г. Назаренко
М. Паулсон (Швеція)
Л.В. Пахаренко
В.О. Потапов
В.С. Свінціцький
Г.О. Слабкий
В.Г. Сюсюка
Т.Ф. Татарчук
К.Г. Хажиленко
Р. Хомбург (Великобританія)
О.С. Шаповал
С.О. Шурпяк
О.М. Юзько

РЕДАКЦІЙНА РАДА

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

ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ
І.М. Лукавенко

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР
О.О. Попільнюк

РЕКЛАМА
О.М. Бондар, В.М. Коршук, К.О. Панова

ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР
Н.О. Вікторова

КОРЕКТОР
Л.В. Сухих

ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА
А.О. Бондаренко

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN
4 (75)/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 June 27, 2024 No. 3010 «On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from June 26, 2024»

Passed for printing 28.06.2024.

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 ПР 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 genecology 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 Education 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. Khazhylenko
D.H. Konkov
A.H. Kornatska
I.V. Lakhno
L.G. Nazarenko
L.V. Pakharenko
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. Yarotskyi

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

Quatrefolic®

ІнноАКТИВНИЙ фолат
4-го покоління

OMEGA-3
вже
з етапу
планування

Сумавіт матерна

Сумавіт. 30 капсул. Склад: глюкозамінова сіль (6S)-5-метилтетрагідрофолату (Кватрефолік/Quatrefolic®), йод, вітамін B_1, вітамін B_2, вітамін B_6, вітамін B_{12}, вітамін D_3, 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, симпозіумах з медичної тематики.

mibe

Виробник: **mibe** GmbH Arzneimittel, Німеччина
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13
Тел./факс: (044) 254-39-36(38).

ЗМІСТ 4 (75)/2024

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Вплив вітчизняних стратегій щодо збереження репродуктивного здоров'я на поліпшення демографічної ситуації в Україні
Н. Я. Жилка, О. С. Щербінська, Н. Г. Гойда, М. В. Голубчиков 8

Актуальність проблеми поширення папіломавірусу на сучасному етапі
В. І. Ільченко, М. А. Кізюн, Л. М. Сизова, М. М. Ільченко, О. М. Кетова..... 16

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

«Перинатальний портрет», параметри репродуктивного здоров'я та фактори ризику порушення жирового обміну у молодих жінок з надмірною масою тіла
Ю. М. Павлушинський, О. М. Макарчук, І. Т. Кишакевич, О. М. Островська..... 22

Fetal weight estimation before delivery: comparison of ultrasound and Dare`s clinical assessment
A. W.Ahmed, H. A. Suhail 32

Роль самообстеження у ранній діагностиці раку грудної залози: рутина чи реальні можливості?
Н. Г. Корнієць, С. В. Тертична-Телюк, О. М. Скрябіна, С. В. Кулик, О. В. Дегтярьов..... 38

ГІНЕКОЛОГІЯ

Characteristics of the reproductive potential of women with ovarian endometrioma
O. A. Dyndar, O. Z. Dymarska, V. F. Oleshko ... 46

Лікування симптомів міоми матки з використанням комбінованої терапії релюголіксом
Ayman Al-Hendy, Andrea S. Lukes, Alfred N. Poindexter III, Roberta Venturella, Claudio Villarroel, Hilary O.D. Critchley, Yulan Li, Laura McKain, Juan C. Arjona Ferreira, Andria G.M. Langenberg, Rachel B. Wagman, Elizabeth A. Stewart 53

Short- and long-term impact by vasomotor symptoms in menopause and modern approaches to their correction
V. G. Siusiuka, M. Yu. Sergienko, M. I. Pavliuchenko, O. V. Demidenko, O. V. Deinichenko, S. P. Onopchenko 63

АКУШЕРСТВО

Comparative analysis of Apgar scores in newborns: the impact of anesthesia methods during cesarean delivery
E. Sh. Abbood, D. N. Abed, S. J. AL-Hiali..... 70

Клінічна ефективність профілактики великих акушерських синдромів
Н. Ю. Леміш..... 76

Динамічні зміни поглядів на застосування прогестерону для профілактики передчасних пологів
Т. Т. Наритник, Т. В. Цапенко, В. І. Купчік..... 82

ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

Мікронутрієнтний статус: вплив на репродуктивне здоров'я жінки та вагітність (Огляд літератури)
Ю. С. Прокопчук, В. І. Пирогова 88

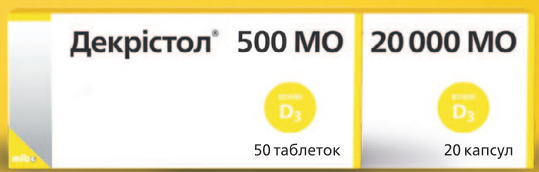
ОНКОЛОГІЯ

Tumor-promoting roles of IL-4 and TGF-β3, their implications in the progression of breast tumors
B. R. Sahar, R. M. Kh. Al-Jumaily..... 93

Результати клінічного моніторингу фітотерапевтичної корекції за наявності доброякісних захворювань грудних залоз
О. О. Литвиненко, С. Г. Бугайцов..... 99

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

Декрістол® D3



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

20 000 МО

Certificate of Free Sale Декрістол® D3 – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО – 14 серпня 2017 р.; 4000 МО – 4 грудня 2017 р.; 5600 МО – 14 серпня 2017 р.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 МО. Круглі, 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 холекальциферолу (у вигляді концентрату [порошкова форма]) 12,5 мкг, що відповідає 500 МО вітаміну D3. Показання. Профілактика рахіту та остеомаляції у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із виявленим ризиком такого дефіциту, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали б змогу оцінити частоту, не проводились. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія відпуску. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення N° UA/18957/01/01, наказ МОЗ України N° 2034.

*Згідно даних Sale out системи дослідження «Pharmxplorer» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринків лікарських засобів АТС 5 рівня A11C C05 холекальциферол та дієтичних добавок (джерела моновітамінів та вітаміноподібних речовин) за підсумками 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відрізняються 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 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить холекальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 МО, вітаміну D3. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком; 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, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпопаратиреоз. Нефролітіаз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення N° UA/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. N° 60. Категорія відпуску. За рецептом.

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

TABLE OF CONTENTS 4 (75)/2024

TOPICAL ISSUES

The impact of national strategies for preserving reproductive health on the improvement of the demographic situation in Ukraine
N. Ya. Zhylka, O. S. Shcherbinska, N. H. Goida, M. V. Golubchikov 8

The relevance of the human papillomavirus problem at the present stage
V. I. Ilchenko, M. A. Kiziun, L. M. Syzova, M. M. Ilchenko, O. M. Ketova 16

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

«Perinatal portrait», reproductive health parameters and risk factors for fat metabolism disorders in young overweight women
Yu. M. Pavlushynskyi, O. M. Makarchuk, I. T. Kyshakevych, O. M. Ostrovska..... 22

Fetal weight estimation before delivery: comparison of ultrasound and Dare`s clinical assessment
A. W.Ahmed, H. A. Suhail 32

The role of self-examination in the early diagnosis of breast cancer: routine or real opportunities?
N. G. Korniiets, S. V. Tertychna-Teliuk, O. M. Skriabina, S. V. Kulyk, O. V. Dehtiarou .. 38

GYNECOLOGY

Characteristics of the reproductive potential of women with ovarian endometrioma
O. A. Dyndar, O. Z. Dymarska, V. F. Oleshko ... 46

Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy
Ayman Al-Hendy, M.D., Ph.D., Andrea S. Lukes, M.D., Alfred N. Poindexter III, M.D., Roberta Venturella, M.D., Ph.D., Claudio Villarroel, M.D., Hilary O.D. Critchley, M.D., Yulan Li, Ph.D., Laura McKain, M.D., Juan C. Arjona Ferreira, M.D., Andria G.M. Langenberg, M.D., Rachel B. Wagman, M.D., Elizabeth A. Stewart, M.D..... 53

Short- and long-term impact by vasomotor symptoms in menopause and modern approaches to their correction
V. G. Siusiuka, M. Yu. Sergienko, M. I. Pavliuchenko, O. V. Demidenko, O. V. Deinichenko, S. P. Onopchenko 63

OBSTETRICS

Comparative analysis of Apgar scores in newborns: the impact of anesthesia methods during cesarean delivery
E. Sh. Abbood, D. N. Abed, S. J. AL-Hiali..... 70

Clinical effectiveness of prevention of great obstetrical syndromes
N. Yu. Lemish 76

Dynamic changes of views on the use of progesterone for the prevention of premature birth
T. T. Narytnyk, T. V. Tsapenko, V. I. Kupchik 82

LECTURES AND REVIEWS

Micronutrient status: impact on women's reproductive health and pregnancy (Literature review)
Yu. S. Prokopchuk, V. I. Pyrohova 88

ONCOLOGY

Tumor-promoting roles of IL-4 and TGF-β3, their implications in the progression of breast tumors
B. R. Sahar, R. M. Kh. Al-Jumaily..... 93

The results of clinical monitoring of phytotherapeutic correction in the presence of benign breast diseases
O. O. Lytvynenko, S. G. Buhaitsov..... 99

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:
- це перша публікація
- стаття не передавалася для публікації в інші редакції
- оформлення виконано відповідно до *вимог щодо оформлення наукових статей* нашого видання.

Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

Стаття подається до редакції українською та англійською мовами як файл у форматі Microsoft Word .docx, доданий до електронного листа. Стаття англійською мовою публікується без перекладу на українську мову. Рукопис має бути набраний у Microsoft Word, формат листа А4, шрифт Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал 1,5.

Стаття повинна супроводжуватися листом-заявою у довільній формі з підписами автора/авторів.

Стаття складається з наступних елементів: титул, основний текст, резюме українською, англійською мовами з ключовими словами, список літератури, відомості про автора/авторів.

Титул

1. УДК (Універсальна десятинна класифікація)
2. ПІБ автора
3. Назва статті

- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйняті скорочення,
- у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовується неперекладний сленг.

4. Місце роботи автора/авторів.

Основний текст

1. Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
2. У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Абревіатури, 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 організацій (повні, без абревіатур), 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 онлайнового 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

DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2024.308990

Вплив вітчизняних стратегій щодо збереження репродуктивного здоров'я на поліпшення демографічної ситуації в Україні

Н. Я. Жилка, О. С. Щербінська, Н. Г. Гойда, М. В. Голубчиков
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Стратегічні документи з питань репродуктивного здоров'я (РЗ) визначають пріоритетність цієї складової загального стану здоров'я населення будь-якої країни, а також через окремі цільові заходи – вплив на демографічні тенденції. Зокрема, заходи щодо дотримання прав жінки на охорону її здоров'я, реалізації репродуктивного права, народження здорової дитини у достойних умовах, доступності до профілактичних та лікувально-діагностичних технологій.
Стан РЗ населення, особливо позитивні його тенденції, впливає своєю чергою на забезпечення сприятливих демографічних перспектив країни і є важливою складовою формування її демографічного потенціалу.
Мета дослідження: **вивчення залежності стану РЗ населення України від впливу на його основні показники програмних стратегічних заходів.**
***Матеріали та методи*. У ході виконання дослідження використано бібліосемантичний, аналітичний, статистичний та концептуальний методи. Період дослідження становить 2002–2023 рр.**
***Результати*. За результатами проведеного дослідження тенденцій щодо стану РЗ жінок в Україні встановлено, що він має незадовільний характер за основними його показниками: на тлі позитивних зрушень досить поширеними є інфекції, що передаються статевим шляхом; регулювання народжуваності в країні відбувається шляхом переривання небажаної вагітності; незадовільний стан здоров'я вагітних впливає на здоров'я та життя новонароджених; негативна динаміка ускладнених пологів та їхні несприятливі наслідки зумовлюють материнські і малюкові втрати.**
Соціально-економічне становище жінок в Україні, незадовільні стан РЗ та рівень добробуту жінок і їхньої інтегрованості у суспільно-політичне та економічне життя (Україна на сьогодні посідає 117-е місце серед 177 країн світу) зумовлюють щорічне зниження народжуваності та негативні демографічні тенденції.
Результати дослідження щодо наявності та впливу вітчизняних стратегій на поліпшення стану РЗ засвідчили, що вони на сьогодні в Україні не розроблені, незважаючи на рекомендації ратифікованих міжнародних стратегічних документів. Тим більше, проаналізовані вітчизняні стратегії впливу на стан РЗ з достатнім державним фінансуванням та політичною підтримкою владних структур у 1995–2015 рр. довели свою ефективність у досягненні позитивних тенденцій як щодо показників РЗ, так і демографічних процесів.
***Висновки*. Проведене дослідження свідчить про необхідність розроблення вітчизняного міжсекторального стратегічного документа національного рівня з комплексними заходами з охорони репродуктивного здоров'я та умов його реалізації з метою покращення демографічних перспектив України.**
Ключові слова: *стратегія, репродуктивне здоров'я, народжуваність, демографічна ситуація, захворюваність, смертність.*

The impact of national strategies for preserving reproductive health on the improvement of the demographic situation in Ukraine

N. Ya. Zhylka, O. S. Shcherbinska, N. H. Goida, M. V. Golubchikov

Strategic documents on reproductive health (RH) determine the priority of this component of the general state of the population health in any country, as well as through separate targeted measures – the impact on demographic trends. In particular, measures to respect woman's rights to protect her health, to exercise reproductive rights, to give birth to a healthy child in decent conditions, and to provide access to preventive and medical-diagnostic technologies.
The health status of the population, especially its positive trends, in turn affects the provision of favorable demographic prospects of the country and is an important component of the formation of its demographic potential.
The objective: to study the dependence of the state of the population RH in Ukraine on the influence of program strategic measures on its main indicators.
***Materials and methods*.** Bibliosemantic, analytical, statistical and conceptual methods were used during the research. The research period is 2002–2023.
***Results*.** According to the results of the conducted research on the trends in the state of RH in women in Ukraine, it was established that it has an unsatisfactory character in terms of its main indicators: against the background of positive changes sexually transmitted infections are quite common; regulation of the birth rate in the country takes place by terminating unwanted pregnancies; the unsatisfactory state of health of pregnant women affects the health and life of newborns; the negative dynamics of complicated births and their adverse consequences lead to maternal and infant losses.
The social and economic situation of women in Ukraine, the unsatisfactory state of health care and the level of women's well-being and their integration into social and political and economic life (Ukraine currently ranks 117th place among 177 countries in the world) lead to an annual decrease in the birth rate and negative demographic trends.

© The Author(s) 2024 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

The results of the study on the presence and impact of domestic strategies on improving the RH state showed that they have not been developed in Ukraine today, despite the recommendations of ratified international strategic documents. Moreover, the analyzed domestic strategies for influencing the RH state with sufficient state funding and political support of power structures in 1995–2015 proved their effectiveness in achieving positive trends both in terms of RH indicators and demographic processes.
Conclusions. The conducted research indicates the need to develop a domestic cross-sectoral strategic document at the national level with comprehensive reproductive health protection measures and conditions for its implementation in order to improve the demographic prospects of Ukraine.
Keywords: *strategy, reproductive health, birth rate, demographic situation, morbidity, mortality.*

Мета дослідження: вивчення залежності стану репродуктивного здоров'я населення України від впливу на його основні показники програмних стратегічних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ході виконання дослідження використані бібліосемантичний, аналітичний, статистичний та концептуальний методи. Період дослідження становить 2002–2023 рр.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Народжуваність – це процес народження дітей у сукупності людей, що складають покоління. Для сучасного історичного періоду розвитку України характерний низький рівень народжуваності. Проблема низького рівня народжуваності існувала в Україні протягом усього XX століття, а соціально-економічна криза в країні посилила означені негативні тенденції щодо народжуваності та смертності населення.

За радянських часів пік народжуваності в Україні спостерігався у 1925–1926 рр., коли показник вичерпної плідності становив 5,4 дитини. Після Другої світової війни у 1949 р. він знизився до 2,64 дитини. Упродовж 50–60-х років XX століття відбувалося поступове зниження народжуваності з подальшою стабілізацією. Протягом 1983–1987 рр. відбулося незначне підвищення дітородної активності населення до вичерпної плідності 2–2,1 дитини, зумовленої, як вважають вчені, запровадженням у 1982 р. заходів щодо посилення державної допомоги сім'ям з дітьми. Починаючи з 1987 р., знову спостерігалось зниження народжуваності, яке тривало до 2001 р. [1].

Затяжна соціально-економічна криза в країні негативним чином вплинула на стан здоров'я населення і призвела до таких демографічних явищ, як підвищення рівня захворюваності та смертності, інвалідності, що, своєю чергою, поглиблюють соціально-економічну кризу.

Доведено, що репродуктивне здоров'я (РЗ) визначає забезпечення сприятливих демографічних перспектив країни і є важливою складовою формування її демографічного потенціалу. На сьогодні незадовільний стан РЗ в Україні зумовлений:

- частотою інфекційних хвороб, що передаються статевим шляхом: у 2023 р. захворюваність на сифіліс становила 0,67 на 100 тис. дівчат 15–17 років, гонококову інфекцію – 0,85, хламідіоз – 1,0, трихомоніаз – 8,7, урогенітальний мікоплазмоз – 2,0 [2];
- значною питомою вагою прямих репродуктивних втрат від невиношування вагітності, які щороку становлять 36–40 тис. ненароджених дітей. В Україні у 2023 р. показник несприятливих наслідків вагітності – частота невиношування – становив 3,4 на 100 пологів [2, 3];
- незадовільним станом здоров'я вагітних: майже у кожної 6-ї вагітної відзначали анемію (у 2023 р. – 26,7 на 100 вагітних), яка може спричинити гіпоксію плода, гіпертензивні розлади, плацентарну недостатність, невиношування вагітності; показник захворюваності органів системи кровообігу у вагітних становив 6,2 на 100 вагітностей у 2023 р., гіпертензивних розладів – 8,9 на 100 вагітностей [2];
- високим рівнем абортів як методу регулювання народжуваності, що є одним із головних чинників розладу РЗ. Загальний показник частоти абортів становив у 2023 р. 23,9 на 1000 жінок фертильного віку [2];
- високим рівнем безпліддя, що можна віднести до прямих репродуктивних втрат;
- поширеною онкогінекологічною патологією репродуктивних органів, що є однією з основних причин смертності і призводить до втрати значної кількості жінок репродуктивного віку. Захворюваність на основні види онкопатології репродуктивних органів у 2023 р. становив: раку грудної залози – 57,2 на 100 тис. жінок, раку шийки матки – 13,5, раку тіла матки – 27,0, раку яєчників – 12,4 [2];
- значною часткою ускладнених пологів (2023 р. – 39,6%), захворюваності новонароджених (2023 р. – 269,5 на 1000 новонароджених) та смертністю новонароджених (2023 р. – 2,2%);
- високим рівнем материнської та малюкової смертності: у 2023 р. рівень материнської смертності становив 12,6 на 100 тис. живонароджених, малюкової – 7,5 на 1000 народжених [2].

Незадовільний стан РЗ спільно із негативним впливом на демографічні процеси соціально-економічних чинників, невирішеності екологічних проблем, соціально-психологічного дискомфорту призвели до стійкого зниження народжуваності у країні. Подружні пари значно частіше, ніж раніше, обмежують розмір сім'ї: більшість з них народжують одну дитину або свідомо залишаються бездітними.

Негативні тенденції у динаміці народжуваності швидко посилюються. До основних факторів, що вплинули на погіршення показників народжуваності у країні, належать [4]:

- соціальне становище громадян, втрата історичних українських традицій щодо сім'ї;
- забезпечення реалізації державної політики у сфері охорони РЗ населення не має пріоритетного значення, зокрема у частині удосконалення нормативно-правової бази;
- недостатня соціальна і правова захищеність жінки у сфері праці, відсутність належного контролю за дотриманням правил та норм охорони праці і техніки безпеки стала однією з причин незадовільного стану здоров'я жінок на сьогодні.

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Кількість дітей, що народилися в Україні у 1990–2022 рр.

Інтернет-ресурс «Слово і діло»

Поширена з боку роботодавців, зокрема у сфері приватної підприємницької діяльності, дискримінація жінок витісняє їх у сферу низькооплачуваної зайнятості або змушує їх шукати роботу за кордоном; смертність чоловіків працездатного віку у 3,6 раза перевищує смертність жінок і є загрозливою, як для формування продуктивних сил країни, так і для відтворення нації [4].

Незворотні втрати чоловічого населення у репродуктивному віці позначаються на статевому співвідношенні у суспільстві. Тому в Україні спостерігається явище значної кількості одиноких жінок, неповних сімей та дітей-сиріт.

В Україні РЗ в умовах низького рівня народжуваності, яка за останні 10 років знизилася на 40 % (кількість населення за цей період скоротилася на 2 257 309 осіб) [4], як частина популяційного здоров'я та якісна характеристика відтворення населення набуває медико-соціального значення.

Реалізація РЗ жінки потребує необхідних умов, як на етапі планування народження дитини, так и на етапі впевненості у доступності до якісної медичної допомоги та щодо майбутнього своєї дитини [5]. Україна сьогодні посідає 117-е місце серед 177 країн світу за рівнем добробуту жінок та їхньої інтегрованості у суспільно-політичне та економічне життя країни. Про це свідчать результати рейтингу «Women Peace and Security Index 2023/24» від Georgetown Institute for Women Peace and Security (GIWPS) та The Peace Research Institute Oslo (PRIO). Хоча у попередньому рейтингу «Women Peace and Security Index 2021/22» Україна була на 66-й позиції серед 170 країн.

Серед усіх європейських країн Україна перебуває на останній сходинці через низькі показники безпеки. Так, за даними дослідження, 81% жінок в Україні проживають у межах 50 км від зони активних бойових дій. За цим показником Україна посіла 165-е місце. За показником політичного насильства проти жінок Україна посідає 154-е місце (0,32 події на 100 000 жінок) [6].

Вітчизняними демографами встановлено, що просте відтворення поколінь потребує, щоб показник народжуваності становив 2,13–2,15. У 2021 р. в Україні він становив 1,1, а очікуваний показник у 2023 р. був 0,8 [7]. Здебільшого це пов'язано з війною після широкомасштабного вторгнення російської федерації в Україну та її наслідками.

Необхідно також відзначити, що народжуваність в Україні зменшувалась, починаючи з 2010 р., а воєнні події спричинили поглиблення демографічної кризи. У 2021 р. замість 215 дітей на 100 жінок народжувалося 110, що майже вдвічі менше. А внаслідок війни народжуваність скоротилася до критичного рівня [8].

Якщо порівняти з довоєнним 2021 р., то народжуваність знизилась на 28%. Кількість дітей, що народилися в Україні у 1990–2022 рр., відображена на рисунку [9].

На початку незалежності в Україні щороку народжувалося понад 600 тис. дітей на рік. З 1991 р. почалося щорічне зниження показника народжуваності включно до 2001 р. – на 59,7% [9]. Ураховуючи таку ситуацію, в державі були здійснені, як на сьогодні відомо, дієві кроки щодо підвищення народжуваності.

Науковці та державні діячі підійшли до вирішення проблем демографічної кризи шляхом розроблення заходів впливу на негативні тенденції у РЗ. Україна ратифікувала декілька міжнародних резолюцій, у тому числі резолюцію, прийняту на Міжнародній конференції з питань народонаселення та розвитку,

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN
РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ
№4 (75)/2024
ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

яка відбулася в Каїрі у 1994 р. (МКНР, або Каїрська конференція) [10]. Програма дій Каїрської конференції визначала надання населенню кожної країни можливість самостійно вирішувати, скільки дітей мати і з якими інтервалами, а також отримувати відповідну інформацію та доступ до якісних методів регулювання народжуваності [10].

У розробленій Національній програмі планування сім'ї (1995–2000 рр.) були втілені рекомендовані заходи Програми дій, а саме – сформована на той час система медичної допомоги населенню, що базувалася на принципі єдності здоров'я матері й дитини [11]. Виконуючи програмні завдання, в Україні була спеціально розроблена за світовим стандартом національна система планування сім'ї, результати діяльності якої були спрямовані на формування серед населення безпечної статевої поведінки, зацікавленості у збереженні і поліпшенні особистого здоров'я та основ відповідального батьківства.

Означені підходи стали основою для формування репродуктивної функції підростаючого покоління та його збереження у майбутньому. Унаслідок реалізації цієї програми були створені Український, 25 обласних, два міських, а також 415 районних центрів планування сім'ї (ПС) здебільшого на базі лікарень, які надають акушерсько-гінекологічну допомогу.

Десятирічна діяльність служби ПС в Україні довела свою ефективність саме у подоланні основних причин розладу РЗ: попередження непланованої вагітності, яка, як правило, закінчується штучним її перериванням, та зниження рівня інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). Застосований у програмі міжсекторальний вплив на проблеми РЗ показав себе в успішності реалізації державних програм: «Планування сім'ї» (1995–2000), затвердженої постановою Кабінету міністрів України від 13.09.1995 р. №736, та її наступниці «Репродуктивне здоров'я 2001–2005», унормованої Указом Президента України від 26.03.2001 р. №203/2001 [12].

До прикладу, рівень захворюваності на сифіліс дівчат віком 15–17 років за 1996–2002 рр. знизився на 70% (1996 р. – 332,6 на 100 тис. дівчат-підлітків, 2002 р. – 76,3), дорослих жінок – на 45% (1996 р. – 112,6 на 100 тис. жінок, 2002 р. – 62,3); загальний показник абортів за 1996–2002 рр. знизився більше ніж на 50% (1996 р. – 58,3 на 1000 жінок репродуктивного віку, 2002 р. – 25,8) [13].

За весь період реалізації цих програм і наступної державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року», затвердженої Постановою Кабінету міністрів України від 27.12.2006 р. № 1849 [14], показник абортів знизився на 75,5%, сифілісу у дівчат – на 97%, що свідчить про правильність обраної державної стратегії.

Розуміння зацікавлених сторін того, що лише позитивні зрушення у показниках РЗ не зможуть суттєво вплинути на демографічну кризу в країні, спонукало до пошуку соціально-економічних важелів впливу. Тому за поданням ініціативної міжсекторальної групи Указом Президента України від 24 травня 2000 р. № 717 «Про Основні напрями соціальної політики на період до 2004 року» [15] було визначено поліпшення демографічної ситуації, забезпечення підтримки сімей з дітьми, посилення соціального захисту материнства і дитинства важливими напрямами соціальної політики держави, а розпорядженням Кабінету міністрів України від 01.07.2002 р. № 355-р затверджено «Комплексні заходи заохочування народжуваності на 2002-2007 роки» [16]:

- удосконалення нормативно-правової бази щодо захисту материнства і дитинства;
- розширення мережі служб репродуктивного здоров'я, планування сім'ї, медико-генетичного консультування, медичної допомоги жінкам під час вагітності та пологів;
- першочергове оснащення сучасною лікувально-діагностичною апаратурою родопомічних і дитячих лікувальних закладів;
- впровадження у практику роботи лікувально-профілактичних закладів передового досвіду щодо профілактики передачі вірусу імунітету людини (ВІЛ)-інфекції від матері дитині;
- першочергове фінансування наукових медичних розробок та технологій, спрямованих на вирішення актуальних проблем виходжування недоношених, новонароджених дітей, профілактику інвалідності;
- вдосконалення системи медичної освіти, зокрема підготовки медичних сестер;
- вивчення питання щодо можливості підвищення одноразової допомоги при народженні двох і більше дітей;
- вирішення в установленому порядку питання щодо поступового наближення виплат допомоги з догляду за дитиною до досягнення нею трирічного віку до прожиткового мінімуму;
- створення сприятливих умов для поєднання жінками професійної діяльності з материнством;
- розгляд питання щодо надання пільгових кредитів сім'ям, які мають двох і більше дітей, для придбання і будівництва житла [16].

На виконання програмних завдань службою охорони материнства та дитинства здійснені реорганізаційні заходи на національному рівні з імплементацією їх до регіональних програм, що дало можливість впровадити сучасні перинатальні технології, рекомендовані Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) [17–19]:

- обстеження майбутніх подружніх пар з метою профілактики захворювань у майбутньої дитини [20–22];
- планування сім'ї після пологів та консультування з питань здорового способу життя з метою підвищення інформованості населення щодо народження бажаних у сім'ї дітей і профілактики небажаної вагітності, що впливає на покращання здоров'я бажаної дитини за рахунок кращого та відповідального догляду;
- впровадження «Школи відповідального батьківства» з метою підготовки майбутніх батьків до пологів та народження дитини;
- ведення вагітності на рівні родинної партнерської підтримки та з участю самої вагітної з метою підвищення відповідальності населення за народження дитини і профілактики ускладнень пологів за рахунок психологічної підтримки;
- профілактика вертикальної трансмісії ВІЛ у новонароджених в умовах стрімкого поширення

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

ВІЛ-інфекції в Україні та щорічного збільшення кількості ВІЛ-інфікованих вагітних;
- формування та підтримка грудного вигодовування з метою зменшення запальних та септичних захворювань у матерів і новонароджених;
- створення сімейних та індивідуальних пологових залів, а також забезпечення індивідуального перебування матері спільно зі своїм новонародженим у пологових стаціонарах з метою профілактики численних видів хвороб та психологічного єднання родини з новонародженою дитиною, що покращує його механізми адаптації;
- удосконалення клінічних технологій.

У результаті позитивно вдалося вплинути на ефективність медичної допомоги жінкам та дітям. Після майже 20-річного підвищення показника ускладнених пологів, починаючи з 2002 р. почалося його поступове зниження, і до 2010 р. включно показник ускладнених пологів зменшився на 53,8% (2002 р. – 67,6%, 2010 р. – 31,2%), що безпосередньо позитивно вплинуло на здоров'я новонароджених.

За 2002–2010 рр. захворюваність новонароджених зменшилась майже на 58%. Протягом цього ж періоду в Україні відзначено стабільну тенденцію до покращення показників найчутливішого перинатального періоду розвитку дитини. Зокрема, знизилася частота [23]:
- внутрішньочерепної травми – на 98,5% (2002 р. – 3,8 на 1000 живонароджених, 2010 р. – 0,06),
- дистресу плода – на 74,5% (2002 р. – 104,1, 2010 р. – 26,6),
- недостатності живлення плода – на 30% (2002 р. – 27,2, 2010 р. – 17,4),
- вроджених вад – на 16,5% (2002 р. – 6,7, 2010 р. – 22,3),
- вродженого сифілісу – на 94% (2002 р. – 34 абсолютних випадків, 2010 р. – 2).

Рівень перинатальної ВІЛ-інфекції вдалося знизити на 60% (2002 р. – 10%, 2010 р. – 4,1%) [23].

Поліпшення стану РЗ та умов його реалізації, а також заходи соціально-економічного впливу сприяли покращенню демографічної ситуації у країні. Так, народжуваність в Україні підвищилась за 2001–2012 рр. на 27,7%, кількість народжених дітей збільшилась з 390,7 тис. у 2002 р. до 520,7 тис. у 2012 р. З 2013 р. почалося зниження рівня народжуваності: народилося 503,7 тис. дітей – на 3,3% менше, ніж у попередньому році. Наступного року, коли розпочалася російська агресія, народилося вже на 7,5% менше дітей – 465,9 тис., але це без урахування даних із окупованих територій [9].

У 2015 р., коли закінчився термін дії програмних заходів основоположного документа з охорони РЗ населення «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року», народилося на 11,6% менше дітей, у 2016 р. – на 3,6%, у 2017 р. – на 8,3%, у 2018 р. – на 7,7%, у 2019 р. – на 8,1%, у 2020 р. – на 3,1%, у 2021 р. – на 7,1%, у 2022 р. – на 24,6%. Але через початок повномасштабної війни ця цифра не враховує даних із Криму та тимчасово окупованих територій Донецької, Луганської, Запорізької та Херсонської областей.

До повномасштабної війни в Організації об'єднаних націй (ООН) констатували, що населення України скорочується найшвидше у світі. До 2050 р., як зазначено у звіті, кількість українців може становити до 35 млн. На сьогодні соціологи прогнозують, що населення України може скоротитись до цього рівня вже до 2030 р. [9].

Якщо РЗ є станом фізичного, розумового і соціального благополуччя, до основних характеристик якого належать здатність до зачаття і народження дітей, можливість сексуальних стосунків без загрози захворювань, що передаються статевим шляхом, безпечність вагітності, пологів, виживання і здоров'я дитини, благополуччя матері, можливість планування наступних вагітностей, то послуги з охорони РЗ мають бути пріоритетними у державній політиці.

У світі на сьогодні розроблені документи стратегічного значення щодо охорони материнства та дитинства через поліпшення репродуктивного здоров'я. Вони можуть стати методичним матеріалом для національної стратегії в Україні. За основу необхідно взяти «Глобальну стратегію охорони здоров'я жінок, дітей і підлітків» ВООЗ з метою досягнення державами доволі амбітного порядку денного сталого розвитку до 2030 р. [24], що окрім нових заходів має забезпечити подальший розвиток досягнутого успіху у попередній стратегії – «Здоровье и развитие детей и подростков» от резолюции к действиям 2005–2008 гг.» [25].

Закликом до світової спільноти робити більше і ефективніше для охорони здоров'я жінок стало гасло «Кожна жінка, кожна дитина», що реалізується шляхом активного впровадження інформаційно-роз'яснювальної діяльності, підвищення доступності методів планування сім'ї та охорони РЗ, які сприяли істотному прогресу у досягненні Цілей тисячоліття [26] у галузі розвитку, що стосуються охорони РЗ [27].

Глобальна стратегія 2016–2030 рр. охоплює і підлітків як особливу вікову групу, яка відіграє провідну роль у досягненні окреслених завдань до 2030 р. і визначає три основні мети: виживати, процвітати, змінювати. Глобальна стратегія розрахована на 15 років досягнення Цілей у галузі сталого розвитку, визначаючи вектор для досягнення прискорених позитивних результатів у частині охорони здоров'я жінок, дітей і підлітків. Науковці назвали результат її здійснення тектонічним зсувом в охороні здоров'я жінок, дітей і підлітків до 2030 р.

Реалізація Глобальної стратегії за умови стабільного або зростаючого рівня фінансування до 2030 р. дозволить досягти таких результатів:
- ліквідація запобіжної смерті матерів, новонароджених, дітей і підлітків, а також мертвонародження;
- отримати щонайменше десятикратний дохід на інвестиції у здоров'я та харчування жінок, дітей і підлітків за рахунок підвищення рівня освіти, участі у трудовій діяльності та внеску у життя суспільства;
- отримати щонайменше 100 млрд доларів США у формі «демографічних дивідендів» від інвестицій у зміцнення здоров'я і розвиток дітей і підлітків;
- створити ефект «великого зближення» в охороні здоров'я – всім жінкам, дітям і підліткам надати рівні можливості для виживання і процвітання [24].

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Існують численні сучасні міжнародні документи стратегічного характеру, зокрема:

«Зауваження загального порядку про право на сексуальне та репродуктивне здоров'я» (ст. 12 Міжнародного пакту про економічні, соціальні та культурні права) № E/C.12/GC/22. ООН [28],

«ВООЗ бере на себе широкі обов'язки з розширення прав та можливостей жінок щодо охорони їх здоров'я» [29],

«Інформаційні бюлетені про Цілі в області сталого розвитку: задачі, пов'язані зі здоров'ям. Сексуальне та репродуктивне здоров'я» [30],

«Репродуктивне здоров'я: стратегія щодо прискорення роботи у напрямку досягнення міжнародних цілей та завдань в області розвитку» [31],

«Нова публікація ВООЗ з покращення якості медичної допомоги для матерів та новонароджених» [32],

«Здоров'я та благополуччя жінок в Європі: від високої тривалості життя до загального покращення показників» [33],

«World Health Organization. State of inequality-reproductive, maternal, newborn and child health» [34],

«Стратегія щодо підтримки здоров'я та благополуччя жінок в Європейському регіоні ВООЗ» [35],

«Towards a new Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health. The BMJ» [36],

«World Health Organization. Human Reproduction Programme. Strategies toward ending preventable maternal mortality» [37],

«Європейська програма роботи на 2020–2025 рр. Спільні дії для міцнішого здоров'я» [38],

«Тенденції в області материнської смертності: 1990–2015 рр. Оцінки ВООЗ, Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ), Міжнародного Фонду Народонаселення ООН, Групи Всесвітнього банку та Відділу народонаселення ООН» [39],

«Про що ці дані говорять нам щодо зменшення нерівності в доступі та якості послуг з охорони здоров'я матерів для мігрантів? Огляд наявних доказів у Європейському регіоні ВООЗ. Копенгаген: Європейське регіональне бюро ВООЗ; 2016 р. (Узагальнений звіт про мережу доказів здоров'я №45)» [40],

«План дій з охорони сексуального та репродуктивного здоров'я. Для підтримки виконання Порядку денного в області сталого розвитку на період до 2030 р. в Європі – нікого не залишити без уваги» [41],

«Здоров'я-2020: основи європейської політики та стратегії для XXI століття», «Сексуальне та репродуктивне здоров'я» [42].

Ці документи, наведені вище, можуть допомогти спеціалістам в Україні поєднати медичні зусилля у поліпшенні охорони РЗ з іншими галузями державного устрою: освітньою, соціально-економічною, фінансовою тощо саме для розуміння і подолання перешкод, які ускладнюють охорону здоров'я жінок, дітей і підлітків, з необхідним повним спектром досліджень.

Політика, реалізація та оперативні дослідження можуть сприяти формуванню більш ефективних систем і підвищенню якості послуг, зокрема дослідження детермінант і перешкод, які ускладнюють доступ до послуг, визначають стійкі фактори несправедливості у тому, що стосується охорони здоров'я жінок, дітей і підлітків. Аналогічно необхідними є фактичні дані, на підставі яких можна виробити найбільш ефективні підходи для усунення цих чинників у самих різних контекстах: соціальні, біоетичні, антропологічні і громадські.

Концептуальним завданням Глобальної стратегії ВООЗ є забезпечення до 2030 р. для кожної жінки, кожної дитини і підлітка у будь-якому місці можливості для здійснення права на фізичне і психічне здоров'я, соціальні та економічні перспективи, а також змогу повноцінно брати участь у формуванні благополучного і сталого суспільства.

Основними завданнями Стратегії є:

1. ВИЖИВАТИ: покласти край запобіжній смерті.
- Знизити материнську смертність у глобальному масштабі до <70 випадків на 100 тис. живонароджених.
- Знизити смертність новонароджених принаймні до 12 випадків на 1000 живонароджених у кожній країні.
- Знизити смертність дітей до п'яти років принаймні до 25 випадків на 1000 живонароджених у кожній країні.
- Покласти край епідеміям ВІЛ, туберкульозу, малярії, рідкісних тропічних хвороб та інших інфекційних захворювань.
- Знизити на третину передчасну смертність від неінфекційних захворювань, зміцнювати психічне здоров'я і сприяти благополуччю.

2. ПРОЦВІТАТИ: забезпечити здоров'я і благополуччя.
- Покласти край всім видам неповноцінного харчування і задовольняти потреби у харчуванні дітей, дівчат-підлітків, вагітних і жінок, що годують груддю.
- Забезпечити загальний доступ до медичного обслуговування щодо сексуального і репродуктивного здоров'я (зокрема до послуг планування сім'ї), а також дотримання прав у цій галузі.
- Забезпечити всім дівчаткам і хлопчикам якісний ранній розвиток.
- Істотно знизити смертність і захворюваність, що пов'язані із забрудненням навколишнього середовища.
- Забезпечити загальний доступ до послуг охорони здоров'я, включаючи захист від фінансових ризиків, і доступ до якісних основних послуг, лікарських засобів та вакцин.

3. ЗМІНЮВАТИ: розширювати сприятливе середовище.
- Викорінити крайню бідність.
- Забезпечити отримання всіма дівчатками і хлопчиками повної початкової та середньої освіти.
- Усунути всі шкідливі практики, дискримінацію і насильство щодо жінок і дівчат.
- Забезпечити загальний доступ до безпечної і недорогої питної води, засобів санітарії і гігієни.
- Сприяти науковим дослідженням, розширювати можливості технологій та стимулювати інновації.
- Забезпечити видачу всім посвідчень особи, у тому числі свідоцтв про народження.
- Розвивати глобальне партнерство щодо сталого розвитку.

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

ВИСНОВКИ

Стан репродуктивного здоров'я (РЗ) в Україні має негативні тенденції, що безпосередньо впливає на динаміку народжуваності в умовах демографічної кризи, поглибленої широкомасштабним вторгненням російської федерації. За цим доступність до якісних послуг жінок та дітей значно погіршилась, що спричинює несвоєчасність медичної допомоги і погіршення показників РЗ.

Незадовільний стан РЗ населення в Україні потребує розроблення стратегії впливу прикладним способом на основні його показники з достатнім державним фінансуванням та політичною підтримкою владних структур, ефективність чого було доведено у 1995–2015 рр.

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: zhylka.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

Гойда Ніна Григорівна – д-р мед. наук, проф., кафедра управління охороною здоров'я та публічного адміністрування, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: n_gojda@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-6625-0078

Голубчиков Михайло Васильович – д-р мед. наук, проф., в. о. завідувача, кафедра управління охороною здоров'я, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: golubchikovmv@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-5537-1173

Information about the authors

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, 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

Goida Nina H. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Health Care Management and Public Administration, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; *E-mail: n_gojda@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-6625-0078

Golubchikov Mykhailo V. – MD, PhD, DSc, Professor, Acting Head of the Department of Health Care Management, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: golubchikovmv@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5537-1173

ПОСИЛАННЯ

1. State Statistics Service of Ukraine. Population of Ukraine for 2019 Demographic Yearbook [Internet]. Kyiv: State Statistics Service of Ukraine; 2020. 181 p. Available from: http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2020/zb/10/zb_nas_2019.pdf.

2. Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine. Ministry of Health. Operational data of the statistics sector [Internet]. Kyiv: Ministry of Health; 2023. Available from: https://phc.org.ua/.

3. Zabolotko VM, editor. Monitoring of maternal and child health. Maternity care and information about newborns: analytical and statistical guide. Kyiv; 2022. 87 p.

4. An adult view of the world. The birth rate in Ukraine has decreased by 40% in 10 years [Internet]. Kyiv: Publishing house Adult view of the world LB.ua; 2021. Available from: https://lb.ua/society/2021/03/09/479412_naro dzhuvanist_ukraini_znizilasya.htm.

5. Slabkyi G, Shcherbinska O, Bilak-Lukyanchuk V, Rusyn L. Age-specific fertility rates in the Transcarpathian region of Ukraine and analysis of fertility in women who are not in a registered marriage. Reprod Health Women. 2023;(7):14-9. doi: 10.30841/2708-8731.7.2023.292597.

6. Media sapiens. Ukraine ranked last among European countries in terms of women's well-being [Internet]. 2023. Available from: https://ms.detector.media/trendi/post/33333/2023-10-28-ukraina-posila-ostannie-mistse-sered-krain-ievropy-za-rivnem-dobrobutu-zhinok/.

7. Public news. In 2023, a "catastrophic" drop in the birth rate is expected in Ukraine – Institute of Demography [Internet]. 2022. Available from: https://suspilne.media/346718-u-2023-rotsi-v-ukraini-ocikuetsa-katastroficne-padinna-narodzuvanosti-institut-demografii/.

8. Suspilne News. Do not dream of the impossible: 90% of refugees will not return to Ukraine" – Director of the Institute of Demography Libanova [Internet]. 2023. Available from: https://suspilne.media/381881-ne-varto-mriati-pro-nezdijsnenne-90-bizenciv-ne-povernutsa-v-ukrainu-direktorka-institutu-demografii.

9. Word and deed: online edition. How many children were born in Ukraine every year during the period of independence [Internet]. 2023. Available from: https://www.slovoidilo.ua/2023/08/04/infografika/suspilstvo/skilky-ditej-shhorokunarodzhuvalosya-ukrayini-period-nezalezhnosti.

10. United Nations Organization. United Nations Population Fund. Program of Action Adopted at the International Conference on Population and Development; 1994 September 5-13; Cairo. Cairo: United Nations Population Fund; 1994. 178 p.

11. Cabinet of Ministers of Ukraine. On the National Family Planning Program [Internet]. 1995. Resolution No. 736; 1995 Sep 13. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/736-95-п#Text.

12. President of Ukraine. On the National Program "Reproductive Health 2001-2005" [Internet]. 2001. Decree №203/2001; 2001 Mar 26. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/203/2001#Text.

13. Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. Statistical data 1991-2016 [Internet]. Kyiv: Ministry of Health; 2016. Available from: http://medstat.gov.ua.

14. Cabinet of Ministers of Ukraine. On Approval of the State Program "Reproductive Health of the Nation" for the period up to 2015 [Internet]. 2006. Resolution № 1849; from 2006 Dec 27. Available from: https://zakononline.com.ua/documents/show/283083__505939.

15. President of Ukraine. On the Main Directions of Social Policy for the Period up to 2004 [Internet]. 2000. Decree No. 717/2000; 2000 May 24. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/717/2000#Text.

16. Cabinet of Ministers of Ukraine. On Approval of Comprehensive Measures to Encourage the Birth Rate for 2002-2007 [Internet]. 2002. Order No. 355-r; 2002 Jul 1. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/355-2002-р#Text.

17. World Health Organization. Neglected tropical diseases. Sixty-sixth World Health Assembly, WHA6612 [Internet].

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Geneva: WHO; 2013. 4 p. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHA66.12.
18. World Health Organization. Essential Interventions, Commodities and Guidelines for Reproductive, Maternal, Newborn and Child Health [Internet]. Geneva: WHO; 2011. 28 p. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/essential-interventions-commodities-and-guidelines-for-reproductive-maternal-newborn-and-child-health.
19. World Health Organization. Women's and Children's Health: Evidence of Impact of Human Rights [Internet]. Geneva: WHO; 2013. 140 p. Available from: https://sgs.salzburgglobal.org/fileadmin/user_upload/Documents/2010-2019/2013/507/PreSession_DocumentWomensandChildrensHealth_507.pdf.
20. Verkhovna Rada of Ukraine. Mutual awareness of brides about the state of health [Internet]. 2002. Family Code of Ukraine No. 21-22, Art. 30; 2002 Dec. 12. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2947-14#Text.
21. Cabinet of Ministers of Ukraine. On Approval of the Procedure for Voluntary Medical Examination of Brides [Internet]. 2002. Resolution No. 1740; 2002 Nov 16. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1740-2002-п#Text.
22. Ministry of Health of Ukraine. On Approval of the List of Types of Voluntary Medical Examination of Persons Applying for Marriage Registration [Internet]. 2002. Order No. 480; 2002 Dec 20. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0044-03#Text.
23. Zhilka NN, Slabkyi GO, Shcherbinska OS. The state of reproductive health of women in Ukraine. Reprod Endocrinol. 2021;60(4):111-5.
24. World Health Organization. Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health (2016-2030). Survive. Thrive. Change. [Internet]. Geneva: WHO; 2015. 16 p. Available from: https://iris.who.int/handle/10665/274952.
25. World Health Organization. European Strategy "Health and Development of Children and Adolescents": from Resolution to Action 2005-2008. [Internet]. Geneva: WHO; 2008. 22 p. Available from: https://iris.who.int/handle/10665/277001.
26. United Nations. Millennium Development Goals. San Francisco: United Nations [Internet]. 2015. Available from: https://uk.wikipedia.org/wiki/Цілі_розвитку_тисячоліття.
27. Zhilka N, Shcherbinska O, Netskar I. Situational analysis of the problem of maternal mortality in Ukraine and ways to solve it. Reprod Health Women. 2023;(4):7-12. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285759.
28. United Nations. Committee on Economic, Social and Cultural Rights. General comment on the right to sexual and reproductive health (article 12 of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights) No. E/C.12/GC/22. [Internet]. New York: UN; 2016. Available from: https://www.ohchr.org/ru/documents/general-comments-and-recommendations/ general-comment-no-22-2016-right-sexual-and.
29. World Health Organization. WHO pledges extensive commitments towards women's empowerment and health [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Available from: https://www.who.int/news/item/05-07-2021-who-pledges-extensive-commitments-towards-women-s-empowerment-and-health.
30. World Health Organization. Sexual and reproductive health: a fact sheet on the Sustainable Development Goals (SDGs): health-related targets. Geneva: WHO; 2018. 10 p. Available from: https://iris.who.int/handle/10665/340882.
31. World Health Assembly. Reproductive health: a strategy to accelerate progress towards international development goals and targets [Internet]. Fifty-seventh World Health Assembly. Geneva: WHO; 2004, p.20-1. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA57/A57_R12-ru.pdf.
32. World Health Organization. New publication on improving the quality of maternal and newborn care [Internet]. Geneva: WHO; 2016. Available from: https://who-sandbox.squiz.cloud/ru/health-topics/Life-stages/maternal-and-newborn-health/ne ws/news/2016/11/new-publication-on-improving-the-quality-of-care-for-mothers-and-newborns.
33. World Health Organization. Women's health and well-being in Europe: not just high life expectancy. Geneva: WHO; 2020. 130 p. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/332325/9789289056649-rus.pdf.
34. World Health Organization. State of inequality-reproductive, maternal, newborn and child health [Internet]. Geneva: WHO; 2015. 103 p. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241564908.
35. World Health Organization. Strategy to support women's health and well-being in the WHO European Region [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 24 p. Available from: https://www.who.int/europe/ru/publications/i/item/WHO-EURO-2016-4173-439 32-61910.
36. Temmerman M, Khosla R, Bhutta ZA, Bustreo F. Towards a new Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health. BMJ. 2015;351(1):h4414. doi: 10.1136/bmj.h4414.
37. World Health Organization. Human Reproduction Programme. Strategies toward ending preventable maternal mortality [Internet]. Geneva: WHO; 2015. 4 p. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241508483.
38. World Health Organization. European work program 2020-2025: Together for better health [Internet]. Geneva: WHO; 2021. 64 p. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345924/WHO-EU-RO-2021-1919-4167 0-59496-ukr.pdf.
39. World Health Organization. Trends in Maternal Mortality: 1990-2015. Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and United Nations Population Division [Internet]. Geneva: WHO; 2015. 16 p. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/193994/WHO_RHR_15.23_rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y.
40. Keygnaert I, Ivanova O, Guieu A, Van Parys A-S, Leye E, Roelens K. What is the evidence on the reduction of inequalities in accessibility and quality of maternal health care delivery for migrants? A review of the existing evidence in the WHO European Region [Internet]. Geneva: WHO; 2016. 52 p. Available from: https://who-sandbox.squiz.cloud/_data/assets/pdf_file/0003/317109/H EN-synthesis-report-45.pdf.
41. World Health Organization. Action plan for sexual and reproductive health: towards achieving the 2030 Agenda for Sustainable Development in Europe – leaving no one behind (RC66) [Internet]. Geneva: WHO; 2016. 26 p. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/338130/66wd13e-SexualR eproHealth-160524.pdf?sequence=1.
42. World Health Organization. Health 2020: a European policy framework and strategy for the 21st century [Internet]. Geneva: WHO; 2013. 224 p. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/326386/9789289002790-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2024. – Дата першого рішення 20.05.2024. – Стаття подана до друку 19.06.2024

DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2024.308991
УДК 616.9:578.827.1-074-085

Актуальність проблеми поширення папіломавірусу на сучасному етапі

В. І. Ільченко[1], М. А. Кізюн[2], Л. М. Сизова[1], М. М. Ільченко[1], О. М. Кетова[1]
[1] Полтавський державний медичний університет
[2] КП «2-а МКЛ ПМР», м. Полтава

Вірус папіломи людини (ВПЛ) – один з найпоширеніших збудників, які передаються статевим шляхом. Вірус роками може не проявляти себе, відповідно людина навіть не здогадується, що інфікована. Збудник поширюється, уражує партнера і передається далі по ланцюжку.
Проблема полягає у тому, що ВПЛ здатний спричинювати фонові передракові і ракові захворювання як у жінок, так і у чоловіків. Населення зацікавлене у методах профілактики інфікування ВПЛ з метою збереження власного життя і здоров'я. Але, як виявилось, в Україні існує недостатня санітарно-просвітницька діяльність.
ВПЛ – один з найнебезпечніших ворогів здоров'я людини. Легкість зараження, низький рівень обізнаності, відсутність вакцинації – усе це призводить до онкологічних захворювань статевої системи і, як наслідку, скорочення чисельності нації. Рак шийки матки, піхви, вульви, статевого члена, анального каналу – далеко не повний список онкологічних патологій, які загрожують життю і здоров'ю людини.
І, незважаючи на агресивність, цим хворобам легко можна запобігти. Достатньо лише провести специфічну профілактику, а саме – вакцинуватися проти ВПЛ. Про це не дискутують, санітарно-просвітницька діяльність проводиться на не належному рівні. Українці хочуть знати більше, вони готові щепитися. Важливо лише дати їм таку можливість.
У статті представлено детальне вивчення проблеми обізнаності населення щодо ВПЛ, проаналізовано освітній рівень лікарів і пацієнтів щодо ВПЛ, хвороб, які він спричинює, методи специфічної профілактики задля покращення здоров'я нації, описано види розробок та впроваджень нових методів і підходів до санітарно-просвітницької діяльності та популяризації вакцинації.
Також наведено аналіз даних всесвітньої та всеукраїнської статистики щодо поширеності ВПЛ, онкологічних захворювань, які він спричинює, рівня вакцинації, характеристики вакцин, також аналіз результатів рандомізованих досліджень, даних календарів профілактичних щеплень у країнах Європи.
Ключові слова: *вірус папіломи людини, жіноча та чоловіча онкологія, профілактичне щеплення.*

The relevance of the human papillomavirus problem at the present stage

V. I. Ilchenko, M. A. Kiziun, L. M. Syzova, M. M. Ilchenko, O. M. Ketova

Humam papillomavirus (HPV) is one of the most common sexually transmitted pathogens. The virus may not manifest itself for years, so a person does not even know that he is infected. The pathogen spreads, affects the partner and is transmitted further along the chain.
The problem is that HPV can cause background precancerous and cancerous diseases in both women and men. The population is interested in methods of prevention of HPV infection in order to preserve their own life and health. But, as it turned out, there is insufficient sanitary and educational activity in Ukraine.
HPV is one of the most dangerous enemies of human health. Ease of infection, low level of awareness, lack of vaccination – all this leads to oncological diseases of the reproductive system and, as a result, the reduction of the population of the nation. Cancer of the cervix, vagina, vulva, penis, anal canal is far from a complete list of oncological pathologies that threaten human life and health.
And, despite the aggressiveness, these diseases can be easily prevented. It is enough only to carry out specific prevention, namely, to be vaccinated against HPV. This is not discussed, sanitary and educational activities are carried out at an inadequate level. Ukrainians want to know more, they are ready to get vaccinated. It is only important to give them such an opportunity.
The article presents a detailed study of the problem of public awareness of HPV, analyzes the level of education of doctors and patients regarding HPV, the diseases it causes, methods of specific prevention to improve the health of the nation, describes the types of development and implementation of new methods and approaches to sanitary and educational activities and promotion of vaccination.
Also provided is an analysis of data from worldwide and Ukrainian statistics on the prevalence of HPV, oncological diseases it causes, the level of vaccination, characteristics of vaccines, as well as an analysis of the results of randomized trials, data from preventive vaccination calendars in European countries.
Key words: *human papillomavirus, female and male oncology, preventive vaccination.*

Онкологічні захворювання – проблема номер один у світі у XXI столітті. Зокрема і в Україні. Серед жіночої онкології провідне місце посідає рак шийки матки. За даними інформаційного центру ВПЛ за 2020 р., щорічно в Україні виявляють близько 4756 нових випадків цього захворювання. Але рідко коли можна почути інформацію про збудник – вірус папіломи людини (ВПЛ), який небезпечний не тільки для жінок, а і для чоловіків.

ВПЛ є поширеною інфекцією, що передається статевим шляхом. Рак шийки матки, піхви, анального каналу

© The Author(s) 2024 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

– далеко не повний список онкологічних патологій, які загрожують життю і здоров'ю. За статистикою, понад 90% сексуально активних чоловіків і 80% сексуально активних жінок будуть інфіковані ВПЛ протягом свого життя.

Близько 50% ВПЛ-асоційованих хвороб включають певні типи ВПЛ високого ризику, які можуть спричинити рак. У більшості випадків організм очищується від цих інфекцій самостійно, і вони не призводять до виникнення тяжких захворювань. Однак стійкі інфекції можуть спричинити зміни, що призводять до злоякісних новоутворень [1–7].

ВПЛ (лат. + грецьк.: «papilla» – сосок + «oma» – хворобливий ріст, пухлина) – це група ДНК-вмісних вірусів (тобто вірусів, які містять геном у формі дезоксирибонуклеїнової кислоти) з сімейства Papillomaviridae, що включає 27 видів, 5 родів і більше 170 типів [7–10].

Усі папіломавіруси ділять на три великі групи залежно від рівня онкогенного ризику:

- Неонкогенні папіломавіруси: 1, 2, 4, 7, 10, 28, 41-й типи [7, 8, 10] ;
- Онкогенні папіломавіруси низького онкогенного ризику: 6, 11, 13, 32, 40, 41, 42, 43, 44, 51, 54, 61, 70, 72, 73, 81-й типи [7–10];
- Онкогенні папіломавіруси середнього онкогенного ризику: 30, 35, 45, 52, 53, 56, 58-й типи [7–10];
- Онкогенні папіломавіруси високого онкогенного ризику: 16, 18, 31, 33, 34, 39, 51, 59, 66, 68, 70-й типи [7–10].

Усі зазначені вище типи можуть спричинювати передракові і ракові захворювання як у жінок, так і у чоловіків. Вірус, потрапляючи до організму, вбудовує свою ДНК у клітини слизових оболонок та шкіри людини. Запускаються механізми неконтрольованого поділу клітини, що і призводить до розвитку онкологічного захворювання [8–10].

Існують різні способи передачі вірусу:

- контактно-побутовий – особливо характерний для передачі бородавок та кондилом;
- статевий – причому статевий акт з проникненням не є обов'язковою умовою для передачі вірусу;
- від матері до дитини – при природних пологах і проходженні пологовими шляхами; папіломи утворюватимуться на слизових оболонках ротової порожнини та шкірі малюка [7, 8, 11, 12].

Важливим є те, що ВПЛ не передається з кров'ю, слиною або іншими біологічними рідинами. Він потрапляє в організм разом з клітинами шкіри чи слизової оболонки носія [2, 8–10, 17].

Основні хвороби у жінок та чоловіків і відсоток випадків, які спричинені ВПЛ:

- Рак шийки матки (РШМ): 16-й тип – 50%, 18-й тип – 10% [8–10, 13–17];
- Рак піхви: 16-й і 18 типи – 70 % [8, 9];
- Рак вульви: 16-й і 18-й типи – 40 % [8, 10];
- Орофарингеальний рак у чоловіків: 16-й тип – 90% [7, 18];
- Рак статевого члена у чоловіків: 16-й і 18-й типи [7, 18];
- Внутрішньоепітеліальна неоплазія анального каналу (AIN) 1, 2-го та 3-го ступенів у чоловіків [2, 13];
- Гострокінцеві кондиломи у жінок та чоловіків: 6-й і 11-й типи – 90% [7–9, 18];

Основними особливостями РШМ на сьогодні є:

- омолодження віку захворювання, пов'язане з більш раннім початком статевого життя;
- збільшення частки аденокарцином у структурі РШМ до 20%;
- підвищення захворюваності серед жінок віком понад 55 років [19, 20].

Поширеність ВПЛ у світі

Існують значні відмінності у захворюваності на РШМ та смертності за географічним регіоном. Крім того, вікова поширеність ВПЛ значно варіює у різних популяціях і продемонструвала два піки позитивності ВПЛ у молодших і старших жінок. У всьому світі було проведено багато досліджень епідеміології ВПЛ-інфекції та онкогенних властивостей, зумовлених різними генотипами ВПЛ. Проте є ще багато країн, де його поширеність серед населення ще не визначена [8–10].

У всіх світових регіонах повідомили, що у 65% країн наявна національна програма скринінгу для виявлення РШМ, більшість з яких (40% країн або 62% країн зі скринінговими програмами) мали організовані програми для населення. При цьому трохи більше третини країн повідомили про проведення опортуністичної перевірки своїх програм. Загалом, кількість програм скринінгу щодо РШМ збільшилася у міру зростання доходів: розроблені програми, орієнтовані на населення, були набагато більш поширеними серед країн з високими доходами і доходами вище середнього, ніж серед країн із більш низькими доходами [7, 8, 11, 12].

У країнах Центральної та Східної Європи скринінг в основному опортуністичний, багато тестів проводять поза організованою програмою, а велику частку РШМ діагностують на пізніх стадіях, що підкреслює нагальну потребу розширити масштаби від опортуністичних до організованих популяційних програм скринінгу на ВПЛ [21, 22].

Проблематика вакцинації проти ВПЛ

Звісно, на кожну дію є протидія, і тут прикладом є Сполучені Штати Америки (США). Консервативні групи у США виступали проти концепції обов'язкової вакцинації від ВПЛ для дівчат до підліткового віку, стверджуючи, що обов'язкова вакцинація є порушенням батьківських прав і що вона дасть хибне відчуття імунітету до хвороб, які передаються статевим шляхом, і це призведе до раннього початку статевого життя (тобто можливий так званий ефект Пельцмана) [9, 23–25].

Як Рада з дослідження сім'ї, так і група «У центрі уваги – сім'я» підтримують широку доступність вакцин проти ВПЛ, але виступають проти обов'язкової вакцинації для вступу до державної школи. Батьки також висловлюють здивування з приводу нещодавніх вимог щодо вступу до державної школи, вказуючи на те, що ВПЛ передається через статевий контакт, а не через відвідування школи разом з іншими дітьми.

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Консервативні групи занепокоєні тим, що діти сприйматимуть вакцинацію як захист від інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), і будуть вступати у статеві стосунки раніше, ніж без неї, не використовуючи при цьому засоби контрацепції [26–28].

Однак Американська академія педіатрії не погоджується з аргументом, що вакцинація підвищує сексуальну активність серед підлітків [1, 4]. Крістін Петерсон, директор гінекологічної клініки Університету Вірджинії, на одному з виступів сказала: «Наявність ременів безпеки в автомобілях не призводить до того, що люди їздять менш безпечно. Наявність вакцини в організмі людини не змушує її вдаватися до ризикованої поведінки, до якої вона б не вдавалася в іншому випадку» [23].

На підтвердження цих слів у 2018 р. було проведене дослідження серед студентів коледжів, яке продемонструвало, що вакцинація проти ВПЛ не підвищує сексуальної активності [10, 23, 26, 27].

Приклад позитивної відповіді на обов'язкову вакцинацію

Майже кожна країна Європи має свій графік вакцинації проти ВПЛ. В одній країні вакцинація обов'язкова, в іншій – добровільна. У деяких країнах вакцинують тільки дівчат, у деяких – тільки хлопчиків, а в інших – обидві статі. Цільові групи теж відрізняються (таблиця).

По кожній з цих країн існують цікаві факти з приводу вакцинації. Франція – імунізують тільки незайманих дівчат. Греція – вакцинація обов'язкова для всіх дівчат, які пішли до 7-го класу. Швеція – вакцинація добровільна, але слід зазначити, що у Швеції всі щеплення у рамках національної програми вакцинації дітей є добровільними. Португалія – ця вакцинація є частиною національної програми імунізації. Велика Британія – вакцина проти ВПЛ доступна безкоштовно у NHS (National Health Service) до 25-річчя особи, якщо вона відповідала вимогам і пропустила вакцинацію проти ВПЛ, запропоновану у 8-у класі у школі. Це стосується також чоловіків і трансгендерів віком до 45 років [26, 30].

Але, незважаючи на спроби, у більшості європейських країн усе ж таки роблять вакцинацію добровільною. Це пов'язано, скоріше, з менталітетом, позаяк фінансова сторона у цьому випадку не обговорюється (кожна з цих країн повністю фінансує програму вакцинації державними органами охорони здоров'я, окрім Франції, яка покриває 65% вартості).

Тим часом майже 100% ефективність вакцинації вже доведена на прикладі Австралії. Восени 2018 р. у Сіднеї на Міжнародному конгресі з папіломавірусної інфекції міністр охорони здоров'я Австралії повідомив, що вже до 2020 р. ця країна стане першою у світі, звільненою від РШМ внаслідок масової вакцинації дівчаток, що реалізується з 2007 р.

Завдяки програмі вакцинації серед підлітків та молодих людей на 92% знизилося інфікування найбільш онкогенними типами ВПЛ, на 100% скоротилася захворюваність на аногенітальні бородавки та вдвічі – захворюваність на РШМ. На конгресі також були вперше представлені дані, згідно з якими вакцинація жінок ефективна до 50 років [7, 11, 12, 28].

Трохи цифр для порівняння:

- загальний коефіцієнт захворюваності на РШМ на 100 000 жінок в Австралії становить 7,19 (14,3 – в Україні);
- сукупний ризик захворювання на РШМ у 0–74 роки становить 0,53% (1,38% – в Україні);
- померли від РШМ (2020 р.) 328 осіб (2089 осіб – в Україні).

І це беручи до уваги, що загальна чисельність жіночого населення Австралії на 2020 р. становила 12 940 000 осіб [9, 28, 31].

Скринінг щодо ВПЛ

Доктор Уортнер Ху і його команда з відділу гінекологічної онкології Університету Алабами (Бірмінгем, США) наводять висновки комісії, яка надала рекомендації щодо використання ВПЛ як первинного скринінгового тесту першої лінії. Група включала представників усіх основних організацій США, які використовують цей скринінг щодо РШМ, розглядала питання, пов'язані з безпекою та ефективністю тестування на ВПЛ для первинного визначення та які можна розглянути як альтернативний метод скринінгу, який зараз використовують у США.

«Ми виявили, що у віці 25 років і старше первинне тестування на ВПЛ ефективніше, ніж лише за Папаніколау, і ми рекомендуємо проводити такі тести не раніше ніж кожні три роки. Це важливий прогрес у скринінгу раку шийки матки, після чого він гарантує впев-

Приклади графіків вакцинації у деяких країнах Європи

Країна	Дата проведення вакцинації	Стать	Цільова група	Примітка
Німеччина	26.03.2007 р.	Чоловіки, жінки	9–14 років	Добровільна
Іспанія	2007 р.	Чоловіки, жінки	11–14 років	Обов'язкова
Франція	11.07.2007 р.	Жінки	14–23 роки	Добровільна
Греція	12.02.2007 р.	Жінки	12–26 років	Обов'язкова
Швеція	2012 р.	Чоловіки, жінки	10–11 років	Добровільна
Португалія	2007 р.	Чоловіки, жінки	13 років	Обов'язкова
Велика Британія	2008 р.	Чоловіки, жінки	9–45 років	Добровільна

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

неність у низькому ризику раку разом зі скринінгом за Папаніколау, який також проводять з інтервалом у три роки», – сказав доктор Уортнер Ху [14, 26–28].

Згідно з новим дослідженням The Journal of Molecular Diagnostics, опублікованим у 2021 р., ВПЛ високого ризику можна виявити під час діагностики у зразках слини переважної більшості пацієнтів із раком голови та шиї, спричиненим ВПЛ, що покращує ідентифікацію та моніторинг захворювання.

Дослідження слини було проведено у 491 пацієнта на момент першої діагностики раку шиї та у 10 пацієнтів із рецидивом; 43% були позитивними на ДНК ВПЛ у слині. ВПЛ-16, штам вірусу високого ризику, був виявлений у 92% ВПЛ-позитивних зразків слини. Переважна більшість випадків ВПЛ-асоційованого раку шиї виникла з ротоглотки, особливо з піднебінних мигдаликів і основи язика. Це підтверджує те, що ротоглотка є вогнищем цих ракових захворювань. Сімдесят два відсотки пацієнтів з орофарингеальним раком мали позитивний результат щодо ДНК ВПЛ у слині, а гіперекспресія p16 пухлини спостерігалася у 89,3% [32, 33].

Характеристика вакцин проти ВПЛ

Розроблення вакцини було зосереджено на субодиничних підходах через проблеми з розмноженням вірусів папіломи та онкогенів, що містяться у вірусному геномі [21, 22].

Ліцензовані вакцини проти ВПЛ базуються на вірусоподібних частинках (VLP – virus-like particles), які спонтанно самозбираються з 72 пентамерів основного капсидного білка L [9, 21, 22].

Оскільки вони виробляються з одного білка віріону, то є неінфекційними та неонкогенними. VLP морфологічно подібні до автентичного вірусу та індукують високі титри віріоннейтралізувальних антитіл [10, 21].

Початкове комерційне розроблення вакцин проти ВПЛ було здійснено двома компаніями – GlaxoSmithKline Biologicals (GSK) і Merck & Co. Компанія GSK розробила двовалентну вакцину (Церварикс), що складається з VLP ВПЛ-16 і ВПЛ-18. Компанія Merck розробила квадривалентну вакцину (Гардасил) з VLP-вірусами ВПЛ-16 і ВПЛ-18, а також ВПЛ-6 і ВПЛ-11. Інші відмінності між двома вакцинами полягають у клітинах–виробниках вірусних білків L1 та ад'ювантах.

Для вакцини Церварикс білки виробляються в L1-рекомбінантних клітинах комах, інфікованих бакуловірусом, а для вакцини Гардасил – у дріжджах (Saccharomyces cerevisiae). Церварикс містить запатентований ад'ювант AS04, що складається з гідроксиду алюмінію та 3-деацильованого монофосфорилліпіду А, детоксикованої форми ліпополісахариду та агоніста Toll-подібного рецептора 4, тоді як вакцина Гардасил містить у якості ад'юванту лише солі алюмінію (алюмінію гідроксифосфат сульфат) [10, 21, 24–37].

Пізніше компанія Merck розробила невалентну вакцину Гардасил 9, подібну до Гардасил, але яка містить VLP L1 5 додаткових онкогенних типів ВПЛ 31, 33, 45, 52 і 58 і, отже, має потенціал для забезпечення типоспецифічного захисту від приблизно 90% цервікальних захворювань на рак у всьому світі [10, 22, 38–40].

Результати рандомізованих клінічних досліджень

У першому рандомізованому клінічному дослідженні за участю пацієнток віком понад 25 років брали участь жінки з кількох країн. Дослідження вакцини Гардасил включало 3800 жінок, а дослідження вакцини Церварикс – близько 5700 жінок [21, 22].

Єдиним доліцензійним дослідженням ефективності у чоловіків було дослідження вакцини Гардасил, яке включало 4065 чоловіків віком 16–26 років [18, 39]. Учасники були зареєстровані без урахування початкового статусу ВПЛ, але з 5 або менше сексуальними партнерами протягом життя.

В аналізі ефективність для профілактики аногенітальних бородавок, пов'язаних із типом вакцини, становила 89,3% [10, 25, 39, 40].

Висока ефективність тридозових схем у попередніх ліцензійних випробуваннях вакцини та ретроспективний аналіз випробувань у Коста-Риці, який свідчить про подібну високу ефективність в осіб, рандомізованих для отримання трьох доз, які не завершили серію, і тих, хто завершив, привели до випробування дводозових схем. Дослідження були розроблені для оцінювання не меншої імуногенності двох доз у 9–14-річних дітей порівняно з трьома дозами у жінок того самого віку, що й у вихідних дослідженнях ефективності [18, 22, 25, 39].

Дослідження вакцин Гардасил, Церварикс, Гардасил 9 і Цеколін виявили не меншу ефективність при двох дозах, уведених з інтервалом 6 або 12 міс [15, 20]. Наприклад, у дослідженні Гардасил 9 порівнювали дводозову схему (0 і 6 міс або 0 і 12 міс) у дівчаток і хлопчиків віком 9–14 років із тридозовою схемою (0, 2 і 6 міс) у жінок 16–26 років [22, 25, 39]. Серед приблизно 1500 учасників у ≥97,9% виявлено сероконверсії до всіх 9 типів і відповідність критеріям ефективності.

Однак одноразова доза виробляє більш низькі титри антитіл (приблизно у 5 разів нижчі), ніж 2 або 3 дози, що виключає дані дослідження, засновані на імунологічній неповноцінності. Диференційний ризик поширення ВПЛ під час вакцинації у жінок, які не завершили рекомендовану серію, ймовірно, спотворив результати деяких досліджень. Триває кілька великих клінічних випробувань для ретельного оцінювання однодозової вакцинації [11, 18, 21, 22, 39].

Відповідальність за здоров'я хворого – головний моральний обов'язок лікаря, якому пацієнт довіряє своє здоров'я і благополуччя, натомість очікуючи на професійність, порядність і принциповість [13] .

Бар'єри на різних рівнях спілкування щодо вакцинації

Ураховуючи усе, наведене вище, стає очевидним, що користь від вакцинації переважає можливі ризики. Незважаючи на це, більшість лікарів і досі не знають, як переконати пацієнтів. Це загальносвітова практика, яка проводиться шляхом діалогу.

Поширені бар'єри на рівні батьків і опікунів:

- Думка про те, що вакцинація не потрібна [12]
- Відсутність знань про захворювання, спричинені ВПЛ, та вакцини проти ВПЛ [21]
- Батьки/опікуни з дефіцитом інформації або мають неправдиву інформацію з деяких Інтернет-джерел, традиційних засобів масової інформації та соціальних мереж [11, 28]

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

- Занепокоєння щодо безпеки вакцини, її «новизни», вакцин та щеплень проти ІПСШ [11, 28]
- Помилкове уявлення про те, що підлітки можуть реагувати на вакцинацію компенсацією статевого ризику (тобто статеве розгальмування) [9, 11, 22, 23].

Поширені бар'єри на рівні лікарів:

- Відсутність чітких рекомендацій лікаря щодо щеплення [19]
- Повідомлення про те, що вакцинація є необов'язковою [29]
- Використання підходу до вакцинації, заснованого на оцінці ризику замість рекомендованого універсального підходу [29]
- Стурбованість з приводу опору батьків і дискомфорт при обговоренні тем сексуальної поведінки з батьками та пацієнтами.

Спільні бар'єри на обох рівнях:

- Помилкове уявлення про те, що вакцина не є необхідною, особливо для чоловіків [28]
- Помилкове уявлення про те, що вакцинація не є необхідною до початку статевого життя.

Дії, які клініцисти можуть вжити для покращення рівня вакцинації проти ВПЛ:

- Надайте чітку та стислу рекомендацію щодо планової імунізації всіх пацієнтів, починаючи з віку 9–11 років
- Використовуйте просту зрозумілу мову, щоб донести, що вакцина важлива як для чоловіків, так і для жінок, для будь-якої гендерної ідентичності та сексуальної орієнтації
- Створіть дискусію навколо профілактики раку без зосередження на профілактиці ІПСШ; надайте короткі повідомлення, спрямовані на профілактику раку [7, 12, 23]
- Підкресліть сприятливий профіль безпеки та розвійте страх стосовно того, що вакцинація проти ВПЛ може призвести до раннього початку статевого життя або безладної поведінки [9, 23]
- Заохочуйте батьків та пацієнтів ставити запитання, інтерпретуйте запитання як природну обережність, а не відмову
- Схвалюйте та беріть участь у державних та регіональних комплексних публічних комунікаційних кампаніях і виступайте за точні, засновані на доказах стандарти, висвітлюйте їх у соціальних мережах [23]
- Активно беріть участь у навчанні колег щодо важливості вакцинації проти ВПЛ [38]
- Розгляньте можливість підтримки позицій, що нормалізують ВПЛ-вакцинацію через вимоги вступу до школи, як і інші необхідні вакцини для підлітків [9].

В основі будь-якого рішення лежить проблемна ситуація, яка вимагає свого вирішення. На перших етапах завдання керівника полягає в аналізі проблемної ситуації, вивченні стану справ і цілей, попередньому формулюванні критеріїв рішення. Прийняття та реалізація рішення є етапом, на якому проявляються управлінські компетенції фахівця у поєднанні з теоретичними знаннями та досвідом [30].

ВИСНОВКИ

Вірус папіломи людини (ВПЛ) – один з найпоширеніших збудників і небезпечніший для здоров'я людини, який передається статевим шляхом. Легкість зараження, низький рівень обізнаності, відсутність вакцинації – усе це призводить до онкологічних захворювань статевої системи і, як наслідку, скорочення чисельності нації.

Рак шийки матки, піхви, вульви, статевого члена, анального каналу – далеко не повний список онкологічних патологій, які загрожують життю і здоров'ю людини. Вірус роками може не проявляти себе, і людина навіть не здогадується, що інфікована. Збудник поширюється, уражує партнера і передається далі по ланцюжку. Проблема полягає у тому, що ВПЛ здатний спричинити фонові передракові і ракові захворювання як у жінок, так і у чоловіків.

І, незважаючи на агресивність, цим хворобам легко можна запобігти. Щоб розірвати це хибне коло, достатньо лише провести специфічну профілактику, а саме – вакцинуватися проти ВПЛ. Загалом, ситуація в Україні складна. Мало людей знають про ВПЛ, ще менше знають про вакцину, і зовсім невеликий відсоток власне має можливість щепитися. Поінформованість лікарів і пацієнтів відіграє ключову роль у профілактиці хвороб, спричинених ВПЛ.

Населення зацікавлене у методах профілактики щодо ВПЛ з метою збереження власного життя і здоров'я. Але, як виявилось, в Україні спостерігається недостатня санітарно-просвітницька діяльність з цього питання. Українці хочуть знати більше, вони готові щепитися. Важливо лише дати їм таку можливість.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Ільченко Валентина Іванівна – канд. мед. наук доц., кафедра ендокринології з дитячими інфекційними хворобами, Полтавський державний медичний університет. *E-mail: v.ilchenko@pdmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-1945-0250

Кізюн Маргарита Андріївна – лікар-інтерн, терапевт, КП «2-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради». *E-mail: margarita.kizun@gmail.com*

Сизова Людмила Михайлівна – канд. мед. наук, доц., кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, Полтавський державний медичний університет. *E-mail: l.syzova@pdmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-8335-3295

Ільченко Михайло Миколайович – асистент, кафедра внутрішньої медицини № 3 з фтизіатрією, Полтавський державний медичний університет. *E-mail: m.ilchenko@pdmu.edu.ua*
ORCID: 0009-0000-5692-0728

Кетова Олена Миколаївна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Полтавський державний медичний університет. *E-mail: o.ketova@pdmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-9538-0784

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Information about the authors

Ilchenko Valentyna I. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases, Poltava State Medical University. *E-mail: v.ilchenko@pdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-1945-0250

Kiziun Marharyta A. – Clinical Resident, Therapist, Communal Enterprise "2nd City Clinical Hospital of Poltava City Council". *E-mail: margarita.kizun@gmail.com*

Syzova Liudmyla M. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Poltava State Medical University. *E-mail: l.syzova@pdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-8335-3295

Ilchenko Mykhailo M. – MD, Assistant of Professor, Department of Internal Medicine No. 3 with Phthisiology, Poltava State Medical University. *E-mail: m.ilchenko@pdmu.edu.ua*

ORCID: 0009-0000-5692-0728

Ketova Olena M. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Poltava State Medical University. *E-mail: o.ketova@pdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-9538-0784

ПОСИЛАННЯ

1. Klingelhutz AJ, Foster SA, McDou-gall JK. Telomerase activation by the E6 gene product of human papilloma-virus type 16. Nature. 1996;380:79-82. doi: 10.1038/380079a0.
2. Porter VL, Marra MA. The drivers, mechanisms, and consequences of genome instability in HPV-driven cancers. Cancers (Basel). 2022;14(19):4623. doi: 10.3390/cancers14194623.
3. Shen-Gunther J, Wang Y, Lai Z, Poage GM, Perez L, Huang TH. Deep sequencing of HPV E6/E7 genes reveals loss of genotypic diversity and gain of clonal dominance in high-grade intraepi-thelial lesions of the cervix. BMC Genomics. 2017;18(1):231. doi: 10.1186/s12864-017-3612-y.
4. Nelson CW, Mirabello L. Human papillomavirus genomics: understanding carcinogenicity. Tumour Virus Res. 2023;15:200258. doi: 10.1016/j.tvr.2023.200258.
5. Dziublyk I, Kovalyuk O. Papillomavirus infection: a view of the problem of a virologist. Ukr Chemother J. 2012;25(1-2):98-106.
6. Westrich JA, Warren CJ, Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. Virus Res. 2017;231:21-33. doi: 10.1016/j.vi-rusres.2016.11.023.
7. Blake DR, Middleman AB. Human papillomavirus vaccine update. Pediatr Clin North Am. 2017;64(2):321-9. doi: 10.1016/j.pcl.2016.11.003.
8. Daley EM, Vamos CA, Thompson EL, Zimet GD, Rosberger Z, Merrell L, et al. The feminization of HPV: how science, politics, economics and gender norms shaped U.S. HPV vaccine implementation. Papillomavirus Res. 2017;(3):142-8. doi: 10.1016/j.pvr.2017.04.004.
9. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. Int J Cancer. 2017;141(4):664-70. doi: 10.1002/ijc.30716.
10. Zhdan V, Andrzej FM, Bobirev V, Golovanova I, Pokhylko V, Belikova I. Formation of managerial skills among students of higher medical educational institutions during the period of health care reform. In: Proceedings science-practice conference Current issues of quality control of education in higher medical educational institutions; 22 Mar 2018; Poltava. Poltava; 2018, p. 86-7.
11. Rosen BL, Shepard A, Kahn JA. US health care clinicians' knowledge, attitudes, and practices regarding human papillomavirus vaccination: a qualitative systematic review. Acad Pediatr. 2018;18(2S):53-65. doi: 10.1016/j.acap.2017.10.007.
12. World Health Organization. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 101 p. Available from: https://iris.who.int/handle/10665/331452.
13. Skrypnikov AM, Gerasimenko LO, Isakov RI, Kidon PV. Doctor and patient in the diagnostic process (psychological aspects). Practitioner. 2021;10(1):73-7.
14. Kartashov S, Bazarynska T. Prevention of the progression of ecclesiastical carcinogenesis at the stage of postoperative rehabilitation. Women Reprod Health. 2021;(6):38-42. doi:10.30841/2708-8731.6.2021.244376.
15. Sereda K. Pathology of the ecclesiastical epithelium in women with various forms of infertility. Women Reprod Health. 2023;(4):44-9. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285764.
16. Beniuk V, Honcharenko V, Laskava T, Shcherba O, Lastovetska L, Nikonyuk T, et al. Features of the wave microbiome and functional activity of epithelial cells in cervical intraepithelial neoplasia of the cervix in perimenopausal women. Women Reprod Health. 2023;(4):66-73. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285767.
17. Kondratyuk V, Horban N, Nikitina I, Kondratyuk K. Lesions of the cervix against the background of human papilloma virus infection: aspects of prevention, diagnosis and treatment. Women Reprod Health. 2023;(6):68-75.
18. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. Gynecol Oncol. 2015;136(2):178-82. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.12.022.
19. Manzhura O, Mayevska I. Treatment and rehabilitation of patients with severe ectopic intraepithelial neoplasia. Women Reprod Health. 2023;(8):7-14.
20. Golovanova IA, Vovk OI. The relationship between the development of cervical cancer and the level of preventive oncological examinations. In: Zhdana VM, editor. Organizational, legal and socio-economic principles of functioning of the public health system in Ukraine. Poltava: Techservice LLC; 2021, p. 14-24.
21. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. Lancet. 2014;384(9961):2213-27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60920-X.
22. Zimet GD, Rosberger Z, Fisher WA, Perez S, Stupiansky NW. Beliefs, behaviors and HPV vaccine: correcting the myths and the misinformation. Prev Med. 2013;57(5):414-8. doi: 10.1016/j.ypmed.2013.05.013.
23. Brouwer AF, Delinger RL, Eisenberg MC, Campredon LP, Walline HM, Carey TE, et al. HPV vaccination has not increased sexual activity or accelerated sexual debut in a college-aged cohort of men and women. BMC Public Health. 2019;19(1):821. doi: 10.1186/s12889-019-7134-1.
24. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. N Engl J Med. 2011;364(5):401-11. doi: 10.1056/NEJMoa0909537.
25. Thompson EL, Rosen BL, Vamos CA, Kadono M, Daley EM. Human Papillomavirus Vaccination: What Are the Reasons for Nonvaccination Among U.S. Adolescents? J Adolesc Health. 2017;61(3):288-93. doi: 10.1016/j.jadohealth.2017.05.015.
26. American Academy of Pediatrics (AAP). Dedicated to the health of all children. HPV Vaccine Implementation Guidance [Internet]. USA: AAP; 2020 Available from: https://www.aap.org/enus/Documents/immunization_hpvimplementatio nguidanc.pdf.
27. Cartmell KB, Young-Pierce J, McGue S, Alberg AJ, Luque JS, Zubizarreta M, et al. Barriers, facilitators, and potential strategies for increasing HPV vaccination: A statewide assessment to inform action. Papillomavirus Res. 2018;(5):21-31. doi: 10.1016/j.pvr.2017.11.003.
28. Ekanayake WC, Liu Z, Hartel G, Li Y, Vasani S, Langton-Lockton J, et al. Salivary high-risk human papillomavirus (HPV) DNA as a biomarker for HPV-Driven head and neck cancers. J Mol Diagn. 2021;23(10):1334-42. doi: 10.1016/j.jmoldx.2021.07.005.
29. Ryzhov A, Corbex M, Piñeros M, Barchuk A, Andreasyan D, Djanklich S, et al. Comparison of breast cancer and cervical cancer stage distributions in ten newly independent states of the former Soviet Union: a population-based study. Lancet Oncol. 2021;22(3):361-9. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30674-4.
30. Tanne JH. Texas governor is criticised for decision to vaccinate all girls against HPV. BMJ. 2007;334(7589):332-3. doi: 10.1136/bmj.39122.403044.
31. Markowitz LE, Gee J, Chesson H, Stokley S. Ten years of human papillomavirus vaccination in the United States. Acad Pediatr. 2018;18(2):3-10. doi: 10.1016/j.acap.2017.09.014.
32. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. JAMA. 2016;316(22):2411-21. doi: 10.1001/jama.2016.17615.
33. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human papillomavirus infection and cervical cancer: epidemiology, screening, and vaccination-review of current perspectives. J Oncol. 2019;2019:3257939. doi: 10.1155/2019/3257939.
34. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. Gynecol Oncol. 2015;136(2):189-97. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.11.076.
35. Burd EM. Human Papillomavirus Laboratory Testing: the Changing Paradigm. Clin Microbiol Rev. 2016;29(2):291-319. doi: 10.1128/CMR.00013-15.
36. Bosch FX, Castellsagué X, de Sanjosé S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? Br J Cancer. 2008;98(1):15-21. doi: 10.1038/sj.bjc.6604146.
37. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. Int J Cancer. 2009;124(3):516-20. doi: 10.1002/ijc.24010.
38. Bonanni P, Zanella B, Santomauro F, Lorini C, Bechini A, Boccalini S. Safety and perception: What are the greatest enemies of HPV vaccination programmes? Vaccine. 2018;36(36):5424-29. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.071.
39. Kondratiuk VK, Horban NIe, Koblosh ND. Modern strategies of prophylaxis of chasse of cervix of the uterus. Realities of present time (literature review). Ukr J Perinatol Pediatr. 2021;4(88):60-5. doi 10.15574/PP.2021.88.60.
40. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. Nat Rev Cancer. 2007;7:11-22. doi: 10.1038/nrc2050.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2024. – Дата першого рішення 22.05.2024. – Стаття подана до друку 19.06.2024

DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2024.308992
УДК 618.177-084-08-039.71+614.2

«Перинатальний портрет», параметри репродуктивного здоров'я та фактори ризику порушення жирового обміну у молодих жінок з надмірною масою тіла

Ю. М. Павлушинський, О. М. Макарчук, І. Т. Кишакевич, О. М. Островська
Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України
КНП «Івано-Франківський обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради»

Надмірна маса тіла та ожиріння на сьогодні є одними із найбільш вагомих соціальних та медичних проблем. Доцільно виділити особливу категорію молодих жінок у віці 18–35 років з надмірною масою тіла, тобто віку, здатного забезпечити репродуктивний потенціал майбутнього.
***Мета дослідження*: визначення імовірних чинників метаболічного дисбалансу та основних параметрів порушення репродуктивного здоров'я у молодих жінок з надмірною масою тіла.**
***Матеріали та методи*. Проведено оцінювання параметрів репродуктивного здоров'я та основних предикторів його порушення у двох групах пацієнток – основній групі (890 жінок з ІМТ > 25,0 кг/м^2) та контрольній групі (40 пацієнток з ІМТ 18,5–24,9 кг/м^2).**
Основна група була поділена на дві підгрупи з урахуванням віку формування надмірної маси тіла та ожиріння: I підгрупа – 596 жінок з пубертатним ожирінням (66,9%) та II підгрупа – 294 жінки з надмірною масою тіла постпубертатного періоду (33,1%).
***Результати*. Велика частка ускладнень вагітності (86,9%), гестаційний діабет (25,8%), прееклампсія (34,1%), передчасні пологи та маловаговий плід (20,9%), як і народження дівчинки з великою масою тіла (24,4%), можуть стати модифікованими чинниками формування репродуктивної системи за характеристиками «перинатального портрету» і лягти в основу скринінг-програм. Установлена залежність між раннім уведенням прикорму і відсутністю грудного вигодовування та наявністю ожиріння у дівчинки у майбутньому (OR= 7,25; 95% CI: 2,99–17,59; χ^2=23,53, p<0,0001).**
Слід звернути увагу на порушення репродуктивної функції: аменорею в 1,7 раза частіше відзначали у випадку постпубертатного ожиріння, як і аномальні маткові кровотечі чи метрорагію, безплідність (24,4%), дисгормональні захворювання грудних залоз (34,7%), синдром полікістозних яєчників (59,8%), проліферативні процеси ендо- та міометрія (34,7%), а також формування з віком гіперплазії ендометрія та поліпозу (25,8%).
Установлено високий відсоток стресогенних чинників в обстеженій когорті пацієнток, що могло ініціювати маніфестацію метаболічно-ендокринних порушень у 569 випадках – 63,9% (OR=4,14; 95% CI: 2,07–8,25; χ^2=17,38, p<0,0001).
***Висновки*. Статистично виділено імовірні предиктори порушення жирового обміну у молодих жінок: спадковість з боку матерів таких пацієнток щодо метаболічно-ендокринних порушень, маса тіла при народженні більше 4000 г та штучне вигодовування, ранній вік менархе, пубертатна паратрофія, стресові фактори, інфекційні захворювання у період менархе, гіподинамія та високий рівень інтелектуальної диференціації.**
Репродуктивне здоров'я жінок з надмірною масою тіла та ожирінням характеризується високою частотою розладів менструального циклу, збільшенням проявів змін мікробіому піхви та дизуричної симптоматики, а також інфертильності, гормонозалежних захворювань та порушенням генеративної функції.
Ключові слова: *надмірна маса тіла, ожиріння, спадковість, порушення репродуктивного здоров'я, розлад менструального циклу, передменструальний синдром, безпліддя, психогенні чинники.*

«Perinatal portrait», reproductive health parameters and risk factors for fat metabolism disorders in young overweight women

Yu. M. Pavlushynskyi, O. M. Makarchuk, I. T. Kyshakevych, O. M. Ostrovska

Overweight and obesity are one of the most serious social and medical problems today. It is appropriate to single out a special category of young women aged 18–35 years with excessive body weight, that is, the age which is capable of ensuring the reproductive potential of the future.
The objective: to determine the probable factors of metabolic imbalance and the main parameters of reproductive health disorders in young overweight women.
Materials and methods. Reproductive health parameters and the main predictors of its impairment were evaluated in two groups of patients – the main group (890 women with BMI > 25.0 kg/m^2) and a control group (40 patients with BMI of 18.5–24.9 kg/m^2).
The main group was divided into two subgroups taking into account the age of formation of overweight and obesity: I subgroup – 596 women with pubertal obesity (66.9%) and II subgroup – 294 women with overweight in the postpubertal period (33.1%).

© The Author(s) 2024 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Results. A high rate of pregnancy complications (86.9%), gestational diabetes (25.8%), preeclampsia (34.1%), premature birth and low birth weight fetus (20.9%), as well as the birth of a girl with a large body weight (24.4%), can become modified factors in the formation of the reproductive system according to the characteristics of the "perinatal portrait" and form the basis of screening programs. The relationship between the early introduction of complementary foods and the absence of breastfeeding and the presence of obesity in the girl in the future was established (OR=7.25; 95% CI: 2.99–17.59; χ^2=23.53, p<0.0001).
Attention should be paid to reproductive function disorders: amenorrhea was found 1.7 times more often in the case of postpubertal obesity, as well as abnormal uterine bleeding or metrorrhagia, infertility (24.4%), dyshormonal breast diseases (34.7%), polycystic ovary syndrome (59.8%), proliferative processes of the endometrium and myometrium (34.7%), as well as the formation of endometrial hyperplasia and polyposis with age (25.8%).
A high percentage of stressogenic factors was determined in the examined cohort of patients, which could initiate the manifestation of metabolic and endocrine disorders in 569 cases – 63.9% (OR=4.14; 95% CI: 2.07–8.25; χ^2=17.38, p<0.0001).
Conclusions. Probable predictors of impaired fat metabolism in young women were statistically identified: heredity from the mothers of such patients regarding metabolic and endocrine disorders, body weight at birth more than 4000 g and artificial feeding, early age of menarche, pubertal paratrophy, stress factors, infectious diseases during menarche, hypodynamia and a high level of intellectual differentiation.
The reproductive health of women with overweight and obesity is characterized by a high frequency of menstrual cycle disorders, increased manifestations of changes in the vaginal microbiome and dysuric symptoms, as well as infertility, hormone-dependent diseases, and impaired reproductive function.
Keywords: *overweight, obesity, heredity, reproductive health disorders, menstrual cycle disorder, premenstrual syndrome, infertility, psychogenic factors.*

Незважаючи на високі адаптаційні можливості жіночого організму, в останні роки у літературних оглядах наукові дані щодо участі жирового обміну у формуванні порушень жіночої репродуктивної функції та інфертильності підлягають критичному аналізу [4, 9].

Надмірна маса тіла та ожиріння на сьогодні є одними з найбільш вагомих соціальних та медичних проблем, позаяк частка таких пацієнток за останні десятиріччя зросла практично вдвічі [6, 8]. Слід виділити серед пацієнток з надмірною масою тіла особливу категорію молодих жінок у віці 18–35 років, тобто найбільш активного репродуктивного віку, здатного забезпечити репродуктивний потенціал майбутнього [4, 7].

Різні клінічні форми нейроендокринних порушень є відображенням функціональної нестабільності репродуктивної системи і демонструють зростання частки порушення менструальної функції, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), ановуляції, безпліддя, ускладнень вагітності та пологів, труднощі при використанні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [6, 22].

Отже, виникає необхідність уточнення патогенетичних механізмів репродуктивної дисфункції у жінок, які формують групу так званого преожиріння з індексом маси тіла (ІМТ) ≥25 кг/м^2 і ≤30 кг/м^2, а також пошуку патогенетичних і більш оптимізованих методів відновлення втрачених функцій залежно від особливостей клінічної картини.

Дослідниками встановлено, що жирова тканина як дифузна залоза внутрішньої секреції вивільняє низку біологічно активних молекул, адипокінів та гормонів. Серед них лептин, фактори росту, цитокіни та медіатори запалення, рівень яких відображає загальний енергетичний запас жирової тканини, впливаючи переважно на ліпідний обмін і також на репродуктивну функцію [17].

Наведені трансмітери по-різному взаємодіють з декількома молекулярними шляхами розвитку інсулінорезистентності, запалення, гіпертензії, ризику серцево-судинних захворювань, коагуляції, а також диференціації та дозрівання ооцитів, включаючи затримку зачаття та підвищення частоти викиднів [17]. Крім гормональних розладів і зниженої фертильності, характерних для СПКЯ, при ожирінні адипоцити діють як ендокринний орган [2, 4, 9].

Пов'язане з метаболічними розладами жіноче безпліддя також стає серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я, де ожиріння з його великим системним впливом на репродуктивне здоров'я демонструє багатогранний сценарій: з одного боку, ожиріння безпосередньо впливає на жіночу репродуктивну функцію, особливо у контексті таких клінічних станів, як СПКЯ і розлади менструального циклу (МЦ); з іншого боку, психосоціальні наслідки безпліддя можуть посилити моделі збільшення маси тіла, утворюючи складний замкнутий цикл [30].

У наукових повідомленнях зазначається, що програми зменшення маси тіла шляхом зміни способу життя жінок із ожирінням відновлюють МЦ, стабілізують циклічність та овуляцію і сприяють підвищенню ймовірності зачаття [25].

Однак опубліковані наукові дані суперечливі і не дозволяють однозначно трактувати патогенез порушень МЦ та стероїдогенезу у молодих пацієнток з надмірною масою тіла. Незважаючи на існування безлічі досліджень, механізми та специфіка взаємозв'язку між ожирінням і порушеннями жіночого репродуктивного здоров'я все ще недостатньо вивчені, аргументи авторів є непереконливими і мало відомими, як і дані щодо факторів ризику розвитку надмірної маси тіла у молодих жінок.

Мета дослідження: визначення імовірних чинників метаболічного дисбалансу та основних параметрів порушення репродуктивного здоров'я у молодих жінок з надмірною масою тіла.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ретроспективний етап дослідження охопив аналітичне опрацювання медичної документації 5414 пацієнток молодого віку (18–35 років), які зверталися до гінеколога для профілактичного огляду і/або з приводу скарг на порушення репродуктивної функції у Центр планування сім'ї КНП «Івано-Франківський обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради» протягом 2021–2024 рр.

Ретроспективний етап дослідження передбачав оцінювання параметрів репродуктивного здоров'я та основних предикторів його порушення у двох групах пацієнток – основній групі (890 жінок з ІМТ > 25,0 кг/м^2) та контрольній групі (40 пацієнток з ІМТ 18,5–24,9 кг/м^2).

Основна група була поділена на дві підгрупи з урахуванням віку формування надмірної маси тіла та ожиріння: І підгрупа – 596 жінок, у яких надмірна маса тіла та ожиріння розвинулися у пубертатний період (66,9%, середній вік – 24,6±3,5 року), та ІІ підгрупа – 294 жінки з надмірною масою тіла та ожирінням постпубертатного періоду (33,1%, середній вік – 31,4±3,4 року).

Для виділення основних факторів ризику проведено детальний аналіз імовірних предикторів, серед яких вік, спадковість, «перинатальний портрет», вік розвитку і тривалість ожиріння, шкідливі звички (алкоголь, паління), соматичні захворювання, характер менструальної, секреторної, репродуктивної функцій і статевого життя, гінекологічні захворювання, стан мікробіоти слизової оболонки, контрацептивні стратегії та репродуктивні плани.

Статистичне оброблення матеріалу проводили за допомогою персонального комп'ютера та прикладної програми для роботи із електронними таблицями Microsoft Excel з використанням пакета «STATISTICA for Windows®-6,0». Із метою виявлення чинників ризику та прогнозування ускладнень застосовували методику розрахунку показника відношення шансів (Odds Ratio – OR) та його 95% довірчого інтервалу (95% Confidential Interval – 95% CI).

Дослідження проведено з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біометричних досліджень та повноважень GCH ICH (1996 р.), згідно з біометричними нормами із дотриманням принципів конфіденційності та етики (витяг з протоколу № 138/24 засідання комісії з питань біоетики від 08.02.2024 р. Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті аналітичного опрацювання статистичної документації (5414 епізодів) первинного амбулаторного прийому протягом 2021–2024 рр. визначена досить вагома частка зростання ІМТ вище 25,0 кг/м^2 у молодих осіб жіночої статі – у третині спостережень (1823 – 33,7%), де у 1228 пацієнток (22,7%) ІМТ становив 25,0–29,9 кг/м^2, і у 592 (10,9%) – констатовано ожиріння І–ІІ ступеня (ІМТ>30,0 кг/м^2). Це свідчить про доцільність розширення наукового пошуку структури та причин порушення репродуктивного здоров'я у цій категорії пацієнток (рис. 1).

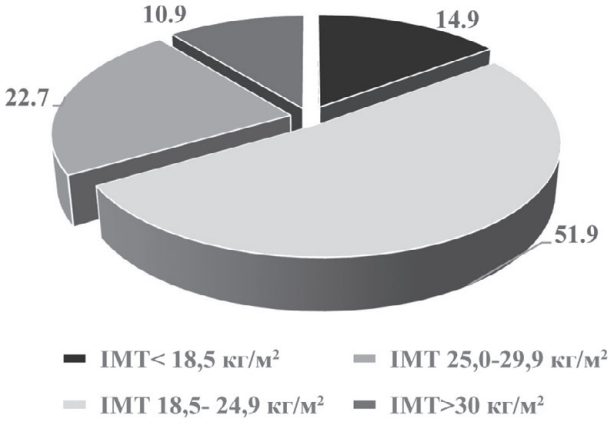


Рис. 1. Параметри індексу маси тіла (n=5414), %

Таблиця 1

Характеристика досліджуваних груп (n=930), абс. число (%)

Параметр	Основна група, n=890		Контрольна група, n=40
	І підгрупа, n=596	ІІ підгрупа, n=294	
Середній вік, роки	24,6±3,5	31,4±3,4	27,4±2,6
Патологічний пубертат	374 (62,8)	114 (38,8)	7 (17,5)
Безпліддя	168 (28,2)*°	59 (20,1)*	-
Невиношування	109 (18,3)*	48 (16,3)*	2 (5,0)
Плацентарна дисфункція	309 (51,8)*	156 (53,1)*	3 (7,5)
Гестаційний діабет	59 (9,9)*°	44 (14,9)*	-
Затримка росту плода	119 (19,9)*°	43 (14,6)*	-
Артеріальна гіпертензія	109 (18,3)*°	59 (26,5)*	1 (2,5)
Часті респіраторні інфекції	115 (19,3)*°	76 (25,9)*	3 (7,5)
Гіпотиреоз	119 (19,9)* °	78 (26,5)*	1 (2,5)
Захворювання ТТ	156 (26,2)*°	98 (33,3)*	5 (12,5)
Інсулінорезистентність та ЦД	79 (13,3)*°	94 (31,9)*	-
Захворювання сечовивідної системи	64 (10,7)*°	47 (15,9)*	2 (5,0)
Порушення мікробіома	184 (30,9)*°	149 (50,7)*	4 (10,0)

Примітки: * – статистично достовірно проти даних групи контролю, p<0,05; ° – статистично достовірно проти даних ІІ підгрупи, p<0,05.

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

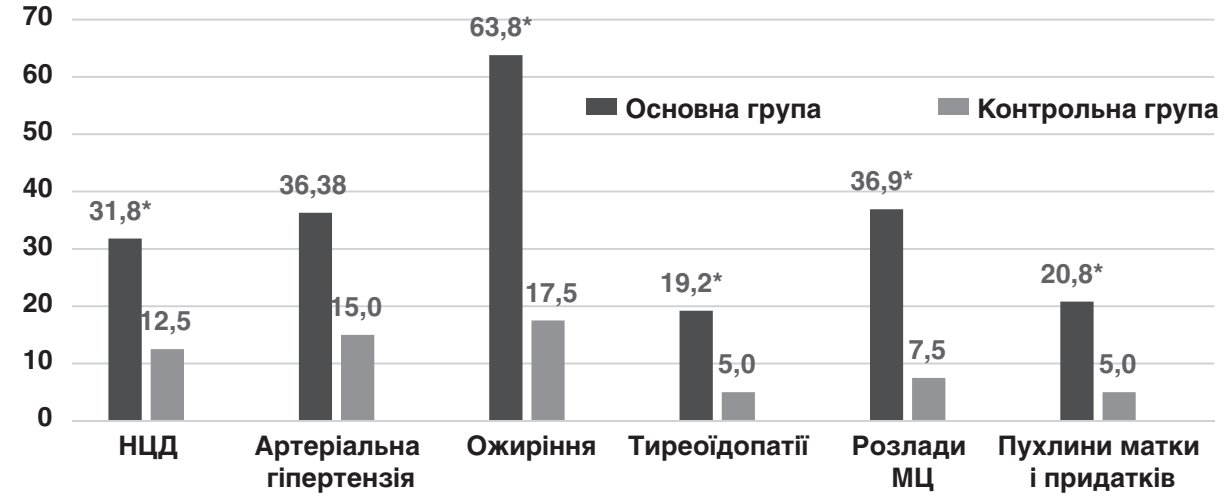


Рис. 2. Частка соматичної та ендокринної патології у близьких родичів пацієнток з обстеженої когорти (n=930),%
Примітка. * – Статистично достовірно проти даних контрольної групи, p<0,05.

Як висновок, отримані дані демонструють збереження стабільно високої тенденції щодо діагностики метаболічних порушень у молодих жінок – до 33,7%.

Характеристика основних параметрів акушерського та гінекологічного анамнезу у пацієнток обстежених груп представлена у табл. 1.

Слід відзначити порушення генеративної функції у цієї категорії жінок, де субфертильність демонструвала кожна четверта пацієнтка, перш за все у групі з пубертатним ожирінням. Вагітність у таких пацієнток супроводжувалася ранніми мимовільними викиднями, недоношуванням та передчасними пологами. Особливо вагому частку відзначили щодо таких гестаційних ускладнень, як плацентарна дисфункція (51,8% та 53,1% відповідно по групах), прееклампсія (39,3% та 45,2% відповідно), затримка росту плода (19,9% проти 14,6%; p<0,05), гестаційний діабет (9,9% проти 14,9% – у II підгрупі; p<0,05), близько четверті становили випадки аномалії пологової діяльності та оперативного розродження без статистичної відмінності по підгрупах.

Особливості соматичного анамнезу дозволили зафіксувати високий індекс коморбідності соматичної патології у період препубертату. Слід відзначити збільшення частки артеріальної гіпертензії (АГ) у II підгрупі (в 1,4 раза; p<0,05) та вегетосудинної дистонії (у 2,4 раза; p<0,05), тиреоїдопатії (гіпотиреоз), захворювань травного тракту (ТТ) та респіраторних захворювань (в 1,3 раза; p<0,05), порушень функції гепатобіліарної системи (в 1,6 раза; p<0,05), дизуричних проявів та дисбіозу слизової оболонки піхви (в 1,6 раза; p<0,05). Фіксували значуще зниження індексу соматичного здоров'я у групі жінок із постпубертатним ожирінням.

У формуванні репродуктивної системи основну роль відіграють генетичні та епігенетичні чинники, оцінювання яких в анамнезі матерів та сестер цієї когорти пацієнток дозволило виявити вагому частку соматичних захворювань, маніфестація симптоматики яких має тісний зв'язок з нейроендокринними порушеннями (рис. 2). На особливу увагу заслуговує інформація щодо схильності до надмірної маси тіла та ожиріння, як і до асоційованих з ними станів: АГ, інсулінорезистентності та ЦД 2-го типу.

У контрольній групі зазначені вище особливості фіксували у рази рідше або вони були відсутні.

Із урахуванням віку формування ожиріння обтяжену спадковість щодо надмірної маси тіла виявили у 392 (68,9%) спостереженнях у I підгрупі та у 177 (31,1%) випадках – у II підгрупі; щодо АГ – у 23,1% та 13,1% та вегетосудинних станів – у 21,2% та 10,6% відповідно.

Це дозволило припустити неспроможність гіпоталамо-гіпофізарної регуляції, яку виявляли у близьких родичів молодих жінок з надмірною масою тіла, та підтвердити наявність гормонозалежних захворювань у спадковому анамнезі як предиктора ризику порушення репродуктивної функції у цієї категорії пацієнток.

Аналізуючи «перинатальний портрет», необхідно відзначити відсутність впливу віку матерів у пацієнток з ожирінням на час зачаття на ризик метаболічних порушень у їхніх доньок, хоча ожиріння рідше спостерігалося у дітей, матері яких на час пологів мали < 20 років. У половині випадків (394) в опрацьованій медичній документації інформації про вагітність і пологи не зафіксовано, що, без сумніву, мало вплив на повноцінність картини «перинатального портрета».

Отримані дані все ж таки дозволили відзначити, що пацієнтки основної групи були першими народженими у сім'ї дітьми (238 із 496 опрацьованих медичних карт – 47,9%), у 431 (86,9%) випадку вагітність та пологи перебігали з ускладненнями – передчасні пологи, прееклампсія, синдром затримки росту плода і, як наслідок, дистрес плода, гіпоксичне ураження ЦНС та гіпоталамо-гіпофізарної системи (рис. 3). Перша половина гестації частіше, ніж у групі контролю, супроводжувалася клінікою раннього токсикозу (17,9%) та удвічі частіше недоношуванням і ретрохоріальними гематомами.

У групі з ожирінням частка дітей з масою тіла більше 4000 г становила 69 із 268 опрацьованих медичних карт (25,7%), а у групі з надмірною масою тіла – 52 із

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

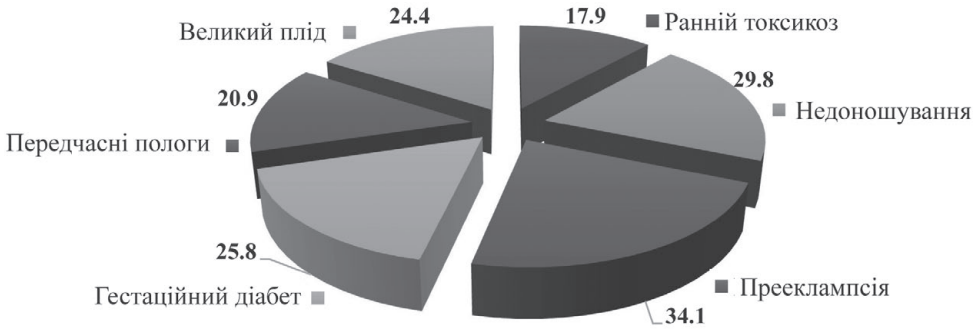


Рис. 3. Особливості «перинатального портрета» молодих жінок з надмірною масою тіла та ожирінням (n=496),%

228 медичних карт (22,8%) проти 2 (5,0%) – у групі контролю. У цілому велика частка ускладнень вагітності (86,9%), гестаційний діабет (128 – 25,8%), прееклампсія (169 – 34,1%), передчасні пологи та маловаговий плід (104 – 20,9%), як і народження дівчинки з великою для гестаційного терміну масою тіла (кожна четверта пацієнтка – 121 (24,4%), можуть стати модифікованими чинниками формування репродуктивної системи і лягти в основу скринінг-програм.

Серед несприятливих факторів періоду новонародженості необхідно підкреслити штучне вигодовування – у 279 (56,3%) випадках, високий рівень захворюваності у віці 5–9 років – у 212 (42,7%). При цьому встановлено залежність між раннім введенням прикорму і відсутності грудного вигодовування та наявністю ожиріння у дівчинки у майбутньому (OR= 7,25; 95% CI: 2,99–17,59; χ^2=23,53, p<0,0001).

Періоди препубертату та пубертату як час функціональної активації статевих залоз, соматичного та статевого розвитку дівчинки характеризувалися зростанням частки дитячих інфекційних захворювань (592 – 55,5%), хронічного тонзиліту (169 – 18,9%), захворювань ЛОР-органів (185 – 20,8%) та ТТ (213 – 23,9%). Несприятливим чинником була тонзилектомія та апендектомія у перший рік менархе (172 – 19,3%). Найімовірніше, що саме зазначені чинники негативно впливають на функціонування гіпоталамо-гіпофізарної системи, ініціюючи у подальшому порушення повноцінного оогенезу та стероїдогенезу у цієї категорії пацієнток.

Отримані дані свідчать, що у молодих пацієнток із надмірною масою тіла та ожирінням спостерігалася велика частка патологічного становлення репродуктивної функції – 558 (62,7%) проти 7 (17,5%) – у контролі (χ^2=30,93; p<0,0001) без статистичної відмінності по підгрупах (табл. 2).

Особливої уваги заслуговує вік менархе у пацієнток з надмірною масою тіла, де домінуючим показником став ранній термін (<11 років) – у 364 (40,9%) випадках, що у 3,3 раза частіше, ніж у групі контролю (6 – 15,0%), хоча пізнє менархе також відзначали у 193 (21,7%) випадках.

Щодо структури порушень МЦ, то для цієї категорії жінок характерна олігоменорея, поєднана із сонографічно встановленою мультифолікулярною трансформацією яєчників, – у 542 (60,9%) випадках, особливо часто діагностують передменструальний синдром (376 – 30,0%) та дисменорею (188 – 21,1%). Слід підкреслити, що аменорею в 1,7 раза частіше відзначали за наявності постпубертатного ожиріння, як і аномальні маткові кровотечі (АМК) чи метрорагію – на тлі опсоменореї (p<0,05).

Необхідно підкреслити переважання таких станів, як безплідність (24,4%), дисгормональні захворювання грудних залоз (34,7%), СПКЯ (59,8%), проліферативні процеси ендо- та міометрія (34,7%), хоча з віком (після 30 років) відзначали тенденцію до зростання частки пацієнток з метрорагіями на тлі олігоменореї, а також формування гіперплазії ендометрія та поліпозу – 25,8% (рис. 4).

Таблиця 2

Структура порушень менструального циклу при ожирінні (n=930), абс. число (%)

Фактор	Основна група, n=890		Контрольна група, n=40
	I підгрупа, n=596	II підгрупа, n=294	
Вік менархе: <11 років >15 років	262 (43,9)*° 121 (20,3)°	102 (34,7)* 82 (27,9)*	6 (15,0) 5 (12,5)
Олігоменорея	381 (63,9)*°	161 (54,8)*	7 (17,5)
Аменорея	66 (11,1)*°	54 (18,4)*	–
Метрорагія та АМК	59 (9,9)°	47 (15,9)*	2 (5,0)
Дисменорея	178 (29,9)*°	66 (22,5)*	4 (10,0)
Передменструальний синдром	237 (39,8)* °	139 (47,3)*	7 (17,5)
Поєднання порушень	59 (9,9)*	34 (11,6)*	-

Примітки: * – статистично достовірно проти даних групи контролю, p<0,05; ° – статистично достовірно проти даних II підгрупи, p<0,05.

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Таблиця 3

Психогенні фактори мікросоціального середовища (n=930), абс. число (%)

Фактор	Основна група, n=890		Контрольна група, n=40
	I підгрупа, n=596	II підгрупа, n=294	
Сімейні конфлікти	38 (6,4)°	61 (29,7)*	2 (5,0)
Смерть близької людини	34 (5,7)°	49 (16,7)*	1 (2,5)
Неповна сім'я	113 (18,9)*	62 (21,1)*	3 (7,5)
Зміна навчального закладу	99 (16,6)* °	28 (9,5)	2 (5,0)
Розумове навантаження (олімпіади, конкурси)	167 (28,0)* °	31 (10,5)	3 (7,5)
Фізична активність (спортивні танці, секції)	79 (23,3)*	32 (10,9)*	29 (72,5)
Робота з гаджетом та комп'ютером >3–4 год	476 (79,9*) °	59 (20,1)*	19 (47,5)
Тимчасово переміщені особи	141 (23,7)* °	91 (30,9)*	5 (12,5)
Припинення паління	97 (16,3)*°	130 (44,2)*	2 (5,0)
Вагітність і пологи	126 (21,1)°	240 (81,6)*	6 (15,0)

Примітки: * – статистично достовірно проти даних групи контролю, p<0,05; ° – статистично достовірно проти даних II підгрупи, p<0,05.

На процес збільшення маси тіла можуть впливати певні особливості способу життя (стресові чинники, харчова поведінка, гіподинамія, залежність від комп'ютера та гаджетів тощо). Дослідження демонструють, що певна частка жінок (II підгрупа з постпубертатним ожирінням) пов'язує виникнення ожиріння з припиненням паління (327 – 36,7%), з вагітністю та пологами і відсутністю відновлення маси тіла в інтергенетичні інтервали (366 – 41,1%). Тоді як пацієнтки I підгрупи частіше інформують про перевагу висококалорійного вуглеводного раціону та прихильність до солодощів і фаст-фуду (347 – 38,9%), а також малорухливий спосіб життя, стресові чинники і тривалу роботу з комп'ютером (535 – 60,1%).

Суттєво дієвий ефект мають психотравмувальні ситуації (конфлікти в сім'ї, втрата рідних, неповна сім'я, розлучення батьків, втрата контакту з друзями, зміна звичних обставин тощо у випадку внутрішньої міграції, яка актуальна сьогодні у зв'язку з військовою агресією росії) (табл. 3).

Психогенні фактори у мікросоціальному середовищі є визначальними та посідають особливе місце у гінекології, перш за все підлітковій, де значну роль у формуванні порушення ліпідного обміну у пубертатний період та у прогресуванні ожиріння відіграють вимушена зміна навчального закладу чи оточення, надмірне фізичне (спортивні секції) та розумове навантаження (репетитори, навчальні олімпіади, конкурси), гіподинамія та малорухливий спосіб життя, тривале перебування за комп'ютером, перевага у раціоні солодощів та фаст-фуду.

Тоді як у постпубертатний період збільшення маси тіла частіше відзначали після пологів, стресових ситуацій (розлучення, смерть близьких), припинення паління, а також у тимчасово переміщених осіб. На даному етапі дослідження встановлено високий відсоток стресогенних чинників в обстеженій когорті пацієнток, що могло стати провокувальним моментом у маніфестації метаболічно-ендокринних порушень (у 569 випадках – 63,9%) (OR=4,14; 95% CI: 2,07–8,25; χ^2=17,38; p<0,0001).

Як демонструє рис. 5, статистичні обрахунки дозволили виділити імовірні предиктори порушення жирового обміну у молодих жінок репродуктивного віку: спадковість з боку матерів таких пацієнток щодо метаболічно-ендокринних порушень (OR= 3,71; 95% CI: 1,62–8,48; χ^2=9,95, p<0,002), маса тіла при народженні більше 4000 г та штучне вигодовування (OR= 7,25; 95% CI: 2,99–17,59; χ^2=23,53, p<0,0001), ранній вік менархе (<11 років) (OR= 3,92; 95% CI: 1,63–9,44;

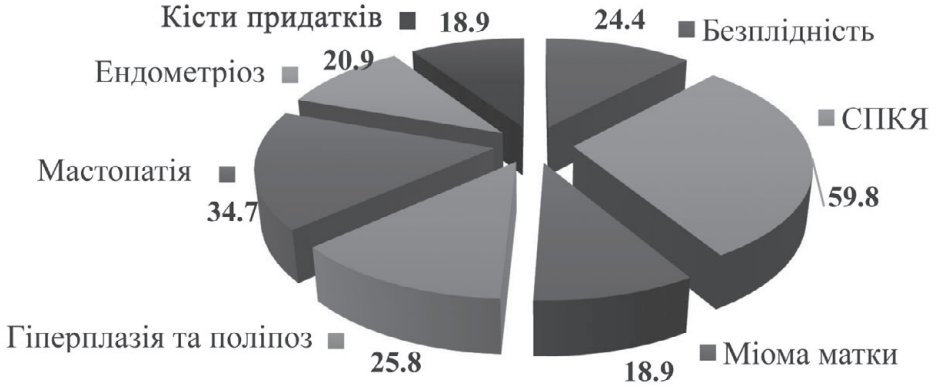


Рис. 4. Особливості порушення репродуктивного здоров'я у жінок з надмірною масою тіла та ожирінням (n=890), %

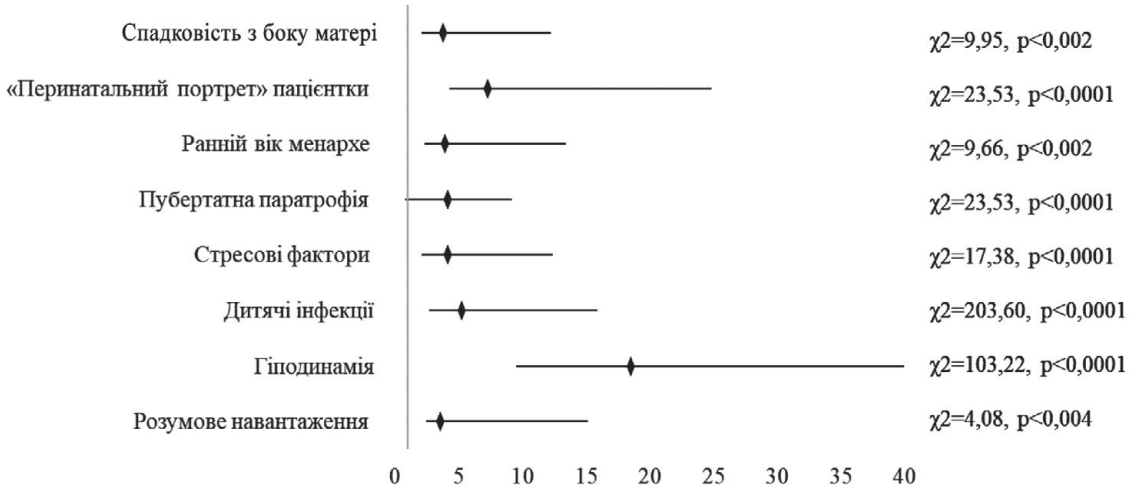


Рис. 5. Форест-діаграма відношення шансів предикторів порушення жирового обміну у молодих жінок репродуктивного віку

χ^2=9,66, p<0,002), пубертатна паратрофія (OR= 4,11; 95% CI: 3,37–5,01; χ^2=23,53, p<0,0001), стресові фактори (OR=4,14; 95% CI: 2,07–8,25; χ^2=17,38, p<0,0001), інфекційні захворювання у період менархе (OR= 5,24; 95% CI: 2,58–10,63; χ^2=203,60, p<0,0001), гіподинамія (OR= 18,50; 95% CI: 8,99–38,09; χ^2=103,22, p<0,0001) та високий рівень інтелектуальної диференціації (OR= 3,53; 95% CI: 1,08–11,57; χ^2=4,08, p<0,004).

Щодо формування груп ризику порушення репродуктивного здоров'я, необхідно також ураховувати такі чинники, як розвиток гіпоменструального синдрому (OR= 7,34; 95% CI: 3,21–16,78; χ^2=28,04, p<0,0001), велика частка гіперпластичних процесів ендо- та міометрія (OR= 4,30; 95% CI: 1,31–14,07; χ^2=5,92, p<0,02), а також такі особливості соматичного анамнезу, як АГ (OR= 9,07; 95% CI: 1,24–66,52; χ^2=5,85, p<0,02), вегетосудинна дистонія (OR= 8,03; 95% CI: 1,10–58,91; χ^2=4,91, p<0,03), гіпотиреоз (OR=11,09; 95% CI: 1,51–81,20; χ^2=7,67, p<0,006) і захворювання ТТ (OR= 7,59; 95% CI: 1,82–31,69; χ^2=9,48, p<0,002) (рис. 6).

Згідно з даними літературних джерел та досліджень Oguoma VM, показники поширеності надмірної маси тіла, ожиріння та центрального ожиріння становили 40,6%, 42,1% і 73,7% відповідно, а у наймолодшій віковій групі (18–29 років) – 38,2%, 27,2% і 49,9% відповідно. У представленому аналізі жінки мали на 54% і у 7 разів вищі шанси щодо ожиріння/центральне ожиріння, ніж чоловіки, вищий рівень освіти та фізична активність асоціювалися з меншими шансами, а паління в анамнезі, підвищений АТ, одруження, старший вік і жіноча стать пов'язані з більшою ймовірністю розвитку ожиріння/центрального ожиріння [19].

У результаті аналітичного опрацювання літературних джерел О. О. Коритко виділив дослідження NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), проведене у 2011–2012 рр., де частка осіб з ожирінням віком від 20 до 39 років становила 31% (ІМТ ≥ 30 кг/м^2). Для порівняння: у 1980 р. (ще до рутинного використання показника ІМТ) лише у 7% жі-

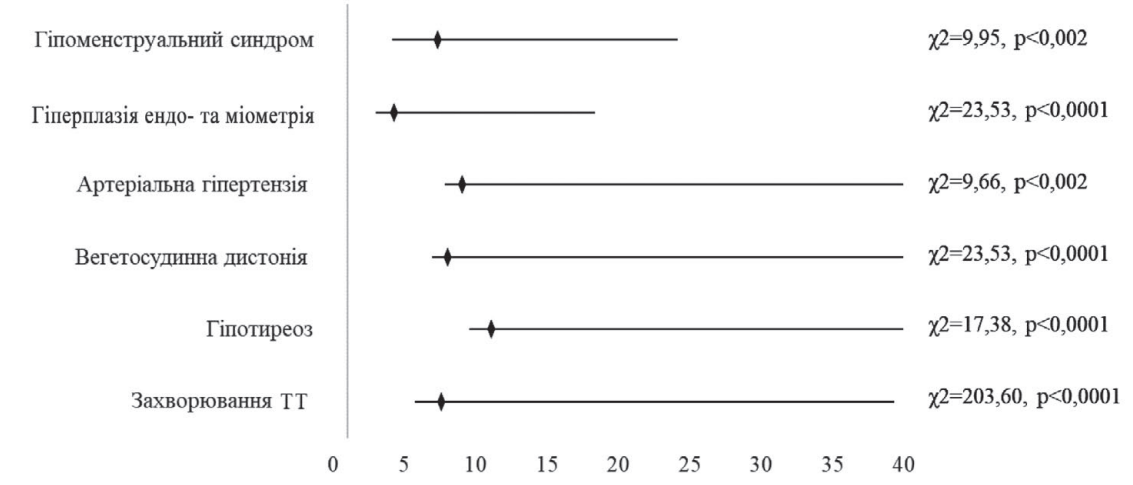


Рис. 6. Форест-діаграма відношення шансів предикторів порушення репродуктивного здоров'я у молодих жінок з надмірною масою тіла

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

нок на першому пренатальному візиті відзначали масу тіла понад 95 кг [6, 13].

Близько 35% глобальної ваги цього захворювання припадає на підлітковий вік, що дозволяє вважати здоров'я у підлітковому віці важливою детермінантою здоров'я у дорослому віці. Як свідчать літературні джерела, потужним предиктором порушення жирового обміну у дорослому віці є спадковість та дитяча паратрофія, зумовлена лабільністю репродуктивної системи та особливою чутливістю до впливу на обмінні процеси несприятливих екзогенних і ендогенних факторів [20].

Період «перших 1000 днів» від зачаття до двох років є ключовим для довгострокового метаболічного ризику. Надмірна маса тіла матері, маса тіла при народженні дитини ≥ 3500 г і сидячий спосіб життя були основними факторами ризику надмірної маси тіла у багатофакторному аналізі [20]. Перинатальні фактори, наприклад, гестаційний вік і маса тіла при народженні, без сумніву, можуть впливати на ризик метаболічних ускладнень. Діти, народжені з низькою для гестаційного терміну масою тіла, частіше мали гіпертензію, підвищений HbA1c і підвищені рівні трансамінази, а також низький рівень ЛПВЩ.

Отже, у цієї групи високого ризику слід розглянути цільовий скринінг і лікування супутніх захворювань, пов'язаних із ожирінням [20, 24].

Окрім маси тіла при народженні, на метаболічні ризики у зрілому віці впливає рання модель постнатального росту та більш пізнє збільшення маси тіла. Більшість дітей, народжених із низькою для гестаційного терміну масою тіла, швидше розвиваються та ростуть протягом перших років життя. Високий ступінь раннього компенсаторного росту може призвести до несприятливих наслідків для здоров'я, підвищуючи ризик надмірної маси тіла та ожиріння [18].

Вагомим чинником є харчова поведінка. Окремі публікації демонструють, що частка пацієнток з нездоровими харчовими звичками коливається від 76,7% до 94,2%, відсутність фізичної активності – від 47,5% до 90,1%, а сидячий спосіб життя – від 34,5% до 88,2%. Тобто нездоровий спосіб життя є досить поширеним серед підлітків, і такі високі показники збільшують ризик надмірної маси тіла або ожиріння [28].

Слід відзначити, що тенденція споживати певні продукти як наркотики зберігається і є частою причиною збільшення маси тіла, а також може спостерігатися у пацієнтів, які товстішають під час стресу, або у жінок із передменструальним синдромом, або у пацієнтів із «зимовою депресією», або у людей, які намагаються кинути палити (нікотин, як і харчові вуглеводи, збільшує секрецію серотоніну у мозку) [29].

Отримані дані свідчать про те, що високий рівень споживання високоенергетичних продуктів, нездорові харчові звички, низька якість сну та збільшення часу перебування перед екраном є значущими факторами ризику ожиріння серед молоді [16].

На жаль, публікації з цієї проблеми належать в основному зарубіжним авторам, у той час як вітчизняні вчені зосередили свою увагу на прегравідарному ожирінні [3, 5, 13]. Низка авторів у свої працях зазначає, що порушення менструальної функції у дівчат-підлітків посідає основне місце (7,6%) серед гінекологічної захворюваності, що свідчить про необхідність удосконалення лікувально-профілактичних заходів щодо порушень репродуктивного та соматичного здоров'я [1].

За даними авторів, майже у половини (53,3%) дівчат з ожирінням констатовано пізнє менархе – після 14 років, що було у 5 разів частіше, ніж у дівчат контрольної групи. Скарги на нерегулярний МЦ і аменорею висували 100% дівчат основної групи, клінічні ознаки гіперандрогенії спостерігалися у 32,9%, що у 5 разів частіше, ніж у дівчат без надмірної маси тіла та з нормальним МЦ [1].

Основою патогенезу порушень репродуктивної функції у жінок даної категорії є різні механізми: порушення секреції гонадотропінів; інсулінорезистентність та гіперінсулінемія, гіперандрогенія; зниження рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони, соматотропного гормону, інсуліноподібного фактора росту; підвищення рівня лептину; нейрорегуляція осі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники (гормон росту); зміни гомеостазу ендометрія тощо [15, 26].

Найбільш частим варіантом порушення репродуктивного здоров'я у жінок з ожирінням є розлади МЦ та ПМС [22, 23]. Одне із перших у літературі досліджень, яке оцінювало зв'язок між ПМС, агресією та ІМТ у підлітків, дозволило встановити, що частота ПМС і рівень агресії були високими в осіб із надмірною масою тіла/ожирінням [10]. Інші літературні повідомлення демонструють, що молоді жінки з ПМДР мали більш високі концентрації лептину та ІМТ у лютеїновій фазі, а депресія опосередковувала зв'язок із неконтрольованим споживанням їжі [3, 11].

Порівняно із нормальним індексом маси тіла надмірна маса тіла була пов'язана зі збільшенням ризику нетримання сечі на третину, тоді як у жінок з ожирінням цей ризик подвоювався [14, 21]. Надмірна маса тіла та ожиріння є сильними провісниками нетримання сечі, тому клінічні рекомендації молодим жінкам з групи ризику не повинні обмежуватися лише метаболічним здоров'ям, а також підкреслювати роль надмірної маси тіла в ослабленні тазового дна та подальшому прогресуванні його неспроможності [14, 21].

Як демонструє літературний пошук, існує чіткий зв'язок між високим ІМТ і репродуктивними ускладненнями, такими, як дисфункція яєчників, порушення МЦ, зниження частоти спонтанних вагітностей й ефективності лікування безпліддя допоміжними методами (стимуляція овуляції, ДРТ), підвищення ризику виникнення ускладнень вагітності, таких, як гестаційний діабет [11], передчасні пологи [27], гестаційна гіпертензія, підвищений ризик вроджених аномалій плода, макросомії, мертвонародження.

У низці досліджень було виявлено, що ризик безпліддя у жінок з ожирінням у 3 рази вищий, ніж у жінок без ожиріння [2, 5, 15], а їхня фертильність, ймовірно, порушена як у природному, так і у підтримуваному циклах [15]. Авторами продемонстровано, що ймовірність настання вагітності знижується на 5% для кожної одиниці ІМТ, що перевищує показник норми, і призводить до підвищеного ризику внутрішньоутроб-

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

ної загибелі плода, мертвонародження та неонатальної смерті [13]. Дисфункція ендометрія при ожирінні у результаті інсулінорезистентності та ліпотоксичності також має вплив на розвиток цього ускладнення [15].

Сучасні настанови наголошують на зниженні маси тіла у жінок з надмірною масою тіла або ожирінням, що є обов'язковим на етапі прегравідарної підготовки як ефективний захід для відновлення циклів овуляції, нормалізації функції яєчників, менструальної функції та, загалом, до поліпшення репродуктивних результатів, включаючи фертильність [2, 5, 12, 13].

ВИСНОВКИ

Отже, узагальнюючи дані анамнезу та клінічну характеристику жінок молодого репродуктивного віку, було виділено фактори предиспозиції розвитку надмірної маси тіла та ожиріння, серед яких: спадковість (ожиріння у матері, СПКЯ у матері, цукровий діабет у матері), дитячі інфекційні захворювання та пубертатне ожиріння, ранній вік менархе (<11 років), наявність стресових ситуацій, а також робота з високим рівнем інтелектуальної диференціації та зі зниженою фізичною активністю.

Особливої уваги вимагають пацієнтки, у яких матері мали метаболічний синдром, ускладнений перебіг вагітності, народження дітей з низькою масою тіла у стані асфіксії або великих плодів, також свій вплив справляло штучне вигодовування. Такі дівчатка і жінки не тільки демонструють обтяжену спадковість, але і частіше піддаються впливу гіподинамії, висококалорійного раціону, що потенціює розвиток метаболічних порушень.

Репродуктивне здоров'я жінок з надмірною масою тіла та ожирінням характеризується високою частотою розладів менструального циклу, вираженою картиною передменструального синдрому, збільшенням проявів змін мікробіому піхви та дизуричної симптоматики, а також інфертильності, гормонозалежних захворювань (СПКЯ, олігоменорея, гіперплазія ендометрія і поліпоз, міома матки та кістозні утворення придатків), і порушенням генеративної функції (ранні мимовільні викидні, завмирання вагітності, передчасні пологи).

Відомості про авторів

Павлушинський Юрій Миколайович – аспірант, кафедра акушерства та гінекології післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (067) 255-83-21. *E-mail: ifperinatal@gmail.com*
ORCID: 0009-0004-2474-2858

Макарчук Оксана Михайлівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (050) 521-01-92. *E-mail: o_makarchuk@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-5423-4377

Кишакевич Ірина Тарасівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (067) 764-30-95. *E-mail: iryna.ky@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-7555-0694

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

Information about the authors

Pavlushynskyi Yurii M. – MD, PhD-Student, Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (067) 255-83-21. *E-mail: ifperinatal@gmail.com*
ORCID: 0009-0004-2474-2858

Makarchuk Oksana M. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (050) 521-01-92. E-*mail: o_makarchuk@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-5423-4377

Kyshakevych Iryna T. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (067) 764-30-95. *E-mail: iryna.ky@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-7555-0694

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

ПОСИЛАННЯ

1. Borshulyak A, Andriyets O, Bodnaryuk O, Andriyets A. Risk factors for menstrual dysfunction in the setting of obesity. Med Today Tomorrow. 2021;90:40-7.
2. Glamazda M. Features of menstrual function in women with morbid obesity. Reproductive health of women. 2021;(9-10):100-04. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252602.
3. Dindar OA. Peculiarities of metabolic and hormonal disorders in women with metabolic syndrome at the pregravid stage. Health Woman. 2017;4(120):57-61. doi: 10.15574/HW.2017.120.57.
4. Kovalyshyn AA. Reproductive health of women who had menstrual disorders during puberty. Health Woman. 2020;150(4):73-9. doi: 10.15574/HW.2020.150.73.
5. Conwisser A, Korytko O. The impact of obesity on reproductive health before and during pregnancy. Int J Endocrinol. 2022;18(8):446-50. doi: 10.22141/2224-0721.18.8.2022.1224.
6. Korytko OO, Pankiv IV. Long-term results of correction of metabolic disorders in polycystic ovary syndrome after treatment with metformin. Int J Endocrinol. 2019;15(8):628-32. doi: 10.22141/2224-0721.15.8.2019.191686.
7. Payenok OS. Influence of overweight and obesity on the development of reproductive disorders in women. Int J Endocrinol. 2021;17(7):575-80. doi: 10.22141/2224-0721.17.7.2021.244974.
8. Tatarchuk TF, Kosey NV, Regeda SI, Tutchenko TM, Glamazda MI. The role

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

of reproductive health disorders in the development of metabolic syndrome in women. J National Acad Med Scie Ukr. 2019;25(1):77-87.
9. Khits A. Obesity and reproductive consequences: the role of adipose tissue as an endocrine organ on the state of women's health [Internet]. Ukr Med Chasopis. 2021:2. Available from: https://umj.com.ua/uk/publikatsia-206853-ozhirinnya-ta-reproduktivni-naslidki-rol-zhirovoyi-tkanini-yak-endokrinnogo-organu-na-stan-zdorov-ya-zhinki.
10. Çağiran D, Yilmaz FÇ, Pirinççioğlu AG. Are premenstrual syndrome and aggression related to body mass index in adolescents? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023;27(22):11031-038. doi: 10.26355/eurrev_202311_34472.
11. Yen IW, Lee CN, Lin MW, Fan KC, Wei JN, Chen KY, et al. Overweight and obesity are associated with clustering of metabolic risk factors in early pregnancy and the risk of GDM. PLoS One. 2019;14(12):e0225978. doi: 10.1371/journal.pone.0225978.
12. Kafaei-Atrian M, Mohebbi-Dehnavi Z, Sayadi L, Asghari-Jafarabadi M, Karimian-Taheri Z, Afshar M. The relation-ship between the duration of menstrual bleeding and obesity-related anthropo-metric indices in students. J Educ Health Promot. 2019;(8):81. doi: 10.4103/jehp.jehp_24_18.
13. Korytko O. Influence of Overweight and Obesity on Reproductive Health and Carrying of a Pregnancy. International Journal of Endokrinology. 2021;79(7):22-6. doi: 10.22141/2224-0721.7.79.2016.86415.
14. Lamerton TJ, Torquati L, Brown WJ. Overweight and obesity as major, modifiable risk factors for urinary incontinence in young to mid-aged women: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2018;19(12):1735-45. doi: 10.1111/obr.12756.
15. Lisovskaya TV, Perepletina TA, Sevost' Yanova OY, Mayasina EN, Salimov DF, Osipenko AA. Clinical and laboratory parameters and morphological characteristics of the endometrium in women with impaired fat metabolism and failed IVF attempts. Gynecol Endocrinol. 2019;35(1):41-4. doi: 10.1080/09513590.2019.1653561.
16. Lee KX, Quek KF, Ramadas A. Dietary and Lifestyle Risk Factors of Obesity Among Young Adults: A Scoping Review of Observational Studies. Curr Nutr Rep. 2023;12(4):733-43. doi: 10.1007/s13668-023-00513-9.
17. Mathew H, Castracane VD, Mantzoros C. Adipose tissue and reproductive health. Metabolism. 2018;86:18-32. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.006.
18. Nordman H, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Birth Size as a Determinant of Cardiometabolic Risk Factors in Children. Horm Res Paediatr. 2020; 93(3):144-53. doi: 10.1159/000509932.
19. Oguoma VM, Coffee NT, Alsharrah S, Abu-Farha M, Al-Refaei FH, Al-Mulla F, et al. Prevalence of overweight and obesity, and associations with socio-demographic factors in Kuwait. BMC Public Health. 2021;21(1):667. doi: 10.1186/s12889-021-10692-1.
20. Pailler M, Thibault, Lamireau T. Screening for the risk of childhood overweight and obesity. Rev Prat. 2022;72(10):1117-21.
21. Pang H, Yin Y, Xue J, Chen X, Pang J, Zhang J, et al. Associations between visceral adipose index and stress urinary incontinence among US adult women: a cross-sectional study. World J Urol. 2023;41(12):3671-8. doi: 10.1007/s00345-023-04667-7.
22. Pakharenko LV, Vorobii VD, Kurtash NYa, Perkhulyn OM. Assessment of quality of life of women with polycystic ovary syndrome in different reproductive age. Zaporozhye Med J. 2019;22(1):100-03.
23. Fedosiuk K, Pakharenko L, Chayka K, Basiuha I, Kurtash O. Abnormal uterine bleeding in women of reproductive age: PALM-COEIN causes. Bangladesh J Med Sci. 2023;22(4):809-14. . doi: 10.3329/bjms.v22i4.67116.
24. Prinz N, Putri RR, Reinehr T, Danielsson P, Weghuber D, Norman M, et al. The association between perinatal factors and cardiometabolic risk factors in children and adolescents with overweight or obesity: A retrospective two-cohort study. PLoS Med. 2023;20(1):e1004165. doi: 10.1371/journal.pmed.1004165.
25. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. Reprod Biol Endocrinol. 2018;16(1):22. doi: 10.1186/s12958-018-0336-z.
26. Shinar S, Berger H, De Souza LR, Ray JG. Difference in Visceral Adipose Tissue in Pregnancy and Postpartum and Related Changes in Maternal Insulin Resistance. J Ultrasound Med. 2019;38(3):667-73. doi: 10.1002/jum.14737.
27. Su XJ, Huang SJ, Li X, Du QL. Prepregnancy Overweight and Obesity Are Associated with an Increased Risk of Preterm Birth in Chinese Women. Obes Facts. 2020;13(2):237-44. doi: 10.1159/000506688.
28. Sultana S, Rahman MM, Sigel B, Hashizume M. Associations of lifestyle risk factors with overweight or obesity among adolescents: a multicountry analysis. Am J Clin Nutr. 2021;113(3):742-50. doi: 10.1093/ajcn/nqaa337.
29. Wurtman RJ, Wurtman JJ. Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. Obes Res. 1995;3(4):477-80. doi: 10.1002/j.1550-8528.
30. Zheng L, Yang L, Guo Z, Yao N, Zhang S, Pu P. Obesity and its impact on female reproductive health: unraveling the connections. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;14:1326546. doi: 10.3389/fendo.2023.1326546.

Стаття надійшла до редакції 01.04.2024. – Дата першого рішення 08.04.2024. – Стаття подана до друку 09.05.2024

DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2024.308993

Fetal weight estimation before delivery: comparison of ultrasound and Dare`s clinical assessment

***A. W.Ahmed*[1], *H. A. Suhail*[2]**
[1]College of medicine, Ninevah university, Mosul, Iraq
[2]College of medicine, Mosul university, Mosul, Iraq

Fetal weight assessment is a standardized component of both prenatal care and labor management. In addition, it is important for managing high-risk pregnancies and monitoring fetal growth. During childbirth it is important to accurately determine the weight of the fetus. Assessment of fetal weight has been included in the standard routine antenatal examination performed in high-risk pregnancies and deliveries for the past ten years.
Scientific publications present data on the accuracy of fetal weight assessment methods based on ultrasound and clinical examinations, known as the Dare's method.
The objective: **to compare the accuracy of fetal weight determination using ultrasound examination and the Dare's fetal weight maneuver in developing countries and peripheral centers.**
***Materials and methods*. A cross-sectional comparative study was conducted at the Mosul obstetric hospital and outpatient clinic from March 2020 to January 2022. The study included 340 pregnant women with a gestational age of 35–42 weeks. All included pregnant women were over 18 years of age and expected to give birth in 7 days. Fetal weight was assessed using ultrasonography examination and the clinical Dare's method. Both results were compared with the actual weight of the infant after birth.**
***Results*. All participants underwent Dare's clinical examination and ultrasound examination, and their predicted fetal weight was compared with actual fetal weight. The mean value and standard deviation of the estimated fetal weight was 3154.22±552.31 g when assessed by the Dare's method and 3238.76±495.28 g – by ultrasound examination, and the actual average birth weight of the infants was 3114.44± 582.59 g (P=0.07).**
***Conclusions*. The results of the study indicate that in conditions of lack of access to ultrasound examination for the purpose of assessing the weight of the fetus in medical institutions, the Dare's method is acceptable.**
Keywords: *fetal weight, ultrasound examination, Dare's method.*

Оцінювання маси плода перед пологами: порівняння УЗД та клінічної оцінки за Dare

А. В. Ахмед, Х. А. Сухейл

Оцінювання маси плода є стандартизованим компонентом як допологового догляду, так і ведення пологів. Крім того, це важливо для ведення вагітності високого ризику та моніторингу росту плода. Під час пологів важливо точно визначити масу плода. Оцінювання маси плода було включено у стандартний звичайний передпологовий огляд, який виконують під час вагітності та пологів високого ризику протягом останніх десяти років.
Наукові публікації представляють дані стосовно точності методів оцінювання маси плода на підставі ультразвукового дослідження та клінічного обстеження, відомого як метод Dare.
Мета дослідження: порівняння точності визначення маси плода за допомогою ультразвукового дослідження та маневру визначення маси плода за Dare у країнах, що розвиваються, та периферійних центрах.
Матеріали та методи. Порівняльне дослідження поперечного перерізу проведене в акушерській лікарні та амбулаторії Мосула з березня 2020 р. по січень 2022 р. До дослідження увійшли 340 вагітних із терміном вагітності 35–42 тиж гестації. Усі включені вагітні були віком від 18 років з очікуванням пологів через 7 днів. Маса плода була оцінена за допомогою ультразвукового дослідження та клінічного методу Dare. Порівнювали обидва результати з фактичною масою тіла немовляти після пологів.
Результати. Усі учасниці пройшли клінічне обстеження за методом Dare та УЗД, і їхню передбачувану масу плода порівнювали з фактичною масою плода. Середнє значення та стандартне відхилення передбачуваної маси плода становили 3154,22±552,31 г при оцінюванні за допомогою метода Dare та 3238,76±495,28 г – при ультразвуковому дослідженні, а фактична середня маса тіла немовлят при народженні становила 3114,44±582,59 г (P=0,07).
Висновки. Результати дослідження свідчать, що в умовах відсутності доступу до ультразвукового обстеження з метою оцінювання маси плода у медичних закладах метод Dare є прийнятним.
Ключові слова: *маса плода, ультразвукове дослідження, метод Dare.*

The estimation of the weight of the fetus is a standardized component of both antenatal care and the management of labor and delivery. In addition, it is essential for the management of high-risk pregnancies and the monitoring of the growth of the fetus. In the management of labor and delivery, it is essential to make an accurate estimation of the weight of the fetus. The estimation of the weight of the fetus has been incorporated into the standard routine antepartum examination that is performed on high-risk pregnancies and deliveries during the course of the past ten years.

The expected fetal weight will have a significant impact on the care of some pregnancy-related conditions,

© The Author(s) 2024 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

such as the management of diabetes throughout pregnancy, vaginal birth after a previous cesarean section, and intrapartum management of breech fetuses. Neonates can experience difficulties during delivery and puerperium if they have either a low or high birth weight [1]. A newborn's birth weight is the single most important factor in deciding whether or not they will survive [2].

Low birth weight and premature birth are two of the most common causes of death among newborns in countries that are still developing [3]. The incidence of cephalo-pelvic disproportion (CPD), shoulder dystocia, brachial plexus injuries, and fractures in macrosomia babies is significantly higher in vaginal deliveries than in other types of delivery. Instances of maternal complications include but are not limited to, rips in the cervical and vaginal structures, postpartum hemorrhage, an increased prevalence of assisted delivery, and cesarean section. Estimating the weight of the fetus is therefore quite important [4].

Making decisions concerning the mode of birth and preparing for potential problems that may develop during labor are both aided by this procedure. A clinical examination and an ultrasound scan are two approaches that can be utilized to determine the size of the fetus inside the uterus. Ten clinical techniques are easy to understand and direct [5]. These approaches include a significant amount of observer variability and are less exact than others. A clinical estimation of the weight of the fetus can be obtained by obstetrical examination [6].

There have been many studies that have utilized Johnson's and Dare's equations to clinically estimate the weight of the fetus. In ultrasound scans, the Hadlock formula is utilized to provide an estimate of the weight of the fetus [7]. The availability of ultrasound scanning might be limited in countries with low incomes. Both the acquisition of a costly machine and the training of personnel are required to accomplish this thing [8].

Comparisons between clinically assessed fetal weights and fetal weights which are determined by ultrasound examination give inconsistent results in many different experiments. It has been suggested that an accurate estimation of fetal weight would be beneficial in the successful management of labor and newborn care during the neonatal period. Additionally, it would help in the avoidance of complications associated with fetal macrosomia in low-birth weight babies, which would ultimately lead to a reduction in perinatal morbidity and mortality [9, 10].

Currently, the two primary approaches to predicting birthweight in the field of obstetrics are as follows: (a) clinical techniques that are based on abdominal palpation of fetal parts and calculations that are based on fundal height; and (b) sonographic measurements of skeletal fetal parts, which are then inserted into regression equations to derive estimated fetal weight [4–11].

Despite the fact that there are researchers who believe that sonographic estimates are preferable than clinical estimates, there are also researchers who have come to the conclusion that when compared concurrently, they provide comparable degrees of accuracy [3, 10–14].

The objective: to compare the result between fetal weight estimated by ultrasound examination and those obtained by Dare`s fetal weight maneuver in order to know if there is clinical dependable maneuver especially in developing countries or in rural area where there is no developed instruments and lack of good health care.

MATERIALS AND METHODS

In this comparative cross-sectional study, the investigation was carried out at Mosul Obstetric Hospital and at outpatient clinic between March 2020 to January 2022. In the end, a total of 340 consecutive patients were enrolled in the study. This decision was made to improve the accuracy of the study's findings.

For this study, the inclusion criteria included pregnant patients who were at least 18 years old, in term gestation (35 to 42 weeks), carrying singleton pregnancies, presenting cephalic orientation, and with the expectation of delivery occurring within seven days of the fetal weight estimation.

The births were further divided into two categories: those that were delivered vaginally and those that were delivered via cesarean section. Those patients who were unable to participate in the trial were those who had disorders such as oligohydramnios, polyhydramnios, fetal congenital abnormalities, ruptured membranes, uterine fibroids, abdominal masses, intrauterine fetal mortality, placenta Previa, antepartum hemorrhage, and eclampsia.

As part of the comprehensive evaluation of patients, extensive medical histories were collected, comprehensive general physical examinations were carried out, and obstetrical evaluations were carried out. The latter comprised parameters such as the fetal position, presentation, and the station of the fetal head. Symphysis-fundal height (SFH) was also included in this category.

To determine the weight of the fetus, both clinical and ultrasonographic techniques were utilized. After taking informed consent the woman is asked to empty her bladder and lie in the supine position. An obstetric examination was done to determine the lie, and presentation.

The measures of the woman's symphysis-fundal height were obtained with a non-elastic measuring tape. The tape was wrapped around the woman's waist at the level of the umbilicus, ensuring that the measurements were accurate from the upper edge of the symphysis pubis to the top of the fundus. Pelvic examinations were used to determine the position of the fetal head, and a scale that ranged from -3 to +3 was utilized to make the determination.

During the process of estimating the weight of the fetus, a formula, namely Dare's, was utilized that included multiplying the symphysis-fundal height by the abdominal girth.

Dare's formula: Fetal weight in (gram) = Fundal height (cm) × Abdominal girth (cm).

Furthermore, Hadlock's formula, which is derived from the measuring biparietal diameter, fetal belly circumference, and femoral length, was applied. By well-trained radiologist using 3.5MHz transducer color Doppler ultrasonography (DC-70 Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co,Ltd).

Table 1-a.

The study's demographic features

Characteristics	Range	Mean	Median	P-value
Maternal age (years)	17–45	29.88±7.67	30.50	0.39
Parity	0–9	4.54±2.93	5.00	0.05
Maternal weight (Kg)	60–122	91.06±17.31	91.50	0.26
Gestational age (weeks)	35–42	39.07±2.07	39.00	0.51

Statistical analysis

The collected data over the course of the investigation, that followed by classification, tabulation, calculation of percentages, and frequency. The chi-square test was used to test the significant differences between the type of birth and gender, for the remaining tests, the mean and standard deviations (SDs) were also extracted such as the t-test for one sample and the t-test for two independent samples to assess the effectiveness of the method of calculating the weight of the fetus or newborn. The effectiveness of the estimating techniques was further evaluated using Duncan's multi-range test and the test of variance. Also, sensitivity, specificity positive predictive valve (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated and P-value which measures the probability of obtaining the observed results, assuming that the null hypothesis is true.

RESULTS AND DISCUSSION

There are demographic features in Table 1-a; all participant`s pregnant ladies' age ranged between 17–45 years old, mean is 29.88±7.67 years. In our study parity ranged between 0 and 9, while gestational ages all more than 35–42 weeks, with the mean value of 39.07±2.07 gestational weeks.

Table 1-b shows the type and frequency of primigravida (29.41%) and multiparous females included in our study (70.59%). A difference between genders (male 38.82 %, female baby 61.18%) was determined.

It was found that the number of pregnancies less than 36-week gestation were about 42 (12.35%) cases, whereas more than 36-week gestation was 298 (87.65%) (Table 2).

Fetal weight <2500 g estimated by ultrasound examination was determined in 22 (6.47%) pregnant women, between 2500–4000 g – in 298 (87.65%) patients, and >4000 g – in 20 (5.88%), that actual mean infant birth weight was 3238.76 g with 495.28 g as presented in table 3. The result of fetal weight less than 2500 g which was calculated by clinical examination by an experienced gynecologist was found 11.18% patients, between 2500–4000 g – in 86.76%, more than 4000 g – in 2.06% on more than 4000 g. And actual mean fetal weight was 3154.22±552.31 g (Table 4).

In the table 5 there are the results of fetal weight examined after birth by well experienced gynecologist and pediatrician in premature room. Actual weight less than 2500 g had 17.65% of newborns, 78.82% of newborns were 2500–4000 g, and 3.53% – more than 4000 g, mean weight was 3114.4±582.59 g.

By mean of fetal weight estimated by clinical examination and the actual fetal weight (3154.22 g and 3114.44 g, respectively) with 0.36, 73.72, 70.11, 67.65, and 75.88 in-

Table 1-b.

Frequency and percentage for type of birth and gender

Type of birth	No.	%	Chi2	P-value
Primigarvida	100	29.41	57.65	0.0001**
Multiparous	240	70.59		
Gender of fetus				
Male	132	38.82	16.99	0.0001**
Female	208	61.18		
Male: female ratio	38.82:61.18			

Note. ** – Refer to high significant differences between groups at (P<0.01), according to the test.

Table 2

Participants gestational age by ultrasound divided in to 2 groups as a preterm (before 36 weeks) and near term participant equal or > 36 weeks (near term and term) as the birth weight affected by gestational age

Pregnancy gestational age	No.	%
< 36 weeks, preterm labor	42	12.35
Equal or > 36 weeks, near term and term pregnancy	298	87.65
Mean gestational age (Mean+SD), weeks	39.07±2.07	

Table 3

Fetal birth weight estimated by ultrasound examination

Fetal weight (gram)	No.	%
<2500	22	6.47
2500–4000	298	87.65
> 4000	20	5.88
Mean fetal weight (Mean+SD), gram	3238.76±495.28	

Table 4

Result of fetal weight which was estimated by clinical examination

Fetal weight estimated by clinical examination (gram)	No.	%
< 2500	38	11.18
2500–4000	295	86.76
> 4000	7	2.06
Mean weight (Mean ±SD)	3154.22±552.31	

Table 5

Infant actual birth weight

Infant actual birth weight (gram)	No.	%
< 2500	60	17.65
2500-4000	268	78.82
> 4000	12	3.53
Mean weight (Mean ±SD)	3114.44±582.59	

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Table 6

Estimated birth weight by actual weight and with clinical examination (gram)

	N	Mean	S D	P-value	Sens.	Spec.	PPV	NPV
Actual weight	340	3114.44	592.59	0.36	73.72	70.11	67.65	75.88
Clinical examination	340	3154.22	532.31	NS				

Note. Refer to no significant differences between groups.

Table 7

Estimated birth weight by actual weight with fetal ultrasound examination (gram)

	N	Mean	S D	P-value	Sens.	Spec.	PPV	NPV
Actual weight	340	3114.44	582.59	0.11	76.16	70.82	67.65	78.76
Fetal ultrasound	340	3238.76	606.28	NS				

Note. Refers to no significant differences between groups.

Table 8

Estimated birth weight by clinical examination with Infant ultrasound birth weight (gram)

	N	Mean	S D	P-value	Sens.	Spec.	PPV	NPV
Fetal ultrasound	340	3238.76	495.28	0.06	76.50	78.18	78.76	75.88
Clinical examination	340	3154.22	552.31					

Note. Refers to no significant differences between groups.

cluding P-value, sensitivity, specificity, PPV and NPV, respectively (Table 6).

While mean estimated fetal weight by ultrasound examination and actual fetal weight are 3238.76 g and 3114.44 g, respectively, with 0.11, 76.16, and 70.82,67,65 and 78.76 including P-value, sensitivity, specificity, PPV and NPV respectively (Table 7).

Mean estimated fetal weight by ultrasound examination and clinical weight estimation as 3238.76 g and 3154.22 g, respectively, and 0.06, 76.50, 78.18, 78.76 and 75.88 representing P-value, sensitivity, specificity, PPV and NPV, respectively (Table 8).

At the end of results, we did a comparison between these three results infant actual weight, clinical examination and ultrasound calculation. It was found that there is no significance difference (P=0.07) between these methods (Table 9).

Table 9

The comparison between three results actual birth weight, fetal weight estimated by ultrasound examination and clinical method (gram)

	No.	Mean ± SD	P-value
Fetal ultrasound	340	3238.76±495.28	0.07*NS
Clinical examination	340	3154.22±552.31	
Actual weight(gram)	340	3114.44±582.59 B	

Note: * – Refer to no significant differences between groups, according Duncan multiple test.

This prospective study was done at out clinic and Mosul obstetric hospital, Mosul, Iraq between March 2020 to January 2022. In order to compare the clinical and ultrasound estimation of fetal weight at term this was done within 7 days of delivery to increase the power of prediction in each method. There are exclusion criteria like twin pregnancy, and pregnancy with hypertension and diabetes mellitus.

Our results are similar to those stated by other studies that involve accurate clinical estimation of all different methods are similar. The studies was done by N. W. Hendrix et al., and S. Raman et al., showed that clinical fetal weight estimation was more accurate than sonographic detection [15, 16].

While W. J. Watson et al. established no difference between all methods as our study [17] in fetal weight between 2500 and 4000 g. So, in this prospective study, the major finding is that both ultrasonography methods and clinical fetal weight estimation are accurate within the normal range of fetal weight. While in case of low fetal weight, it means it is less than 2500 g (intrauterine restricted growth) both will underestimate the weight of the fetus. Clinical examination of fetal weight in this study was done in Mosul and shows that 86.76% of fetuses weigh between 2500–4000g, whereas 11.18 % have weight less than 2500 g and 2.06% have weight more than 4000 g with mean fetal weight 3154.22±552.31 g.

F. O. Dare et al. in 1990 suggested a very simple formula for fetal weight clinical estimation, that concerned symphysis-fundal height multiplied by abdominal girth [18]. This method was involved in 498 full-term pregnant ladies and showed that there is a good association between fetal weight clinical and actually estimated weight (r=0.742). Also in our study, weight was estimated clinically by Dare`s method, which was good and correlated with an actual birth weight, with a P value of 0.36 and SD of (592.59 and 532.31) for actual birth weight and clinical estimation respectively.

The majority of neonates in the study had an actual birth weight within the range of 2500–4000 g (78.8%), followed by <2500 g (17.6%) and >4000 g (3.5%). The average actual birth weight in the study sample was found to be 3114.4±582.59 g. The association between fundal height and actual birth weight was statistically significant, consistent with findings from a study by R. Malik et al. [19].

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Which also compared actual birth weight using clinical and ultrasonographical estimation methods. The study revealed that both clinical and ultrasonography methods strongly correlated with actual birth weight, particularly in the birth weight range of 2500–4000 g (Fig. 1). The sensitivity of both methods was higher for this range compared to <2500 g and >4000 g. The mean absolute percentage error of the clinical method (7.2±7.7) was smaller than that of the sonographic method (16.2±11.1).

E. O. Ugwu et al. reported a strong positive correlation between actual birth weight and both clinically and ultrasonographically estimated birth weights (r=0.71 and r=0.69, respectively). Similar results were observed by C. Njoku et al. in 2014, where correlation coefficients for the clinical and ultrasonic methods were +0.740 and +0.847, respectively. Both methods positively correlated with the actual birth weight in their study [20, 21].

In the birth weight range of 2,500–4,000 g, the clinical method consistently overestimated birth weight. In the high-birth weight group (≥4,000 g), the clinical method tended to overestimate, while the ultrasonic method tended to underestimate. The current study observed that for birth weights <2500 g and 2500–4000 g Dare's method and ultrasonography tended to overestimate, whereas for >4000 g Dare's method tended to underestimate.

The accuracy of fetal weight estimation is crucial for obstetric decision-making, especially concerning the mode of delivery and the timing of labor induction. The present study emphasizes the importance of accurate birth weight estimation, as deviations of 500 g could significantly impact shared decision-making between the obstetrician and expectant mother. This consideration becomes particularly relevant when adhering to cut-off levels outlined in international guidelines [22, 23].

Obstetric ultrasound examinations become more challenging with higher maternal body mass index, primarily due to reduced visibility. However, the literature presents conflicting views on how this impacts fetal weight estimation [24–26]. Additionally, our study did not identify a significant difference in fetal weight estimation between clinical palpation with Dare`s maneuvers and ultrasound examination in women with normal weight pregnancies.

It's noteworthy that our study focused on women who delivered within an average of 7 days after fetal weight estimation. Some research and systematic reviews suggest that the most accurate estimates typically occur between four and seven days before delivery [27]. In a recent study by K. H. Nicolaides et al. the objective was to formulate fetal and neonatal population weight charts [27].

The rationale behind this approach was the belief that reference ranges of estimated fetal weight are more reflective of the entire population. The traditional method of creating birth-weight charts was considered misleading, as a significant number of preterm births are associated with pathological pregnancies. The study emphasized that seeking a single international standard for all countries is not appropriate [28]. It is ought to recommend health workers to be well trained and properly taught to do Dare`s maneuver, especially in the peripheral center to decrease obstructed labor and better fetal outcome.

Fig. 1. a: Biparietal diameter estimation of 38 weeks gestation of fetus; b: Femoral length estimation for the same fetus; c: Abdominal circumflex of the same fetus

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN
РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ
№4 (75)/2024
ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

CONCLUSIONS

Our observational blinded study on normal-weight pregnant women shows no statistical differences between Dare`s maneuvers and ultrasound assessment of fetal weight. It is a useful maneuver and useful for estimation of fetal weight to be dependent on poor countries and peripheral centers that have poor availability of ultrasound devices.

We considered the overestimation of fetal weight by Dare`s method as a positive predictive factor because once there is the susceptibility of >4000 g fetal weight by health workers this makes easy pregnant women referral and thus will decrease difficult and obstructed labor and once there is fetal weight less than 2500g, we need ultrasound assessment to detect fetal well-being and to better check fetal biophysical profile.

Information about the authors

Ahmed Abeer W. – MBChB, CABMS, Assistant of Professor, Department of Surgery–Radiology, Ninevah University, Mosul, Iraq; tel.: (00964) 7703003878. E-*mail: abeerwali82@gmail.com, abeer.ahmed@uoninevah.edu.iq*
ORCID: 0000-0002-9387-6807

Hiba Ahmed Suhail – M.B.ch.B, Iraqi Board of Gynecology and Obstetrics (F.I.B.O.G), Lecturer of Department of Gynecology and Obstetrics, College of Medicine, University of Mosul, Iraq; tel.: (00964)7740895401. *E-mail: hiba.suhail@uomosul.edu.iq*
ORCID: 0000-0003-1866-1248

Відомості про авторів

Ахмед Абір В. – MBChB, CABMS, асистент, кафедра хірургії–радіології, Ніневський університет, м. Мосул, Ірак; тел.: (00964)7703003878. *E-mail: abeerwali82@gmail.com, abeer.ahmed@uoninevah.edu.iq*
ORCID: 0000-0002-9387-6807

Хіба Ахмед Сухейл – M.B.ch.B, Іракська рада гінекології та акушерства (FI.B.O.G), лектор, кафедра гінекології та акушерства, Медичний коледж, Університет Мосула, Ірак; тел.: (00964)7740895401. *E-mail: hiba.suhail@uomosul.edu.iq*
ORCID: 0000-0003-1866-1248

REFERENCES

1. Milner J, Arezina J. The accuracy of ultrasound estimation of fetal weight in comparison to birth weight: A systematic review. Ultrasound. 2018;26(1):32-41. doi: 10.1177/1742271X17732807.
2. Rambabu T, Suneetha K. Prevalence of work related musculoskeletal disorders among physicians, surgeons and dentists: a comparative study. Ann Med Health Sci Res. 2014;4(4):578-82. doi: 10.4103/2141-9248.139327.
3. Aggarwal N, Sharma GL. Fetal ultrasound parameters: Reference values for a local perspective. Indian J Radiol Imaging. 2020;30(2):149-55. doi: 10.4103/ijri.IJRI_287_19.
4. Płotka SS, Grzeszczyk MK, Szenejko PI, Żebrowska K, Szymecka-Samaha NA, Łęgowik T, et al. Deep learning for estimation of fetal weight throughout the pregnancy from fetal abdominal ultrasound. Am J Obstet Gynecol MFM. 2023;5(12):101182. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.101182.
5. Meinen RD, Bauer AS, Devous K, Cowan E. Point-of-care ultrasound use in umbilical line placement: a review. J Perinatol. 2020;40(4):560-6. doi: 10.1038/s41372-019-0558-8.
6. Kousalya S. Fetomaternal Outcomes of Delivery with Babies Born with Macrosomia in Tertiary Care Centre: A Longitudinal study [dissertation]. Chennai: Stanley Medical College; 2019. 198 p.
7. Kadish E, Sela HY, Rotem R, Grisaru-Granovsky S, Rottenstreich M. Inter-delivery birthweight difference greater than 1000 grams and its effects on maternal and neonatal outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(25):9308-16. doi: 10.1080/14767058.2022.2029839.
8. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;53(6):715-23. doi: 10.1002/uog.20272.
9. Dakwar SJ, Hershkovitz R, Mastrolia SA, Charach R, Eshel R, Tirosh D, et al. Estimation of fetal weight using Hadlock's formulas: Is head circumference an essential parameter? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;243:87-92. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.09.024.
10. Lindström L, Cnattingius S, Axelsson O, Granfors M. Accuracy and precision of sonographic fetal weight estimation in Sweden. Acta Obstet Gynecol Scand. 2023;102(6):699-707. doi: 10.1111/aogs.14554.
11. Tuten N, Guralp O, Gok K, Tuten A, Gezer A. Factors affecting ultrasonographic fetal weight estimation accuracy in low birth weight newborns. Gynecol Obstet Reprod Med. 2022;28(1):23-30.
12. Butt K, Lim KI. Guideline No. 388-Determination of Gestational Age by Ultrasound. J Obstet Gynaecol Can. 2019;41(10):1497-507. doi: 10.1016/j.jogc.2019.04.010.
13. Vernunft A, Eggert A, Brüssow KP. Ultrasonographic Monitoring of Fetal Growth and Fetal Weight Calculation in Sows during Gestation. Agriculture. 2022;13(1):16.
14. Taniguchi-Tabata A, Takeuchi N, Uchida Y, Ekuni D, Morita M. Association between maternal periodontal status and ultrasonographic measurement of fetal growth: A longitudinal study. Sci Rep. 2020;10(1):1402. doi: 10.1038/s41598-020-58396-7.
15. Hendrix NW, Grady CS, Chauhan SP. Clinical vs. sonographic estimate of birth weight in term parturients. A randomized clinical trial. J Reprod Med. 2000;45(4):317-22.
16. Raman S, Urquhart R, Yusof M. Clinical versus ultrasound estimation of fetal weight. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1992;32(3):196-9.
17. Watson WJ, Soisson AP, Harlass FE. Estimated weight of the term fetus. Accuracy of ultrasound vs. clinical examination. J Reprod Med. 1988;33(4):369-71.
18. Dare FO, Ademowore AS, Ifaturoti OO, Nganwuchu A. The value of symphysio-fundal height/abdominal girth measurements in predicting fetal weight. Int J Gynaecol Obstet. 1990;31(3):243-8. doi: 10.1016/0020-7292(90)91018-I.
19. Malik R, Thakur P, Agarwal G. Comparison of three clinical and three ultrasonic equations in predicting fetal birth weight. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2016;5(1):210-6.
20. Ugwu EO, Udealor PC, Dim CC, Obi SN, Ozumba BC, Okeke DO, et al. Accuracy of clinical and ultrasound estimation of fetal weight in predicting actual birth weight in Enugu, South-eastern Nigeria. Niger J Clin Pract. 2014;17(3):270-5. doi: 10.4103/1119-3077.130208.
21. Njoku C, Emechebe C, Odusolu P, Abeshi S, Chukwu C, Ekabua J. Determination of Accuracy of Fetal Weight Using Ultrasound and Clinical Fetal Weight Estimations in Calabar South, South Nigeria. Int Sch Res Notices. 2014;2014:970973. doi: 10.1155/2014/970973.
22. Fox NS, Bhavsar V, Saltzman DH, Rebarber A, Chasen ST. Influence of maternal body mass index on the clinical estimation of fetal weight in term pregnancies. Obstet Gynecol. 2009;113(3):641-5. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181998eef.
23. Weiss HA, Bart MF, Fischer T, Gembruch U, et al. S1-Leitlinie DGGG: Vorgehen bei Termin berschreitung und bertragung. AWMF 015/65 (Leitliniensammlung der DGGG). Geburtsh Frauenheilk 2014;74. doi: 10.1055/s-0034-1383314.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. Practice Bulletin No. 173: Fetal Macrosomia. Obstet Gynecol. 2016;128(5):e195-e209. doi: 10.1097/AOG.0000000000001767.
25. Field NT, Piper JM, Langer O. The effect of maternal obesity on the accuracy of fetal weight estimation. Obstet Gynecol. 1995;86(1):102-7. doi: 10.1016/0029-7844(95)00096-A.
26. Farrell T, Holmes R, Stone P. The effect of body mass index on three methods of fetal weight estimation. BJOG. 2002;109(6):651-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2002.01249.x.
27. Nicolaides KH, Wright D, Syngelaki A, Wright A, Akolekar R. Fetal Medicine Foundation fetal and neonatal population weight charts. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;52(1):44-51. doi: 10.1002/uog.19073.
28. Barel O, Vaknin Z, Tovbin J, Herman A, Maymon R. Assessment of the accuracy of multiple sonographic fetal weight estimation formulas: a 10-year experience from a single center. J Ultrasound Med. 2013;32(5):815-23.

Стаття надійшла до редакції 01.04.2024. – Дата першого рішення 09.04.2024. – Стаття подана до друку 28.05.2024

DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2024.308994
УДК 618.19-006.55:616.07:612.084

Роль самообстеження у ранній діагностиці раку грудної залози: рутина чи реальні можливості?

Н. Г. Корнієць, С. В. Тертична-Телюк, О. М. Скрябіна, С. В. Кулик, О. В. Дегтярьов
ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне

Приблизно 90% пухлин грудної залози виявляють самі жінки, однак близько 50% вже мають значні розміри та метастази у лімфатичні вузли на час виявлення. Самообстеження грудних залоз є ефективним засобом виявлення раку на ранніх стадіях, особливо серед жінок, які регулярно себе обстежують.
Мета дослідження: **визначення рівня обізнаності жінок України щодо ролі самообстеження грудних залоз у ранній діагностиці раку грудних залоз (РГЗ).**
Матеріали та методи. **Для реалізації зазначеної мети у період з 20 грудня 2022 р. до 20 квітня 2023 р. за заздалегідь складеною анкетою проведено добровільне інтернет-опитування 508 жінок у віці від 18 до 65 років. Анкета містила 27 запитань, які були поділені на 6 розділів.**
Проанкетовані жінки за фаховою приналежністю розподілені на дві групи:
I група – 206 жінок із медичною освітою;
II група – 302 жінки без медичної освіти.
Під час опитування респондентки самостійно приймали рішення про відмову від відповіді на окремі запитання, що у подальшому враховували під час статистичного оброблення отриманих результатів.
Результати. **Під час опитування практично усі жінки досліджуваних груп заявили, що обізнані щодо високої захворюваності жінок України на РГЗ, надзвичайної складності лікування та фатальних наслідків пізньої діагностики. Проте 132 (64,08%) респондентки I групи і 243 (80,46%) респондентки II групи висловили впевненість у неможливості захворіти на РГЗ ($p<0,05$). Отже, жінки, які брали участь в опитуванні за власним бажанням, були з категорії найбільш активних і поінформованих, проте з необґрунтованою впевненістю у своїй абсолютній безпечності щодо РГЗ.**
Висновки. **Як свідчить проведене дослідження, переважна більшість жінок вважають себе достатньо поінформованими щодо ризику розвитку РГЗ, проте існуюча необґрунтована впевненість у неможливості захворіти знижує онкопередженість, яка є достовірно вищою у жінок немедичних професій. Соціальні мережі та інтернет залишаються головним джерелом інформації про РГЗ і методи самоконтролю стану грудних залоз. Переважна кількість жінок усвідомлюють наявність у себе факторів ризику виникнення передракових захворювань і РГЗ, проте більшість з них мають відтермінований дебют самообстеження грудних залоз, проводять його нерегулярно й не дотримуються правил проведення, що значно знижує його діагностичну і прогностичну цінність.**
Довірені сімейні лікарі не проводять щорічне клінічне обстеження грудних залоз під час планових візитів пацієнток, що значно знижує ефективність скринінгових програм у жінок всіх вікових груп. Тобто самообстеження як частина скринінгу РГЗ не відіграє провідної ролі у діагностиці захворювання, але виховує у жінки нагальну потребу постійно турбуватися про здоров'я.
Ключові слова: *рак грудної залози, дисгормональні захворювання грудної залози, профілактика, діагностика, клінічне опитування.*

The role of self-examination in the early diagnosis of breast cancer: routine or real opportunities?

N. G. Korniiets, S. V. Tertychna-Teliuk, O. M. Skriabina, S. V. Kulyk, O. V. Dehtiarou

Approximately 90% of breast tumors are detected by women themselves, but about 50% of them already have significant sizes and metastases in the lymph nodes at the time of detection. Breast self-examination is an effective means of detecting cancer in its early stages, especially among women who regularly perform it.
The objective: to determine the level of awareness of Ukrainian women about the role of breast self-examination in the early diagnosis of breast cancer.
Materials and methods. In order to realize the set goal, a voluntary internet survey of 508 women aged 18 to 65 was conducted in the period from December 20, 2022 to April 20, 2023, based on a previously prepared questionnaire. The previously compiled questionnaire contained 27 questions, which are divided into 6 sections.
The surveyed women are divided into two groups by profession:
I group – 206 women with medical education;
II group – 302 women without medical education.
During the survey female respondents independently made a decision to refuse to answer certain questions, which was later taken into account during the statistical processing of the obtained results.
Results. During the survey, almost all the women of the studied groups stated that they were aware of the high incidence of breast cancer among Ukrainian women, the extreme difficulty of treatment and the fatal consequences of its late diagnosis. However, 132 (64.08%) female respondents of the 1st group and 243 (80.46%) female respondents of the 2nd group were confident in the impossibility of contracting breast cancer ($p<0.05$). Thus, women who voluntarily participated in the survey are from the category of the most active and informed, but with unfounded confidence in their absolute safety regarding breast cancer.

© The Author(s) 2024 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Conclusions. As the research shows, the vast majority of women consider themselves to be sufficiently informed about breast cancer, however, existing unfounded confidence in the impossibility of getting the disease reduces their cancer bias, which is significantly higher among women of non-medical professions. Social networks and the Internet remain the main source of information about breast cancer and methods of self-monitoring of the condition of the mammary glands. The majority of women are aware of the presence of risk factors for precancerous diseases and breast cancer, however, most of them have delayed the debut of self-examination of the mammary glands, perform it irregularly and do not follow the rules of its conduct, which significantly reduces its diagnostic and prognostic value.
Trusted family doctors do not conduct an annual clinical examination of the mammary glands during scheduled visits of women, which significantly reduces the effectiveness of screening programs in women of all age groups. From our point of view, self-examination, as part of breast cancer screening, does not play a leading role in the diagnosis of this disease, but instills in women an urgent need to constantly worry about their health.
Keywords: *breast cancer, dyshormonal diseases of the breast, prevention, diagnosis, clinical survey.*

Захворювання грудних залоз (ЗГЗ) залишаються одними з найбільш поширених в структурі патологічних станів репродуктивної системи жінок будь-якого віку, коливаючись у межах 40–80% і не маючи тенденції до зниження [1–4]. За останні 15 років ЗГЗ посіли одне з провідних місць у структурі злоякісних новоутворень органів жіночої репродуктивної системи, при цьому відслідковується чітка тенденція до збільшення як кількості самих випадків, так і смертності в наслідок них.

За даними Національного інституту раку, тільки у 2020 р. в Україні зафіксовано 12 824 нових випадки раку цієї локалізації, серед яких 88 випадків у чоловіків, інші – у жінок. У кожної четвертої жінки рак діагностують на III–IV стадії захворювання, коли очікувати на повну ефективність лікування вже неможливо. У той самий час показник виявлення раку грудей під час медичних профілактичних оглядів знижується [5, 6].

З початком повномасштабного російського вторгнення у 2022 р. значна частина населення України стикається з певними проблемами у реалізації програми скринінгу раку грудної залози (РГЗ). Ці проблеми стосуються не лише жінок, що знаходяться на тимчасово окупованих територіях, де забезпечити ранню діагностику й відповідно повноцінне лікування практично неможливо. У переважній більшості внутрішньо переміщені жінки, а також жінки, які виїхали за межі країни, постійно знаходяться під негативним впливом персистувального стресу – одного з провідних факторів ризику розвитку РГЗ.

Стрес спричинює виникнення й прогресування порушень на різних ланках регуляції функціонального стану репродуктивних органів, у тому числі й грудних залоз, а отже, й виникнення злоякісних новоутворень. Водночас обмеження можливості своєчасного скринінгу грудних залоз, яке виникає у даної категорії жінок у зв'язку з труднощами під час адаптації до нових соціально-економічних умов життя, утруднює діагностику ранніх стадій РГЗ.

Сьогодні розвиток РГЗ пов'язують з цілою низкою факторів ризику. Проте за статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я, приблизно у кожному другому випадку РГЗ уражує жінок, які не мають жодних факторів, окрім того, що всі вони у віці понад 40 років [7, 8]. Саме тому залучення жінок усіх вікових груп до участі у скринінгу РГЗ є одним із напрямків зниження захворюваності та смертності їх від цієї жахливої хвороби.

Однією зі складових частин скринінгу РГЗ є правильне і регулярне самообстеження грудних залоз, яке жінкам рекомендують проводити щомісячно з 20-річного віку [9]. На думку І. Д. Постевка (2016), ефективність самообстеження грудних залоз залежить від частоти та якості його проведення: близько 90% пухлин грудної залози виявляють самі жінки, проте приблизно кожна друга пухлина вже має великі розміри та метастази у лімфатичні вузли на час виявлення [10]. Така закономірність, на думку автора, свідчить про низьку ефективність цієї діагностичної практики.

Водночас С. В. Жеро і співавтори (2014), К. В. Мулик і співавтори (2021) вважають самообстеження грудних залоз ефективним засобом виявлення раку на ранніх стадіях, особливо серед жінок, які його регулярно проводять [9, 11, 12–17]. Чутливість самообстеження, за даними окремих авторів [5, 10, 11], сягає 26%, проте його результативність знижується з віком жінки.

Скринінг РГЗ у жінок незалежно від наявності або відсутності факторів ризику також включає щорічний огляд і пальпацію грудних залоз лікарем сімейної медицини або гінекологом, додаткові інструментальні обстеження – щорічне ультразвукове дослідження грудних залоз у жінок віком понад 35 років за відсутності факторів ризику і щорічна мамографія у жінок віком понад 40 років [18].

Частота і діагностична ефективність самообстеження залежать від рівня знань жінки про РГЗ [9], а навчання методики його проведення є важливим аспектом первинної медико-санітарної допомоги [9]. Провідна роль медичних працівників у підвищенні рівня знань і обізнаності жіночого населення щодо РГЗ, а також у покращенні ранньої діагностики та лікування, доведена науковими дослідженнями [19–23].

Важливість раннього виявлення РГЗ для ефективного лікування підтверджується результатами досліджень, які свідчать про необхідність підвищення обізнаності жінок, особливо у країнах, що розвиваються [24, 25]. Це також підкреслює важливість навчання жінок техніки самообстеження грудних залоз та регулярного відвідування профілактичних оглядів [26].

Аналізуючи показники поширеності й смертності від РГЗ у загальній популяції жінок України, логічним є висновок про низький рівень знань сучасних українок про діагностичні можливості скринінгу РГЗ і недостатній рівень санітарно-просвітницької роботи лікувально-профілактичних закладів, що визначило мету і напрямок цього дослідження.

Мета дослідження: визначення рівня обізнаності жінок України щодо ролі самообстеження грудних залоз у ранній діагностиці РГЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації зазначеної мети у період з 20 грудня 2022 р. до 20 квітня 2023 р. за заздалегідь складеною анкетою проведено добровільне інтернет-опитування 508 жінок у віці від 18 до 65 років. Анкета містила 27 запитань, які поділені на 6 розділів:

Розділ I: соціальний і сімейний стан.

Розділ II: знання й уміння самообстеження грудних залоз.

Розділ III: фактори ризику раку грудної залози.

Розділ IV: особливості менструальної та репродуктивної функцій.

Розділ V: гінекологічний і контрацептивний анамнез.

Розділ VI: визначення ролі медичного працівника у скринінгу раку грудної залози.

Проанкетовані жінки за фаховою приналежністю розподілені на дві групи:

I група – 206 жінок із медичною освітою;

II група – 302 жінки без медичної освіти.

Під час опитування респондентки самостійно приймали рішення про відмову від відповіді на окремі запитання, що у подальшому враховували під час статистичного оброблення отриманих результатів.

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Луганський державний медичний університет» з урахуванням існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів. Воно не містило підвищеного ризику для суб'єктів дослідження. Проведення дослідження узгоджено і затверджено на засіданні комісії з питань біомедичної етики ДЗ «Луганський державний медичний університет» (висновок від 01.09.2023 р., протокол № 3 від 05.04.2024 р). Усі учасниці добровільно приймали рішення про участь в інтернет-опитуванні.

Статистичне забезпечення дослідження проводили з використанням методу кутового перетворення Фішера. Обчислення отриманих результатів здійснювали за допомогою програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 14.0. Розбіжності визначали як можливі при $p<0,05$.

Рисунки виконували за допомогою пакета програми «Microsoft Office-2013» та Microsoft Office SR 2 для програм Windows 10.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Війна, під час якої Україна виборює своє право на незалежність і державність, негативно впливає на усі сторони життя. Сьогодні наслідки війни найчастіше оцінюють через призму економічних збитків, руйнувань та кількості загиблих. Але вкрай негативним є вплив війни на здоров'я українців – йдеться не лише про очевидні ризики на кшталт контузій та травм, а й про довгострокові наслідки, серед яких прогресивне погіршення репродуктивного здоров'я та генетичного фонду нації.

Перебування жінок в умовах персистувального стресу призводить до порушень в усіх ланках гормональної регуляції репродуктивних органів, спричинює виникнення та прогресування спочатку функціональних, а у подальшому – формування анатомічних змін, які стають підґрунтям для накопичення генетичних мутацій та розвитку ракових процесів в органах репродукції. З цього погляду, профілактика та раннє виявлення раку репродуктивних органів жінки, зокрема РГЗ, захворюваність та смертність від якого посідає одне з основних місць в Україні, є пріоритетним у діяльності лікаря першого контакту.

Грудна залоза – це орган, який є абсолютно доступним для дослідження, а наявність у жінок рутинних практичних навичок щомісячного самообстеження мала би покращувати показники виявлення та лікування ранніх стадій РГЗ. Проте на сьогодні ця закономірність в Україні відсутня.

Для визначення рівня обізнаності жінок щодо факторів ризику РГЗ, труднощів у ранній діагностиці та лікуванні пізніх стадій захворювання, впливу захворювання на якість життя родини у цілому, наявності та застосування практичних навичок самообстеження грудних залоз проведено анонімне добровільне інтернет-опитування жінок України.

За даними літератури, факторами, що впливають на ставлення жінок до самообстеження грудних залоз та практичне уміння його проведення, є вік, сімейний стан, рівень освіти, доступність джерел інформації, включаючи Інтернет, попередній позитивний медичний досвід та рівень доходу [6, 7, 9]. Проте провідну роль у формуванні позитивного досвіду самообстеження грудних залоз відіграють, перш за все, рівень освіти та наявність медичної підготовки.

Як свідчать результати проведеного дослідження, вік жінок, які брали участь у добровільному опитуванні, коливався від 18 до 65 років. При цьому у I групі достовірно переважали жінки у віці до 35 років – 160 (77,67%) (у II групі – 110 (36,42%); $p<0,05$), у той час як у II групі найбільш представленими є жінки у віці 35 – 65 років – 192 (63,58%) (у I групі – 46 (22,33%); $p<0,05$).

Під час ретельного аналізу вікових показників встановлено, що серед жінок із медичною освітою достовірно переважали респондентки молодшого – 18–25 років – 129 (62,62%) та середнього – 26–35 років – 31 (15,05%) репродуктивного віку (у II групі відповідно 35 (11,59%) і 75 (24,83%), $p<0,05$), у той час як у II групі основна кількість респонденток перебувала у пізньому репродуктивному віці (117 (38,74%); у I групі – 22 (10,68%); $p<0,05$).

Сімейний стан є одним із суттєвих факторів, який впливає на зацікавленість жінки у збереженні репродуктивного здоров'я. Численними дослідженнями встановлено зростання захворюваності на РГЗ у самотніх жінок [3, 5, 12, 19, 23]. Отже, за сімейним станом серед респонденток II групи достовірно переважали заміжні жінки (229 – 75,83%), в той час як у шлюбі перебувала лише кожна третя респондентка (74 – 35,92%; $p<0,05$) I групи.

Аналізуючи рівень освіти жінок досліджуваних груп, встановлено, що основна кількість респонденток II групи мали повну вищу освіту – 209 (69,21%), про повну базову середню або професійно-технічну освіту загалом проінформували 44 (14,38%) жінки. Водночас

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

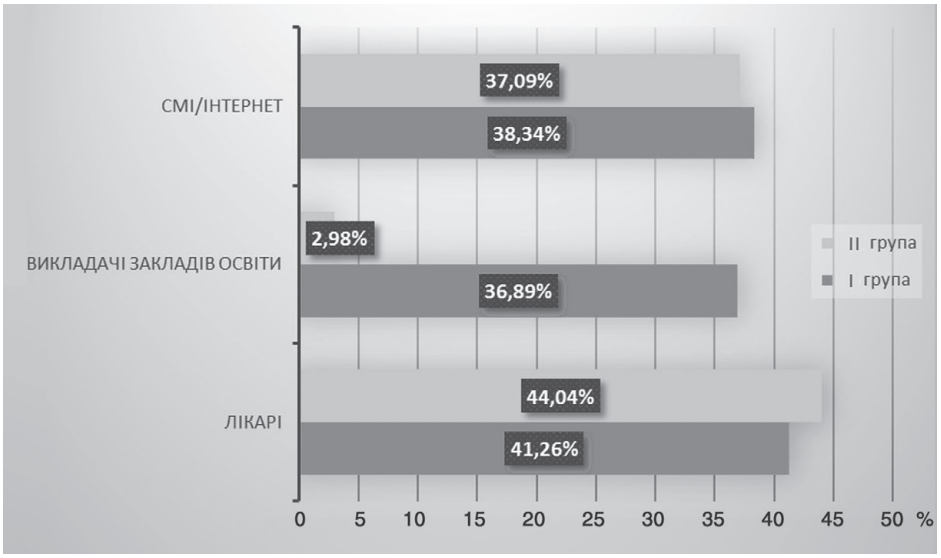


Рис. 1. Відомості про джерела інформації щодо самообстеження грудних залоз

у I групі переважали респондентки з неповною вищою медичною освітою – 139 (67,48%), проте 85 (61,15%) з них на час проведення анкетування виявились здобувачками повної вищої медичної освіти, а 67 (32,52%) – молодими лікарями-спеціалістами.

Під час опитування практично усі жінки сповістили, що є обізнаними щодо високої захворюваності жінок України на РГЗ, надзвичайної важкості лікування та фатальних наслідків його пізньої діагностики. Проте 132 (64,08%) респондентки I групи і 243 (80,46%) респондентки II групи виявились впевненими у неможливості захворіти на РГЗ ($p<0,05$). Водночас серед жінок II групи зареєстровано незначну кількість жінок (18 – 5,96%), які боялися захворіти на РГЗ.

Отже, жінки, які брали участь в опитуванні за власним бажанням, були з категорії молодих, соціально активних і найбільш поінформованих, проте з необґрунтованою впевненістю у своїй безпечності щодо РГЗ.

Ураховуючи роль самообстеження у визначенні ранніх проявів РГЗ, було проаналізовано самооцінку респонденткаами своїх знань і практичних умінь.

Як свідчать результати Google-опитування, переважна більшість респонденток обох груп (I група – 124 (60,19%); II група – 84 (27,91%); $p\leq0,01$) вважають себе цілком обізнаними щодо мети самообстеження грудних залоз. Попри це привертає на себе увагу досить значна кількість жінок, які свої знання та практичні навички вважають недосконалими.

Так, майже кожна третя респондентка I групи – 82 (39,81%) вважає себе необізнаною або частково обізнаною у цьому питанні, у той час як у II групі кількість таких респонденток зростала майже вдвічі – 217 (79,02%); $p\leq0,01$. Відповідно 199 (66,11%) респонденток II і 97 (32,52%) респонденток I груп інформували про повну відсутність практичних навичок самообстеження грудних залоз і страх помилкової інтерпретації результатів.

Ймовірно, саме недостатня онкоупередженість та низька обізнаність з питань самообстеження грудних залоз, яку продемонстрували під час опитування респондентки обох досліджуваних груп, притаманні для переважної більшості українок сьогодні.

На ступінь обізнаності жінок щодо ролі самообстеження грудних залоз у діагностиці РГЗ, перш за все, впливає джерело інформації. Про надзвичайно низький ступінь впливу родини та найближчого оточення на формування моделі жіночої поведінки щодо раннього виявлення та профілактики захворювань грудної залози з однаковою частотою свідчать респондентки обох груп (I група – 31 (15,05%), II група – 44 (14,57%).

Кожна десята пацієнтка II групи – 31 (10,13%) відзначала, що поштовхом до опанування практичними навичками самообстеження грудних залоз стала саме участь у Google-опитуванні. У групі медикинь – 76 (36,89%) жінок – одне з провідних місць в оволодінні знаннями і практичними уміннями респонденток посіли представники науково-педагогічного складу закладів медичної освіти (II група – 9 (2,98%); $p<0,05$).

У I групі 85 (41,26%) жінок відзначили, що провідну роль у поширенні знань щодо РГЗ та опануванні практичними навичками самообстеження грудних залоз відігравали лікарі (II група – 133 (44,04%); $p>0,05$ (рис. 1).

При цьому місце лікарів першої ланки в ініціації найбільш простого способу раннього виявлення будь-яких захворювань грудних залоз, включаючи РГЗ, є незначним: серед медикинь на лікаря сімейної медицини як джерело інформації вказали усього 15 (7,28%) респонденток (II група – 10 (3,31%); $p>0,05$). Серед лікарів, які спонукали та навчали молодих жінок, допомагали їм опановувати методику самообстеження, жінки обох груп з однаковою частотою називали гінекологів (I група – 66 (32,04%), II група – 116 (38,41%).

Проте провідну роль у популяризації знань про захворювання грудної залози і можливості ранньої діагностики раку відіграють інтернет і соціальні мережі: 79 (38,34%) респонденток I і 112 (37,09%) – II груп отримали поштовх до поглиблення знань і умінь саме з цих джерел інформації.

Отримані під час опитування закономірності свідчать про недостатню роль сім'ї та школи у формуванні осмисленого ставлення молоді до збереження репродуктивного здоров'я. Формуванням моделі участі жі-

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

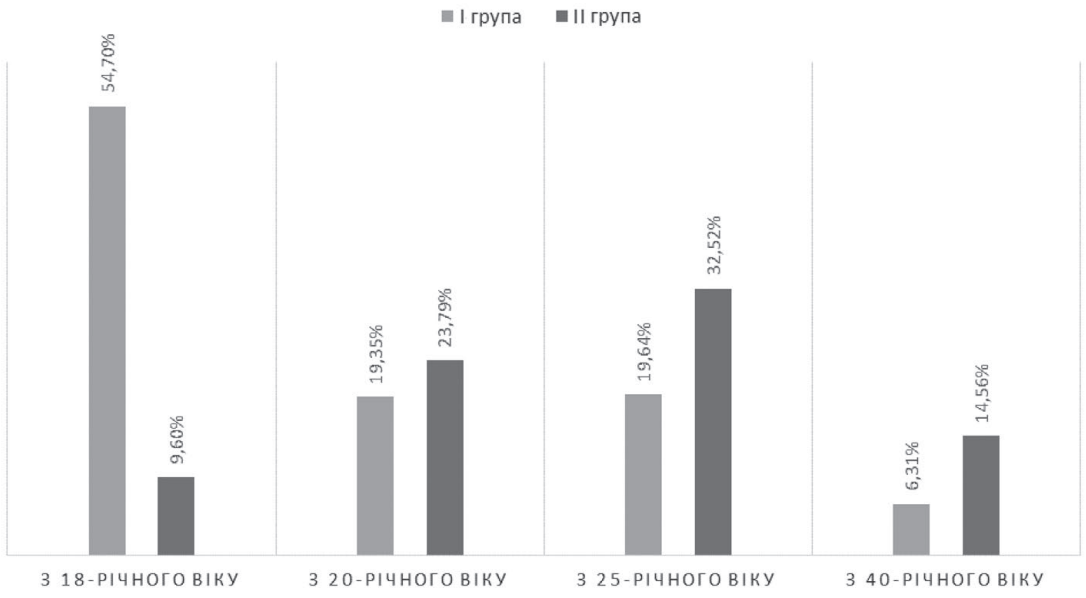


Рис. 2. Дебют самообстеження грудних залоз, %

нок різного віку у скринінгу раку та опануванні практичними навичками самообстеження грудних залоз мають опікуватися, перш за все, лікарі сімейної медицини. Сьогодні їхня роль в оволодінні жінкою практичними навичками самообстеження грудних залоз незначна, що є однією з причин невпевненості жінок у правильності техніки його виконання, страху припуститися помилок і відмови від застосування регулярної практики.

Демонструючи певний рівень обізнаності й практичної підготовленості до самообстеження грудних залоз, 83 (40,29%) респондентки I і 29 (9,60%) респонденток II груп почали його здійснювати з 20-річного віку ($p<0,05$). У групі жінок з медичною освітою найвищий показник дебюту самообстеження грудних залоз припадає на 18-річний вік – 83 (54,70%); у II групі – 29 (9,60%) відповідно; $p<0,05$ (рис. 2).

У подальшому серед жінок I групи цей показник прогресивно знижується до 19,35% (30 осіб), починаючи з 20-річного віку, сягаючи найнижчого показника – 6,31% (13 осіб) у 40-річному віці. Серед жінок II групи пікові показники дебюту самообстеження грудних залоз припадають на 25-річний вік – 67 (32,52%), а кількість тих, що почали самообстеження у 40 років, становила 30 (14,56%) жінок, майже вдвічі перевищуючи аналогічний показник у медикинь ($p<0,05$). Загалом станом на час опитування самообстеження проводять лише 147 (73,36%) респонденток I і 134 (44,37%) респондентки II групи ($p<0,05$).

Основною причиною відмови від практики самообстеження респондентки обох груп назвали відсутність проблем з грудними залозами (I група – 49 (72,88%), II група – 53 (31,55%); $p<0,05$). Також респондентки II групи серед причин відмови від самообстеження грудних залоз назвали відсутність практичних умінь (23 – 13,69%) і обтяженого РГЗ сімейного анамнезу (11 – 6,55%), страх і стрес (17 – 10,12%).

Про щомісячне самообстеження грудних залоз сповістили усього 57 (36,73%) медикинь і 28 (20,90%) респонденток II групи ($p<0,05$), при цьому з них лише кожна друга жінка I групи (29 випадків – 50,88%) і кожна третя (9 випадків – 31,03%) – II групи виконують усі кроки самостійного обстеження послідовно. Переважна більшість опитаних жінок – 54 (26,21%) I і 88 (65,67%) II груп – практикують самообстеження не частіше 2–3 разів на рік ($p<0,05$).

Грудна залоза є органом-мішенню для гормонів репродукції, який зазнає значних змін упродовж менструального циклу. Під впливом естрогенів у фолікулінову фазу відбувається розвиток системи канальців та розширення часточок залози. У лютеїнову фазу під впливом прогестерону утворюється велика кількість дрібних часточок, оточених сполучною тканиною, що призводить до збільшення об'єму залози та суб'єктивного відчуття напруження. Під час менструації часточки грудної залози та канальці зазнають регресивних змін.

Під час фізіологічного менструального циклу найсприятливіші умови для самообстеження грудних залоз виникають під час фолікулінової фази. Аналізуючи знання респонденток щодо найсприятливішого для самообстеження грудних залоз терміну менструального циклу, виявлено низький рівень знань про вплив змін гормонального статусу на стан грудної залози, адже тільки 31 (21,09%) респондентка I групи і 57 (42,54%) респонденток II групи, які проводять самообстеження грудних залоз, виконують його своєчасно ($p<0,05$). Проте вважають себе повністю обізнаними щодо сприятливих термінів для визначення ранніх клінічних ознак РГЗ 113 (54,85%) респонденток I групи і 116 (38,41%) респонденток II групи ($p<0,05$).

Відсутність регулярності у проведенні самообстеження грудних залоз знижує його інформативну й практичну складову – жінка не удосконалює свої

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

практичні уміння, що негативно впливає на визначення найбільш інформативних ранніх ознак РГЗ. Привертає на себе увагу той факт, що 11 (3,64%) опитаних жінок II групи не мали жодної уяви про клінічні ознаки РГЗ, на які необхідно звертати увагу під час самообстеження.

Ураховуючи той факт, що рак є результатом накопичення генетичних пошкоджень у нормальних клітинах грудних залоз упродовж багатьох років життя, було запропоновано респонденткам самостійно оцінити наявність факторів ризику передракових та ракових станів. Установлено, що 41 (19,90%) респондентка I групи і 104 (34,44%; p<0,05**)** II групи поінформували про відсутність будь-яких факторів ризику, водночас 165 (80,10%) жінок I і 198 (65,56%) II груп відповідно проінформували про наявність поєднаних факторів ризику, серед яких:

- штучне і мимовільне переривання вагітності (I група – 16 (7,77%), II група – 109 (36,09%); p<0,05),
- пізні перші пологи (I група – 9 (4,37%), II група – 32 (10,60%); p>0,05),
- проліферативні захворювання грудних залоз (I група 15 (7,28%), II група – 47 (15,56%); p>0,05),
- обтяжений дисгормональними і злоякісними захворюваннями грудних залоз сімейний анамнез (I група – 25 (12,14%), II група – 35 (11,60%); p>0,05),
- раннє менархе (I група – 31 (15,05%), II група – 36 (11,92%); p>0,05),
- систематичне паління та/або вживання низьких доз алкоголю (I група – 45 (21,84%), II група – 39 (12,91%); p<0,05),
- відсутність пологів в анамнезі (I група – 154 (74,76%), II група – 81 (26,82%); p<0,05).

Аналіз отриманих даних свідчить про відсутність достовірної різниці у наявності факторів ризику РГЗ. Попри це у II групі респонденток зареєстровано достовірно вищу частоту штучного та мимовільного переривання вагітності, що може свідчити про низький рівень знань з питань планування вагітності й негативний вплив штучного аборту на стан репродуктивного здоров'я, з одного боку, або наявність низки причин, частіш за все ендокринного генезу, втрати вагітності.

Сьогодні не викликає жодних сумнівів точка зору про те, що грудна залоза є репродуктивним органом, яка має рецептори як до естрогенів, так і до прогестерону. Саме завдяки цьому стан грудної залози віддзеркалює не лише усі фізіологічні зміни гормонального гомеостазу жінки, а й будь-які його порушення. З цього погляду питання про наявність порушень менструального циклу у жінок опитуваних груп становить певний інтерес.

Отже, як свідчать результати опитування, порушення менструального циклу діагностували у жінок обох груп майже з достовірно однаковою частотою (I група – 44 (21,36%), II група – 49 (16,23%); p>0,05), порушення тривалості/регулярності менструального циклу і рясні менструальні кровотечі (I група – 31 (15,05%) і II група – 37 (17,96%); p>0,05), мізерні менструації (I група – 12 (5,83%), II група – 15 (5,00%); p>0,05).

За даними сучасної літератури [1], численні гінекологічні захворювання, що супроводжуються порушеннями репродуктивної функції, асоціюються із збільшенням кількості доброякісних захворювань грудних залоз, які відіграють роль фонових захворювань для РГЗ. Сьогодні такі захворювання діагностують у кожної четвертої жінки у віці менше 30 років і у 60% жінок віком понад 40 років.

Виходячи з цього, під час дослідження рівня гінекологічної захворюваності респонденток особливу увагу приділяли патологічним станам репродуктивної системи, розвиток яких пов'язаний з порушеннями регуляції осі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники. Усього отримано відповіді на запитання цього розділу від 173 (83,98%) респонденток I і 291 (89,07%) респондентки II групи (p>0,05).

Відсутність гінекологічних захворювань в анамнезі відзначали усього 17 (9,83%) респонденток I і 22 (7,56%) респондентки II груп. Структура гінекологічної захворюваності у жінок досліджуваних груп не мала достовірних розбіжностей і представлена переважно такими захворюваннями:

- порушення менструального циклу (I група – 37 (21,39%), II група – 36 (12,37%); p>0,05),
- генітальний ендометріоз (I група – 10 (5,78%), II група – 48 (16,49%); p>0,05),
- міома матки (I група – 11 (6,36%), II група – 45 (15,46%); p>0,05).

Меншою мірою, проте також однаково часто респондентки обох груп сповіщали про наявність в анамнезі:

- запальних захворювань матки та придатків (I група – 19 (10,98%), II група – 45 (15,46%); p>0,05),
- безпліддя (I група – 7 (4,05%), II група – 7 (2,41%); p>0,05),
- пухлиноподібних утворень яєчників (I група – 25 (14,45%), II група – 34 (11,68%); p>0,05),
- інфекційних/грибкових захворювань сечостатевої системи (I група – 15 (8,67%), II група – 30 (10,31%); p>0,05).

Привертає увагу висока питома вага доброякісних дисгормональних захворювань грудних залоз у жінок обох груп (I група – 38 (21,96%), II група – 56 (19,24%); p>0,05). Про наявність поєднаної гінекологічної патології сповістила практично кожна друга респондентка (I група – 68 (39,31%) і II група – 183 (62,89%); p<0,05).

Отже, у всіх опитаних жінок з однаковою частотою переважали захворювання, перебіг яких пов'язаний з порушенням ендокринної регуляції репродуктивних органів.

Одним із факторів, що негативно впливає на стан репродуктивного здоров'я жінки, а отже – і грудних залоз, є настання та штучне переривання непланованої вагітності. Порівнюючи дані літератури щодо поширеності методів контрацепції та планування вагітності в Україні з отриманими під час опитування відповідями, не було знайдено достовірних відмінностей. Загалом сучасні українки готові до діалогу з питань контрацепції: в обговоренні брали участь 161 (78,16%) медикиня і 268 (88,74%) жінок II групи. Як засвідчив аналіз відповідей, 37 (23,13%) медикинь і 108 (40,30%) респонденток II групи не застосовують жодних методів запобігання вагітності і пов'язують це з наявними репродуктивними планами (p<0,05).

З однаковою частотою жінки обох досліджуваних груп запобігають вагітності, застосовуючи перерва-

ний статевий акт (I група – 46 (28,75%), II група – 76 (28,36%); p>0,05); медикині майже у 2 рази частіше користуються бар'єрними методами контрацепції (I група – 90 (56,25%), II група – 71 (26,49%); p<0,05).

Застосування гормональної контрацепції, зокрема комбінованих оральних контрацептивів (КОК), є вкрай низьким серед жінок обох груп (I група – 14 (8,75%), II група – 6 (5,55%); p<0,05). Серед причин відмови від використання КОК як найбільш ефективних превалювало саме побоювання відтермінованого РГЗ (I група – 33 (21, 77%), II група – 41 (40,20%); p<0,05). Водночас сьогодні не можна зробити висновок про підвищений ризик його розвитку на тлі застосування КОК та після закінчення їхнього використання [27], адже під час вживання КОК пригнічується ендогенне вироблення яєчниками статевих стероїдів, тому загальна дія цих гормонів не посилюється. Не виявлено також значного зв'язку між вживанням КОК і ризиком РГЗ у жінок за результатами дослідження Торгні Карлссон, в якому брали участь понад 250 000 жінок [28].

У діагностиці стану грудних залоз у жінок за відсутності скарг одну із провідних ролей відіграє клінічне обстеження, яке щорічно має проводити жінкам лікар первинного контакту – гінеколог або лікар сімейної медицини. Як свідчать результати опитування, переважна більшість жінок однаково регулярно щорічно або декілька разів на рік планово відвідували гінеколога. Так, про це сповістили 162 (78,64%) респонденток I і 208 (68,87%) респондентки II груп (p>0,05).

Упродовж поточного року 168 (81,55%) респонденток I і 212 (70,20%) II груп (p>0,05) здійснили візит до гінеколога, і це свідчить про зацікавленість і турботу жінок у збереженні свого здоров'я. Проте лише під час кожного другого візиту (I група – 82 (48,81%), II група – 121 (57,08%); p>0,05) гінеколог виконав клінічне обстеження грудних залоз.

Аналізуючи якість візитів до довіреного лікаря сімейної медицини, зафіксовано, що респондентки обох груп однаково сповістили про відсутність клінічного обстеження грудних залоз – 194 (94,17%) і 284 (94,04%) випадки відповідно (p>0,05). На думку опитаних жінок, лікарі сімейної медицини не приділяють належної уваги навчанню жінок практики самообстеження грудних залоз та поширенню знань про значущість ранньої діагностики раку, практично не проводять клінічне обстеження грудних залоз під час планових візитів.

ВИСНОВКИ

1. Переважна більшість соціально активних жінок вважають себе достатньо поінформованими щодо раку грудної залози (РГЗ) та впевнені у неможливості захворіти. Це значно знижує їхню онкопередженість, яка є достовірно вищою серед жінок немедичних професій.

2. Достовірно вищим є рівень обізнаності щодо мети самообстеження грудної залози у жінок віком 20–24 роки з медичною освітою.

3. Лише невелика кількість жінок, незалежно від віку й спеціальності, має, з їхнього погляду, достатній рівень знань і умінь для ефективного самообстеження грудних залоз, що не є обґрунтованим.

4. Головним джерелом інформації щодо РГЗ і методів самоконтролю стану грудних залоз для жінок, які усвідомлюють наявність у них факторів ризику виникнення передракових захворювань і РГЗ, залишаються соціальні мережі та інтернет, що унеможливлює досягнення необхідного рівня практичних навичок.

5. Більшість жінок мають відтермінований дебют самообстеження грудних залоз, проводять його нерегулярно й не дотримуються методики виконання, що значно знижує його діагностичну і прогностичну цінність.

6. Клінічне обстеження грудних залоз під час планових візитів до довірених сімейних лікарів є ситуативним, що значно знижує ефективність скринінгових програм у жінок всіх вікових груп.

7. Самообстеження як частина скринінгу РГЗ в Україні не відіграє реальної ролі у діагностиці цього захворювання.

Перспективи подальших досліджень. Опублікований матеріал є заключним етапом досліджень.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Корнієць Нелля Григорівна – канд. мед. наук, доц., завідувачка, кафедра акушерства та гінекології, Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. *E-mail: kornietsnellia@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-2816-1995

Тертична-Телюк Світлана Вікторівна – канд. мед. наук, асистентка, кафедра акушерства та гінекології, Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. *E-mail: svetlana.tertichnaya@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6759-7604

Скрябіна Олена Миколаївна – канд. мед. наук, доц., завідувачка, кафедра анатомії та фізіології, Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. *E-mail: kvitko0511@gmail.com*
ORCID: 0009-0000-6076-2718

Кулик Світлана Віталіївна – студентка, 6-й курс, Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. *E-mail: svitlana.vitaliyivna.kulyk@gmail.com*
ORCID: 0009-0006-0511-6485

Дегтярьов Олег Валерійович – студент, 5-й курс, Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. *E-mail: oleg.dehtyarjov@lsmu.ukr.education*
ORCID: 0009-0006-7100-6006

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Information about the authors

Korniiets Nellia G. – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, SE «Lugansk State Medical University», Rivne. *E-mail: kornietsnellia@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-2816-1995

Tertychna-Teliuk Svitlana V. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, SE «Lugansk State Medical University», Rivne. *E-mail: svetlana.tertichnaya@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6759-7604

Skriabina Olena M. – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Anatomy and Physiology, SE «Lugansk State Medical University", Rivne. *E-mail: kvitko0511@gmail.com*
ORCID: 0009-0000-6076-2718

Kulyk Svitlana V. – Student, 6th year, SE «Lugansk State Medical University», Rivne. *E-mail: svitlana.vitaliyivna.kulyk@gmail.com*
ORCID: 0009-0006-0511-6485

Dehtiarou Oleh V. – Student, 5th year, SE «Lugansk State Medical University», Rivne. *E-mail: oleg.dehtyarjov@lsmu.ukr.education*
ORCID: 0009-0006-7100-6006

ПОСИЛАННЯ

1. Dubenko OD. The state of mammary glands in women with impaired reproductive function. Academic lectures on obstetrics and gynecology. Kyiv: Creative Media; 2023, p. 35-49.
2. Costa M, Saldanha P. Risk Reduction Strategies in Breast Cancer Prevention. Eur J Breast Health. 2017;13(3):103-12. doi: 10.5152/ejbh.2017.3583.
3. Polyulyakh OA. Reproductive health of women with combined pathology of the uterus and mammary glands. Family Med. 2019;2(82):99-102. doi: 10.30841/2307-5112.2.2019.175663.
4. Budny A, Starosławska E, Budny B, Wójcik R. Epidemiology and diagnosis of breast cancer. Pol Merkur Lekarski. 2019;46(275):195-204.
5. Lei S, Zheng R, Zhang S, Wang S, Chen R, Sun K, et al. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. Cancer Commun (Lond). 2021;41(11):1183-94. doi: 10.1002/cac2.12207.
6. Yeshitila YG, Kssa GM, Gebeyehu S, Memiah P, Desta M. Breast self-examination practice and its determinants among women in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021;16(1):e0245252. doi: 10.1371/journal.pone.0245252.
7. Estefanía RF, Licea CM, Franco HM. Prevention of breast cancer in the general population: Is it a cultural issue? Alexandria, VA: J Clin Oncol. 2021;39(15):225. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e225.
8. Racine L, Andsoy I, Maposa S, Vatanparast H, Fowler-Kerry S. Examination of Breast Cancer Screening Knowledge, Attitudes, and Beliefs among Syrian Refugee Women in a Western Canadian Province. Can J Nurs Res. 2022;54(2):177-89. doi: 10.1177/08445621211013200.
9. Mulyk KV, Skaly O, Ruban LA, Dugina LV, Skaly T, Kovalsky V. Formation of a culture of breast cancer prevention through self-observation and self-examination. Int Sci J Internauka. 2021;13:34-41. doi: 10.25313/2520-2057-2021-13-7540.
10. Postevka ID. The current state of the problem of breast cancer screening (literature review). Bukovinian Med Herald. 2016;20(2):199-203. doi: 10.24061/2413-0737.xx.2.78.2016.108.
11. Gero SV, Gotko ES, Tsygika DY. The dynamics of breast cancer incidence in the urban population and the need for further implementation of screening programs in health care practice. Herald Probl Biol Med. 2014;110(1):123-6.
12. Masso-Calderón AM, Meneses-Echávez JF, Correa-Bautista JE, Tovar-Cifuentes A, Alba-Ramírez PA, Charry-Ángel CE. Effects of an Educational Intervention on Breast Self-Examination, Breast Cancer Prevention-Related Knowledge, and Healthy Lifestyles in Scholars from a Low-Income Area in Bogota, Colombia. J Cancer Educ. 2018;33(3):673-9. doi: 10.1007/s13187-016-1133-z.
13. Hassan LM, Mahmoud N, Miller AB, Iraj H, Mohsen M, Majid J, et al. Evaluation of effect of self-examination and physical examination on breast cancer. Breast. 2015;24(4):487-90. doi: 10.1016/j.breast.2015.04.011.
14. Schwab FD, Huang DJ, Schmid SM, Schötzau A, Güth U. Self-detection and clinical breast examination: comparison of the two «classical» physical examination methods for the diagnosis of breast cancer. Breast. 2015;24(1):90-2. doi: 10.1016/j.breast.2014.11.008.
15. Apatić R, Lovrić R. Factors Related to the Knowledge and Practice of Breast Self-Examination: A Cross-Sectional Study. Eur J Breast Health. 2023;19(3):215-21. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2023.2023-1-4.
16. Bao H, Liu L, Cong S, Wang F, Yu L, Fang L, et al. Breast Cancer Awareness and Association with Frequency of Screening Among Women - China, 2020. China CDC Wkly. 2023;5(15):327-32. doi: 10.46234/ccdcw2023.063.
17. Pippin MM, Boyd R. Breast Self-Examination [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565846/.
18. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care «Cancer of the breast» [Internet]. 2015. Order No. 396; 2015 June 30. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_396_ykpmd_rmz.pdf.
19. Husna PH, Marni, Nurtanti S, Handayani S, Ratnasari NY, Ambarwati R, et al. Breast self-examination education for skill and behavior. Educ Health (Abingdon). 2019;32(2):101-02. doi: 10.4103/efh.EfH_226_18.
20. Rahman SA, Al-Marzouki A, Otim M, Khalil Khayat NEH, Yousuf R, Rahman P. Awareness about Breast Cancer and Breast Self-Examination among Female Students at the University of Sharjah: A Cross-Sectional Study. Asian Pac J Cancer Prev. 2019;20(6):1901-08. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.6.1901.
21. Mina LA, Storniolo AM, Kipfer HD, Hunter C, Ludwig KK. Breast Cancer Prevention and Treatment [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-19437-0.
22. Thompson PA, Preece C, Stopeck AT. Breast Cancer Prevention [Internet]. In: Alberts, D., Hess, L. (eds) Fundamentals of Cancer Prevention. Springer, Cham: Springer International Publishing; 2019, p. 543-606. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-15935-1_16.
23. Khan F, Mishra A, Mishra SK. Etiopathogenesis of Breast Cancer and Prevention [Internet]. In: Sharma, S.C., Mazumdar, A., Kaushik, R, editors. Breast Cancer. Springer, Singapore; 2022, p. 53-69. Available from: https://doi.org/10.1007/978-981-16-4546-4_4.
24. Birhane K, Alemayehu M, Anawte B, Gebremariyam G, Daniel R, Addis S, et al. Practices of Breast Self-Examination and Associated Factors among Female Debre Berhan University Students. Int J Breast Cancer. 2017;2017:8026297. doi: 10.1155/2017/8026297.
25. Koc G, Gulen-Savas H, Ergol S, Yildirim-Cetinkaya M, Aydin N. Female university students' knowledge and practice of breast self-examination in Turkey. Niger J Clin Pract. 2019;22(3):410-5. doi: 10.4103/njcp.njcp_341_18.
26. Ştefănuţ AM, Vintilă M. Psychotherapeutic intervention on breast self-examination based on Health Belief Model. Curr Psychol. 2023;42:15616-24. doi: 10.1007/s12144-022-02871-z.
27. Vovk IB. Features of the use of combined oral contraceptives with contraceptive and treatment-prophylactic purposes. Med Aspects Women's Health. 2018;118(5):24.
28. Karlsson T. Oral contraceptives can reduce the risk of ovarian and endometrial cancer 35 years after stopping their use [Internet]. Health-ua; 2021. Available from: https://health-ua.com/news/63589-oraln-kontratceptivi-mozhut-zniziti-rizik-raku-yachnikv-ta-endometryu-chere.

Стаття надійшла до редакції 21.03.2024. – Дата першого рішення 28.03.2024. – Стаття подана до друку 26.04.2024

DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2024.308995
UDC 618.179:618.145:618.11-006.2

Characteristics of the reproductive potential of women with ovarian endometrioma

O. A. Dyndar, O. Z. Dymarska, V. F. Oleshko
Bogomolets National Medical University, Kyiv

Endometriosis is one of the most studied hormone-dependent pathological conditions in modern gynecological practice, which is diagnosed in 300 million women of reproductive age worldwide. The frequency of endometriosis in the general population of women is 10–15%, its rate is 46% among the patients with infertility and 80% – among the patients with pelvic pain syndrome. Ovarian endometriomas in the structure of external genital endometriosis account for 64%.
The objective: **to determine the state of the ovarian reserve in women of reproductive age with ovarian endometriomas depending on the surgical treatment method.**
Materials and methods**. The study involved 120 women of reproductive age with ovarian endometriomas, who were surgically treated by laparoscopic access, and 30 women of the control group, who were included in the examination for the purpose of evaluating the physiological parameters of the ovarian reserve, who applied for the solution of contraception issues. Group I included 60 women who underwent intraoperative bipolar coagulation (BC) of the ovarian medulla for the purpose of hemostasis, 30 persons of them underwent inversion cystectomy (Subgroup IA) and 30 patients underwent traditional cystectomy (Subgroup IB).**
Group II included 60 patients who underwent intraoperative BC of the medullary and cortical layers, of which 30 underwent inversion cystectomy (Subgroup IIA) and 30 underwent traditional cystectomy (Subgroup IIB).
For the assessment the functional state of the ovaries echographic examination, Doppler study and hormonal examination were carried out (determination of the concentration of anti-Mullerian hormone (AMH), basal level of follicle-stimulating hormone (FSH), inhibin B in blood plasma) before and 3 months after surgical treatment.
Results**. The indicators of the ovarian reserve of the patients of the studied groups before the surgical treatment were significantly different from the indicators of the women of the control group, which was manifested by a decreased number of antral follicles (AF) by 1.6 times, a decreased volume of ovarian tissue by 1.5 times, a decreased vascularization index (IV) by 2.4 times and the blood flow index (IC) by 1.2 times, an increase in the FSH index by 1.3 times, a decreased AMH level by 1.3 times and a decreased inhibin B concentration by 2.3 times (p<0, 05).**
After the surgical intervention, even more pronounced pathological changes in the reproductive potential were found, which were associated with deep neurovascular disorders in the ovaries and the death of part of the generative cells as a result of the cystectomy and hemostasis with the use of high-frequency energy.
Conclusions**. When using BC of the medullary and cortical layers of the ovaries a decreased number of AF by 48.8% and the decreased volume of the tissue of the operated ovary by 41.3% were found compared to the preoperative period, which is 4.1 and 3.1 times more than with BC of the medullary layer (p<0.05). Hormonal homeostasis disorders were manifested by a compensatory increased level of FSH by 46.8% and a decreased AMH concentration by 23.5% (p<0.05). In the case of the use of BC of the medulla of the ovary with inversion cystectomy, the decrease in the ovarian reserve is expressed at least. The use of BC of the medullary and cortical layers of the ovary with inversion cystectomy leads to a decreased ovarian reserve to a low level 2.2 times less often than when using a classic cystectomy (p<0.05).**
Keywords: *endometriosis, endometrioma, ovarian reserve, reproductive potential, infertility, endovideosurgery, bipolar coagulation.*

Характеристика репродуктивного потенціалу жінок з ендометріомами яєчників

О. А. Диндар, О. З. Димарська, В. Ф. Олешко

Ендометріоз є однією з найбільш досліджуваних гормонозалежних патологічних станів у сучасній гінекологічній практиці, який діагностують у 300 млн жінок репродуктивного віку в усьому світі. Частота ендометріозу у загальній популяції жінок становить 10–15%, у 46% пацієнток із безпліддям, у 80% хворих із синдромом тазового болю. Ендометріоми яєчників у структурі зовнішнього генітального ендометріозу становлять 64%.
Мета дослідження: визначення стану оваріального резерву у жінок репродуктивного віку з ендометріомами яєчників залежно від методики хірургічного лікування.
Матеріали та методи. До дослідження залучено 120 пацієнток репродуктивного віку з ендометріомами яєчників, яким проведено оперативне лікування лапароскопічним доступом, та 30 жінок контрольної групи, яких долучено до обстеження з метою оцінювання фізіологічних показників оваріального резерву, що звернулись щодо вирішення питань контрацепції.
До I групи включено 60 жінок, яким з метою гемостазу інтраопераційно виконано біполярну коагуляцію (БК) мозкового шару яєчників, із них у 30 проведено інверсійну кістектомію (підгрупа ІА) та у 30 – традиційну (підгрупа ІБ).
До II групи увійшли 60 пацієнток, у яких інтраопераційно застосовано БК мозкового і коркового шарів, з яких у 30 виконано інверсійну кістектомію (підгрупа ІІА) та у 30 – традиційну (підгрупа ІІБ).
Проведено ехографічне, допплерометричне та гормональне оцінювання функціонального стану яєчників (визначення концентрації антимюллерова гормону (АМГ), базального рівня фолікулостимулювального гормону (ФСГ), інгібіну В у плазмі крові) до та через 3 міс після оперативного лікування.

© The Author(s) 2024 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Результати. Показники овуляційного резерву пацієнток досліджуваних груп до проведеного оперативного лікування достовірно відрізнялись від показників жінок контрольної групи, що проявлялось зниженням кількості антральних фолікулів (АФ) в 1,6 раза, зменшенням об'єму яєчникової тканини в 1,5 раза, зниженням індексу васкуляризації (ІВ) у 2,4 раза та індексу кровотоку (ІК) в 1,2 раза, підвищенням показника ФСГ в 1,3 раза, зниженням рівнів АМГ в 1,3 раза та зниженням рівня інгібіну В у 2,3 раза ($p<0,05$).

Після проведеного хірургічного втручання відзначено ще більш виражені патологічні зміни репродуктивного потенціалу, що пов'язано з глибокими нейросудинними розладами у яєчниках і загибеллю частини генеративних клітин внаслідок проведеної кістектомії та гемостазу із застосуванням високочастотної енергії.

Висновки. При застосуванні БК мозкового та кіркового шарів яєчників виявлено зменшення кількості АФ на 48,8% та об'єму тканини оперованого яєчника на 41,3% порівняно з доопераційним періодом, що у 4,1 та 3,1 раза більше, ніж при БК мозкового шару ($p<0,05$). Порушення гормонального гомеостазу проявлялось компенсаторним підвищенням рівня ФСГ на 46,8% та зниженням рівня АМГ на 23,5% ($p<0,05$).

У разі застосування БК мозкового шару яєчника з інверсійною цистектомією зниження овуляційного резерву виражено найменше. Використання БК мозкового і кіркового шарів яєчника з інверсійною цистектомією призводить до зменшення овуляційного резерву до низького рівня у 2,2 раза рідше, ніж при застосуванні класичної цистектомії ($p<0,05$).

Ключові слова: *ендометріоз, ендометріома, овуляційний резерв, репродуктивний потенціал, безпліддя, ендовідеохірургія, біполярна коагуляція.*

Endometriosis is a hormone-dependent, chronic, recurring disease that affected about 300 million of reproductive age women worldwide. The frequency of endometriosis in the general population of women is 10–15%, in case of infertility – 46% and 80% in patients with pelvic pain syndrome [1–4]. Ovarian endometriomas in the structure of external genital endometriosis constitute 64% [5–7].

Today, the diagnostic possibilities of pathological formations of the pelvic organs have expanded due to the use of transvaginal 3D echography, which allows to conduct a qualitative analysis of the structure, to display at a new level the peculiarities of the anatomical and topographical relationships of the ovarian endometriomas and the organs and tissues surrounding them. It also give an assessment of the state of the follicular apparatus, which is important for predicting the result of surgical intervention in terms of preserving reproductive potential [8–13].

One of the cardinal issues that determines the strategy of treatment of patients with ovarian endometriomas in modern conditions is the prevention and early detection of a decrease in ovarian reserve, which makes it possible to choose a method of implementing reproductive function in the future [14–21].

Today, endovideosurgery is recognized as the main method of ovarian endometriomas treatment [22–26]. A decrease in ovarian reserve indicators in endometriomas is a widespread problem all over the world, since the cellular and molecular mechanisms of endometrioma influence on ovarian tissue and the consequences of surgical interventions are quite controversial [27–33]. Currently, there are no scientifically based recommendations and standards for surgical treatment of ovarian endometriomas, there is no data on comprehensive studies and comparison of the results and the use of various technologies of surgical treatment with 3 D method of transvaginal ultrasound and determination of hormonal homeostasis.

The objective: to determine the state of the ovarian reserve in women of reproductive age with ovarian endometriomas depending on the surgical treatment method.

MATERIALS AND METHODS

This work presents the results of a comprehensive examination and operative treatment by laparoscopic access of 120 patients with ovarian endometriomas and 30 women of the Control Group, who were included in the examination for the purpose of evaluating the physiological indicators of the ovary and ovarian reserve, who applied to solve the issues of contraception to the Communal Noncommercial Enterprise «Kyiv City Maternity Hospital No. 3», which is the clinical base of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3 of the Bogomolets National Medical University and in the medical network "Dobrobut". The research was performed between 2022–2024 years.

Group I included 60 women of reproductive age with ovarian endometriomas before and after laparoscopic operative treatment using bipolar coagulation (BC) of the medulla of the ovaries, of which 30 underwent inversion cystectomy (Subgroup IA) and 30 underwent traditional cystectomy (Subgroup IB).

Group II included 60 patients with ovarian endometriomas, who were intraoperatively treated with BC of the medullary and cortical layers for the purpose of hemostasis. Of them, 30 underwent inversion cystectomy technique (Subgroup IIA) and 30 – traditional cystectomy (Subgroup IIB).

Criteria for the inclusion to the Group I and to the Group II were the age of the patients is from 22 to 41 years, the presence of unilateral endometrioma of the ovary verified histologically, the size of the cyst or the total size of the cysts is more than 3 cm.

Exclusion criteria: patients with endometriomas of the ovaries who have undergone surgical interventions on the uterus and uterine appendages in the anamnesis, the presence of extragenital pathology (diabetes, systemic diseases, those who previously received radiation or chemotherapy), period of pregnancy or lactation, mental disorders .

Criteria for the inclusion in the Control Group: age of women from 22 to 41 years, realized reproductive function (two or more births in history), preserved menstrual cycle, established fact of spontaneous ovulation.

All examined patients underwent an instrumental assessment of the functional state of the ovaries which was carried out using two-dimensional and three-dimensional ultrasound on the «TOSHIBA APLIO MX» scanner (Japan) with the function of volumetric imaging and directional Doppler with transabdominal convex and transvaginal sensors with a frequency of 4.0–7.0 Hz. Using the program VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) determined the volume of the ovarian tissue that is subject to formation in the preoperative period and the volume of the intact ovary in the manual mode (Manual), calculating the amount antral follicles (AF).

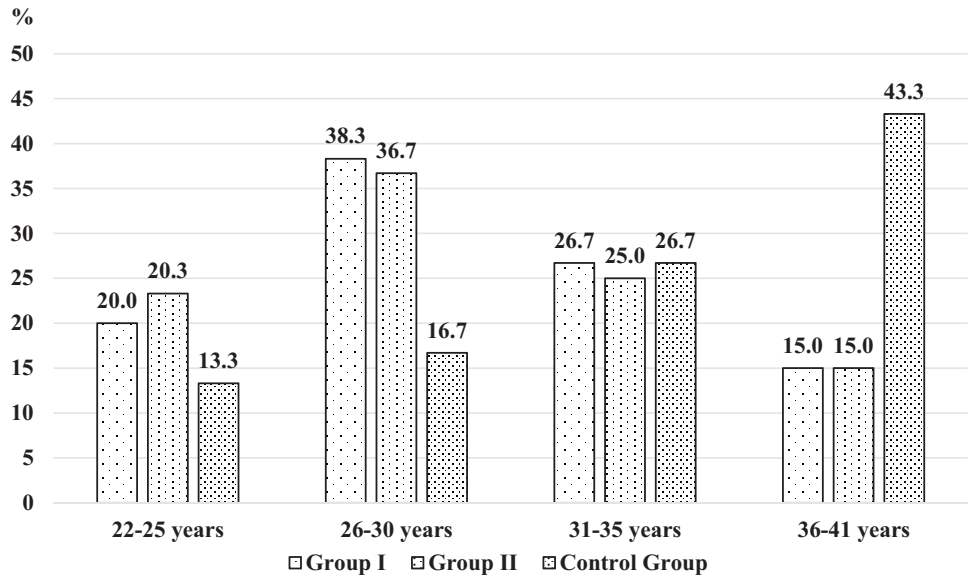


Fig. 1. Age distribution of examined patients, %

After completing calculations of the volume of the ovary in the visualization program VOCAL™ displayed an automatically calculated three-dimensional image scale with microcirculation data on the screen: vascularization index (IV), which reflects the percentage of blood vessels in the entire volume of the ovary; blood flow index (IC), which characterizes the intensity perfusion in intraovarian vessels.

The study was also conducted before and 3 months after operative intervention in the three – dimensional geography regimen, together with the studied the functional state of the contralateral ovary.

Hormonal examination was performed in the preoperative and 3 month in the postoperative period. It included determination of Anti-Mullerian hormone (AMH) (reagents Monobind (USA), basal level of follicle-stimulating hormone (FSH) (reagents K203 (Ukraine), inhibin B (reagents INHB (USA) using ELISA method at the Getein 1100 analyzer (China) which was used for quantitative determination of hormones in blood plasma after centrifugation (Laboratory «Neo-Lab»).

Operative treatment was performed by laparoscopic access with the help of a «Karl Storz ™» stack (Germany).

The research was approved by the Bioethics Committee of the Bogomolets National Medical University (Minutes No. 175 from 9.18.2023 year).

The statistician for data processing was performed using a computer program «Statistics and 1 3. 3.721». The reliability of the difference in parametric data was evaluated according to the Student's criteria. The result and studies are presented as mean ± standard error /standard deviation (M±SE/SD). The difference between the groups was considered valid in a case of $p<0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

During the analysis of the subjects, it was noted that the majority of patients with ovarian endometriomas were under the age of 30 (Group I – 35 (58.3%) and Group II – 36 (60.0%), $p>0.05$) (Fig. 1). In the Control Group women who had a history of two or more childbirths, the age category «36–40 years old» prevailed ($p<0.05$).

It should be noted that out of 120 examined and treated women, 23 (19.2 %) patients did not visit an obstetrician-gynecologist, and also did not perform an ultrasound examination of the pelvic organs for 3 years or more: 12 (20.0%) – with Group I and 11 (18.3%) – from the Group II ($p>0.05$), who were diagnosed with ovarian endometriomas during a preventive examination.

On the basis of the applied echographic and dopplerometric criteria, according to the scan data before the operation, the belongingness of the formations to endometrioma and their sizes were verified: a single-chambered, rounded formation was more often visualized, which was fixed by the globular process to the back or side surface of the uterus, the back leaf of the broad uterine ligament, with practically stable dimensions during two menstrual cycles, with a wall of the cyst capsule more than 3–5 mm and a «double contour» effect, with a smooth inner surface of the capsule, finely dispersed echogenic content, sometimes with hyperechoic dense inclusions of no more than 5 mm (depending on the duration the existence of a cyst).

There were up to two, rarely - three formations of a similar structure in one ovary, with no peripheral blood flow and no sign of «acoustic effect». According to the results of ultrasound, it was determined that the number of women with the size of the endometrium «5.6–7.5 cm» prevailed in both observation groups, which was comparable between the groups ($p>0.05$) (Fig. 2).

Echographic and dopplerometric research made it possible to evaluate the ovarian reserve of the examined patients. Thus, in both Group I and Group II women, before surgical treatment, the indicators of the ovarian reserve were identical ($p>0.05$), but significantly different from the Control Group women indicators ($p<0.05$) (Table 1).

The obtained indicators of the AF number, ovarian tissue volume, together with IV and IC indexes of the Control Group women were taken as normal ultrasound values of ovarian reserve, with which were subsequently

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

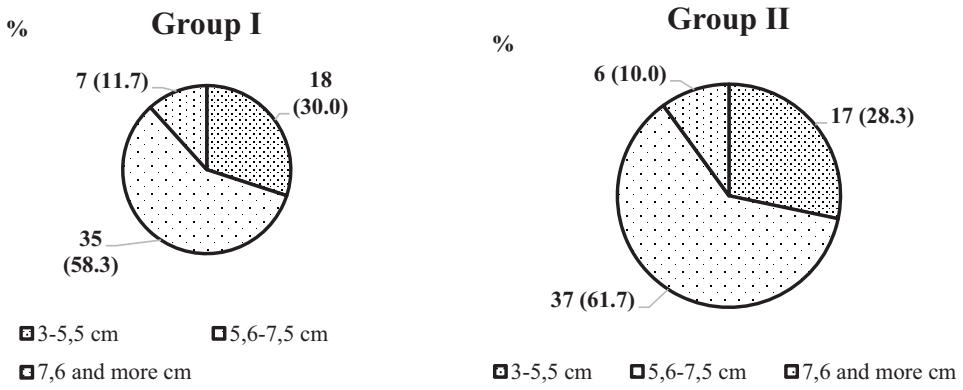


Fig. 2. Distribution of women depending on the ovarian endometriomas sizes according to the results of ultrasound, %

compared. Thus, in Group I patients, the AF numbers varied from 3 to 6 in an imaginary ultrasound section, averaging 4.2±1.2, in the Group II patients – from 3 to 6, the average value – 4.3±1.2 (p>0.05).

Comparison of AF numbers in Group I and Group II patients with the Control Group values (6.7±0.5), a 1.6-fold decrease was noted (p<0.05). The volume of the ovarian tissue adjacent to the endometrioma in Groups I and Group II patients corresponded to 4.5±1.4 cm^3 and 4.6±1.3 cm^3 (p>0.05), respectively, and was 1.5 times smaller, compared to the volume of ovarian tissue of the Control Group women – 7.1±0.7 cm^3 (p<0.05).

With the help of the dopplerometric research method, an analysis was carried out and an assessment to IV was given, which is in Group I and Group II were 0.95±0.2% and 0.92±0.1%, respectively (p>0.05); in the Control Group, both the same indicator were 2.4 times higher and amounted to 2.28±0.5% (p<0.05).

Also it was noted that IC did not differ in Group I (23.5±1.5%) and Group II (23.3±1.6%) patients (p>0.05), however, it was 1.2 times lower than in Control Group women (29.1±3.9%, p<0.05). Therefore, the presence of ovarian endometrioma is a factor that directly affects the ovarian reserve, leading to its decrease.

During the evaluation of folliculogenesis in the ovary with endometrioma and in the contralateral ovary, the maturation of the follicle, the ovulation process, and the perfusion of the same body were evaluated using echography and dopplerometry. With obvious endometrioma in 39 (65.0%) Group I patients and in 40 (66.7%) Group II ones, the absence of follicle maturation with subsequent ovulation and, as a result, vicarious hypertrophy of the contralateral ovary was noted.

In this case, the dominant follicle and the corpus luteum from the previous menstrual cycle were simultaneously detected in the intact ovary, as well as in 5 (8.3%) Group I patients and in 6 (10.0%) Group II patients follicular cysts were diagnosed (p>0.05). When evaluating the perfusion of the same body in the ovary with endometrioma, both in Group I and Group II women the decrease in indicators up to 20.0% from physiological values was noted (p<0.05).

Before surgical treatment, all patients underwent a hormonal examination along with an assessment of the ovarian reserve based on ultrasound and dopplerometry data. The results of the hormonal study of the Control Group women were accepted as normative indicators (Table 2).

Comparison of Group I and Group II women FSH concentration of in with the Control Group women revealed an 1.3 times increase of the indicator (Group I – 9.5±1.0 MOd/l, Group II – 9.4±1.2 MOd/l, Control Group – 7.6±0.5 MOd/l, p<0.05). The average AMH concentration, as the main predictor of ovarian reserve, in patients of the Group I and Group II was also reduced by 1.3 times (Group I – 1.7±0.3 ng/ml, Group II – 1.7±0.3 ng/ml, Control Group – 2.3±0.3 ng/ml, p<0.05) comparing to the Control Group women value.

The average inhibin B level in Group I and Group II women was 2.3 times lower than in Control Group women (Group I – 30.0±5.0 pg/ml, Group II – 31.0±4.0 pg/ml, Control Group – 70.0±30.0 pg/ml, p<0.05). After the hormonal examination of the ovarian reserve, a moderate decrease in the reproductive potential of the ovarian function can be established by three indicators.

Evaluation of the ovarian state according to the ultrasound data 3 months after the surgical treatment, in Group I patients revealed a decrease in the AF number by 12% compared to the data before (Group I before treatment – 4.2±1.2, Group I 3 month after treatment 3.7±0.7, p>0.05) the operation and by 1.8 times compared to the Control Group patients indicators (Group I 3 month after treatment 3.7±0.7, Control Group – 6.7±0.5, p<0.05) (Table 3).

Table 1

Indicators of the ovarian reserve of the examined patients according to the results of ultrasound and dopplerometry before the surgical treatment

Group	The number of AF in the ovary	Volume of ovarian tissue, cm^3	IV, %	IC, 0-100%
Control Group (n=30)	6.7±0.5	7.1±0.7	2.28±0.5	29.1±3.9
Group I (n=60)	4.2±1.2 *	4.5±1.4 *	0.95±0.2 *	23.5±1.5 *
Group II (n=60)	4.3±1.2 *	4.6±1.3 *	0.92±0.1 *	23.3±1.6 *

Note. * – Statistically significant difference between the indicators of the control and I and II groups (p<0.05).

In the Group II patients, the AF number after surgery decreased by 48.8% from the similar indicator before surgery and by 3 times (Group II before treatment – 4.3±1.2, Group II 3 month after treatment 2.2±0.7, p>0.05) compared to the Control Group women (Group II 3 month after treatment 2.2±0.7, Control Group – 6.7±0.5, p<0.05).

The volume of operated ovarian tissue in Group I patients decreased by 13.3% (3.9±0.9), in Group II patients – by 41.3% (2.7±0.9), mainly due to the increase in the number of patients from subgroups IB (3.5±0.9) and IIB (2.4±0.9).

Determination of the ovarian tissue volume 3 months after surgical treatment revealed that it was 1.8 times smaller in Group I patients (Group I before treatment – 4.5±1.4 cm^3, Group I 3 month after treatment 3.9±0.9 cm^3, p<0.05) and 2.6 times smaller in Group II (Group II before treatment – 4.6±1.6 cm^3, Group II 3 month after treatment 2.7±0.9 cm^3, p<0.05) than in the Control Group of women (7.1±0.7 cm^3, p<0.05), which is associated with deep neurovascular disorders in the ovaries and the death of part of the generative cells as a result of the cystectomy and hemostasis with the use of high-frequency energy.

IV in the Group I did not change reliably (Group I before treatment – 0.95±0.2%, Group I 3 month after treatment 0.92±0.07%, p>0.05), in the Group II it decreased by 21.7% (Group II before treatment – 0.92±0.1%, Group II 3 month after treatment 0.72±0.04%, p<0.05), compared to the preoperative period, and was 2.5 times lower in the Group I and 3.2 times lower in the Group II patients than in the Control Group (2.3±0.5%, p<0.05).

IC in the Group I patients did not change reliably (Group I before treatment - 23.5±1.5%, Group I 3 month after treatment 22.2±1.2%, p>0.05), in the Group II women it decreased by 18% (Group II before treatment – 23.3±1.6%, Group II 3 month after treatment 19.1±1.0%, p<0.05), however, remaining 1.3 times lower in the patients of the Group I, compared to the Control Group values (29.1±3.9%, p<0.05).

Due to exudative processes termination, 3 months after surgical treatment, it became possible to visualize the follicular apparatus with echographic and dopplerometric assessment of ovarian reserve indicators. Thus, in 32 (53,3%) Group II patients, these indicators were reduced to a lower level, mainly due to the number of women from the Subgroup IIB (86.7%), in the other 28 (46.7%) patients, a moderate decrease in ovarian reserve took place.

Table 2

Hormonal indicators of the ovarian reserve before operative treatment, M±SD

Groups and patients	Ovarian reserve parameters and ovarian reserve		
	FSH, MOd/l	AMH, ng/ml	Inhibin B, pg/ml
Control Group (n=30)	7.6±0.5	2.3±0.3	70.0±30.0
Group I (n=60)	9.5±1.0 *	1.7±0.3 *	30.0±5.0 *
Group II (n=60)	9.4±1.2 *	1.7±0.3 *	31.0±4.0 *

Note. * – Statistically significant difference between the indicators of the control and I and II groups (p<0.05).

It was noted that application of both the inversion (Subgroup IA) and the classic cystectomy method (Subgroup IB) there was a moderate decrease in the ovarian reserve, which was the least pronounced in patients with cystectomy performed by inversion removal of the cyst and BC hemostasis of the medullary ovarian layer only.

The application of inversion and classic cystectomy in combination with BC of the ovarian medullary and cortical layers had a negative effect on the ovarian reserve parameters. It's decrease to low values was noted in 10 (33.3%) Subgroup IIA and 22 (73,3%) Subgroup IIB patients (p<0.05). Thus, application of inversion cystectomy techniques in combination with BC of the medullary and cortical ovarian layers leads to decrease in ovarian reserves to a low level and 2.2 times lower than in a case of the classic method of cystectomy (p<0.05).

Evaluation of the hormonal indicators of the ovarian reserve 3 months after the surgical treatment, revealed a compensatory increase in FSH by 20% in Subgroup IA and Subgroup IIA patients, compared to this indicator before the surgical treatment, which was 1.5 times higher than in the Control Group women (Subgroup IA – 11.2±1.3 MOd/l, Subgroup IIA – 13.2±1.4 MOd/l, Control Group – 7.6±0.5 MOd/l, p<0.05).

In the Group II patients, the level of FSH increased by 46.8%, including in the Subgroup IIA women by 40.4%, and in the Subgroup IIB women – by 52%, which was 1.8 times higher than the Control Group women indicators (Subgroup IIA – 13.2±1.4 MOd/l, Subgroup IIB

Table 3

Indicators of the ovarian reserve of the examined patients according to the results of ultrasound and dopplerometry 3 months after the surgical treatment

Groups, subgroups	Ovarian reserve parameter			
	The AF number in ovary	The ovarian tissue volume, cm^3	IV, %	IC, 0-100 %
Control Group (n=30)	6.7±0.5	7.1±0.7	2.3±0.5	29.1±3.9
Group I (n=60)	3.7±0.7 * #	3.9±0.9 * #	0.92±0.07 * #	22.2±1.2 * #
Subgroup IA (n=30)	3.9±0.7	4.3±0.9	0.96±0.09	22.9±1.3
Subgroup IB (n=30)	3.5±0.7	3.5±0.9	0.88±0.06	21.5±1.1
Group II (n=60)	2.2±0.7 #	2.7±0.9 #	0.72±0.04	19.1±1.0 #
Subgroup IIA (n=30)	2.3±0.7	2.6±0.9	0.78±0.03	19.8±1.1
Subgroup IIB (n=30)	2.1±0.7	2.4±0.9	0.66±0.02	18.4±1.0

Notes: * – statistically significant difference between the indicators of the Group I and Group II (p<0.05); # – statistically significant difference between the indicators of Control Group and Group I and Group II (p<0.05).

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Table 4

Hormonal indicators of the ovarian reserve 3 months after surgical treatment, M±SD

Groups and patients	Parameter and ovarian reserve		
	FSH, MOd/l	AMH, n g/ml	Inhibin B, pg/ml
Control Group (n=30)	7.6±0.5	2.3±0.3	70.0±30.0
Group I (n=60)	11.3±1.4 *	1.4±0.2 *	33.0±5.0 *
Subgroup IA (n=30)	11.2±1.3	1.5±0.2	34.0±6.0
Subgroup IB (n=30)	11.4±1.5	1.3±0.2	32.0±4.0
Group II (n=60)	13.8±1.8 *	1.3±0.2 *	32.0±4.0 *
Subgroup IIA (n=30)	13.2±1.4	1.4±0.2	33.0±5.0
Subgroup IIB (n=30)	14.3±2.2	1.2±0.1	31.0±3.0

Note. * – Statistically significant difference between the indicators of the Control Group and Group I and Group II ($p<0.05$).

– 14.3±2.2 MOd/l, Control Group – 7.6±0.5 MOd/l, $p<0.05$) (Table 4).

The average AMH value decreased in the postoperative period, compared to the preoperative period, in Group I patients by 20%, and was lower than in the Control Group women by 1.5 and 1.8 times, respectively, in Subgroup IA and Subgroup IB (Group I – 1.4±0.2 ng/ml, Subgroup IA – 1.5±0.2 ng/ml, Subgroup IB – 1.3±0.2 ng/ml, Control Group – 2.3±0.3 ng/ml, $p<0,05$).

In the Group II women, the AMH level decreased by 23.5% 3 months after surgical treatment, including in Subgroup IIA women by 17.6%, in the Subgroup IIB – by 29.4%, which was lower by 1.6 and 1 .9 times than in the Control Group women (Group II – 1.3±0.2 ng/ml, Subgroup IIA – 1.4±0.2 ng/ml, Subgroup IIB – 1.2±0.1 ng/ml, Control Group – 2.3±0.3 ng/ml, $p<0,05$).

The content of inhibin B in the postoperative period did not significantly change, compared to the preoperative examination, remaining reduced by 2.1 and 2.2 times, respectively, in the Group I and Group II patients, compared to the value of the indicator of the Control Group of women (Group I before treatment – 30.0±5.0 pg/ml, Group I 3 month after treatment – 33.0±5.0 pg/ml, Group II before treatment – 31.0±4.0 pg/ml, Group II 3 month after treatment – 32.0±4.0 pg/ml, Control Group – 70.0±30.0 pg/ml) $p<0.05$).

Based on the results of our own research, the consequences of surgical trauma gradually disappear in the operated ovary during the first 3 months, so it is advisable to assess the ovarian reserve no earlier than 3 months after the operation. We believe that the volume of the ovary does not always reflect its functional state, and the amount of antral follicles with the determination of intraovarian blood flow according to 3D ultrasound with dopplerometry are more accurate markers of ovarian reserve.

The study of the FSH level, inhibin B and AMH 3 months after surgical treatment can be used to predict hormonal disorders and the degree of preservation of the ovarian reserve in the long term. Changes in hormonal status after surgical treatment of endometriosis can become a potential risk factor for relapse of the disease and a prognostically unfavorable factor for correcting folliculogenesis and ovulation mechanisms.

CONCLUSIONS

1. Analysis of the ovarian reserve state according to hormonal homeostasis, echographic and dopplerometric research in women of reproductive age with ovarian endometriomas before surgical treatment revealed an increase in the concentration of follicle-stimulating hormone (FSH) by 1.3 times, a decrease in Anti-Mullerian hormone (AMH) by 1.3 times, in the inhibin B level by 2.3 times, in the number of antral follicles (AF) by 1.6 times, in the volume of ovarian tissue by 1.5 times, in the vascularization index by 2.4 times, and in the blood flow index by 2.4 times 1.2 times ($p<0.05$).

2. Application of the bipolar coagulation (BC) of medullary and cortical ovarian layers, according to echography and dopplerometry 3 months after the surgical treatment revealed a decrease in the AF numbers by 48.8% together with volume of the operated ovary tissue by 41.3 %, compared to the preoperative period, which is 4.1 and 3.1 times higher than the similar indicators in the case of the BC application on the brain layer ($p<0.05$).

3. Disruption of hormonal homeostasis 3 months after surgical treatment of endometriomas in women of reproductive age was manifested by a compensatory increase in FSH and a decrease in AMH by 20% in the case of the BC application on the ovarian medulla. In a case of BC application on the medullary and cortical layers of the ovary, the level of FSH increased by 46.8%,and AMH decreased by 23.5% ($p<0.05$).

4. In the case of the BC application on the medulla of the ovary with the inversion technique of cystectomy, the decrease in the ovarian reserve is the least pronounced. Application of inversion cystectomy technique in combination with BC of the medullary and cortical ovarian layers leads to decrease in ovarian reserves to a low level 2.2 times less often comparing to the classic cystectomy method ($p<0.05$).

There is no conflict of interest.

Information about the authors

Dyndar Olena A. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: Dyndar@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-0440-0410

Dymarska Oleksandra Z. – MD, PhD-Student, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: Aleksandra.dymarskaya2910@gmail.com*
ORCID: 0009-0006-7275-9405

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

Відомості про авторів

Диндар Олена Анатоліївна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: Dyndar@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-0440-0410

Димарська Олександра Зіновіївна – аспірантка, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: Aleksandra.dymarskaya2910@gmail.com*
ORCID: 0009-0006-7275-9405

Олешко Віктор Федорович – канд. мед. наук, асистент, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: docolv@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-2493-2892

REFERENCES

1. Chaggar P, Tellum T, Thanatsis N, De Braud LV, Setty T, Jurkovic D, et al. Prevalence of deep and ovarian endometriosis in women attending a general gynecology clinic: prospective cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2023;61:632-41. doi: 10.1002/uog.26175.
2. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endo metriosis. Hum Reprod Open. 2022;2022:9.
3. World Health Organization. ICD-11 for mortality and morbidity statistics [Internet]. Geneva: WHO; 2019. Available from: https://icd.who.int/browse11/lm/en.
4. Younis JS, Iskander R, Fauser B, Izhaki I. Does an association exist between menstrual cycle length within the normal range and ovarian reserve biomarkers during the reproductive years? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2020;26:904-28. doi: 10.1093/humupd/dmaa013.
5. Dongye H, Tian Y, Qi D, Du Y, Yan L. The impact of endometrioma on embryo quality in in vitro fertilization: A retrospective cohort study. J Clin Med. 2023;12(6):2416. doi: 10.3390/jcm12062416.
6. Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, Froyman W, Benacerraf BR, Bennett GL, et al. O-RADS US risk stratification and management system: a consensus guideline from the ACR ovarian-adnexal reporting and data system committee. Radiol. 2020;294:168-85. doi: 10.1148/radiol.2019191150.
7. Wu M, Cui G, Lv S, Chen L, Tian Z, Yang M, et al. Deep convolutional neural networks for multiple histologic types of ovarian tumors classification in ultrasound images. Front Oncol. 2023;13:1154200. doi: 10.3389/fonc.2023.1154200.
8. Ștefan RA, Ștefan PA, Mihu CM, Csutak C, Melincovici CS, Crivii CB, et al. Ultrasonography in the Differentiation of Endometriomas from Hemorrhagic Ovarian Cysts: The Role of Texture Analysis. J Pers Med. 2021;11(7):611. doi: 10.3390/jpm11070611.
9. Guerriero S, Van Calster B, Somigliana E, Ajossa S, Froyman W, De Cock B, et al. Age-related differences in the sonographic characteristics of endometriomas. Hum Reprod. 2016;31:1723-31. doi: 10.1093/humrep/dew113.
10. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Mais V, et al. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;51:586-95. doi: 10.1002/uog.18961.
11. Collins BG, Ankola A, Gola S, McGillen K. Transvaginal US of endometriosis: looking beyond the endometrioma with a dedicated protocol. Radiographics. 2019;39:1549-68. doi: 10.1148/rg.2019190045.
12. Sahin H, Abdullazade S, Sanci M. Mature cystic teratoma of the ovary: a cutting edge overview on imaging features. Insights Imaging. 2017;8:227-41. doi: 10.1007/s13244-016-0539-9.
13. Christiansen F, Epstein EL, Smedberg E, Åkerlund M, Smith K, Epstein E, et al. Ultrasound image analysis using deep neural networks for discriminating between benign and malignant ovarian tumors: comparison with expert subjective assessment. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021;57:155-63. doi: 10.1002/uog.23530.
14. Muzii L, Galati G, Mattei G, Chinè A, Perniola G, Di Donato V, et al. Expectant, Medical, and Surgical Management of Ovarian Endometriomas. J Clin Med. 2023;12:1858. doi: 10.3390/jcm12051858.
15. Dyndar OA, Dymarska OZ. Medical-social audit of reproductive age women with ovarian endometriomas. Clin Med. 2024;20(1):4-11. doi: 10.32345/2664-4738.1.2024.01.
16. Younis JS, Shapso N, Fleming R, Ben-Shlomo I, Izhaki I. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2019;25:375-91. doi: 10.1093/humupd/dmy049.
17. Lupean RA, Ștefan PA, Csutak C, Lebovici A, Măluțan AM, Buiga R, et al. Differentiation of Endometriomas from Ovarian Hemorrhagic Cysts at Magnetic Resonance: The Role of Texture Analysis. Medicina (Kaunas). 2020;56(10):487. doi: 10.3390/medicina56100487.
18. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging. Reprod Biol Endocrinol. 2011;9:23. doi: 10.1186/1477-7827-9-23.
19. Shapoval OS, Vorontsova LL. Features of management of ovarian endometrioid cysts in patients of reproductive age. Reprod Health Women. 2020;1(1):27-30. doi: 10.30841/2708-8731.1.2020.209333.
20. Benyuk V, Kurochka V, Susak K, Drupp J, Bala O. Hormonal homeostasis in women of reproductive age with adenomyosis. Reprod Health Women. 2022:(7):10-3. doi: 10.30841/2708-8731.7.2022.272464.
21. Tolstanova G, Lubkovska O, Gladenko S. Features of the course of genital endometriosis and its recurrence in women of reproductive age. Reprod Health Women. 2023;(2):38-42. doi: 10.30841/2708-8731.2.2023.278279.
22. Vannuccini S, Reis FM, Coutinho LM, Lazzeri L, Centini G, Petraglia F. Surgical treatment of endometriosis: prognostic factors for better quality of life. Gynecol Endocrinol. 2019;35:1010-4. doi: 10.1080/09513590.2019.1616688.
23. Ergun B, Ozsurmeli M, Dundar O, Comba C, Kuru O, Bodur S. Changes in markers of ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy. J Minim Invasive Gynecol. 2015;22:997-1003. doi: 10.1016/j.jmig.2015.05.001.
24. Kim YJ, Cha SW, Kim HO. Serum anti-Müllerian hormone levels decrease after endometriosis surgery. J Obstet Gynecol. 2017;37:342-6. doi: 10.1080/01443615.2016.1239071.
25. Anh ND, Ha NTT, Tri NM, Huynh DK, Dat DT, Thuong PTH, et al. Long-term follow-up of anti-mullerian hormone levels after laparoscopic endometrioma cystectomy. Int J Med Sci. 2022;19:651-8. doi: 10.7150/ijms.69830.
26. Asgari Z, Rouholamin S, Hosseini R, Sepidarkish M, Hafizi L, Javaheri A. Comparing ovarian reserve after laparoscopic excision of endometriotic cysts and hemostasis achieved either by bipolar coagulation or suturing: a randomized clinical trial. Arch Gynecol Obstet. 2016;293:1015-22. doi: 10.1007/s00404-015-3918-4.
27. Harris BS, Jukic AM, Truong T, Nagle CT, Erkanli A, Steiner AZ. Markers of ovarian reserve as predictors of future fertility. Fertil Sterile. 2023;119:99-106. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.10.014.
28. Wang D, Liu H, Li D, Qiu L, Dai J, Sun D, et al. Comparison of the impact of single-port laparoscopic and conventional laparoscopic ovarian cystectomy on the ovarian reserve in adult patients with benign ovarian cysts. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2020;29:224-31. doi: 10.1080/13645706.2019.1624575.
29. Choi C, Kim WY, Lee DH, Lee SH. Usefulness of hemostatic sealants for minimizing ovarian damage during laparoscopic cystectomy for endometriosis. J Obstet Gynecol Res. 2018;44:532-9. doi: 10.1111/jog.13542.
30. Lim H, Park SJ, Paik H, Mun J, Lee EJ, Lee S, et al. Preservation of the ovarian reserve and hemostasis during laparoscopic ovarian cystectomy by a hemostatic agent versus suturing for patients with ovarian endometriosis: study protocol for randomized controlled, non-inferiority trial (PRAHA-2 trial). Trials. 2021;22:473. doi: 10.1186/s13063-021-05431-1.
31. Bishop LA, Gunn J, Jahandideh S, Devine K, Decherney AH, Hill MJ. Endometriosis does not affect live-birth rates in frozen embryo transfers of euploid blastocysts. Fertil Steril. 2021;115(2):416-22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.07.050.
32. Del Forno S, Orsini B, Verrelli L, Caroli M, Aru AC, Lenzi J, et al. Dienogest alone or dienogest combined with estrogens in the treatment of ovarian endometriomas, that is the question. A retrospective cohort study. Arch Gynecol Obstet. 2023;308:1341-9. doi: 10.1007/s00404-023-07125-2.
33. Pacchiarotti A, Frati P, Milazzo GN, Catalano A, Gentile V, Moscarini M. Evaluation of serum anti-Mullerian hormone levels to assess the ovarian reserve in women with severe endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;172:62-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.10.003.

Стаття надійшла до редакції 23.04.2024. – Дата першого рішення 29.04.2024. – Стаття подана до друку 03.06.2024

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2024.308996

Лікування симптомів міоми матки з використанням комбінованої терапії релюголіксом

Ayman Al-Hendy[1], д-р мед. наук, д-р філософії, Andrea S. Lukes[2], д-р мед. наук, Alfred N. Poindexter III [3], д-р мед. наук, Roberta Venturella[4], д-р мед. наук, д-р філософії, Claudio Villarroel[5], д-р мед. наук, Hilary O.D. Critchley[6], д-р мед. наук, Yulan Li[7], д-р філософії, Laura McKain[7], д-р мед. наук, Juan C. Arjona Ferreira[7], д-р мед. наук, Andria G.M. Langenberg[7], д-р мед. наук, Rachel B. Wagman[7], д-р мед. наук, Elizabeth A. Stewart[8], д-р мед. наук

[1]Кафедра акушерства та гінекології, Чиказький університет, Чикаго, США
[2]Жіночий науково-оздоровчий центр у Кароліні, Дарем, штат Північна Кароліна, США
[3]Advances in Health, Х'юстон, США
[4]Кафедра клінічної та експериментальної медицини, відділення акушерства та гінекології, Університет Великої Греції у Катандзаро, Катандзаро, Італія
[5]Інститут матері та дитини, медичний факультет, Університет Чилі, Сантьяго, Чилі
[6]Медичний дослідницький центр репродуктивного здоров'я, Единбурзький університет, Единбург, Велика Британія
[7]Myovant Sciences, Брісбен, штат Каліфорнія, США
[8]Відділення акушерства та гінекології, Медична школа клініки Мейо Алікс, Рочестер, штат Міннесота, США

Джерело: N ENGL J MED 384;7 NEJM.ORG 18.02.2021 *(переклад зі скороченнями).*

Міома матки є поширеною причиною тяжких менструальних кровотеч та болю. Лікування комбінацією релюголікс (пероральний антагоніст рецепторів гонадотропін-рилізинг-гормону), естрадіол та норетиндрону ацетат один раз на добу може бути ефективним у жінок з міомою матки та тяжкою менструальною кровотечею і не призводити до гіпоестрогенії.
***Матеріали та методи*. Ми провели два міжнародних подвійних сліпих 24-тижневих дослідження III фази з повторюваним дизайном за участю жінок із тяжкою менструальною кровотечею, пов'язаною з міомою. Учасниці були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 у групу плацебо один раз на добу, комбінованої терапії релюголіксом (40 мг релюголіксу, 1 мг естрадіолу та 0,5 мг норетиндрону ацетату) або відстроченої комбінованої терапії релюголіксом (монотерапія 40 мг релюголіксу, потім комбінована терапія релюголіксом протягом 12 тижнів).**
Первинною кінцевою точкою ефективності в кожному дослідженні був відсоток учасниць, які відповіли на лікування (об'єм менструальної крововтрати <80 мл та зменшення об'єму менструальної крововтрати на ≥50% від вихідного рівня), у групі комбінованої терапії релюголіксом порівняно з групою плацебо.
Ключовими вторинними кінцевими точками були аменорея, об'єм менструальної крововтрати, дистрес від кровотечі та дискомфорту у нижній частині живота, анемія, біль, розмір міоми та розмір матки. Оцінювали безпеку та мінеральну щільність кісткової тканини.
***Результати.* Загалом 388 жінок у дослідженні L1 та 382 жінки у дослідженні L2 були рандомізовані у групи лікування. Загалом 73% учасниць групи комбінованої терапії релюголіксом у дослідженні L1 та 71% учасниць у дослідженні L2 відповіли на лікування (первинна кінцева точка) порівняно з 19% та 15% учасниць групи плацебо відповідно (P<0,001 для обох порівнянь). В обох групах комбінованої терапії релюголіксом спостерігались суттєві покращення, порівняно з групами плацебо, у 6 з 7 ключових вторинних кінцевих точках, включаючи показники менструальної крововтрати (включаючи аменорею), біль, дистрес від кровотечі та дискомфорту у нижній частині живота, анемію та розмір матки, але не розмір міоми.**
Частота небажаних явищ була подібною при комбінованій терапії релюголіксом та плацебо. Мінеральна щільність кісткової тканини була подібною при комбінованій терапії релюголіксом та плацебо, але зменшувалась при монотерапії релюголіксом.
***Висновки*. Комбінована терапія релюголіксом один раз на добу привела до суттєвого зменшення об'єму менструальної кровотечі порівняно з плацебо та збереження мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з міомою матки.**
Ключові слова: *міома матки, менструальна крововтрата, біль, лікування, релюголікс.*

Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy

Ayman Al-Hendy, M.D., Ph.D., Andrea S. Lukes, M.D., Alfred N. Poindexter III, M.D., Roberta Venturella, M.D., Ph.D., Claudio Villarroel, M.D., Hilary O.D. Critchley, M.D., Yulan Li, Ph.D., Laura McKain, M.D., Juan C. Arjona Ferreira, M.D., Andria G.M. Langenberg, M.D., Rachel B. Wagman, M.D., Elizabeth A. Stewart, M.D.

Uterine fibroids are a common cause of heavy menstrual bleeding and pain. Treatment with the combination of relugolix (an oral gonadotropin-releasing hormonereceptor antagonist), estradiol, and norethindrone acetate, administered once daily, may have efficacy in women with uterine fibroids and heavy bleeding while avoiding hypoestrogenic effects.
***Methods*.** We conducted two replicate international, double-blind, 24-week, phase 3 trials involving women with fibroid-associated heavy menstrual bleeding. Participants were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive once-daily placebo, relugolix combination therapy (40 mg of relugolix, 1 mg of estradiol, and 0.5 mg of norethindrone acetate), or delayed relugolix

combination therapy (40 mg of relugolix monotherapy, followed by relugolix combination therapy, each for 12 weeks). The primary efficacy end point in each trial was the percentage of participants with a response (volume of menstrual blood loss <80 ml and a ≥50% reduction in volume from baseline) in the relugolix combination therapy group, as compared with the placebo group. Key secondary end points were amenorrhea, volume of menstrual blood loss, distress from bleeding and pelvic discomfort, anemia, pain, fibroid volume, and uterine volume. Safety and bone mineral density were assessed.

Result. A total of 388 women in trial L1 and 382 in trial L2 underwent randomization. A total of 73% of the participants in the relugolix combination therapy group in trial L1 and 71% of those in trial L2 had a response (primary end point), as compared with 19% and 15%, respectively, of those in the placebo groups (P<0.001 for both comparisons). Both relugolix combination therapy groups had significant improvements, as compared with the placebo groups, in six of seven key secondary end points, including measures of menstrual blood loss (including amenorrhea), pain, distress from bleeding and pelvic discomfort, anemia, and uterine volume, but not fibroid volume. The incidence of adverse events was similar with relugolix combination therapy and placebo. Bone mineral density was similar with relugolix combination therapy and placebo but decreased with relugolix monotherapy.

Conclusions. Once-daily relugolix combination therapy resulted in a significant reduction in menstrual bleeding, as compared with placebo, and preserved bone mineral density in women with uterine fibroids.

Keywords: *uterine fibroids, heavy menstrual bleeding, pain,treatment, relugolix.*

Міома матки є поширеною проблемою; кумулятивна захворюваність до 50 років становить приблизно 70% серед представниць європеоїдної раси та 80% серед представниць негроїдної раси [1, 2]. Приблизно у 25% жінок з міомою матки спостерігаються симптоми [3, 4], як правило, тяжка менструальна кровотеча, що часто пов'язана з анемією [5–7]. Біль, пов'язаний з міомою матки, є другою за серйозністю виснажливою проблемою [8–10].

Незважаючи на те що контрацептиви є терапією першої лінії для лікування симптомів міоми матки [11], якість доказів їхнього використання низька [7, 12]. Ін'єкційні агоністи гонадотропін-рилізинг-гормону (ГнРГ) тривалої дії (наприклад, леупроліду ацетат) є ефективними; однак гіпоестрогенія обмежує тривалість їхнього застосування або вимагає призначення додаткової гормональної терапії для зниження ризику побічних ефектів [5, 13].

Антагоніст ГнРГ елаголікс, що застосовується разом з естрадіолом та норетиндрону ацетатом, зменшує тяжку менструальну кровотечу у жінок з міомою матки [14] та призначений для лікування міоми матки протягом 24 місяців [15].

Однак елаголікс передбачає застосування двічі на добу через його короткий період напіврозпаду [16], а його застосування було пов'язане з втратою мінеральної щільності кісткової тканини через 1 рік та з небажаними явищами з боку артеріального тиску та рівнів ліпідів та печінкових ферментів [15].

Селективний модулятор прогестеронових рецепторів уліпристалу ацетат призначений для лікування міоми матки в деяких країнах [12, 17]; однак він був пов'язаний з рідкісними випадками серйозного ураження печінки, а Європейська комісія на підставі керівних принципів Європейського агентства з лікарських засобів рекомендувала уліпристалу ацетат для лікування міоми матки лише для жінок у пременопаузі, яким хірургічне втручання (включаючи емболізацію міоми матки) протипоказане або виявилось неефективним [18].

Хірургічне втручання залишається поширеним методом лікування, хоча процедури для збереження матки передбачають повторні операції [19], а гістеректомія (як зі збереженням яєчників, так і без нього) має тривалі ускладнення, включаючи підвищений рівень смертності та ризик серцево-судинних захворювань [20–22].

Ураховуючи те, що видатки на охорону здоров'я, пов'язані з міомою, лише в США становлять 34 млрд дол. США [22], потрібен нехірургічний метод тривалого лікування [7], що враховує варіант збереження матки незалежно від репродуктивних планів жінок [4].

Релюголікс – це непептидний антагоніст рецептора ГнРГ для перорального застосування, призначений для щоденного використання. Він конкурентно зв'язується з гіпофізарними рецепторами ГнРГ, блокуючи зв'язування та сигналізацію ендогенного ГнРГ [23], що приводить до оборотного, дозозалежного зниження концентрації гонадотропіну та подальшого пригнічення вироблення естрадіолу та прогестерону в яєчниках.

У попередніх дослідженнях III фази за участю жінок із Японії із симптоматичною міомою релюголікс у дозі 40 мг привів до покращень, подібних до тих, що спостерігались при застосуванні леупроліду ацетату для лікування тяжких менструальних кровотеч, анемії та болю [24], а також до значного полегшення болю порівняно з плацебо [25].

Для досягнення ефективності, мінімізації ризику гіпоестрогенії та збереження мінеральної щільності кісткової тканини було розроблено комбіновану терапію релюголіксом (що включає 40 мг релюголіксу, 1 мг естрадіолу та 0,5 мг норетиндрону ацетату) один раз на добу для підтримання рівня естрадіолу в межах фізіологічного діапазону ранньої фолікулярної фази менструального циклу [26, 27], з додаванням прогестину для полегшення дії вільного естрогену, що може призвести до гіперплазії ендометрія [28].

Ми повідомляємо про результати двох міжнародних подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень III фази з повторюваним дизайном (LIBERTY 1 та LIBERTY 2) для оцінювання ефективності та безпеки комбінованої терапії релюголіксом один раз на добу у жінок з тяжкою менструальною кровотечею, пов'язаною з міомою. Ми також оцінили схему відстроченої комбінованої терапії релюголіксом, що включала 12-тижневу монотерапію релюголіксом, а потім 12-тижневу комбіновану терапію релюголіксом, у додатковій групі учасниць, для оцінювання користі та безпеки додавання естрадіолу та норетиндрону ацетату.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У цих двох дослідженнях брали участь жінки з Африки, Європи, Північної та Південної Америки. Дослідження LIBERTY 1 (L1) було проведено у 80 дослідницьких центрах, а дослідження LIBERTY 2 (L2) – у 99 дослідницьких центрах.

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Жінки у пременопаузі у віці 18–50 років, яким діагностували міому після ультразвукового дослідження та які мали тяжку менструальну кровотечу, оцінену за методом з утворенням лужного гематину [29], відповідали критеріям участі.

Метод з утворенням лужного гематину безпосередньо вимірює об'єм менструальної крововтрати шляхом порівняння гематину з менструального секрету з калібрувальними кривими, побудованими з одночасного зразка венозної крові [29]. Тяжку менструальну кровотечу визначали як об'єм менструальної крововтрати 80 мл або більше за цикл для двох циклів або об'єм 160 мл або більше протягом одного циклу.

Пацієнтів виключали з досліджень, якщо Z-показник у них був менше ніж -2,0 для мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта, кульшового суглоба або шийки стегнової кістки; за наявності інших причин тяжкої менструальної кровотечі [30]; або у разі застосування гормональної терапії.

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ ТА СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Учасниць рандомізували у співвідношенні 1:1:1 за допомогою інтерактивного вебсайту у групу сліпої фази плацебо протягом 24 тижнів, комбінованої терапії релюголіксом протягом 24 тижнів або відстроченої комбінованої терапії релюголіксом (монотерапія релюголіксом, а потім комбінована терапія релюголіксом протягом 12 тижнів).

Лікарський засіб Релюголікс, таблетки та капсули, 40 мг, що містить естрадіол та норетиндрону ацетат, або таблетки та капсули плацебо були упаковані у блістери для супутнього застосування один раз на добу.

Група відстроченої комбінованої терапії релюголіксом включала лікарський засіб Релюголікс, таблетки, 40 мг, та капсули плацебо протягом 12 тижнів, а потім таблетки та капсули діючої речовини протягом 12 тижнів.

Групу відстроченої комбінованої терапії релюголіксом було включено для порівняння мінеральної щільності кісткової тканини та вазомоторних симптомів у групах комбінованої терапії та монотерапії протягом перших 12 тижнів дослідження.

Візити щодо дослідження відбувались на вихідному рівні та раз на 4 тижні протягом 24 тижнів.

Дослідження проводили відповідно до керівних принципів Міжнародної ради з гармонізації та принципів Гельсінської декларації. Усі учасниці підписали письмову інформовану згоду.

КІНЦЕВІ ТОЧКИ ЕФЕКТИВНОСТІ

В аналізі первинної кінцевої точки ефективності в рамках кожного дослідження відповідь передбачала як об'єм менструальної крововтрати менше 80 мл, так і зменшення об'єму менструальної крововтрати щонайменше на 50% від вихідного рівня, що вимірюється за методом з утворенням лужного гематину протягом останніх 35 днів періоду лікування. Первинним порівнянням був відсоток учасниць, які відповіли на комбіновану терапію релюголіксом порівняно з плацебо.

Ключові вторинні кінцеві точки на тижні 24 включали:

- відсоток жінок, які повідомили про аменорею;
- середній відсоток зменшення об'єму менструальної крововтрати;
- зменшення дистресу від кровотечі, виділення згустків крові та напруженості або тиску у нижній частині живота, що вимірюється за шкалою оцінки кровотечі та дискомфорту у нижній частині живота [31];
- відсоток жінок із рівнем гемоглобіну не більше 10,5 г/дл на вихідному рівні, підвищення у яких перевищувало 2 г/дл;
- відсоток жінок із помірним або сильним болем на вихідному рівні (бал ≥ 4 за числовою оціночною шкалою, де 0 – це відсутність болю, а 10 – найсильніший біль, що можна собі уявити), у яких спостерігався мінімальний або відсутній біль, пов'язаний з міомою, за числовою оціночною шкалою в електронному щоденнику;
- відсоткова зміна розміру найбільшої міоми;
- відсоткова зміна розміру матки.

(Дві останні кінцеві точки оцінювали за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження).

Оцінювання безпеки

Оцінювання безпеки включало відстеження життєво важливих ознак, фізикальне обстеження, спостереження на наявність небажаних явищ, вимірювання клінічних лабораторних показників та електрокардіографія у 12 відведеннях.

Зміни мінеральної щільності кісткової тканини оцінювали за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії на вихідному рівні та раз на 3 місяці під час досліджень. Біопсію ендометрія проводили на вихідному рівні та на тижні 24 або наприкінці періоду лікування (тобто після введення останньої дози комбінованої терапії релюголіксом або плацебо).

СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ

Ми виявили, що включення приблизно 390 учасниць у кожне дослідження забезпечить 90% можливість виявлення різниці принаймні на 30 процентних точок у первинній кінцевій точці при двосторонньому рівні значущості 0,05 між групами комбінованої терапії релюголіксом та групами плацебо, враховуючи, що 25% учасниць групи плацебо відповідатимуть на лікування та що 20% учасниць будуть виключені з дослідження.

Аналіз ефективності та безпеки проводився в модифікованій популяції з призначеним лікуванням, що включала всіх учасниць, які були рандомізовані у групи лікування та отримали принаймні одну дозу релюголіксу (в рамках комбінованої терапії або монотерапії) або плацебо.

Порівняння первинної кінцевої точки між комбінованою терапією релюголіксом та плацебо аналізували за допомогою критерію Кохрана–Мантеля–Гензеля для пропорцій із стратифікацією відповідно до середнього об'єму менструальної крововтрати на вихідному рівні (< 225 мл та ≥ 225 мл) та географічного регіону (Північна Америка та інші країни світу).

Правила опрацювання відсутніх даних були введені для отримання відповіді на тижні 24 або наприкінці періоду лікування (останні 35 днів періоду лікування) з урахуванням тривалості ефекту лікування або плацебо, дотримання правил збору менструального секрету та записів в електронному щоденнику (тобто кількість днів з відновленням менструального секрету, поділе-

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

на на кількість днів із повідомленими кровотечами та застосуванням лікарського засобу на основі даних з електронного щоденника).

У учасниць, у яких спостерігалась повна прихильність до лікування, відповідь на лікування грунтувалась на спостережуваному об'ємі менструальної крововтрати. Учасниці, які повідомили про аменорею або «мажучі виділення або незначну кровотечу», що підтверджено даними з електронного щоденника, вважалися учасницями, які відповіли на лікування. Вважалось, що учасниці, які отримували лікування або плацебо протягом менше 4 тижнів або які відмовились від хірургічного втручання з приводу міоми матки, не відповіли на лікування. Були попередньо визначені правила щодо опрацювання відсутніх даних.

Аналізи первинних та ключових вторинних кінцевих точок ефективності проводили при загальному рівні значущості 0,05 (двосторонньому) для порівняння комбінованої терапії релюголіксом з плацебо. Для підтримки групової ймовірності помилки першого роду застосовували метод поетапного вхідного контролю зі змішаною послідовністю.

У кожному дослідженні спочатку аналізували первинну кінцеву точку; якщо значення р було меншим за 0,05, ключові вторинні кінцеві точки ефективності аналізували, як попередньо визначено в планах статистичного аналізу.

У дослідженні L1 перші 4 ключові вторинні кінцеві точки аналізували послідовно в порядку, зазначеному вище, а 3 інші вторинні кінцеві точки необхідно було проаналізувати за методом Гоґберга.

У дослідженні L2 послідовно аналізували першу, другу, третю та п'яту вторинні кінцеві точки з подальшим аналізом інших 3 ключових вторинних кінцевих точок (четвертої, шостої та сьомої) за методом Гоґберга. (Цю зміну в багаторівневому порядку аналізу було внесено на основі результатів дослідження L1 до розсліплення та аналізу даних у дослідженні L2.)

Аналіз ефективності, у якому порівнювали групи відстроченої комбінованої терапії релюголіксом із групами плацебо, не було попередньо визначено для будь-яких кінцевих точок, окрім відсотка учасниць, які відповіли на лікування менструальної крововтрати (що не була включена до ключових вторинних кінцевих точок у методі статистичного поетапного вхідного контролю з поправкою на кратність). Отже, дані груп відстроченої комбінованої терапії релюголіксом щодо вторинних кінцевих точок вважаються допоміжними.

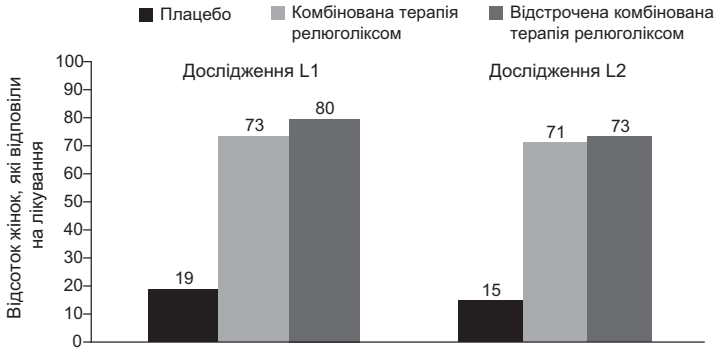
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У період з квітня 2017 року по жовтень 2018 року загалом 388 жінок були рандомізовані у групи лікування в рамках дослідження L1; у період з червня 2017 року по грудень 2018 року загалом 382 жінки – в рамках дослідження L2. Загалом 308 жінок (79%) у дослідженні L1 та 302 жінки (79%) у дослідженні L2 завершили лікування. Відсоток учасниць, які завершили дослідження, був подібним в усіх групах дослідження (від 77 до 82%).

У кожному дослідженні демографічні та клінічні характеристики учасниць на вихідному рівні були подібними в усіх групах дослідження (табл. 1).

ПЕРВИННА КІНЦЕВА ТОЧКА ЕФЕКТИВНОСТІ

У групах комбінованої терапії релюголіксом 73% учасниць у дослідженні L1 та 71% учасниць у дослідженні L2 відповіли на лікування порівняно з 19% та 15% учасниць в групах плацебо ($P < 0,001$ для обох порівнянь) відповідно (рис. 1). У кожному дослідженні спостережувані ефекти лікування виявилися подібними незалежно від раси або інших характеристик учасниць на вихідному рівні. У групах відстроченої комбінованої терапії релюголіксом відсоток учасниць, які відповіли на лікування, був подібним у двох дослідженнях: 80% у дослідженні L1 та 73% у дослідженні L2.



Кількість пацієнтів	127	128	132	129	125	127
Різниця та плацебо — процентні точки		55	61		56	58
(95% ДІ)		(44–65)	(51–70)		(46–66)	(49–68)
Значення р та плацебо		<0,001			<0,001	

Рис. 1. Учасниці зі зменшенням тяжкої менструальної кровотечі

Відображений відсоток жінок, які мали відповідь, що визначалася як об'єм менструальної крововтрати менше 80 мл і зменшення об'єму менструальної крововтрати щонайменше на 50% від вихідного рівня, що вимірюється за методом з утворенням лужного гематину, протягом останніх 35 днів періоду лікування. Аналізом первинної кінцевої точки в рамках кожного дослідження було порівняння комбінованої терапії релюголіксом з плацебо. ДІ означає довірчий інтервал, L1 – дослідження LIBERTY 1, L2 – дослідження LIBERTY 2.

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Таблиця 1

Демографічні та клінічні характеристики учасниць на вихідному рівні*

Характеристика	Дослідження L1			Дослідження L2		
	Плацебо (N = 127)	Комбінована терапія релюголіксом (N = 128)	Відстрочена комбінована терапія релюголіксом (N = 132)	Плацебо (N = 129)	Комбінована терапія релюголіксом (N = 125)	Відстрочена комбінована терапія релюголіксом (N = 127)
Вік, роки	42,2 ± 5,7	42,5 ± 5,0	41,3 ± 5,4	41,8 ± 5,3	42,4 ± 5,4	42,1 ± 5,3
Раса або етнічна група, – кількість (%)†						
Представниці європеоїдної раси	56 (44)	64 (50)	53 (40)	49 (38)	58 (46)	50 (39)
Представниці негроїдної раси	65 (51)	59 (46)	67 (51)	74 (57)	62 (50)	66 (52)
Інші	6 (5)	5 (4)	12 (9)	5 (4)	2 (2)	8 (6)
Представниці латиноамериканського походження†	23 (18)	34 (27)	33 (25)	32 (25)	18 (14)	34 (27)
Індекс маси тіла‡	32,3 ± 7,5	31,4 ± 7,6	31,4 ± 7,3	32,1 ± 7,6	31,0 ± 6,6	30,8 ± 5,7
Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см^2						
Поперековий відділ хребта§	1,23 ± 0,17	1,16 ± 0,17	1,21 ± 0,19	1,24 ± 0,16	1,22 ± 0,17	1,22 ± 0,18
Кульшовий суглоб	1,07 ± 0,15	1,03 ± 0,15	1,06 ± 0,15	1,07 ± 0,13	1,06 ± 0,14	1,06 ± 0,15
Менструальна крововтрата						
Об'єм, мл	218,8 ± 125,0	239,4 ± 180,3	228,9 ± 159,6	211,8 ± 129,9	246,7 ± 186,0	227,4 ± 134,4
Розподіл, кількість (%)						
< 225 мл	85 (67)	84 (66)	86 (65)	86 (67)	80 (64)	80 (63)
≥ 225 мл	42 (33)	44 (34)	46 (35)	43 (33)	45 (36)	47 (37)
Концентрація гемоглобіну, г/дл	11,4 ± 1,4	11,2 ± 1,6	11,1 ± 1,7	11,1 ± 1,6	11,3 ± 1,5	11,1 ± 1,6
Розмір міоми матки, см^3	71,8 ± 124,0	71,9 ± 128,1	93,8 ± 143,8	74,1 ± 123,0	73,7 ± 126,7	78,9 ± 157,5
Розмір матки, см^3	397,8 ± 324,9	379,1 ± 316,8	469,9 ± 427,9	407,9 ± 402,0	387,7 ± 344,0	402,7 ± 371,1
Бал за шкалою оцінки кровотечі та дискомфорту у нижній частині живота¶	71,4 ± 21,3	66,8 ± 22,1	68,5 ± 22,9	70,0 ± 20,3	70,7 ± 20,8	72,0 ± 22,9
Максимальний бал ≥ 4 за числовою оціночною шкалою болю, пов'язаного з міомою матки, бал (%)‖	95 (75)	84 (66)	89 (67)	95 (74)	93 (74)	92 (72)

Примітки: * Приблизні значення є середніми значеннями ± СВ. L1 – LIBERTY 1, а L2 – LIBERTY 2.

† Учасниця повідомила про расу та етнічну групу. Інша раса або етнічна група включала жителів Азії, американських індіанців або корінних жителів Аляски, іншу расу або етнічну групу, а також кілька рас або етнічних груп. Відсотки можуть не дорівнювати 100 через округлення або через відсутні дані: у дослідженні L2 расу або етнічну групу не вказала 1 учасниця групи плацебо, 3 учасниці групи комбінованої терапії релюголіксом та 3 учасниці групи відстроченої комбінованої терапії релюголіксом. У дослідженні L1 про представників латиноамериканського походження не повідомила 1 учасниця групи плацебо та 2 учасниці групи відстроченої комбінованої терапії релюголіксом; у дослідженні L2 про представників латиноамериканського походження не повідомила 1 учасниця групи плацебо, 2 учасниці групи комбінованої терапії релюголіксом та 2 учасниці групи відстроченої комбінованої терапії релюголіксом.

‡ Індекс маси тіла – це маса в кілограмах, поділена на квадрат зросту в квадратних метрах.

§ Мінеральну щільність кісткової тканини в поперековому відділі хребта оцінювали у відділах L1-L4.

¶ Бал за шкалою оцінки кровотечі та дискомфорту у нижній частині живота розраховується як сума балів для трьох симптомів (тяжка менструальна кровотеча, виділення згустків крові під час менструального циклу та напруженість або тиск у нижній частині живота), кожен з яких оцінюється від 1 до 5 балів, причому вищі бали вказують на більшу тяжкість симптомів. Первинні бали варіюються від 3 до 15 та нормуються шляхом ділення різниці між отриманим балом та найнижчим можливим первинним балом (тобто 3) на діапазон первинних балів (тобто 12), а потім помножуються на 100.

‖ Бали за числовою оціночною шкалою болю, пов'язаного з міомою матки, коливаються від 0 (відсутність болю) до 10 (найсильніший біль, що можна собі уявити). Бали реєстрували в електронний щоденник. Бал за числовою оціночною шкалою на вихідному рівні визначали як максимальний бал за 35 днів даних, зібраних до дати введення першої дози релюголіксу або плацебо. У групах плацебо та групах комбінованої терапії релюголіксом бали за числовою оціночною шкалою на вихідному рівні були відсутні для 1 учасниці та 1 учасниці відповідно у дослідженні L1 та для 3 та 2 учасниць відповідно у дослідженні L2. У жодної учасниці групи відстроченої терапії релюголіксом у жодному дослідженні не було відсутніх балів.

Ключові вторинні точки ефективності

Комбінована терапія релюголіксом була більш ефективною, ніж плацебо, щодо 6 з 7 ключових вторинних кінцевих точок, що були проаналізовані у багаторівневому аналізі в рамках досліджень L1 та L2 (табл. 2). Аменорея протягом останніх 35 днів періоду лікування спостерігалась у 52% та 50% учасниць, які отримували комбіновану терапію релюголіксом у дослідженнях L1 та L2 відповідно, порівняно з 6% та 3% відповідно у групі плацебо ($P < 0,001$ для обох порівнянь).

Середнє зниження менструальної крововтрати від вихідного рівня до тижня 24 у групах комбінованої терапії релюголіксом становило 84,3%, як у дослідженні L1, так і в дослідженні L2, порівняно з 23,2% та 15,1% відповідно в групах плацебо ($P < 0,001$ для обох порівнянь). Зменшення крововтрати спостерігалось на тижні 4 та зберігалося до тижня 24. В обох дослідженнях бали за шкалою оцінки кровотечі та дискомфорту у нижній частині живота значно покращилися порівняно з вихідним рівнем у групах комбінованої терапії релюголіксом, порівняно з групами плацебо та більше

Таблиця 2

Ключові вторинні точки ефективності з поправкою на кратність*

Кінцева точка	Дослідження L1			Дослідження L2		
	Плацебо (N = 127)	Комбінована терапія релюголіксом (N = 128)	Відстрочена комбінована терапія релюголіксом (N = 132)	Плацебо (N = 129)	Комбінована терапія релюголіксом (N = 125)	Відстрочена комбінована терапія релюголіксом (N = 127)
Аменорея протягом останніх 35 днів періоду лікування, кількість (%)	7 (6)	67 (52)	76 (58)	4 (3)	63 (50)	63 (50)
Різниця та плацебо (95% ДІ), процентні точки		47 (37-56)			47 (38-57)	
Значення p та плацебо		< 0,001			< 0,001	
Відсоткова зміна об'єму менструальної крововтрати від вихідного рівня до тижня 24	-23,2 ± 4,6	-84,3 ± 4,7	-88,2 ± 4,6	-15,1 ± 5,5	-84,3 ± 5,5	-89,4 ± 5,7
Різниця та плацебо (95% ДІ), процентні точки		-61,1 (від -73,5 до -48,6)			-69,2 (від -84,1 до -54,3)	
Значення p та плацебо		< 0,001			< 0,001	
Зміна бала за шкалою оцінки кровотечі та дискомфорту у нижній частині живота від вихідного рівня до тижня 24	-16,1 ± 2,8	-45,0 ± 2,9	-51,3 ± 2,9	-18,3 ± 2,9	-51,7 ± 2,9	-48,9 ± 3,0
Різниця та плацебо (95% ДІ)		-28,9 (від -36,3 до -21,5)			33,4 (від -41,2 до -25,5)	
Значення p та плацебо		< 0,001			< 0,001	
Учасниці з анемією на вихідному рівні та підвищеним рівнем гемоглобіну > 2 г/дл на тижні 24, кількість (%)†	5/23 (22)	15/30 (50)	18/32 (56)	2/37 (5)	19/31 (61)	18/31 (58)
Різниця та плацебо (95% ДІ), процентні точки		28 (4-53)			56 (37-75)	
Значення p та плацебо		0,04			< 0,001	
Максимальний бал ≤1 за числовою оціночною шкалою протягом останніх 35 днів періоду лікування серед учасниць підгрупи оцінки болю, кількість (%)‡	7/69 (10)	25/58 (43)	27/65 (42)	14/82 (17)	32/68 (47)	24/58 (41)
Різниця та плацебо (95% ДІ), процентні точки		33 (18-48)			30 (16-44)	
Значення p та плацебо		< 0,001			< 0,001	
Відсоткова зміна розміру первинної міоми матки від вихідного рівня до тижня 24	-0,3 ± 5,4	-12,4 ± 5,6	-22,7 ± 5,5	-7,4 ± 5,9	-17,4 ± 5,9	-30,2 ± 6,3
Різниця та плацебо (95% ДІ), процентні точки		-12,1 (від -26,3 до 2,0)			-10,0 (від -25,8 до 5,8)	
Значення p та плацебо§		0,09			0,22	
Відсоткова зміна розміру первинної міоми матки від вихідного рівня до тижня 24	2,2 ± 3,0	-12,9 ± 3,1	-17,9 ± 3,0	-1,5 ± 3,4	-13,8 ± 3,4	-17,7 ± 3,5
Різниця та плацебо (95% ДІ), процентні точки		-15,1 (від -23,0 до -7,3)			-12,2 (від -21,3 до -3,2)	
Значення p та плацебо		< 0,001			0,008	

Примітки: * Приблизні значення є середньоквадратичними середніми значеннями ± СВ. У дослідженні L1 перші 4 ключові вторинні кінцеві точки аналізували послідовно в порядку, зазначеному вище, а 3 інші вторинні кінцеві точки необхідно було проаналізувати за методом Гоґберга. У дослідженні L2 послідовно аналізували першу, другу, третю та п'яту вторинні кінцеві точки з подальшим аналізом інших 3 ключових вторинних кінцевих точок (четвертої, шостої та сьомої) за методом Гоґберга. ДІ – довірчий інтервал.

† Відсотки учасниць, які відповіли на лікування, були розраховані в підгрупі учасниць з анемією (рівень гемоглобіну ≤ 10,5 г/дл) на вихідному рівні та учасниць, які повідомили дані про гемоглобін на тижні 24. Ця кінцева точка була проаналізована четвертою в дослідженні L1 та п'ятою в дослідженні L2.

‡ Відсотки учасниць, які відповіли на лікування, були розраховані у підгрупі учасниць, які мали рейтинги болю, що можна було оцінити (максимальний бал за числовою оціночною шкалою ≥ 4 на вихідному рівні, з ≥ 28 днями [80% протягом останніх 35 днів періоду лікування] балів за шкалою оцінки болю з електронного щоденника). Ця кінцева точка була проаналізована п'ятою в дослідженні L1 та четвертою в дослідженні L2.

§ Значення p для порівняння відсоткової зміни розміру первинної міоми матки від вихідного рівня до тижня 24 не відповідало порогу статистичної значущості за методом Гоґберга.

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Таблиця 3

Небажані явища*

Явище	Дослідження L1			Дослідження L2		
	Плацебо (N = 127)	Комбінована терапія релюголіксом (N = 128)	Відстрочена комбінована терапія релюголіксом (N = 132)	Плацебо (N = 129)	Комбінована терапія релюголіксом (N = 126)	Відстрочена комбінована терапія релюголіксом (N = 126)
	Кількість учасниць, у яких виникло явище (відсоток)					
Будь-яке небажане явище	84 (66)	79 (62)	96 (73)	76 (59)	76 (60)	90 (71)
Небажане явище, що призвело до дострокового завершення лікування	5 (4)	7 (5)	16 (12)	6 (5)	3 (2)	14 (11)
Серйозне небажане явище	2 (2)	7 (5)	3 (2)	4 (3)	1 (1)	2 (2)
Небажане явище, про яке повідомили > 5% учасниць будь-якої групи						
Припливи	10 (8)	14 (11)	47 (36)	5 (4)	7 (6)	44 (35)
Головний біль	19 (15)	14 (11)	14 (11)	15 (12)	11 (9)	28 (22)
Артеріальна гіпертензія	0	7 (5)	3 (2)	4 (3)	5 (4)	7 (6)
Артралгія	4 (3)	4 (3)	7 (5)	4 (3)	1 (1)	8 (6)
Кашель	7 (6)	1 (1)	0	4 (3)	0	1 (1)
Нудота	6 (5)	4 (3)	5 (4)	10 (8)	6 (5)	4 (3)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	3 (2)	1 (1)	7 (5)	7 (5)	6 (5)	3 (2)
Анемія	6 (5)	4 (3)	0	8 (6)	2 (2)	2 (2)
Втомлюваність	5 (4)	4 (3)	6 (5)	2 (2)	1 (1)	7 (6)

Примітка. * Небажані явища кодувались за Медичним словником термінів для регуляторної діяльності, версія 22.0. Серйозність небажаних явищ оцінював дослідник відповідно до загальних критеріїв небажаних явищ Національного інституту раку США, версія 5.0. У жодній групі в жодному дослідженні частота гіпергідрозу або нічної пітливості не перевищувала 3%. Летальних випадків не спостерігалось.

ніж у 50% учасниць, у яких була анемія на вихідному рівні; спостерігалось підвищення рівня гемоглобіну більш ніж на 2 г/дл при комбінованій терапії релюголіксом порівняно з плацебо.

Крім того, серед приблизно 50% учасниць з помірним або сильним болем на вихідному рівні, які відповідали вимогам оцінки болю в дослідженні, відсоток учасниць, у яких біль полегшився до мінімального або був відсутнім (максимальний бал за числовою оціночною шкалою ≤ 1) протягом останніх 35 днів періоду лікування, був значно більший в групах комбінованої терапії релюголіксом, ніж у групах плацебо (43% у дослідженні L1 та 47% у дослідженні L2 та 10% у дослідженні L1 та 17% у дослідженні L2; P < 0,001 для обох порівнянь).

Загальний розмір матки зменшувався більшою мірою при комбінованій терапії релюголіксом, ніж при застосуванні плацебо (P < 0,001). Однак зміни розміру найбільшої міоми при комбінованій терапії релюголіксом суттєво не відрізнялись від змін у групі плацебо (див. табл. 2).

БЕЗПЕКА

У дослідженні L1 загальна частота небажаних явищ становила 66% у групі плацебо, 62% у групі комбінованої терапії релюголіксом та 73% у групі відстроченої комбінованої терапії релюголіксом; у дослідженні L2 частота становила 59%, 60% та 71% відповідно (табл. 3). Про серйозні небажані явища повідомляли нечасто; кожне повідомлене серйозне небажане явище спостерігалось в однієї учасниці цієї групи дослідження. Летальних випадків не відзначено.

Про припливи найчастіше повідомляли в обох дослідженнях. У дослідженні L1 припливи спостерігались у 8% учасниць групи плацебо, 11% у групі комбінованої терапії релюголіксом та 36% у групі відстроченої комбінованої терапії релюголіксом; у дослідженні L2 частота становила 4%, 6% та 35% відповідно.

У дослідженні L1 про артеріальну гіпертензію не повідомила жодна учасниця групи плацебо, повідомили 5% учасниць групи комбінованої терапії релюголіксом та 2% учасниць групи відстроченої комбінованої терапії релюголіксом. У дослідженні L2 частота становила 3%, 4% та 6% відповідно.

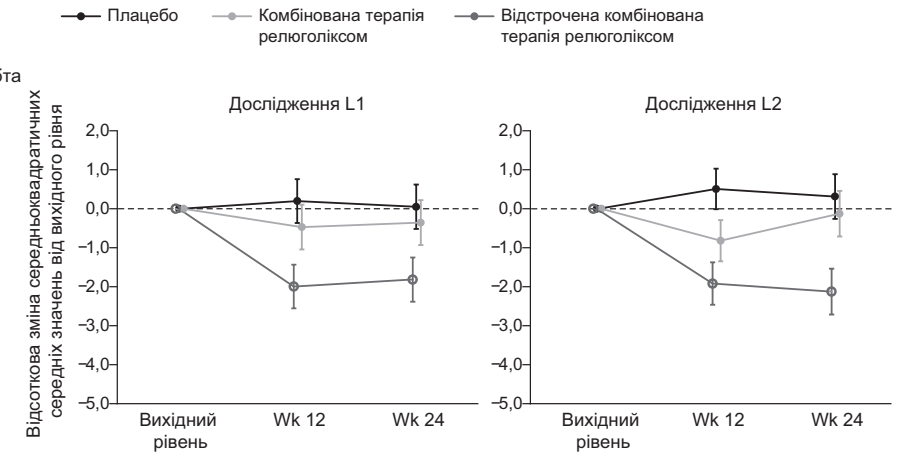
Відсоткові зміни мінеральної щільності кісткової тканини в поперековому відділі хребта (L1–L4) та кульшовому суглобі порівняно з вихідним рівнем до тижнів 12 та 24 були подібними в групі комбінованої терапії релюголіксом та плацебо в обох дослідженнях (рис. 2A та 2B).

Як і очікувалося, у групі відстроченої комбінованої терапії релюголіксом мінеральна щільність кісткової тканини в поперековому відділі хребта та кульшовому суглобі зменшилась порівняно з вихідним рівнем на тижні 12 монотерапії релюголіксом, після чого було досягнуто плато після початку комбінованої терапії релюголіксом (див. рис. 2A та 2B).

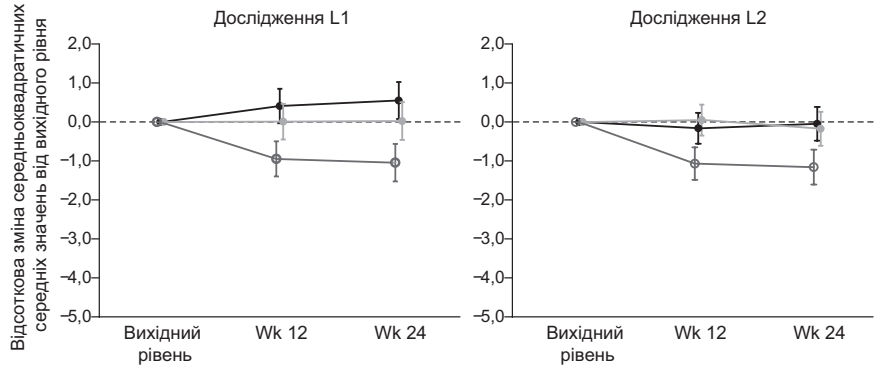
Лабораторні аналізи та відстеження життєво важливих ознак, включаючи систолічний та діастолічний артеріальний тиск, були подібними в групах. Не спостерігалось суттєвих відмінностей у середніх змінах від вихідного рівня або у відсотках учасниць, які досягли заздалегідь визначених меж змін для будь-якого аналізу, включаючи печінкові проби та рівні вмісту ліпідів.

На тижні 24 не повідомлялось про випадки гіперплазії або раку ендометрія в групах релюголіксу (тобто в групі комбінованої терапії релюголіксом та групі відстроченої комбінованої терапії релюголіксом). Гіперплазія ендометрія без атипії спостерігалася у 2

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)



	Дослідження L1			Дослідження L2		
Плацебо, кількість	127	103	102	129	104	95
Комбінована терапія релюголіксом, кількість	128	101	100	126	103	95
Різниця та плацебо, процентні точки		−0,7	−0,4		−1,3	−0,4
(95% ДІ)		(від -1,4 до 0,1)	(від -1,2 до 0,3)		(від -2,0 до -0,6)	(від -1,2 до 0,3)
Відстрочена комбінована терапія релюголіксом, кількість	132	103	100	126	95	94
Різниця та плацебо, процентні точки		−2,2	−1,9		−2,4	−2,4
(95% ДІ)		(від -2,9 до -1,5)	(від -2,6 до -1,1)		(від -3,1 до -1,7)	(від -3,2 до -1,7)



	Дослідження L1			Дослідження L2		
Плацебо, кількість	127	104	103	129	102	95
Комбінована терапія релюголіксом, кількість	128	102	100	126	104	98
Різниця та плацебо, процентні точки		−0,4	−0,5		0,2	−0,1
(95% ДІ)		(від -1,0 до 0,2)	(від -1,2 до 0,1)		(від -0,3 до 0,7)	(від -0,7 до 0,5)
Відстрочена комбінована терапія релюголіксом, кількість	132	100	98	125	93	92
Різниця та плацебо, процентні точки		−1,4	−1,6		−0,9	−1,1
(95% ДІ)		(від -1,9 до -0,8)	(від -2,2 до -1,0)		(від -1,5 до -0,4)	(від -1,7 до -0,5)

Рис. 2. Зміна мінеральної щільності кісткової тканини

Середньоквадратичні середні значення були засновані на моделях зі змішаними ефектами із об'ємом менструальної крововтрати на вихідному рівні, географічним регіоном, віком на вихідному рівні, індексом маси тіла на вихідному рівні, мінеральною щільністю кісткової тканини на вихідному рівні, расою, візитами та взаємодією група дослідження/візит як фіксовані ефекти. Пунктирна лінія вказує на вихідний рівень, а смужки І – 95% довірчі інтервали.

учасниць групи плацебо в дослідженні L1. У жодному дослідженні не повідомлялось про випадки вагітності у групах релюголіксу.

У цих 2 рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях III фази за участю жінок із симптоматичною міомою матки відсоток учасниць, які відповіли на лікування (тобто об'єм менструальної крововтрати < 80 мл та зменшення об'єму на ≥ 50% від вихідного рівня), був значно вище при комбінованій терапії релюголіксом, ніж при застосуванні плацебо.

Крім того, спостерігались переваги комбінованої терапії релюголіксом для 6 із 7 ключових вторинних кінцевих точок, включаючи аменорею у половини учасниць; середнє (середньоквадратичне середнє значення) зменшення менструальної крововтрати на 84,3%, при цьому зменшення вперше спостерігалось через 4 тижні та зберігалось протягом 24 тижнів; покращення рівня гемоглобіну в учасниць з анемією; полегшення болю у учасниць з помірним або сильним болем на вихідному рівні.

Популяція дослідження була репрезентативною для жінок із симптоматичною міомою в загальній популяції [5, 8, 13, 32]. Приблизно половина жінок були представницями негроїдної раси. Загалом, середній індекс маси тіла (маса в кілограмах, поділена на квадрат зросту в квадратних метрах) учасниць знаходився на межі ожиріння (≥ 30,0), а середній об'єм менструальної крововтрати (218,8–239,4 мл у групах у дослідженні L1 та 211,8–246,7 мл у групах у дослідженні L2) майже втричі перевищував верхню межу нормального діапазону.

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Більшість жінок відчували помірний або сильний біль, пов'язаний з міомою матки, та у більшості спостерігався виражений дистрес через свої симптоми та суттєве погіршення якості життя. Ефект комбінованої терапії релюголіксом щодо зменшення менструальної кровотечі був постійним, незалежно від раси або інших характеристик учасниць або міоми.

Біль є поширеним явищем у жінок з міомою матки, а дистрес від кровотечі та болю є недооціненим [33]. Однак вплив лікування на біль, пов'язаний з міомою, нечасто оцінюється в клінічних дослідженнях. Дослідження III фази LIBERTY продемонструвало полегшення болю, пов'язаного з міомою матки, за допомогою електронного щоденника та підтвердженого вимірювання результатів болю. Цей результат підтверджено у 12-тижневому дослідженні III фази монотерапії релюголіксом [25].

Учасниці 2 досліджень вказали на значний дискомфорт та дистрес від міоми матки на вихідному рівні, причому учасниці групи комбінованої терапії релюголіксом повідомили про значно менший дистрес від кровотечі, виділення згустків крові та напруженості або тиску у нижній частині живота наприкінці періоду лікування, ніж у групі плацебо.

Не спостерігалось значного зменшення розміру найбільшої міоми, але зменшення розміру матки, виміряне за допомогою ультразвукового дослідження, свідчить про зменшення розміру міоми. Частота серйозних та несерйозних небажаних явищ була загалом однаковою в групах комбінованої терапії релюголіксом та плацебо.

Ріст міоми та вироблення позаклітинного матриксу стимулюються естрогеном та прогестероном за рахунок паракринних механізмів [34]. Незважаючи на можливу пряму антипроліферативну дію антагоністів ГнРГ на клітини міоми людини [35], нещодавній огляд лікування міоми матки демонструє, що пряма дія агоністів та антагоністів рецепторів ГнРГ на міому, ймовірно, в кращому випадку помірна [36].

Гіпотеза існування порогової дози естрогену передбачає, що підтримка концентрації естрадіолу на рівні 20 та 50 пг/мг (70 та 180 пмоль/л) може зменшити ріст міоми, мінімізуючи ризик гіпоестрогенії [26]. У дослідженні I фази середня мінімальна концентрація естрадіолу була стабільно меншою за 10 пг/мл (40 пмоль/л) при застосуванні 40 мг релюголіксу окремо протягом 6 тижнів, але залишалась вище 20 пг/мл, коли релюголікс застосовували у комбінації з 1 мг естрадіолу та 0,5 мг норетиндрону ацетату [37].

Включення групи відстроченої комбінованої терапії релюголіксом у дослідження LIBERTY дозволило порівняти ефекти комбінованої терапії з монотерапією. Ми виявили, що 12-тижнева монотерапія призвела до втрати мінеральної щільності кісткової тканини та вищої частоти вазомоторних небажаних явищ порівняно з комбінованою терапією релюголіксом, але незважаючи на те, що перехід на комбіновану терапію релюголіксом запобіг подальшій втраті мінеральної щільності кісткової тканини, це не привело до зворотної зміни кісткової маси.

Початок комбінованої терапії релюголіксом порівняно з монотерапією релюголіксом (з подальшою комбінованою терапією релюголіксом) суттєво не вплинув на ефективність щодо об'єму менструальної крововтрати. Ці дослідження продемонстрували, що комбінована терапія релюголіксом зменшувала менструальну кровотечу та полегшувала біль, пов'язаний з міомою, більшою мірою, ніж плацебо, без суттєвого ризику гіпоестрогенії протягом 6 місяців.

Ці дослідження мали обмеження. Багато жінок із тяжкою менструальною кровотечею та міомою матки, які повідомляли про тяжку менструальну кровотечу, не пройшли скринінг через суворі критерії оцінювання, що може обмежити узагальнення, а тривалість схеми лікування становила лише 6 місяців.

Учасницям, які завершили ці дослідження, було запропоновано взяти участь у 28-тижневому додатковому відкритому дослідженні комбінованої терапії релюголіксом та подальшому 52-тижневому дослідженні рандомізованої відміни; ці дослідження можуть надати більше інформації щодо довгострокових переваг та ризиків терапії релюголіксом.

ВИСНОВКИ

У цих дослідженнях комбінована терапія релюголіксом один раз на добу привела до суттєвого зменшення тяжкої менструальної кровотечі у жінок з міомою матки, зникнення анемії, полегшення болю та зменшення дистресу від кровотечі та дискомфорту у нижній частині живота зі збереженням щільності кісткової тканини та мінімізацією частоти припливів, пов'язаних із монотерапією релюголіксом.

За підтримки Myovant Sciences.

Форми дозволу на розкриття інформації, надані авторами, представлені разом із повним текстом цієї статті на вебсайті NEJM.org.

Заява про обмін даними, надана авторами, представлена разом із повним текстом цієї статті на вебсайті NEJM.org.

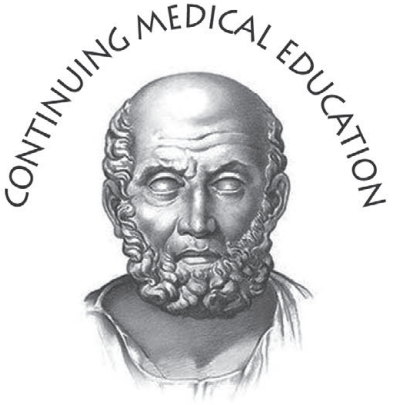
(Список джерел за посиланням https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2008283)

ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ
БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ
ЛІКАРІВ
ТА ФАРМАЦЕВТІВ

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА
1918

ГО «ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

«ГІППОКРАТ» – сучасна електронна платформа післядипломної медичної освіти для лікарів



HIPPOCRATES

Навчання доступне в будь-якій точці і в будь-який зручний час при наявності інтернету

www.hippocrates.org.ua

DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2024.306540
УДК 618.173-07:616-009.86-042.3]-08

Short- and long-term impact by vasomotor symptoms in menopause and modern approaches to their correction

V. G. Siusiuka, M. Yu. Sergienko, M. I. Pavliuchenko, O. V. Demidenko, O. V. Deinichenko, S. P. Onopchenko
Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

The importance of management in women in menopause and postmenopause is not diminishing, but only gaining relevance. It is estimated that by 2050, more than 1.6 billion women worldwide will reach this age, compared to 1 billion in 2020.
Vasomotor symptoms (VMS) are the most common symptoms of menopause and affect more than 70% of women. They are diagnosed in 35-50% of women in perimenopause and 30-80% women in postmenopause. Most of these symptoms persist less than 7 years after the last menstrual period, but one in four women may experience them up to 10 years, and one in ten women may experience them after 10 years. They are based on complex endocrine, neuroendocrine and epigenetic mechanisms.
This article is a review of scientific literature publications aimed at determining the impact of VMSs on women's future life based on the analysis of published modern studies.
VMSs not only have a negative impact on a woman's quality of life, but also have potential importance for cardiovascular health. The increased risk of cardiovascular diseases (CVD) after menopause is attributed to a sharp decrease of endogenous estrogen levels, which indicates its potential cardioprotective effect in premenopausal women.
It has been established that VMSs are a risk factor for coronary heart disease and diabetes mellitus. The presence of non-alcoholic fatty liver disease is also significantly associated with an increased risk of early and severe forms of VMSs among perimenopausal women.
Taking into account that women spend a third of their lives in the postmenopausal period, it is important to analyze the experience of their management during this difficult period. It is based on focusing on a healthy lifestyle as part of primary prevention, including regular physical activity, calcium/vitamin D intake, maintaining an optimal body weight, avoiding stress, etc.
Menopausal hormone therapy (MHT) is considered as a first-line treatment for VMSs in menopause and perimenopause. Its use should be individualized, and initiation and discontinuation should not be based only on a woman's age. Assessment of baseline CVD risk, age and period since menopause are important. It is considered a priority for women with menopause before 10 years or under 60 years of age who have no contraindications to MHT.
Hormone therapy is not indicated only for the prevention of CVD. However, it has the potential to improve cardiovascular risk profile due to its beneficial effects on vascular function, lipid levels, glucose metabolism, and reduction of diabetes mellitus.
Non-hormonal VMS treatment has sufficient experience of use when there are medical contraindications to hormonal therapy or a woman's personal choice. However, MHT remains the most effective for VMS treatment.
Keywords: *menopause, postmenopause, period of menstrual transition, estrogens, vasomotor symptoms, hot flashes, night sweats, menopausal hormone therapy.*

Коротко- та довгострокові впливи вазомоторних симптомів у період клімактерію та сучасні підходи до їхньої корекції

В. Г. Сюсюка, М. Ю. Сергієнко, М. І. Павлюченко, О. В. Деміденко, О. В. Дейніченко, С. П. Онопченко

Значення питань менеджменту жінок у менопаузі та постменопаузі не зменшується, а тільки набуває актуальності. За оцінками фахівців, до 2050 р. понад 1,6 млрд жінок у всьому світі досягнуть цього віку порівняно з 1 млрд у 2020 р.
Вазомоторні симптоми (ВМС) є найбільш характерними для менопаузи та уражують понад 70% жінок. Їх діагностують у 35–50% жінок у перименопаузі та у 30–80% жінок – у постменопаузі. Більшість цих симптомів зберігається менше ніж через 7 років після останньої менструації, але у кожної четвертої жінки можуть спостерігатися до 10 років, а у кожної десятої – після 10 років. У їхній основі лежать складні ендокринні, нейроендокринні та епігенетичні механізми.
Ця стаття є оглядом наукових літературних публікацій, мета – визначення впливу ВМС на подальше життя жінок на підставі аналізу опублікованих сучасних досліджень.
ВМС не тільки негативно впливають на якість життя жінки, а й мають потенційну важливість для здоров'я серцево-судинної системи. Підвищення ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) після менопаузи пояснюють різким зниженням рівня ендогенного естрогену, що свідчить про його потенційний кардіопротекторний ефект у жінок до менопаузи.
Установлено, що ВМС є фактором ризику виникнення ішемічної хвороби серця, цукрового діабету. Наявність у жінки неалкогольної жирової хвороби печінки також значною мірою пов'язана з підвищеним ризиком поширених ранніх ВМС та їхніх тяжких форм серед жінок у період перименопаузи.

© The Author(s) 2024 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

Ураховуючи те, що третину свого життя жінки перебувають у постменопаузі, важливим є аналіз досвіду їхнього менеджменту у цей складний період. Його основою є зосередження на здоровому способі життя як частині первинної профілактики, включаючи регулярне фізичне навантаження, вживання кальцію/вітаміну D, підтримання оптимальної маси тіла, уникання стресу тощо.
Менопаузальна гормональна терапія (МГТ) розглядається як лікування ВМС першої лінії у менопаузі та перименопаузі. Її застосування має бути індивідуалізованим, а початок і припинення не повинні базуватися виключно на віці жінки. Важливим є оцінювання базового ризику ССЗ, віку і часу після настання менопаузи. Воно вважається пріоритетним для жінок з менопаузою до 10 років або віком до 60 років, що не мають протипоказань до МГТ.
Гормонотерапія не показана виключно для профілактики ССЗ. Але вона має потенціал для поліпшення профілю серцево-судинного ризику завдяки своєму сприятливому впливу на судинну функцію, рівень ліпідів, метаболізм глюкози, зниження захворюваності на цукровий діабет.
Негормональне лікування ВМС має достатній досвід застосування, коли існують медичні протипоказання до гормональної терапії або особистий вибір жінки. Однак саме МГТ залишається найефективнішим засобом лікування ВМС.
Ключові слова: *менопауза, постменопауза, період менструального переходу, естрогени, вазомоторні симптоми, припливи, нічна пітливість, менопаузальна гормональна терапія.*

Over the past 70 years, the history of women has changed. Thus, their life expectancy has increased by about 18 years compared to the last century, thus significantly extending life after the last menstrual period. Menopause often causes vasomotor symptoms (VMS) and genitourinary syndrome symptoms, which can be very unpleasant and significantly affect private and social life [1].

According to the criteria of STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop), 4 periods of menopause are distinguished: the menopausal transition, menopause, perimenopause and postmenopause. It is the menopausal transition that is characterized by the variability of menstrual cycles, against the background of which VMS and psychoemotional symptoms of estrogen deficiency appear [2].

A physiological decrease in the level of endogenous estrogen can lead to VMS, sleep disturbances and mood disorders. Long-term effects of estrogen loss include menopausal genitourinary syndrome and osteoporosis [3, 4]. Estrogen plays an important role in the regulation and coordination of energy homeostasis during female growth, development, reproduction, and aging. Estrogen receptors (ER) are widely exposed in the brain and in almost all tissues of the body. In the brain, estrogen via the ER regulates appetite, energy expenditure and supports cellular glucose metabolism, including glucose transport, aerobic glycolysis, and mitochondrial function.

Thus, estrogen is a fundamental regulator of the metabolic system of the female brain and body [5, 6]. Estrogens are known to make a significant contribution to the regulation of vasomotor tone, meanwhile receptor- and ligand-specific signaling pathways still require further investigation. The most well-known vascular effect of estradiol is the production of nitric oxide (NO), which occurs through both genomic and non-genomic mechanisms [7].

VMSs are characteristic symptoms of menopause, affecting more than 70% of women [8–10]. Hot flashes are one of the well-known classic symptoms of the menopausal transition [11]. They are based on complex endocrine, neuroendocrine and epigenetic mechanisms [10]. Menopausal symptoms most commonly to start out moderate grade and then increase in the menopausal transition as prolonged amenorrhea and hypestrogenism predominate.

VMSs can significantly impair the quality of life. Hot flashes last several minutes, starting with a feeling of redness that spreads over the upper part of the body. These symptoms are caused by a rapid increase in body temperature, which is accompanied by dilation of blood vessels [1, 11, 12]. Hot flashes are described as temporary episodes of feeling warm, flushed, and profuse sweating of the face and breast [11].

The occurrence of VMSs increases during the menopausal transition and peaks approximately 1 year after the last menstrual period [13]. Thus, VMSs occur in 35-50% of perimenopausal women and from 30 to 80% of postmenopausal women. Hot flashes that occur at night, as usual, during sleep, are often accompanied by sweating [14]. Most of them persist for less than 7 years after the last menstrual period, but in 25% of women, hot flashes can continue for up to 10 years, and in 10% – after 10 years [9, 15].

VMSs include a range of symptoms, such as sweating, palpitations and anxiety, which contribute to a woman's sleep disturbance, discomfort and distress. They can be associated with other diseases, such as hyperthyroidism, hypoglycemia, carcinoid syndrome, pheochromocytoma, and malignant tumors, so differential diagnosis is extremely important [10].

VMSs not only have a negative impact on quality of life, but also have potential importance for women's cardiovascular health [8, 16]. As of today, it has been established that increased blood pressure (BP) is associated with various manifestations of cardiovascular diseases (CVD). The risks associated with an increase in systolic blood pressure are realized starting from the age of 30 and spread over a wide age range [17]. It is known that BP increases with age in both sexes, but in women it exceeds the indicators of middle-aged and older men [18, 19].

The appearance of VMS predicts a higher level of blood pressure, and although the exact mechanism connecting them is not fully elucidated, there is evidence of greater activation of the sympathetic nervous system in this contingent of women [19]. Apparently that estradiol deficiency during menopause is associated with higher systolic BP, but this hypothesis has not been confirmed. No association between endogenous estradiol and systolic BP or risk of hypertension was found [19, 20].

A study published 20 years ago about artificial (surgical) menopause confirmed an increase in peripheral vascular resistance and BP in this age group of women , suggesting a role for ovarian hormones in modulating homeostatic pressure, and postmenopausal BP increases due to ovarian insufficiency and, above all, estrogen [21].

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

As is known, the effects of endogenous estrogen are mediated through ER, and ER-dependent mechanisms that regulate vascular tone and include endothelium-independent vasodilation, increasing NO bioavailability, inhibition of vascular smooth muscle cell growth, vascular renin-angiotensin-aldosterone, endothelin, and sympathetic nervous systems [22].

Regarding the protective functions of progesterone, there is evidence that it lowers BP, suppresses coronary hyperactivity, and has potent vasodilator effects, etc. [23]. The beneficial effect of progesterone on the human cardiovascular system is realized through the induction of a rapid increase NO production in vascular endothelial cells [24]. Conducted research among a group of women aged 40–53 years, who do not smoke, established a connection between hot flashes and markers of endothelial dysfunction. However, such relationships were not observed in the group of women aged 54-60.

All associations were independent of CVD risk factors and endogenous estradiol concentrations. This indicates the potential value of considering the role of not only hormones, but also the endothelium in the physiology of early hot flashes [25].

CVD is the leading cause of death in adults and is more common in postmenopausal women than in men of the same age [26]. Mechanisms relating hot flashes to CVD risk are not fully elucidated, in part due to limited understanding of hot flashes physiology [27]. VMSs may represent a new female-specific CVD risk factor that generally persists after controlling for endogenous sex hormones and traditional CVD risk factors [8].

The increase in the risk of CVD after menopause is explained by a sharp decrease in the level of endogenous estrogen, which indicates its potential cardioprotective effect in premenopausal women [28, 29]. In postmenopausal women, when estrogen levels decline, the ovaries continues to produce testosterone, and this may be associated with an increase in atherosclerotic CVD at this age [30–32]. Women with VMSs (hot flashes and night sweats) have an increased risk of coronary heart disease [33].

The presence of hot flashes negatively affects the quality of sleep and is associated with chronic insomnia. A study analyzing the results of magnetic resonance imaging (MRI) confirmed that among menopausal symptoms, in addition to VMSs, insomnia increases the risk of coronary heart disease during the whole lifetime [34]. Regarding venous thrombosis, the relationship between VMSs and the risk of venous thrombosis is currently not established [35].

VMSs are also a risk factor for diabetes, especially for women who report night sweats (regardless of reported hot flashes). The presence of menopausal symptoms is associated with an increased risk of developing type 2 diabetes (18% increase) [14]. Menopause leads to an increased risk of accumulation of adipose tissue in the upper part of the body and an increase in the frequency of insulin resistance, accompanied by metabolic changes that contribute to the development of diabetes, especially type 2 [36–39].

Because type 2 diabetes depends on both chronological aging and ovarian aging, it is quite common in postmenopausal women [40]. Similarly, diabetes may affect ovarian aging, potentially causing women with type 1 diabetes and early-onset type 2 diabetes to experience early menopause compared with women without diabetes. And an earlier age of menopause is associated with a higher risk of type 2 diabetes later in life [37].

If we talk about body weight, it is known that the reproductive system modulates such regulation. Estradiol acts at the level of the cortex, hypothalamus, and brainstem and is crucial not only for reproductive function, but also for body weight regulation. The anorectic and thermogenic effects of estradiol can be direct, through genomic and non-genomic mechanisms, or indirect, through the activation of peripheral mediators such as insulin, leptin, and peptide-1 (GLP-1) [41, 42].

The decline in estradiol levels seen during menopause may lead to increased food intake (with loss of estradiol activity). Thus, postmenopausal decline in estradiol may contribute to the development of obesity and systemic and cerebral insulin resistance [42, 43]. Obesity is a well-known risk factor for chronic diseases. Numerous studies indicate a link between obesity and menopausal symptoms [44–46].

First of all, higher body mass index (BMI), waist size, and waist-to-hip ratio are associated with greater severity of menopausal symptoms [46]. Overweight and obesity increase the risk of vasomotor symptoms associated with early menarche [47]. A high BMI (≥25 kg/m^2) and smoking significantly increase the risk of frequent or severe VMSs in women. However, the opposite impact of BMI on the progress of VMSs was found out in postmenopausal women [48]. It should be noted that hormonal changes during menopause also affect the distribution of fat tissue in the body and, accordingly, increase the frequency of obesity. These body changes can have health consequences, including the development of cardiometabolic disease, osteoarthritis, cancer, cognitive decline, mental health, and menopausal symptoms [49].

The presence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a woman is also significantly associated with an increased risk of common early VMSs and their severe forms among perimenopausal women [50]. The prevalence of NAFLD in women is increasing worldwide. Women of reproductive age have a lower incidence of NAFLD compared to men, but this protection is lost after menopause, when the prevalence of NAFLD in postmenopausal women becomes similar to or exceeds that of age-matched men. Ongoing epidemiological, clinical, and experimental studies suggest a higher risk of NAFLD and higher rates of severe liver fibrosis in postmenopausal women [51]. NAFLD increases the incidence of postmenopausal women, the risk of type 2 diabetes and CVD [52].

More frequent hot flashes are associated with markers of carotid atherosclerosis among middle-aged women who reported daily hot flashes. In addition, a decrease in blood flow-mediated dilation (a marker of arterial endothelial dysfunction) and an increase in coronary artery calcium and aortic calcification were found in women with hot flashes [27, 53].

Multimodal MRI studies have shown that perimenopause is accompanied by changes in the cortex brain that are involved in many of its symptoms [54]. Thus, VMSs may be associated with markers of cerebrovascular health and, in particular, with brain volume and white matter hy-

perintensity (WMH). WMH is a marker of cerebral small vessel injury, which is thought to develop through small vessel disease and is associated with subsequent cognitive decline, dementia, and mortality. Because these changes can be detected decades before the onset of these brain disorders, they are considered an early marker [9, 54–56]. Therefore, the research findings challenge the perception of VMS as a benign symptom of middle age with limited clinical significance and highlight the potential link of VMSs to brain health [9].

The menopausal transition is a devastating process that can last more than a decade and cause symptoms in most women. It is important for clinicians to recognize the early signs and symptoms of the menopausal transition and be prepared to offer treatment to alleviate these symptoms [57].

The issues of managing women in menopause and postmenopause do not decrease, but only become more urgent. Experts estimate that by 2050, more than 1.6 billion women worldwide will reach this state, up from 1 billion in 2020 [58].

Management focuses on a healthy lifestyle as part of primary prevention, including regular exercise, calcium/vitamin D intake, maintaining an optimal weight, reducing stress, etc. [2].

Physical activity, weight loss, and quit up smoking are known to reduce the incidence of VMSs or their impact on quality of life, as well as reduce the risk of diabetes. Indeed, the psychosocial and physical benefits of these behavioral changes can motivate long-term lifestyle modification [59, 60]. Limited alcohol and sodium intake, smoking cessation have an additional positive effect on the health of the endothelium and bones [61].

International societies, including the Canadian Society of Obstetricians and Gynecologists and the North American Menopause Society (NAMS), recommend menopausal hormone therapy (MHT) as first-line treatment for VMSs of menopause and perimenopause [62–64]. The use of MHT should be individualized, its initiation and termination should not be based solely on the woman's age. Assessment of baseline CVD risk, age, and time since menopause is important [28].

Systemic estrogen alone or in combination with a progestogen reduces the frequency of VMSs by approximately 75%. Hormone therapy is not indicated exclusively for the prevention of CVD. But it has the potential to improve the cardiovascular risk profile due to its beneficial effects on vascular function, lipid levels, glucose metabolism, reducing the incidence of diabetes [65, 66]. MHT has a beneficial effect on glucose homeostasis as in women without diabetes as with type 2 diabetes [38, 40].

One reason estrogen has been thought to be cardioprotective is its beneficial effects on lipid and lipoprotein levels, namely lowering low-density lipoprotein cholesterol and increasing high-density lipoprotein cholesterol. The feasibility of estrogen use is not in doubt, given that the menopause-related decline in circulating estrogen can cause metabolic signaling disturbances and a significant decrease in bioenergetics. All these biochemical changes can lead to an increased incidence of late-onset Alzheimer's disease, type 2 diabetes, hypertension and CVD in postmenopausal women [5].

There is now evidence to support an individualized approach to women based on cardiovascular risk, as some women with type 2 diabetes may be the best possible candidates for MHT. Treatment for type 2 diabetes in menopausal women involves lifestyle changes, including diet and exercise. However, most of these women will eventually need drug therapy [38, 67]. In a multidisciplinary approach to treatment, the choice of antidiabetic drugs should be based on the specific patient's characteristics and concomitant diseases, taking into account the metabolic, cardiovascular and bone effects of the drugs [67].

The prescribing of hormone therapy should be individualized using the best available evidence to maximize benefits and minimize risks, with periodic reassessment of the benefits and risks of continued therapy. MHT is considered a priority for women with menopause up to 10 years, or aged up to 60 years, who have no contraindications to MHT. The risks of hormone therapy vary depending on the type, dose, duration of use, route of administration, time of initiation, and whether a progestogen is used [63].

The risk of venous thromboembolism associated with transdermal MHT used in standard therapeutic doses does not exceed the baseline population risk [2]. The use of transdermal estrogen compared with oral estrogen medicaments is less likely to lead to thrombotic complications and possibly also to stroke and coronary heart disease, and therefore may be a better treatment option for women [28]. Transdermal 17β-estradiol has minimal effect on lipoprotein levels. These data suggest that hepatic first-pass metabolism of oral estrogens may be a major factor in changes in lipid and lipoprotein levels [68].

Progesterone in combination with estrogens reduces the average daily blood pressure rise e in postmenopausal women with both normal and high blood pressure. However, evidence has been accumulated that it has a protective effect on the cardiovascular system [69].

Therefore, the presence of cardiovascular risk factors is not a contraindication to MHT, if the optimal treatment of the underlying disease is selected. The use of MHT is not associated with an increase in blood pressure. Moreover, MHT is not contraindicated in women with arterial hypertension, they can be prescribed hormonal therapy if the blood pressure level is controlled by antihypertensive drugs [2].

Be noted that women in perimenopause may need contraception. The safest for perimenopausal women are combined hormonal contraceptives with natural estrogen in the dynamic dosage regime [2].

Despite the effectiveness of MHT, many menopausal women are not recommended to use it due to side effects and contraindications. All the benefits and risks of MHT must be considered. Therefore, other types of therapy may be prioritized [2, 10, 70]. Non-hormonal VMS treatment is an important alternative to MHT when hormone therapy is not an option due to medical contraindications or the woman's personal choice [2, 60].

Among the recommended non-hormonal treatment methods, special mention should go to cognitive-behavioral therapy, clinical hypnosis, the use of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, etc. Although hormone therapy and remains the most effective treatment for VMSs, it should

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

be considered to use for women within 10 years of their last menstrual period [71]. That is why, in daily practice, gynecologists deal with issues of evaluating the benefit/risk ratio of MHT, including cardiovascular risk. When considering the issue of the use of MHT in categories of women with concomitant diseases, it is advisable to involve cardiologists, endocrinologists and doctors of other specialties for a comprehensive multidisciplinary assessment of the benefits and possible risks of MHT [72].

CONCLUSIONS

The issues of maintaining women's health in peri- and postmenopause are becoming more and more relevant in connection with the increase in life expectancy. VMSs are the most characteristic symptoms of menopause. They disrupt not only the quality of life, but have a potential impact on the health of the cardiovascular system, the development of diabetes, non-alcoholic fatty liver disease and cerebrovascular diseases.

It is important for clinicians of many specialties to be able to recognize the early signs and symptoms of the menopausal transition, to be ready to offer treatment to alleviate them and prevent long-term consequences. An important aspect of the management of patients with menopausal disorders is the awareness of medical professionals about the features of this women's age group, as well as the benefits of hormone therapy.

Information about the authors

Siusiuka Volodymyr H. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-3183-4556

Sergienko Maryna Yu. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: smugynec@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6795-769X

Pavliuchenko Mykhailo I. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: dr_pavl@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-9235-0205

Demidenko Oleksandr V. – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine 2, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: demidenko.a@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8431-037X

Deinichenko Olena V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: agol0309@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-8932-230X

Onopchenko Svitlana P. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: nusha56@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-9494-0866

Відомості про авторів

Сюсюка Володимир Григорович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-3183-4556

Сергієнко Марина Юріївна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: smugynec@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6795-769X

Павлюченко Михайло Іванович – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: dr_pavl@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-9235-0205

Деміденко Олександр Вікторович – канд. мед. наук, доц., завідувач, кафедра внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: demidenko.a@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8431-037X

Дейніченко Олена Валеріївна – д-р філософії, доц., кафедра акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: agol0309@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-8932-230X

Онопченко Світлана Павлівна – канд. мед. наук, асистентка, кафедра акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: nusha56@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-9494-0866

REFERENCES

1. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. J Clin Endocrinol Metab. 2021;1:106(1):1-15. doi: 10.1210/clinem/dgaa764.
2. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care "Menopausal disorders and other disorders in the perimenopausal period" [Internet]. 2022. Order No. 1039. 2022 Jun 17. 2022. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/06/37474-dn_1039_17_06_2022_dod.pdf.
3. Stuenkel CA. Menopausal hormone therapy and the role of estrogen. Clin Obstet Gynecol. 2021;64:757-71. doi: 10.1097/GRF.0000000000000648.
4. Kondratiuk V, Horban N, Dzys N, Kondratiuk K, Dziuba G. Women's health and osteoporosis: a modern view of the problem (Literature review). Reprod Health Women. 2023;(3):83-9.
5. Zhu J, Zhou Y, Jin B, Shu J. Role of estrogen in the regulation of central and peripheral energy homeostasis: from a menopausal perspective. Ther Adv Endocrinol Metab. 2023;15,14:20420188231199359. doi: 10.1177/20420188231199359.
6. Rettberg JR, Yao J, Brinton RD. Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. Front Neuroendocrinol. 2014;35(1):8-30. doi:10.1016/j.yfrne.2013.08.001.

7. Stanhewicz AE, Wenner MM, Stachenfeld NS. Sex differences in endothelial function important to vascular health and overall cardiovascular disease risk across the lifespan. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2018;315(6):H1569-88. doi: 10.1152/ajpheart.00396.2018.
8. Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, Jackson EA, Brooks MM, Matthews KA, et al. Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN. J Am Heart Assoc. 2021;2:10(3):e017416. doi: 10.1161/JAHA.120.017416.
9. Thurston RC, Wu M, Chang YF, Aizenstein HJ, Derby CA, Barinas-Mitchell EA, et al. Menopausal Vasomotor Symptoms and White Matter Hyperintensities in Midlife Women. Neurol. 2023;10,100(2):e133-41. doi: 10.1212/WNL.0000000000201401.
10. Patel B, S Dhillo W. Menopause review: Emerging treatments for menopausal symptoms. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2022;81:134-44. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.10.010.
11. Forma E, Urbańska K, Bryś M. Menopause Hot Flashes and Molecular Mechanisms Modulated by Food-Derived Nutrients. Nutrients. 2024;16(5):655. doi: 10.3390/nu16050655.
12. Thurston RC. Vasomotor symptoms and cardiovascular health: findings from the SWAN and the MsHeart/MsBrain studies. Climacteric. 2024;27(1):75-80. doi: 10.1080/13697137.2023.2196001.
13. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. Obstet Gynecol. 2014;123(1):202-16. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78.
14. Gray KE, Katon JG, LeBlanc ES, Woods NF, Bastian LA, Reiber GE, et al. Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? Menopause. 2018;25(5):520-30. doi: 10.1097/GME.0000000000001033.
15. Lega IC, Fine A, Antoniades ML, Jacobson M. Approche pragmatique à la prise en charge de la ménopause. CMAJ. 2023;31:195(29):E989-95. doi: 10.1503/cmaj.221438-f.
16. Carson MY, Thurston RC. Vasomotor symptoms and their links to cardiovascular disease risk. Curr Opin Endocr Metab Res. 2023;30:100448. doi: 10.1016/j.coemr.2023.100448.
17. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. Lancet. 2014;383(9932):1899-911. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60685-1.
18. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN, et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. JAMA Cardiol. 2020;5(3):19-26. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5306.
19. Samargandy S, Matthews KA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Magnani JW, Thurston RC, et al. Trajectories of Blood Pressure in Midlife Women: Does Menopause Matter? Circ Res. 2022;130(3):312-22. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319424.
20. Wang L, Szklo M, Folsom AR, Cook NR, Gapstur SM, Ouyang P. Endogenous sex hormones, blood pressure change, and risk of hypertension in postmenopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Atherosclerosis. 2012;224(1):228-34. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.005.
21. Mercuro G, Zoncu S, Saiu F, Mascia M, Melis GB, Rosano GM. Menopause induced by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis. Maturitas. 2004;47(2):131-8. doi: 10.1016/s0378-5122(03)00252-4.
22. Barton M, Meyer MR. Postmenopausal hypertension: mechanisms and therapy. Hypertension. 2009;54(1):11-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.120022.
23. Thomas P, Pang Y. Protective actions of progesterone in the cardiovascular system: potential role of membrane progesterone receptors (mPRs) in mediating rapid effects. Steroids. 2013;78(6):583-8. doi: 10.1016/j.steroids.2013.01.003.
24. Pang Y, Dong J, Thomas P. Progesterone increases nitric oxide synthesis in human vascular endothelial cells through activation of membrane progesterone receptor-α. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2015;308(10):E899-911. doi: 10.1152/ajpendo.00527.2014.
25. Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, Jennings JR, von Känel R, Landsittel DP, et al. Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. Menopause. 2017;24(8):886-93. doi: 10.1097/GME.0000000000000857.
26. Lee E, Anselmo M, Tahsin CT, Vanden Noven M, Stokes W, Carter JR, et al. Vasomotor symptoms of menopause, autonomic dysfunction, and cardiovascular disease. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2022;323(6):1270-80. doi: 10.1152/ajpheart.00477.2022.
27. Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, Jennings JR, Landsittel DP, Santoro N, et al. Menopausal Hot Flashes and Carotid Intima Media Thickness Among Midlife Women. Stroke. 2016;47(12):2910-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014674.
28. Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, Brown E, Pellegrino Baena C, Chadni M, et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. Hum Reprod Update. 2019;1,25(2):257-71. doi: 10.1093/humupd/dmy039.
29. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. Biol Sex Differ. 2017;8(1):33. doi:10.1186/s13293-017-0152-8.
30. Rech CM, Clapauch R, de Souza Md, Bouskela E. Low testosterone levels are associated with endothelial dysfunction in oophorectomized early postmenopausal women. Eur J Endocrinol. 2016;174(3):297-306. doi:10.1530/EJE-15-0878.
31. Zhao D, Guallar E, Ouyang P, Subramanya V, Vaidya D, Ndumele CE, et al. Endogenous Sex Hormones and Incident Cardiovascular Disease in Post-Menopausal Women. J Am Coll Cardiol. 2018;71(22):2555-66. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.083.
32. Mathews L, Subramanya V, Zhao D, Ouyang P, Vaidya D, Guallar E, et al. Endogenous Sex Hormones and Endothelial Function in Postmenopausal Women and Men: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. J Womens Health (Larchmt). 2019;28(7):900-09. doi: 10.1089/jwh.2018.7441.
33. Herber-Gast G, Brown WJ, Mishra GD. Hot flushes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study. BJOG. 2015;122(11):1560-7. doi: 10.1111/1471-0528.13163.
34. Lian IB, Sie JJ, Chang CC, Fann CSJ, Huang CH. Effects of insomnia and non-vasomotor menopausal symptoms on coronary heart disease risk: a mendelian randomization study. Heliyon. 2023;9(2):e13569. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13569.
35. Harrington LB, Blondon M, Cushman M, Kaunitz AM, Allison MA, Wang L, et al. Vasomotor symptoms and the risk of incident venous thrombosis in postmenopausal women. J Thromb Haemost. 2018;16(5):886-92. doi: 10.1111/jth.13993.
36. Slopien R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, Meczekalski B, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Jaremek JD, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. Maturitas. 2018;117:6-10. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009.
37. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Armeni E, Goulis DG. The interplay between diabetes mellitus and menopause: clinical implications. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(10):608-22. doi: 10.1038/s41574-022-00708-0.
38. Paschou SA, Anagnostis P, Pavlou DI, Vryonidou A, Goulis DG, Lambrinoudaki I. Diabetes in Menopause: Risks and Management. Curr Vasc Pharmacol. 2019;17(6):556-63.
39. Lakhno I. Possibilities of using xylitol and L-arginine in the management of menopause. Reprod Health Women. 2021;(2):64-8. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232554.
40. Paschou SA, Marina LV, Spartalis E, Anagnostis P, Alexandrou A, Goulis DG, et al. Therapeutic strategies for ma mellitus in women after menopause. Maturitas. 2019;126:69-72. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.05.003.
41. Xu Y, López M. Central regulation of energy metabolism by estrogens. Mol Metab. 2018;15:104-15. doi: 10.1016/j.molmet.2018.05.012.
42. Vigil P, Meléndez J, Petkovic G, Del Río JP. The importance of estradiol for body weight regulation in women. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;7,13:951186. doi: 10.3389/fendo.2022.951186.
43. Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, Frittitta L. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signalling and Therapeutic Implications. Int J Mol Sci. 2018;24:19(11):3306. doi: 10.3390/ijms19113306.
44. Al-Safi ZA, Polotsky AJ. Obesity and menopause. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015;29(4):548-53. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.12.002.
45. Koo S, Ahn Y, Lim JY, Cho J, Park HY. Obesity associates with vasomotor symptoms in postmenopause but with physical symptoms in perimenopause: a cross-sectional study. BMC Womens Health. 2017;17(1):126. doi:10.1186/s12905-017-0487-7.
46. Cao V, Clark A, Aggarwal B. Obesity and Severity of Menopausal Symptoms: a Contemporary Review. Curr Diab Rep. 2023;23(12):361-70. doi: 10.1007/s11892-023-01528-w.
47. Chung HF, Zhu D, Dobson AJ, Kuh D, Gold EB, Crawford SL, et al. Age at menarche and risk of vasomotor menopausal symptoms: a pooled analysis of six studies. BJOG. 2021;128(3):603-13. doi: 10.1111/1471-0528.16393.
48. Anderson DJ, Chung HF, Seib CA, Dobson AJ, Kuh D, Brunner EJ, et al. Obesity, smoking, and risk of vasomotor menopausal symptoms: a pooled analysis of eight cohort studies. Am J Obstet Gynecol. 2020;222(5):478.e1-478.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2019.10.103.
49. Hurtado MD, Saadedine M, Kapoor E, Shufelt CL, Faubion SS. Weight Gain in Midlife Women. Curr Obes Rep. 2024. doi: 10.1007/s13679-024-00555-2.
50. Cho Y, Chang Y, Choi HR, Kang J, Kwon R, Lim GY, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Early-Onset Vasomotor Symptoms in Lean and Overweight Premenopausal Women. Nutr. 2022;8,14(14):2805. doi: 10.3390/nu14142805.
51. DiStefano JK. NAFLD and NASH in Postmenopausal Women: Implications for Diagnosis and Treatment. Endocrinol. 2020;1,161(10):bqaa134. doi: 10.1210/endocr/bqaa134.
52. Venetsanaki V, Polyzos SA. Menopause and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review Focusing on Therapeutic Perspectives. Curr Vasc Pharmacol. 2019;17(6):546-55. doi: 10.2174/1570161116666180711121949.
53. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. Circulation. 2008;16,118(12):1234-40. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.776823.
54. Lu W, Sun Y, Gao H, Qiu J. A review of multi-modal magnetic resonance imaging studies on perimenopausal brain: a hint towards neural heterogeneity. Eur Radiol. 2023;33(8):5282-97. doi: 10.1007/s00330-023-09549-5.
55. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;26:341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666.
56. Lambert MA, Bickel H, Prince M, Fratiglioni L, Von Strauss E, Frydecka D, et al. Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. Eur J Neurol. 2014;21(4):563-9. doi: 10.1111/ene.12325.
57. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. J Clin Endocrinol Metab. 2021;1:106(1):1-15. doi: 10.1210/clinem/dgaa764.
58. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmatov U, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. PLoS Med. 2021;2:18(8):e1003731. doi: 10.1371/journal.pmed.1003731.
59. Gray KE, Katon JG, LeBlanc ES, Woods NF, Bastian LA, Reiber GE, et al. Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? Menopause. 2018;25(5):520-30. doi: 10.1097/GME.0000000000001033.
60. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2015;22(11):1155-72. doi: 10.1097/GME.0000000000000546.
61. Paschou SA, Marina LV, Spartalis E, Anagnostis P, Alexandrou A, Goulis DG, et al. Therapeutic strategies for type 2 diabetes mellitus in women after menopause. Maturitas. 2019;126:69-72. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.05.003.
62. Yuksel N, Evaniuk D, Huang L, Malhotra U, Blake J, Wolfman W, et al. Guideline No. 422a: Menopause: Vasomotor Symptoms, Prescription Therapeutic Agents, Complementary and Alternative Medicine, Nutrition, and Lifestyle. J Obstet Gynaecol Can. 2021;43(10):1188-204. doi: 10.1016/j.jogc.2021.08.003.
63. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2022;1,29(7):767-94. doi: 10.1097/GME.0000000000002028:
64. Lega IC, Fine A, Antoniades ML, Jacobson M. A pragmatic approach to the management of menopause. CMAJ. 2023;15,195(19):677-2. doi: 10.1503/cmaj.221438.
65. Crandall CJ, Mehta JM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms: A Review. JAMA. 2023;329(5):405-20. doi: 10.1001/jama.2022.24140.
66. Ministry of Health of Ukraine. Evidence-Based Clinical Guidelines Menopausal Disorders and Other Perimenopausal Disorders [Internet]. 2022. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/06/2022_01_13_kn_men opauz_rozlady.pdf.
67. Slopien R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, Meczekalski B, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Jaremek JD, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. Maturitas. 2018;117:6-10. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009.
68. Shufelt CL, Manson JE. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease: The Role of Formulation, Dose, and Route of Delivery. J Clin Endocrinol Metab. 2021;23,106(5):1245-54. doi: 10.1210/clinem/dgab042.
69. Thomas P, Pang Y. Protective actions of progesterone in the cardiovascular system: potential role of membrane progesterone receptors (mPRs) in mediating rapid effects. Steroids. 2013;78(6):583-88. doi: 10.1016/j.steroids.2013.01.003.
70. International Menopause Society. Menopausal hormone therapy and risk of breast cancer: long debating, yet no confirmed conclusion [Internet]. 2021. Available from: https://www.imsociety.org/2021/08/20/menopausal-hormone-therapy-and-risk-of-breast-cancer-long-debating-yet-no-confirmed-conclusion/.
71. The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2023;1,30(6):573-90. doi: 10.1097/GME.0000000000002200.
72. Resolution of the III International menopause expert forum [Internet]. Reprod Endocrinol. 2022;65:80-8. doi: 10.18370/2309-4117.2022.65.80-88.

Стаття надійшла до редакції 10.05.2024. – Дата першого рішення 15.05.2024. – Стаття подана до друку 19.06.2024

DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2024.308997

Comparative analysis of Apgar scores in newborns: the impact of anesthesia methods during cesarean delivery

E. Sh. Abbood, D. N. Abed, S. J. AL-Hiali
College of Medicine, Ibn Sina University, Iraq

Analgesia during caesarean section has a protective property regarding the condition of mother and child. Anesthesia methods should minimize harm to the newborn. The main problem after general anesthesia is respiratory distress syndrome.
The objective: **to evaluate the impact of the use of different types of anesthesia (general anesthesia or spinal anesthesia) during cesarean section on the health of newborns.**
Materials and methods**. 120 full-term pregnant women who underwent planned cesarean section were included in the study. The study participants are divided into groups: I group – 70 pregnant women who underwent a cesarean section under general anesthesia; Group II – 50 patients with spinal anesthesia during cesarean section.**
The duration of labor and the time of induction of anesthesia were carefully recorded. To assess the health of the newborn the Apgar score was used 1, 5 and 10 minutes after delivery.
Results**. The study found that the method of delivery affects the neonatal Apgar score. Shorter time from anesthesia to birth (within 5 min) and delivery through the uterus (more than 120 s) led to a decrease in Apgar scores by 1 min.**
At the same time, it was established that the assessment of newborns at birth according to the Apgar scale at the level of 4–6 points after 5 and 10 minutes was lower during childbirth with general anesthesia compared to the assessment of newborns who were born with the use of spinal anesthesia, and at the assessment of 7–10 points – greater after 5 min and 10 min in newborns who were born in childbirth with spinal anesthesia than in babies who were born in childbirth under usual general anesthesia.
Conclusions**. The results of the study demonstrate that the methods of anesthesia during cesarean section improve the health of the mother and the child. Health care providers can improve prenatal care and outcomes with this knowledge. Spinal anesthesia improves the condition of the newborn, as determined by the Apgar score at three intervals.**
Keywords: *caesarean section, general anesthesia, spinal anesthesia, Apgar scale.*

Порівняльний аналіз балів за шкалою Апгар у новонароджених: вплив методів анестезії під час кесарева розтину

Є. Ш. Аббуд, Д. Н. Абед, С. Дж. Аль-Хіалі

Знеболювання під час кесарева розтину має захисну властивість щодо стану матері та дитини. Методи анестезії повинні звести до мінімуму шкоду для новонародженого. Основною проблемою після загальної анестезії є респіраторний дистрес-синдром.
Мета дослідження: оцінювання впливу використання різних видів анестезії (загальний наркоз або спінальна анестезія) під час кесарева розтину на здоров'я новонароджених.
Матеріали та методи. До дослідження включено 120 жінок з доношеною вагітністю, яким проведено плановий кесарів розтин. Учасники дослідження розподілені на групи: I група – 70 вагітних, яким кесарів розтин проведено під загальним наркозом; II група – 50 пацієнток, при знеболюванні яких під час кесарева розтину виконано спинномозкову анестезію.
Ретельно записували тривалість пологів та час уведення анестезії. Для оцінювання здоров'я новонародженого використовували оцінку за шкалою Апгар через 1, 5 і 10 хв після пологів.
Результати. Дослідження встановило, що спосіб пологів впливає на неонатальну оцінку за шкалою Апгар. Коротший час від надання анестезії до народження (протягом 5 хв) і пологів через матку (більше 120 с) призвів до зниження балів за шкалою Апгар на 1-у хв.
Водночас встановлено, що оцінка новонароджених при народженні за шкалою Апгар на рівні 4–6 балів через 5 хв та 10 хв була нижчою при пологах із загальною анестезією порівняно з оцінкою новонароджених, які народились із застосуванням спинномозкової анестезії, а при оцінці у 7–10 балів – вищою через 5 хв і 10 хв у новонароджених, які народились в пологах зі спінальною анестезією, ніж у немовлят, які народились в пологах під звичайною загальною анестезією.
Висновки. Результати дослідження демонструють, що методи анестезії під час кесарева розтину покращують стан здоров'я матері та дитини. Постачальники медичних послуг можуть поліпшити пренатальний догляд і результати завдяки цим знанням. Спинномозкова анестезія покращує стан новонародженого, що визначено завдяки оцінці за шкалою Апгар через три інтервали.
Ключові слова: *кесарів розтин, загальна анестезія, спинномозкова анестезія, шкала Апгар.*

© The Author(s) 2024 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

During cesarean surgery, the selection of the best anesthesia technique is a cornerstone for the secession of surgery, the choice of anesthesia is based on different factors like pregnant women's status, degree of emergencies, and patient preference. Generally, anesthesia affects blood perfusion to the uterus which in turn affects the blood supply to the fetus [1].

There is a huge concern about fetal exposure to high doses of anesthesia during general anesthesia in cesarian surgery so other techniques for anesthesia have been used like spinal anesthesia, and spinal anesthesia nowadays become a very popular technique used to induce anesthesia [2]. Some limitations associated with the use of spinal anesthesia, one of them is maternal hypotension which occurs in about 74% of planned cesarean surgeries [3].

Fetal distress syndrome is a major limitation during general anesthesia but in spinal anesthesia, this limitation is almost negligible. the duration of administration of spinal anesthesia and delivery of the fetus is a very important factor for neonatal health[3]. Poor neonatal health after general anesthesia and maternal hypotension during spinal anesthesia make it very important to study and compare both techniques [4]. The Apgar scoring system is a well-established method for promptly assessing the vital signs of newborns in the immediate postnatal period. It encompasses key parameters such as skin color, heart rate, respiratory function, muscular tone, and reflex responsiveness, collectively contributing to an Apgar score [5].

With the increasing prevalence of cesarean section deliveries, anesthesiologists face a distinctive challenge: how to administer anesthesia in a manner that ensures both maternal and neonatal safety[6]. The primary goal is to prevent maternal awareness, uphold fetal oxygen supply, and mitigate potential adverse effects from anesthetic medications crossing the maternal-placental interface [7]. The Apgar score is a crucial tool used to evaluate the health of newborns and determine the effects of obstetric anesthetics [8].

It is used to evaluate criteria within one, five, and 10 minutes after a newborn's birth. Any scores below 4 are classified as dangerously low, whilst scores ranging from 4 to 6 are designated as moderately low. On the other hand, scores within the range of 7 to 10 often indicate a favorable condition in newborns [9]. The primary focus is on determining the amount of time that passes between the beginning of the anesthetic regimen and the delivery of the baby [10].

Among neonates who were born by cesarean section general health of the neonate is very crucial, using the Apgar score to evaluate the general status of a newborn is very important [11]. The ultimate objective is to generate substantial insights that may be used to improve the outcomes for neonates. A comprehensive understanding of the dynamics between anesthetic procedures, the induction-to-delivery interval, and Apgar scores is imperative for advancing clinical practices and enhancing perinatal care [12].

Identifying the factors influencing newborn outcomes in the context of cesarean deliveries empowers healthcare providers to make informed decisions, ultimately enhancing the well-being of both mothers and infants [13].

The objective: of this research is to investigate the influence that various anesthetic methods (spinal anesthesia and general anesthesia) on neonatal health by measuring the Apgar score for different time intervals.

MATERIALS AND METHODS

The study's conduct, which was a prospective observational study, was carried out from November 2022 to March 2023 at Al-Yarmouk Teaching Hospital in Baghdad, Iraq.

Participants

A total of 120 women with singleton pregnancies, between 36 to 40 weeks gestation, and scheduled for elective cesarean section were enrolled in the study. Exclusion criteria included women with pre-existing medical conditions such as diabetes (DM) or hypertension, as well as those who had taken analgesic or sedation drugs before the operation.

Anesthetic techniques

The 120 women were divided into two groups:

1. Group 1 (General Anesthesia) Seventy participants received general anesthesia. Before the initiation of anesthesia, participants underwent a pre-oxygenation process which included the delivery of pure oxygen at a concentration of 100% via a face mask for a length of 3 minutes. Within the context of the intravenous induction technique, a modest dosage of propofol (3–5 mg/kg) was administered in conjunction with a single dose of ketamine (1 mg/kg).

In the subsequent step, a dosage of 0.5 milligrams per kilogram of body weight of the non-depolarizing muscle relaxant rocuronium bromide (Esmeron)® was delivered. The technique of endotracheal intubation was carried out, and the patient was kept under anesthesia by administering a combination of oxygen and 2% isoflurane, in addition to rocuronium bromide at a dosage of 0.1 mg/kg, until the surgical operation was completed [14].

2. Group 2 (Spinal Anesthesia) - Fifty patients received spinal anesthesia following atropine administration. Spinal anesthesia was conducted using Marcaine (0.5%) at a concentration of 5 mg /ml [15].

Data Collection

A systematic questionnaire was used to obtain the following information from each participant: their name, age, body weight, gestational age, and whether they required an induction of cesarean section. This information was gathered before the operation was performed.

Time Intervals

Two specific time intervals were recorded during the procedure:

1. The Induction-Delivery Interval (I-D) refers to the duration between the commencement of anesthetic induction and the moment of the baby's delivery.

2. The Uterine-Delivery Interval (U-D) refers to the duration between the initial uterine incision and the subsequent delivery of the infant.

Outcome Measures

After the delivery of each baby, the Apgar score was recorded at 1, 5, and 10 minutes by trained healthcare providers. Appropriate resuscitation measures were administered, if necessary.

Data Analysis

All the statistical analysis was carried out with the help of the SPSS version 24.0 software. The data were expressed as the frequency (percent). Chi-square tests were used to examine the relationships between Apgar score induction duration and cesarian duration. If the P values were less than 0.05, then the differences were determined to be statistically significant.

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Table 1

Comparison between type of cesarians and type of anesthesia used during delivery

	Elective ceserian	Emergency ceserian	P-value
Ceserians achieved by General anesthesia	12 (21.1%)	38 (61.3%)	6.54E-06
Ceserians achieved by Spinal anesthesia	46 (78.9%)	24 (38.7%)	
Total cases	58	62	120

Ethical Considerations

This research was carried out by the ethical criteria that were provided, as well as with the permission of the institutional review board. Before including any of the participants in the research project, we made sure to get their informed consent beforehand.

RESULTS AND DISCUSSION

In Table 1, there are significant relationship when compared between type of cesarian and type of anesthesia that used ($p<0.05$) at the same table, higher percent of deliveries have been found in elective cesarian after spinal anesthesia was 78.9% and lower percent was found in elective cesarian after general anesthesia.

In Table 2, using general anesthesia for induction of cesarian surgery, the Apgar score has been found that, after 1 minute of induction there is a significant relationship between the Apgar score and duration of induction of delivery, the highest score (7–10) has been found in newborn with induction duration between 6 to 9 minutes. In the same table, when measuring the Apgar score for the same newborns after 5 minutes, it has been found that there is a significant relationship between Apgar score and induction before surgery (p less than 0.05) and most newborns had higher Apgar score (7–9) found after induction duration (6–9) minutes. The same finding was seen after 10 minutes of induction.

In Table 3, when the caesarian surgery was achieved by general anesthesia, the Apgar score for the newborn at the first minute showed a significant relationship with the duration of the duration of surgery besides, most of the newborns are at a sore 7–10 when the surgery duration more than 120 second, but when surgery duration is less than 120 seconds most of the newborns are located at 4-6 according to Apgar score.

In the same table, after 5 minutes and 10 minutes of surgery, when the caesarian surgery was achieved by general anesthesia, the Apgar score for the newborn at the first minute showed a significant relationship with the duration of the duration of surgery after 5 minutes of surgery. Besides, most of newborns have an Apgar score (7–10) regardless of the time of surgery.

Table 2

Induction refers to the period after general anesthesia and the newborn's Apgar score

Induction delivery interval (min)	No. of cases	At 1 min in newborns			At 5 min in newborns			At 10 min in newborns		
		0 to 3 Points	4 to 6 Points	7 to 10 Points	0 to 3 Point	4 to 6 Points	7 to 10 Points	0 to 3 Point	4 to 6 Points	7 to 10 Points
Up to 5	16 (22.8%)	1 (20.0%)	11 (32.3%)	4 (12.9%)	0	0	16 (25.4%)	0	0	16 (23.1%)
06–9	49 (70.0%)	2 (40.0%)	21 (61.7 %)	26 (83.8%)	0	5 (61.4%)	44 (70%)	0	1 (100%)	48 (69.6%)
>10	5 (7.2%)	2 (40.0%)	2 (59%)	1 (32.2%)	0	2 (28.6%)	3 (47.6%)	0	0	5 (7.4%)
Total	70	5 (7.1%)	34 (48.6%)	31 (44.3%)	0	7 (10.0%)	63 (90.0%)	0	1 (1.4%)	69 (98.6%)
P-value		2.22E-12			3.18E-13			0.81		

Table 3

Caesarean delivery time following general anesthesia and Apgar scoring in newborns

Cesarean delivery interval (Sec)	No. of cases	At 1 min in newborns			At 5 min in newborns			At 10 min in newborns		
		0 to 3 Points	4 to 6 Points	7 to 10 Points	0 to 3 Points	4 to 6 Points	7 to 10 Points	0 to 3 Points	4 to 6 Points	7 to 10 Points
>120	40 (57.0%)	2 (66.0%)	16 (66.0%)	22 (51.0%)	0	6 (100%)	34 (53.0%)	0	1 (100%)	39 (56.0%)
<120	30 (42.0%)	1 (33.0%)	8 (33.0%)	2 (48.0%)	0	0	30 (46.0%)	0	0	30 (43.0%)
Total	70	3 (4.3%)	24 (34.3%)	43 (61.4%)	0	6 (8.6%)	64 (91.4%)	0	1 (1.4%)	69 (98.6%)
P-value		0.443			0.026			0.383		

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Table 4

Induction – delivery time following spinal anesthesia and Apgar scoring in newborns

Induction delivery interval (min)	No. of cases	At 1 min in newborns			At 5 min in newborns			At 10 min in newborns		
		0 to 3 Points	4 to 6 Points	7 to 10 Points	0 to 3 Point	4 to 6 Points	7 to 10 Points	0 to 3	4 to 6 Points	7 to 10 Points
Up to 5	4 (8.0%)	0	2 (9.5%)	2 (7.0%)	0	0	4 (8.3%)	0	0	4 (8.2%)
6 to10	42 (84.0%)	0	16 (76.0%)	26 (93.0%)	0	1 (50.0%)	41 (85.7%)	0	0	42 (85.7%)
>10	4 (8.0%)	1 (100%)	3 (1.5%)	0	0	1 (50.0%)	3 (7.0%)	0	1 (100%)	3 (6.1%)
Total	50	1 (2.0%)	21 (42.0%)	28 (56.0%)	0	2 (4.0%)	48 (96.0%)	0	1 (2.0%)	49 (98.0%)
P-value		0.0041			0.081			0.0028		

Table 5

Cesarean delivery time following spinal anesthesia and Apgar scoring in newborns

Cesarean delivery interval (Sec)	No. of cases	At 1 min in newborns			At 5 min in newborns			At 10 min in newborns		
		0 to 3 Points	4 to 6 Points	7 to 10 Points	0 to 3 Points	4 to 6 Points	7 to 10 Points	0 to 3 Points	4 to 6 Points	7 to 10 Points
<120	26 (52.0%)	0	6 (46.1%)	20 (74.0%)	0	1 (25.0%)	25 (54.3%)	0	0	26 (53.0%)
>120	24 (48.0%)	0	7 (53.9%)	17 (26.0%)	0	3 (75.0%)	21 (45.7%)	0	1 (100%)	23 (47.0%)
Total	50	0	13 (26.0%)	27 (74.0%)	0	4 (8.0%)	46 (92.0%)	0	1 (2.0%)	49 (98.0%)
P-value		0.0034			0.012			0.00069		

In Table 4, using spinal anesthesia for induction of cesarian surgery, the Apgar score has been found that, after 1 minute of induction there is a significant relationship between the Apgar score and duration of induction of delivery, the highest score (7–10) has been found in a newborn with induction duration between 6 to 9 minutes. In the same table, when measuring the Apgar score for the same newborns after 5 minutes, it has been found that there is no significant relationship between Apgar score and induction before surgery (p more than 0.05) and most newborns had higher APGAR score (7–9) found after induction duration (6–9) minutes. The same finding was seen after 10 minutes of induction except for the relationships between the duration of induction and the Apgar score was significant (p less than 0.05).

In Table (5), when the caesarian surgery was achieved by spinal anesthesia, the measurement of the APGAR score for the newborn at the first minute, 5th minute, and 10th minute showed a significant relationship with duration of duration of surgery, most of the newborns (at 1st, 5th and 10th minutes) are at a sore 7-10 when the surgery duration regardless to duration of surgery.

The results of this research indicate that neonates who were delivered by a cesarean section while under spinal anesthesia had higher 1-minute Apgar scores than those who were delivered under general anesthesia. The association between Apgar scores and the amount of time that passed between the induction of labor and the birth of the baby was investigated via the use of an analysis.

It is important to note that of the patients in Group I, who were given general anesthesia, sixteen of them had induction-delivery intervals that were less than five minutes, and twelve of their newborns had Apgar ratings that ranged from low to moderate. Attributing this discovery to the kind of anesthetic that was administered is a possibility.

On the other hand, none of the patients in Group II who were given spinal anesthetic had induction-delivery intervals that were shorter than five minutes, and none of their infants had poor Apgar scores.

These results are consistent with other studies that have shown that general anesthesia tends to depress Apgar scores at 1 min; at Apgar 5 many infants will have recovered but the initial depression is theoretically linked to early childhood cognitive issues in contrast to spinal anesthesia [16–19].

Additionally, induction-delivery intervals that were longer than ten minutes were similarly linked with moderate Apgar scores. One possible explanation for this is that the extended use of anesthetic led to a greater degree of neonatal acidity than was previously thought.

On the other hand, infants that were delivered under spinal anesthetic consistently demonstrated better Apgar ratings. this finding agreed with a previous study in which Predicting neonatal low Apgar scores after labor induction using this database may be a more effective and promising outcome. This was the case even in situations when the induction-delivery gap became longer [20, 21].

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

When compared to those in Group II, newborns who were delivered to moms who had uterine delivery intervals that were longer than 120 seconds and who were furthermore undergoing general anesthesia had Apgar ratings that ranged from low to severe severity this finding agreed with a previous study in which they found that, Newborns infants with induction-delivery time (≤5 min and >10 min) and uterine – delivery interval (>120 sec) had low and low to moderate Apgar scores at one minute on other hand all babies born were improved and show satisfactory Apgar score at 5 minute and 10 minutes interval after resuscitation (oxygenation and oral suction) [22].

The lengthening of the time between the uterine delivery and the birth of the baby is known to reduce the effectiveness of the exchange between the mother and the fetus, which may result in fetal activation. The poor 1-minute Apgar scores may be due to laryngeal spasms that were caused by the aspiration of blood or amniotic fluid during intrauterine manipulation.

As a result, the findings of the study indicate that induction-delivery intervals of less than 5 minutes and more than 15 minutes, as well as uterine-delivery intervals of less than 120 seconds, have a lesser impact on the Apgar scores of neonates born to mothers who receive spinal anesthesia as opposed to providing them with general anesthesia, this finding was considered with a previous studies in which they found that the duration of induction impacts an influence on neonatal health and its scoring by Apgar [23–25].

The amount of time that has elapsed between the administration of anesthesia and the clamping of the umbilical cord is a crucial factor that plays a role in determining the outcomes for newborns. This period is the length of time that the fetus is exposed to the medications that the mother is taking while she is carrying the baby. Another crucial factor to consider is the length of time that elapses between the uterine incision and the delivery of the baby. There is a correlation between the length of time that elapses between the incision and the delivery of the baby and an increased risk of fetal acidosis. This condition is often linked to uteroplacental vasoconstriction [26, 27].

CONCLUSIONS

According to present data, Spinal anesthesia appeared to be beneficial when compared to general anesthesia, especially in cases with extended induction-delivery times or prolonged uterine-delivery intervals. However, with appropriate care and resuscitative measures, neonatal Apgar scores can significantly improve, ensuring the well-being of newborns delivered via cesarean section.

These findings provide valuable insights for healthcare practitioners and may contribute to optimizing care and outcomes in cesarean section deliveries. Further research and clinical exploration are warranted to confirm and expand upon these findings.

Information about the authors

Eftekhar Shamkhee Abbood – M.B.CH.B, Arab Board of Gynaecology and Obstetrics, Lecturer, College of Medicine, Ibn Sina University, Iraq. *E-mail: eftekharalsaady@ibnsina.edu.iq, eftekhar.sha@gmail.com*
ORCID: 0009-0001-0091-5353

Dina Nawfal Abed – MBChB FICMS / Obst. & Gyn., Lecturer, College of Medicine, Ibn Sina University, Iraq. *E-mail: dina.nawfal.g@ibnsina.edu.iq*

Sahar Jabbar AL-Hiali – M.B.CH.B, C.A.B.P – F.I.C.M.S, Pediatrics, College of Medicine, Ibn Sina University, Iraq. *E-mail: saharjabbarkadhum@inbsina.edu.lq*
ORCID: 0000-0003-1550-1150

Відомості про авторів

Ефтехар Шамхі Аббуд – M.B.CH.B, Арабська рада гінекології та акушерства, лектор, Медичний коледж, Університет Ібн Сіна, Ірак. *E-mail: eftekharalsaady@ibnsina.edu.iq, eftekhar.sha@gmail.com*
ORCID: 0009-0001-0091-5353

Діна Навфал Абед – MBChB FICMS / акушерство і гінекологія, лектор, Медичний коледж, Університет Ібн Сіна, Ірак. *E-mail: dina.nawfal.g@ibnsina.edu.iq*

Сахар Джаббар Аль-Хіалі – M.B.CH.B, C.A.B.P – F.I.C.M.S, педіатрія, Медичний коледж, Університет Ібн Сіна, Ірак. *E-mail: saharjabbarkadhum@inbsina.edu.lq,*
ORCID: 0000-0003-1550-1150

REFERENCES

1. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. Anesthesia for Thoracic Surgery. Miller's Anesthesia. 2010;(2):2827-30.
2. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, Fernando R, McDonnell N, Mercier FJ, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. Anaesthesia. 2018;73(1):71-92. doi: 10.1111/anae.14080.
3. Rimsza RR, Perez WM, Babbar S, O'Brien M, Vricella LK. Time from neuraxial anesthesia placement to delivery is inversely proportional to umbilical arterial cord pH at scheduled cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol. 2019;220(4):389.e1-389.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2019.01.006.
4. Powell MF, Morgan CJ, Cantu JA, Sakawi Y, Biggio JR, Tita ATN, et al. Obesity and Neonatal Cord Blood Gas Results at Cesarean: Effect of Intraoperative Blood Pressure. Am J Perinatol. 2017;34(7):716-21. doi: 10.1055/s-0036-1597847.
5. Medeiros TKS, Dobre M, da Silva DMB, Brateanu A, Baltatu OC, Campos LA. Intrapartum Fetal Heart Rate: A Possible Predictor of Neonatal Acidemia and APGAR Score. Front Physiol. 2018;9:1489. doi: 10.3389/fphys.2018.01489.
6. Obsa MS, Shanka GM, Menchamo MW, Fite RO, Awol MA. Factors Associated with Apgar Score among Newborns Delivered by Cesarean Sections at Gandhi Memorial Hospital, Addis Ababa. J Pregnancy. 2020;2020:5986269. doi: 10.1155/2020/5986269.
7. Ayrapetyan M, Talekar K, Schwabenbauer K, Carola D, Solarin K, McElwee D, et al. Apgar Scores at 10 Minutes and Outcomes in Term and Late Preterm Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Cooling Era. Am J Perinatol. 2019;36(5):545-54. doi: 10.1055/s-0038-1670637.
8. Hassen TA, Chojenta C, Egan N, Loxton D. The Association between the Five-Minute Apgar Score and Neurodevelopmental Outcomes among Children Aged 8-66 Months in Australia. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(12):6450. doi: 10.3390/ijerph18126450.
9. Goswami IR, Whyte H, Wintermark P, Mohammad K, Shivananda S, Louis D,

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

et al. Characteristics and short-term outcomes of neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. J Perinatol. 2020;40(2):275-83. doi: 10.1038/s41372-019-0551-2.
10. Hill NE, Granlund B. Anesthesia for Labor, Delivery, and Cesarean Section in High-Risk Heart Disease [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574578/.
11. Gwanzura C, Gavi S, Mangiza M, Moyo FV, Lohman MC, Nhemachena T, et al. Effect of anesthesia administration method on apgar scores of infants born to women undergoing elective cesarean section. BMC Anesthesiol. 2023;23(1):142. doi: 10.1186/s12871-023-02098-w.
12. Nasr VG, Davis JM. Anesthetic use in newborn infants: the urgent need for rigorous evaluation. Pediatr Res. 2015;78(1):2-6. doi: 10.1038/pr.2015.58.
13. Kamath BD, Todd JK, Glazner JE, Lezotte D, Lynch AM. Neonatal outcomes after elective cesarean delivery. Obstet Gynecol. 2009;113(6):1231-8. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181a66d57.
14. Hwang J, Hong B, Kim YH, Lee WH, Jo Y, Youn S, et al. Comparison of laryngeal mask airway supremeTM as non-inflatable cuff device and self-pressurized air-QTM in children: Randomized controlled non-inferiority study. Medicine (Baltimore). 2019;98(10):e14746. doi: 10.1097/MD.0000000000014746.
15. Olawin AM, M Das J. Spinal Anesthesia [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537299/#.
16. Sendağ F, Terek C, Oztekin K, Sağol S, Asena U. Comparison of epidural and general anaesthesia for elective caesarean delivery according to the effects of apgar scores and acid-base status. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1999;39(4):464-8. doi: 10.1111/j.1479-828x.1999.tb03134.x.
17. Mancuso A, De Vivo A, Giacobbe A, Priola V, Maggio SL, Guzzo M, et al. General versus spinal anaesthesia for elective caesarean sections: effects on neonatal short-term outcome. A prospective randomised study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010;23(10):1114-8. doi: 10.3109/14767050903572158.
18. Tarimo CS, Bhuyan SS, Li Q, Ren W, Mahande MJ, Wu J. Combining Resampling Strategies and Ensemble Machine Learning Methods to Enhance Prediction of Neonates with a Low Apgar Score After Induction of Labor in Northern Tanzania. Risk Manag Healthc Policy. 2021;14:3711-20. doi: 10.2147/RMHP.S331077.
19. Debele TZ, Cherkos EA, Badi MB, Anteneh KT, Demssie FW, Abdo AA, et al. Factors and outcomes associated with the induction of labor in referral hospitals of Amhara regional state, Ethiopia: a multicenter study. BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21(1):225. doi: 10.1186/s12884-021-03709-5.
20. Tarimo CS, Mahande MJ, Obure J. Prevalence and risk factors for caesarean delivery following labor induction at a tertiary hospital in North Tanzania: a retrospective cohort study (2000-2015). BMC Pregnancy Childbirth. 2020;20(1):173. doi: 10.1186/s12884-020-02861-8.
21. Ismaiel MS. Effect of General Anesthesia On Apgar Score In Relation To Induction-Delivery and Uterine-Delivery Interval. Tikrit J Pharm Sci. 2023;9(1):134-8.
22. Teal E, Nicole MD, Adam MD, Sarah BS. Neonatal Morbidity Associated with Duration of Labor Induction [14L]. Obst Gynecol. 2018;131:132-3.
23. Razaz N, Muraca GM, Fink K, Boutin A, John S, Lisonkova S, et al. Time of delivery among low-risk women at 37-42 weeks of gestation and risks of stillbirth and infant mortality, and long-term neurological morbidity. Paediatr Perinat Epidemiol. 2022;36(4):577-87. doi: 10.1111/ppe.12868.
24. Middleton P, Shepherd E, Morris J, Crowther CA, Gomersall JC. Induction of labour at or beyond 37 weeks' gestation. Cochrane Database Syst Rev. 2020;7(7):CD004945. doi: 10.1002/14651858.CD004945.pub5.
25. Leung TY, Stuart O, Sahota DS, Suen SS, Lau TK, Lao TT. Head-to-body delivery interval and risk of fetal acidosis and hypoxic ischaemic encephalopathy in shoulder dystocia: a retrospective review. BJOG. 2011;118(4):474-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02834.x.
26. Geldenhuys E, Coldrey J, Wright C, Nel D, Roberts DJ, Boyd TK, et al. Fetal foot length at delivery as a tool for determining gestation length in non-macerated stillbirths. Int J Gynaecol Obstet. 2017;138(1):107-12. doi: 10.1002/ijgo.12177.
27. Ghebremeskel GG, Kahsay MT, Gulbet ME, Mehretab AG. Determinants of maternal length of stay following childbirth in a rural health facility in Eritrea. BMC Pregnancy Childbirth. 2023;23(1):613. doi: 10.1186/s12884-023-05931-9.

Стаття надійшла до редакції 27.03.2024. – Дата першого рішення 04.04.2024. – Стаття подана до друку 28.05.2024

DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2024.308998
УДК 618.3-008.6-084

Клінічна ефективність профілактики великих акушерських синдромів

Н. Ю. Леміш
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

***Мета дослідження*: розроблення методу профілактики великих акушерських синдромів (ВАС) з позиції єдиного генезу, детермінованого морфофункціональними порушеннями у фетоплацентарній системі (ФПС), та оцінювання його клінічної ефективності.**
***Матеріали та методи*. Обстежено 155 жінок групи високого ризику щодо розвитку ВАС. I група – 32 вагітні, яким проводили профілактику ВАС низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти (АСК) по 100–150 мг per os 1 раз на день з 12-го до 36-го тижня вагітності; II група – 31 вагітна, яким з 6-го по 16-й тиждень профілактичне лікування проводили прогестероном за схемою: 200 мг 1 раз на день per vaginum щодня; III група – 36 вагітних, які отримували профілактичну монотерапію, що складається з вживання препарату магнію у комплексі з вітаміном B_6 трьома курсами по 6 тиж; IV група – 56 вагітних, які відмовилися від будь-яких профілактичних заходів.**
Для оцінювання ефективності профілактичної терапії здійснювали динамічне обстеження вагітних груп дослідження, їхніх плодів та новонароджених. Статистичне оброблення результатів досліджень проводили з використанням стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та Statistica 6.0.
***Результати*. Аналіз акушерських та перинатальних наслідків у жінок групи високого ризику щодо розвитку ВАС засвідчив, що розвиток плацентарної недостатності (ПН) у IV групі реалізувався у 100% (56 випадків), у тому числі тяжкі форми становили 51,8% (29 випадків); частота ПН у I, II та III групах становила відповідно 12,5% (4 випадки), 29,0% (9 випадків) та 36,6% (11 випадків) і була достовірно нижчою ($p<0,05$); передчасні пологи по 3 випадки фіксували у I та III групах спостереження, що становило відповідно 9,3% та 8,3% ($p<0,05$), у II групі – 2 випадки (6,5%); $p<0,05$.**
У цілому, реалізація ВАС (прееклампсії, синдрому затримки росту плода, передчасних пологів) у I групі становила 25,0% (8 випадків), у тому числі тяжкі форми – 3,1% (1 випадок); у II групі – 29,0% (9 випадків), тяжкі форми – 2 випадки (6,3%); у III групі – 30,6% (11 випадків), тяжкі форми – 3 випадки (8,3%) – проти 100,0 (56 випадків) реалізації усіх клінічних проявів ВАС у IV групі дослідження ($p<0,05$).
***Висновки*. Перспективним напрямком профілактики ВАС у групі високого ризику щодо їхнього розвитку є послідовне на ранніх термінах гестації призначення низьких доз АСК за розробленим методом, що демонструє найбільшу ефективність: достовірне зниження частоти прееклампсії, плацентарної недостатності із затримкою росту плода, передчасних пологів, тяжких форм прееклампсії за оптимізованими стандартами доказової медицини – число вагітних, яким необхідно проводити профілактику, 1,4; 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,1–1,7; відношення шансів 5,3; 95% ДІ: 4,7–5,8.**
Ключові слова: *вагітність, великі акушерські синдроми, фетоплацентарна система, плацентарна недостатність, ендотеліальна дисфункція, профілактика патологічної вагітності.*

Clinical effectiveness of prevention of great obstetrical syndromes

N. Yu. Lemish

The objective: development of a method of prevention of great obstetrical syndromes (GOS) from the standpoint of a single genesis determined by morphofunctional disorders in the fetoplacental system (FPS) and evaluation of its clinical effectiveness.
***Materials and methods*.** 155 women of the high-risk group for the development of GOS were examined. I group – 32 pregnant women who had GOS prophylaxis with low doses of acetylsalicylic acid (ASA) 100–150 mg per os once a day from the 12th to the 36th week of pregnancy; II group – 31 pregnant women who from the 6th to the 16th week had prophylactically progesterone according to the scheme: 200 mg once a day per vaginally every day; III group – 36 pregnant women who received prophylactic monotherapy, consisting of the use of magnesium with a complex with vitamin B_6 for three courses of 6 weeks each; IV group – 56 pregnant women who refused any preventive measures.
To assess the effectiveness of preventive therapy a dynamic examination of the pregnant women of the study groups, their fetuses and newborns was carried out. Statistical processing of research results was carried out using standard Microsoft Excel 5.0 and Statistica 6.0 programs.
***Results*.** The analysis of obstetrical and perinatal outcomes in women of the high-risk group for the development of GOS showed that the development of placental insufficiency (PI) in the IV group was realized in 100% (56 cases), including severe forms in 51.8% (29 cases); the frequency of PI in I, II and III groups was 12.5% (4 cases), 29.0% (9 cases) and 36.6% (11 cases), respectively, and was significantly lower ($p<0.05$); premature births were in 3 cases each in I and III groups, which amounted to 9.3% and 8.3%, respectively ($p<0.05$), in II group – 2 cases (6.5%); $p<0.05$.
In general, the realization of GOS (preeclampsia, fetal growth retardation syndrome, premature birth) in I group was 25.0% (8 cases), including severe form – 3.1% (1 case); in the II group – 29.0% (9 cases), severe forms – 2 cases (6.3%); in the III group – 30.6% (11 cases), severe forms – 3 cases (8.3%) versus 100.0% (56 cases) realization of all clinical manifestations of GOS in the IV group of the study ($p<0.05$).

© The Author(s) 2024 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Conclusions. A promising direction for the prevention of vasculitis in the high-risk group for their development is the consistent, early gestational appointment of low doses of ASA according to the developed method, which demonstrates the greatest effectiveness: a significant reduction in the frequency of preeclampsia, placental insufficiency with fetal growth retardation, premature birth, severe forms of preeclampsia according to optimized by the standards of evidence-based medicine: the number of pregnant women who need prophylaxis is 1.4; 95% confidence interval (CI): 1.1–1.7; odds ratio 5.3; 95% CI: 4.7–5.8.
Keywords: *pregnancy, great obstetric syndromes, fetoplacental system, placental insufficiency, endothelial dysfunction, prevention of pathological pregnancy.*

У патогенезі переважної більшості ускладнень вагітності, що становлять групу великих акушерських синдромів (ВАС), функціональний стан плаценти відіграє ключову роль [1]. Порушення формування та розвитку фетоплацентарного комплексу (ФПК) є раннім етапом формування зазначених ускладнень гестації [1–3].

Частота плацентарної недостатності (ПН) сягає 50% залежно від факторів, які ускладнюють нормальний перебіг вагітності. Така висока частота ПН зумовлена зростанням соматичної та гінекологічної захворюваності серед жінок репродуктивного віку, початкових порушень репродуктивної функції, збільшенням кількості вагітних, які мають хронічні бактеріальні та вірусні інфекції.

ПН зумовлена морфофункціональними змінами у плаценті, супроводжується дистресом плода, синдромом затримки росту плода (ЗРП), невиношуванням вагітності, є однією з основних причин перинатальної захворюваності та смертності. Більше 20% випадків перинатальної смерті безпосередньо пов'язано з патологією плаценти [2, 4, 5].

Профілактика плацентарної дисфункції (ПД), особливо на ранніх термінах гестації, дозволяє значно поліпшити перинатальні показники. Лікування ПН у III триместрі істотно не впливає на розвиток плода. За наявності ознак декомпенсованої ПН питання про лікування не розглядається, йдеться про дострокове розродження.

Дослідники вважають, що патогенетичною основою терапії ПД є корекція патології перебігу вагітності або лікування фонових захворювань, що зумовили виникнення зазначеної патології [1, 6–8]. Ефективність терапії підтверджується поліпшенням показників стану плодово-плацентарного комплексу за даними ехографічного дослідження: відповідність темпів росту плода терміну гестації, характеру серцевої діяльності та рухової активності, стану тонусу плода, ехографічним критеріям плаценти й плодових вод [9–11]. Стає очевидною необхідність подальших досліджень у даному напрямку й пошуку нових методик.

Лікування ПН спрямовують на поліпшення маткового-плацентарного та фетоплацентарного кровотоку, інтенсифікацію газообміну, корекцію реологічних і коагуляційних властивостей крові, усунення гіповолемії та гіпопротеїнемії, нормалізацію судинного тонусу і скорочувальної активності матки, посилення антиоксидантного захисту, оптимізацію метаболічних процесів.

Профілактика ПД передбачає підтримку метаболічних процесів, що унеможливлює подальший розвиток ускладнень [12]. Вибір препарату залежить від етіологічних факторів та патогенетичних механізмів, а тривалість профілактики ПН залежить від її форми. Великий науково-практичний інтерес становить вивчення препаратів, що впливають на ендотеліальну функцію. Під час вагітності NO впливає на імплантацію, децидуалізацію, регуляцію кровотоку у плаценті. У фізіологічній концентрації NO стимулює процеси внутрішньоутробного росту, а дефіцит NO спричинює його затримку [7, 10–12].

Слід зазначити, що система синтезу та вивільнення NO ендотелієм має значні резервні можливості, однак потреба у постійному стимулюванні його синтезу спричиняє виснаження субстрату NO – L-аргініну, нормалізувати рівень якого покликаний новий клас ендотеліопротекторів – прекурсори NO. L-аргінін може допомогти подолати блокаду експресії eNOS, що спричинюється ендогенними інгібіторами, а також підвищену активність аргінази [13–15].

Часто у схемах профілактики та лікування ПД є антиагреганти – медикаментозні засоби, які гальмують агрегацію тромбоцитів, знижують підвищену концентрацію фібриногену і покращують мікроциркуляцію. Терапевтична дія антиагрегантів спрямована на покращення мікроциркуляції, гальмування тромбоутворення, зменшення загального периферійного судинного опору, розширення судин, поліпшення транспорту кисню у тканини.

Установлено, що використання 100 мг/добу ацетилсаліцилової кислоти (АСК) рекомендовано як мінімальну дозу для профілактики ускладнень під час вагітності. Виконання зазначених рекомендацій знизили частоту розвитку прееклампсії, передчасних пологів та ЗРП [16, 17]. У дослідженнях було продемонстровано, що вживання АСК, яке було розпочато до 16 тиж вагітності, пов'язано з достовірним зниженням перинатальної смертності та інших несприятливих перинатальних наслідків, ніж після 16 тиж.

Механізм дії АСК може бути пов'язаний з диференціальним гальмуванням синтезу тромбоцитів та судинної циклооксигенази, поліпшенням інвазії трофобласта у маткові спіральні артерії [16, 18, 19].

Деякі дослідники припускають, що низькі дози АСК є більш ефективними у запобіганні дії плацентозалежних факторів (ПД) на початку вагітності, тому що трансформація спіральних артерій матки зазвичай починається приблизно у 8–10 тиж та завершується на 16–18-у тижні [12, 18, 20]. Насправді початок профілактичного лікування у I триместрі був пов'язаний з поліпшення опору току крові маткової артерії при адекватному ремоделюванні спіральних артерій [2, 3, 21, 22].

Перспективний напрямок у профілактиці порушень становлення ФПК – застосування препаратів прогестерону, здатних справляти як імуномодулю-

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

вальний, так і гормонозамінний ефекти. Мікронізований прогестерон зумовлює децидуальні перетворення ендометрія та готує його до імплантації, сприяє розвитку та росту міометрія та його васкуляризації, підтримує міометрій у нормотонусі шляхом нейтралізації дії окситоцину та зниження синтезу простагландинів. Мікронізований прогестерон посилює проліферацію та секреторну активність залоз ендометрія, підвищуючи у секреті концентрації ліпідів та глікогену, необхідних для розвитку ембріона [23, 24].

У період вагітності материнський прогестерон відіграє вкрай важливу роль пригнічення опосередкованої через Т-лімфоцити реакції відторгнення плода. У дослідженнях in vitro встановлено, що мікронізований прогестерон має імуномодулювальний ефект – здатність перемикання продукування цитокінів з Th1- на Th2-тип, який сприяє нормальному функціонуванню ФПК.

Доведено, що під впливом прогестерону імунокомпетентні клітини синтезують прогестерон-індукований блокувальний фактор (PIBF). Цей фактор збільшує продукування регуляторних цитокінів і, навпаки, блокує продукування прозапальних цитокінів. Значна кількість доказів свідчить про те, що мікронізований прогестерон може збалансувати запальне середовище на ранніх триместрах вагітності [22, 23, 25].

Раніше було виявлено, що рівень циркулюючого прогестерону знижується у пацієнток з прееклампсією і що прогестерон знижує секрецію ЕТ-1 в ендотеліальних клітинах судин за уведення сироватки крові жінок з прееклампсією [26]. Також у дослідах було встановлено, що PIBF нормалізує стан запальних цитокінів та знижує активацію NK-клітин і CD4+ Т-клітин завдяки зниженню секреції ЕТ-1 і sFlt-1 і, отже, запобігає розвитку гіпертензії у щурів RUPP [27, 28].

Важливо, що PIBF зменшує тяжкість прееклампсії, нормалізуючи рівень, наприклад, sFlt-1, який, як відомо, відіграє роль у розвитку гіпертензії та ЗРП при прееклампсії [6, 16, 29].

Прогрес у вивченні молекулярних процесів, що відбуваються відповідно до термінів імплантації та плацентації, сприяє розумінню того, що серед інших материнських конституційних факторів прогестерон-зумовлений процес децидуалізації ендометрія, перебудови спіральних артерій та ангіогенезу є підставою для діагностики та терапії. Тому логічним рішенням може бути раннє (з моменту встановлення вагітності) призначення препаратів мікронізованого прогестерону у групах ризику для підвищення експресії преімплантаційного фактора (PIF) та PIBF, модуляції активності NK-клітин, макрофагів та інших факторів, необхідних для глибокої плацентації [26, 29, 30].

Отже, на сьогодні залишаються не до кінця вирішеними питання щодо профілактики гестаційної ендотеліопатії та прегравідарної підготовки пацієнток, які входять до групи високого ризику розвитку ВАС.

Мета дослідження: розроблення методу профілактики ВАС з позиції єдиного генезу, детермінованого морфофункціональними порушеннями у фетоплацентарній системі, та оцінювання його клінічної ефективності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» (клінічна база кафедри акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет») у 2020–2024 рр. проведено проспективне дослідження у 155 жінок групи високого ризику розвитку ВАС, відібраних за прогностичною шкалою факторів ризику тяжких форм ПН.

Комісія із біоетики ДВНЗ «Ужгородський національний університет» від 17 листопада 2023 р. (протокол №14/11) надала висновок, що матеріали та методи, які використані під час виконання даного дисертаційного дослідження, відповідають міжнародним та державним стандартам щодо біомедичних наукових досліджень.

У попередніх дослідженнях були виявлені особливості соматичного, репродуктивного анамнезу та акушерської і перинатальної патології у вагітних, які мали ускладнення із групи ВАС, що дозволило визначити такі фактори ризику: молодий репродуктивний вік, значна частота соціально-гігієнічних, медико-демографічних і соціально-психологічних проблем, обтяжений соматичний, гінекологічний та репродуктивний анамнез. У подальшому дослідженні ці фактори ризику слугували клінічними ознаками для оцінювання ступеня індивідуального ризику розвитку ВАС [31, 32].

До ВАС належать такі стани:

- передчасні пологи;
- прееклампсія;
- ЗРП;
- плацентарна недостатність;
- завмерла вагітність;
- мертвонародження;
- мимовільні аборти;
- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП).

Тяжкі форми ВАС – це декомпенсована ПН , рання форма ЗРП, тяжка прееклампсія, ранні передчасні пологи [2, 3, 5–7, 10, 11, 14, 15, 17, 19–21, 25, 30, 34, 35].

Ураховуючи наявність доказів ефективності застосування низьких доз АСК, гестагенів, препаратів магнію для профілактики тяжких форм ПН (тяжка преелампсія, рання ЗРП, ранні передчасні пологи), прееклампсії, передчасних пологів, для реалізації поставленої мети були сформовані такі групи:

I група – 32 вагітні, яким проводили профілактику ускладненого перебігу гестації низькими дозами АСК – по 100–150 мг per os 1 раз на добу з 12-го по 36-й тиждень вагітності;

II група – 31 вагітна, яким з 6-го по 16-й тиждень гестації профілактичне лікування проводили прогестероном за схемою: 200 мг 1 раз на добу per vaginum щодня;

III група – 36 вагітних, які отримували профілактичну монотерапію, що складається з вживання препарату магнію у комплексі з вітаміном В6 трьома курсами по 6 тиж: перший курс – з 8-го по 13-й тиждень гестації (перші 2 тиж у насиченій дозі по 6 таблеток на добу, у подальшому – у підтримувальній дозі по 2 таблетки на добу per os під час їди), другий і третій курс – у 18–23 і 28–33 тиж (подібно до першого курсу);

IV група (контрольна – КГ) – 56 вагітних, які відмовилися від будь-яких профілактичних заходів.

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Для оцінювання ефективності профілактичної терапії проводили динамічне обстеження вагітних груп дослідження, їхніх плодів та новонароджених.

Під час статистичного оброблення використовували персональний комп'ютер і програмне забезпечення Microsoft Excel XP і Statistica 6.0 для Windows, методи описової статистики, кореляційного аналізу. Для кожного досліджуваного кількісного параметра проведено обчислення середньої арифметичної величини (M), середнього квадратичного відхилення (σ).

Достовірність відмінностей між показниками оцінювали за критерієм Стюдента–Фішера (t). Для порівняння показників I, II та III груп між собою застосовували ANOVA-test. Рівні значущості між порівнюваними величинами вважали достовірними при $p<0,05$.

Для оцінювання ефективності профілактичних заходів використані методологічні стандарти доказової медицини: ЧРЛ – частота результатів у групі превентивного лікування; ЧРП – частота результатів у групі порівняння; ВР – відносний ризик (ЧРЛ/ЧРП); ЗВР – зниження відносного ризику (ЧРЛ/ЧРП); ЗАР – зниження абсолютного ризику (ЧРЛ-ЧРП); ЧВНП – число вагітних, яким необхідно проводити профілактику, щоб запобігти несприятливому результату в однієї пацієнтки (1/АР). Для відносних характеристик обчислено відношення шансів (ВШ) і 95% довірчий інтервал (95% ДІ) [33].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як продемонстрував аналіз, на одну вагітну із групи високого ризику розвитку ВАС (n=155) припадає у середньому 48,0 бала фактора ризику, що характеризує особливості обтяженого акушерського анамнезу, перенесені гінекологічні, екстрагенітальні та інфекційні захворювання протягом вагітності, соціальні фактори та умови праці. По групах цей показник становив: у I групі – 47,5 бала; у II групі – 46,5 бала; у III групі – 49,5 бала; у КГ – 48,5 бала, що дає можливість порівнювати групи між собою.

Аналіз акушерських та перинатальних наслідків у жінок групи високого ризику розвитку ВАС (табл. 1) засвідчив, що розвиток ПН у IV групі реалізувався на 100% (56 випадків), у тому числі тяжкі форми (з розвитком тяжкої ранньої ЗРП і тяжкої прееклампсії) становили 51,8% (29 випадків). Частота ПН у I, II, III групах становила 12,5% (4 випадки), 29,0% (9 випадків) та 36,6% (11 випадків) відповідно і була достовірно нижчою порівняно із IV групою ($p<0,05$), а тяжкі форми ПН з розвитком прееклампсії становили по 1 випадку у II групі (3,2%) та у III групі (2,8%) проти 14,3% (8 випадків) у IV групі ($p<0,05$).

Передчасні пологи по 3 випадки фіксували у I та III групах спостереження, що становило відповідно 9,3% та 8,3% ($p<0,05$), у II групі спостереження цей показник був 6,5% (2 випадки) і також був достовірно нижчий порівняно з IV групою ($p<0,05$) [34, 35].

Частота синдрому ЗРП як клінічного прояву тяжкої ПН спостерігалася відповідно по групах: 9,3% (3 випадки у I групі), 12,9% (4 випадки у II групі), 11,1% (4 випадки у III групі) та була достовірно нижчою проти IV групи спостереження, у якій становила 51,8% (29 випадків), $p<0,05$. Тяжку, тобто ранню, ЗРП діагностували по 1 випадку у вагітних II групи (3,2%) та III групи (2,8%) проти 33,9% (19 випадків) у IV групі ($p<0,05$).

Асфіксію при народженні у I групі фіксували рідше у 2 рази порівняно з II групою, в 1,8 раза порівняно з III групою та в 4,6 раза – з IV групою ($p<0,05$). Частота гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи (ЦНС) у новонароджених у I групі була достовірно нижчою, ніж у II, III та IV групах, – 3,1% (1 випадок) проти 2 випадків у II групі (6,5%) і III групі (5,6%) та 8 випадків у IV групі (14,3%), $p<0,05$.

Порушення адаптації у новонароджених у I групі спостерігалося рідше у 3,5 раза, у II групі – у 2,8 раза, у III групі – у 3,3 раза порівняно з новонародженими IV групи ($p<0,05$).

Перехід на II етап лікування не потрібен був жодному новонародженому у I групі, у II групі необхідність переходу фіксували у 2 (6,5%) випадках, у III групі – у 3 (8,3%) випадках проти 15 (26,8%) випадків у IV групі ($p<0,05$).

Таблиця 1

Акушерські та перинатальні наслідки розродження в обстежених вагітних, % (абс. число)

Перебіг вагітності	I група, n=32	II група, n=31	III група, n=36	IV група, n=56
Прееклампсія: - помірна - тяжка	6,2 (2) 6,2* (2) -	9,7*,** (3) 6,5*,** (2) 3,2*,** (1)	11,1*,** (4) 8,3*,** (3) 2,8*,** (1)	42,9** (24) 28,6** (16) 14,3** (8)
ПН: - компенсована - субкомпенсована - декомпенсована - критична	12,5* (4) 9,4* (3) 3,1* (1) - -	29,0*,** (9) 22,6*,** (7) 6,5*,** (2) - -	30,6*,** (11) 22,2*,** (8) 5,6*,** (2) 2,8*,** (1) -	100,0 (56) 35,7** (20) 28,6** (16) 10,7** (6) 7,1** (4)
ЗРП: - рання - пізня	9,3* (3) - 9,3 (3)	12,9*,** (4) 3,2*,** (1) 9,7*,** (3)	11,1*,** (4) 2,8*,** (1) 8,3*,** (3)	51,8** (29) 33,9** (19) 17,9** (10)
Передчасні пологи	9,3* (3)	6,5*,*(2)	8,3*,** (3)	17,9**(10)
ПВНРП	-	-	-	3,6 (2)
Плодово-плацентарний показник	5,5 ± 0,6*	5,9 ± 0,5*	5,3 ± 0,5*	4,8 ± 0,4**
Масо-ростовий показник	67,2 ± 3,3*	64,3 ± 3,8*	62,2 ± 3,2*,**	56,7 ± 3,4**
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	3,1 (1)	6,5*,** (2)	5,6*** (2)	14,3** (8)
Порушення адаптації	15,6* (5)	19,4*,** (6)	16,7*,** (6)	55,4** (31)
II етап лікування новонароджених	-	6,5*,** (2)	8,3*,* (3)	26,8** (15)
Реалізація ВАС: - тяжкі форми	25,0* (8) 3,1* (1)	29,0*** (9) 6,3*,** (2)	30,6* (11) 8,3*,** (3)	100,0** (56) 69,6** (39)

Примітки: * – $p<0,05$ щодо показника IV групи, ** – $p<0,05$ щодо показника I групи.

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Таблиця 2

Ефективність профілактики ВАС у групах дослідження

Групи	ЧРЛ, %	ЧРП,%	ВР	ЗВР (95% ДІ)	ЗАР (95% ДІ)	ЧВНП (95% ДІ)	ВШ (95% ДІ)
I та IV	90,3	14,3	6,3	530 (426–609)	76 (62–89)	1,4 (1,1–1,7)	5,3 (4,7–5,8)
II та IV	37,3	14,3	2,6	160 (118–196)	23 (16–29)	4,3 (3,8-4,9)	2,2 (1,8–2,6)
III та IV	20,6	14,3	1,4	40 (28–534)	6,3 (5,2–7,3)	15,9(14,1–7,3)	1,5 (1,1–1,9)

У цілому, реалізація ВАС (прееклампсія, синдром ЗРП, передчасні пологи на тлі ПН) у I групі становила 25,0% (8 випадків), у тому числі тяжкі форми – 3,1% (1 випадок); у II групі – 29,0% (9 випадків), тяжкі форми – 2 випадки (6,3%); у III групі – 30,6% (11 випадків), тяжкі форми – 3 випадки (8,3%) проти 100,0% (56 випадків) реалізації всіх клінічних проявів ВАС у IV групі дослідження: тяжкі форми в цій групі фіксували у 39 випадках (69,6%), $p<0,05$.

Основним показником результативності методу профілактики є наявність або відсутність реалізації під час вагітності ВАС (прееклампсія, ПН із ЗРП, ПВНРП, передчасні пологи). Оцінки ефективності профілактичної терапії синдрому патологічної вагітності у групах дослідження представлено у табл. 2.

Використання методологічних стандартів доказової медицини продемонструвало високу профілактичну ефективність розробленого методу, заснованого на застосуванні з ранніх термінів АСК при високому ризику структурно-функціональних порушень становлення ФПК, що проявилося в об'єктивних показниках: ЧВНП (95% ДІ): 1,4 (1,1–1,7); ВШ 5,3; 95% ДІ: 4,7–5,8.

Отримане значення стандарту ЧВНП, яке дорівнює 1,4, свідчить про те, що для запобігання акушерським та перинатальним ускладненням необхідно наш метод профілактичного лікування проводити у двох групах високого ризику: застосування низьких доз АСК для отримання профілактичного ефекту у II групі вагітних високого ризику призначити чотирьом жінкам (ЧВНП 4,3), а у III групі – 16 вагітним (ЧВНП 15,9).

Отримане значення стандарту ВШ свідчить, що при призначенні низьких доз АСК ймовірність ускладненого перебігу вагітності знижується у 5,3 раза, у той час як при призначенні вагінального мікронізованого прогестерону – у 2,2 раза, а препарату магнію – лише в 1,5 раза (див. табл. 2).

Стандарти доказової медицини підтвердили ефективність усіх апробованих методів профілактики ускладненого перебігу вагітності у групах з тяжкими порушеннями формування ФПК і дозволили розподілити їх у порядку від більш ефективних до менш ефективних: на першому місці при вивченні персоналізованого та предикторного значення виявився метод з призначенням низьких доз АСК; на другому – мікронізованого вагінального прогестерону; на третьому – використання препарату магнію.

Отже, порівняльний аналіз клінічних результатів засвідчив більш сприятливі результати у жінок I групи, яким профілактичні заходи проводили за допомогою препарату АСК. Треба також зазначити, що всі препарати, які були використані для профілактики синдрому патологічної вагітності у пацієнток групи високого ризику відповідають вимогам перинатальної фармакології. Препарати прогестерону добре переносяться вагітними, позаяк мають натуральне походження. У жодному випадку при вживанні цих препаратів не було відзначено алергійних і побічних реакцій. Спосіб безпечний для здоров'я вагітної та новонародженого, широко доступний для сучасних акушерських установ.

Згідно з останніми сучасними науковими дослідженнями, профілактика ПН, особливо на ранніх термінах гестації, дозволяє значно поліпшити перинатальні показники [34–36]. Лікування ПН у III триместрі істотно не впливає на розвиток плода. При ознаках декомпенсованої ПН питання про лікування не розглядається, йдеться про дострокове розродження. Дослідники вважають, що патогенетичною основою терапії ПН є корекція патології перебігу вагітності або лікування фонових захворювань, що зумовили виникнення зазначеної патології [1, 6–8].

Профілактика ПН передбачає підтримку метаболічних процесів, що унеможливлює подальший розвиток ускладнень [37, 38]. Вибір препарату залежить від етіологічних факторів та патогенетичних механізмів, а тривалість профілактики ПН залежить від її форми. Тому розроблена нами профілактика ВАС у групі вагітних високого ризику щодо їхнього розвитку дозволить знизити частоту та тяжкість цих синдромів.

ВИСНОВКИ

У групі високого ризику щодо декомпенсації ембріо/ФПК реалізуються великі акушерські синдроми (ВАС): прееклампсія – у 42,9% випадків, тяжкі форми (рання прееклампсія) – у 14,3%, ПН із ЗРП – у 51,8%, ПВНРП – у 3,6%, передчасні пологи – у 17,9%, у цілому тяжка форма ВАС реалізується у 69,9% спостережень. У 100% пацієнток розвиток тяжкої акушерської патології фіксують на тлі ПН різного ступеня тяжкості, що свідчить про патогенетичний зв'язок порушення формування ФПК і виникнення інших ускладнень вагітності.

При використанні у якості профілактичного агента прогестагену вагінального мікронізованого прогестерону, низьких доз АСК, препарату магнію клінічні результати та об'єктивні методологічні стандарти доказової медицини продемонстрували достовірне зниження частоти несприятливих гестаційних і перинатальних наслідків, особливо тяжких форм прееклампсії, ЗРП, передчасних пологів, що пояснюється патогенетичною спрямованістю превентивного лікування у групі високого ризику.

Перспективним направленням профілактики ВАС у групі високого ризику є послідовне, на ранніх термінах гестації призначення низьких доз АСК за розробленим нами методом, що демонструє найвищу ефективність: достовірне зниження частоти прееклампсії, ПН із ЗРП, передчасних пологів за відсутності ПВНРП, тяжких форм прееклампсії та ПН за даними оптимізованих стандартів доказової медицини: ЧВНП 1,4; 95% ДІ: 1,1–1,7; ВШ 5,3; 95% ДІ: 4,7–5,8.

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Відомості про автора

Леміш Наталія Юріївна – канд. мед. наук, доц., каф. акушерства та гінекології, медичний факультет, Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 560-05-17. *E-mail: lemishny@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0893-8565

Information about the author

Lemish Nataliya Yu. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obststrics and Gynecology, Medical Faculty, State Higher Educational Institution «Uzhhorod National University»; tel.: (050) 560-05-17. *E-mail: lemishny@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0893-8565

ПОСИЛАННЯ

1. Hoffman MK. The great obstetrical syndromes and the placenta. BJOG. 2023;130(3):8-15. doi: 10.1111/1471-0528.17613.
2. Carter AM. Unique Aspects of Human Placentation. Int J Mol Sci. 2021;22(15):8099. doi: 10.3390/ijms22158099.
3. Abbas Y, Turco MY, Burton GJ, Moffett A. Investigation of human trophoblast invasion in vitro. Hum Reprod Update. 2020;26:501-13. doi: 10.1093/humupd/dmaa017.
4. Cornish EF, McDonnell T, Williams DJ. Chronic Inflammatory Placental Disorders Associated With Recurrent Adverse Pregnancy Outcome. Front Immunol. 2022;13:825075. doi: 10.3389/fimmu.2022.825075.
5. Docheva N, Romero R, Chaemsaithong P, Tarca AL, Bhatti G, Pacora P, et al. The profiles of soluble adhesion molecules in the «great obstetrical syndromes». J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32(13):2113-36. doi: 10.1080/14767058.2018.1427058.
6. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaithong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(2S):844-66. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.
7. Harper T, Kuohung W, Sayres L, Willis MD, Wise LA. Optimizing preconception care and interventions for improved population health. Fertil Steril. 2023;120(3 Pt 1):438-48. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.12.014.
8. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. Nat Med. 2012;18(12):1754-67. doi: 10.1038/nm.3012.
9. Atrash H, Jack B. Preconception Care to Improve Pregnancy Outcomes. Sci J Hum Growth Dev. 2020;30(3):355-62. doi: 10.7322/jhgd.v30.11064.
10. Davenport BN, Wilson RL, Jones HN. Interventions for placental insufficiency and fetal growth restriction. Placenta. 2022;125:4-9. doi: 10.1016/j.placenta.2022.03.127.
11. Damhuis SE, Ganzevoort W, Gordijn SJ. Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology. Obstet Gynecol Clin North Am. 2021;48(2):267-79. doi: 10.1016/j.ogc.2021.02.002.
12. George H, Steeves KL, Mercer GV, Aghaei Z, Schneider CM, Cahill LS. Endothelial nitric oxide deficiency results in abnormal placental metabolism. Placenta. 2022;128:36-8. doi: 10.1016/j.placenta.2022.08.013.
13. Guerby P, Tasta O, Swiader A, Pont F, Bujold E, Parant O, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. Redox Biol. 2021;40:101861. doi: 10.1016/j.redox.2021.101861.
14. Rasool A, Alvarado-Flores F, O'Tierney-Ginn P. Placental Impact of Dietary Supplements: More Than Micronutrients. Clin Ther. 2021;43(2):226-45. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.11.017.
15. Cureton N, Korotkova I, Baker B, Greenwood S, Wareing M, Kotamraju VR, et al. Selective Targeting of a Novel Vasodilator to the Uterine Vasculature to Treat Impaired Uteroplacental Perfusion in Pregnancy. Theranostics. 2017;7(15):3715-31. doi: 10.7150/thno.19678.
16. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. Int J Gynaecol Obstet. 2019;145(1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802.
17. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(2):1108-19. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.
18. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol Clin North Am. 2020;47(1):81-98. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.008.
19. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. Int J Gynaecol Obstet. 2021;152(1):3-57. doi: 10.1002/ijgo.13522.
20. Davenport BN, Wilson RL, Jones HN. Interventions for placental insufficiency and fetal growth restriction. Placenta. 2022;125:4-9. doi: 10.1016/j.placenta.2022.03.127.
21. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. Am J Obstet Gynecol. 2019;221(5):437-56. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.044.
22. Sun C, Groom KM, Oyston C, Chamley LW, Clark AR, James JL. The placenta in fetal growth restriction: What is going wrong? Placenta. 2020;96:10-8. doi: 10.1016/j.placenta.2020.05.003.
23. Deer E, Jones J, Cornelius DC, Comley K, Herrock O, Campbell N, et al. Progesterone Induced Blocking Factor Reduces Hypertension and Placental Mitochondrial Dysfunction in Response to sFlt-1 during Pregnancy. Cells. 2021;10(11):2817. doi: 10.3390/cells10112817.
24. Romanenko TG, Sulimenko OM. Prevention of preeclampsia in women with multiple pregnancies after assisted reproduction. Wiad Lek. 2020;73(3):494-7.
25. Song W, Guo Q, Puttabyatappa M, Elangovan VR, Wang J, Li F, et al. FGR-associated placental insufficiency and capillary angiogenesis involves disruptions in human placental miRNAs and mRNAs. Heliyon. 2024;10(6):e28007. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e28007.
26. Mahajan S, Alexander A, Koenig Z, Saba N, Prasanphanich N, Hildeman DA, et al. Antigen-specific decidual CD8+ T cells include distinct effector memory and tissue-resident memory cells. JCI Insight. 2023;8(17):e171806. doi: 10.1172/jci.insight.171806.
27. Lager S, Sovio U, Eddershaw E, van der Linden MW, Yazar C, Cook E, et al. Abnormal placental CD8+ T-cell infiltration is a feature of fetal growth restriction and preeclampsia. J Physiol. 2020;598(23):5555-71. doi: 10.1113/JP279532.
28. Carter AM. Evolution of Placental Hormones: Implications for Animal Models. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:891927. doi: 10.3389/fendo.2022.891927.
29. Tong M, Abrahams VM. Immunology of the Placenta. Obstet Gynecol Clin North Am. 2020;47(1):49-63. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.006.
30. Schust DJ, Bonney EA, Sugimoto J, Ezashi T, Roberts RM, Choi S, et al. The Immunology of Syncytialized Trophoblast. Int J Mol Sci. 2021;22(4):1767. doi: 10.3390/ijms22041767.
31. Lemish NY. Features of obstetric and perinatal pathology in pregnant women with complications from the group of major obstetric syndromes. Reprod Health Women. 2022;(2):59-65.
32. Lemish N. Basic principles and structure of risk assessment for major obstetric syndromes. Reprod Health Women. 2022;8:32-40.
33. Mintser AP. Statistical research methods in clinical medicine. Pract Med. 2018;(3):41-5.
34. Laba O. Prevention of fetoplacental complex disorders in women at risk and threat of preterm birth (literature review). Reprod Health Women. 2021;(2):32-6. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232522.
35. Petrenko Ye., Strubchevska K. Preterm labor: issues of prognosis, prevention and management (Literature review). Reprod Health Women. 2021;(3):57-64. doi: 10.30841/2708-8731.3.2021.234245.
36. Kon'kov D, Bevz G, Piskun A, Bodnarchuk O. Promising directions for creating a strategy for effective drug prevention of preeclampsia (Literature review). Reprod Health Women. 2022;(3):49-61. doi: 10.30841/2708-8731.3.2022.262376.
37. Gerasymchuk V, Zagorodnya O, Krukovets D. Evaluation of the effectiveness of acetylsalicylic acid prescription for the prevention of obstetric complications by logistic regression. Reprod Health Women. 2021;(5):19-27. doi: 10.30841/2708-8731.5.2021.240021.
38. Konkov D, Bevz G, Piskun A, Bodnarchuk O. Promising directions for creating a strategy for effective drug prevention of preeclampsia (Literature review). Reprod Health Women. 2022;(3):49-61. doi: 10.30841/2708-8731.3.2022.262376.

Стаття надійшла до редакції 13.05.2024. – Дата першого рішення 16.05.2024. – Стаття подана до друку 13.06.2024

DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2024.308999
УДК 618.39-059-08:615.357

Динамічні зміни поглядів на застосування прогестерону для профілактики передчасних пологів

Т. Т. Наритник, Т. В. Цапенко, В. І. Купчік
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Проблема передчасних пологів (ПП) існує з давніх-давен, хоча й не одразу до неї був застосований науковий підхід. До початку XVIII століття стан недоношеності та порушень у новонароджених, що були пов'язані зі скороченим внутрішньоутробним розвитком, визначали як «нестачу енергії та життєвої сили» або «слабке дихання» у малюків. Звичайно, такий підхід у той час зумовив високі показники перинатальної смертності, що дало поштовх вченим більш глибоко зануритись у вивчення проблеми розвитку передчасної пологової діяльності. З того часу здобутки науки і техніки кожного десятиліття активно застосовують для покращення умов та можливостей виходжування новонароджених, про що свідчить виходжуваність сьогодні новонароджених масою тіла близько 500 г.
Але, згадуючи відомий вислів Гіпократа: «Хворобу легше попередити, ніж лікувати», необхідно було звернутись і до питань профілактики недоношеності, зануритись у вивчення механізмів виникнення та можливостей усунення загрози передчасної пологової діяльності. І, на відміну від успіхів на фронті малюкового догляду, ПП дотепер залишаються станом, запобігти якому вдається досить рідко, незважаючи на досягнення у медицині та десятки вивчених механізмів запуску спонтанної пологової діяльності у терміні менше 36 тиж гестації.
Підходи з попередження ПП на сьогодні зводяться до двох основних напрямків: використання препаратів прогестерону та механічного впливу на шийку матки шляхом застосування акушерського песарію чи цервікального серкляжу. Рекомендації щодо оптимального вибору тактики ведення, поради щодо застосування того чи іншого методу профілактики у конкретної жінки із прогресуючою істміко-цервікальною недостатністю оновлюються кожні декілька років.
Проте, зважаючи на глобально незмінну частоту ПП, досить логічним є факт, що у практичній діяльності лікарям може бути важко знайти оптимальний підхід, який допоміг би, по-перше, однозначно констатувати необхідність медичної допомоги вагітній; по-друге, обрати найдієвіший метод зупинення структурної підготовки шийки матки до пологів; а по-третє, уникнути невиправданого застосування медичних втручань та призначень у вагітних.
У цій статті розглянуто останні погляди різних шкіл акушерів-гінекологів на застосування прогестерону у різних групах жінок з метою профілактики ПП, їхні рекомендації та контраверсії, а також проблеми, які залишаються невирішеними та потребують подальшого аналізу для забезпечення сприятливого перебігу вагітності та попередження розвитку ПП.
Ключові слова: *передчасні пологи, прогестерон, істміко-цервікальна недостатність, ультразвукове дослідження, цервікометрія.*

Dynamic changes of views on the use of progesterone for the prevention of premature birth

T. T. Narytnyk, T. V. Tsapenko, V. I. Kupchik

The problem of premature birth (PB) has existed since ancient times, although a scientific approach was not immediately applied to it. Until the beginning of the 18th century, the condition of prematurity and disorders in newborns, which were associated with reduced intrauterine development, was defined as "lack of energy and vitality" or "weak breathing" in babies. Of course, this approach led to high rates of perinatal mortality at the time, which gave scientists the impetus to delve more deeply into the study of the problem of the development of premature labor. Since that time, the achievements of science and technology have been actively used every decade to improve the conditions and opportunities for the birth of newborns, as evidenced by the birth rate of newborns with a body weight of about 500 g.
But, recalling the well-known saying of Hippocrates: "It is easier to prevent a disease than to treat it", it was necessary to turn to the issues of prematurity prevention, to delve into the study of the mechanisms of occurrence and the possibilities of eliminating the threat of premature labor. And, in contrast to the successes on the front of baby care, PB still remains a condition that can be prevented quite rarely, despite advances in medicine and tenth of studied mechanisms for triggering spontaneous labor in less than 36 weeks of gestation.
Approaches to prevent PB today have two main directions: the use of progesterone drugs and mechanical impact on the cervix by using an obstetric pessary or cervical cerclage. Recommendations on the optimal choice of management tactics, advice on the use of this or that method of prevention in a specific woman with progressive cervical insufficiency are updated every few years.
However, taking into account the globally unchanged frequency of PB, it is quite logical that in practice it may be difficult for doctors to find an optimal approach that would help, firstly, to clearly state the need for medical care for pregnant women;

© The Author(s) 2024 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

secondly, to choose the most effective method to stop the structural preparation of the cervix for childbirth; and thirdly, to avoid unjustified use of medical interventions and prescriptions in pregnant women.
This article reviews the latest views of different schools of obstetrician-gynecologists on the use of progesterone in different groups of women for the PB prevention, their recommendations and controversies, as well as problems that remain unresolved and require further analysis to ensure a favorable course of pregnancy and prevent the development of PB.
Keywords: *premature birth, progesterone, isthmic-cervical insufficiency, ultrasound examination, cervicometry.*

Аналізуючи дані вітчизняної та зарубіжної літератури, можна відзначити, що рівень передчасних пологів (ПП) у світі мав тенденцію до збільшення до 2015 р., після чого частота розвитку цього ускладнення у вагітних становила близько 0,5%: у 2020 р. частота ПП становила 10,1%, у 2021 р. – зросла до 10,5%, у 2022 р. та 2023 р. трималась на рівні 10,4% [1, 2].

Відсутність зниження частоти ПП у світі диктує необхідність подальшого вивчення проблеми істмікоцервікальної недостатності (ІЦН) як їхнього предиктора та пошуку альтернативних методів лікування [3].

ПП – це складний синдром, пов'язаний з багатьма етіологічними процесами, такими, як інфекція та запалення, судинні розлади, децидуальна кровотеча, перерозтягнення матки, зменшення дії прогестерону, патологія шийки матки, порушення толерантності між вагітною та плодом, імунологічно опосередковані процеси, материнський стрес, та з іншими факторами [4–6].

Це є причиною того, що одне втручання не може запобігти всім або навіть більшості випадків ПП.

Незважаючи на те що проблема ІЦН привертає велику увагу світової спільноти акушерів-гінекологів, а також на значну кількість досліджень, що проводять з метою профілактики передчасної пологової діяльності, багато питань залишаються не вирішеними [7].

Не існує чіткого алгоритму вибору методу лікування у різних груп жінок залежно від їхнього анамнезу та інших обтяжувальних факторів, способу уведення препаратів та доз, терміну і тривалості їхнього призначення, ефективності комбінації різних методів втручання [8].

Ураховуючи невизначеність підходів до тактики ведення ПП, вирішено провести огляд сучасних міжнародних рекомендацій та настанов з високим рівнем доказовості, які використовують у своїй практиці лікарі різних країн світу.

Існують різні підходи щодо профілактики ПП та лікування ІЦН: призначення прогестерону, застосування цервікального серкляжу та акушерського песарію [9]. Кожний метод має свої показання, протипоказання, переваги та недоліки [10]. Аналізуючи міжнародні настанови, було розглянуто динаміку змін поглядів на профілактику ПП у різних групах жінок.

Виникає багато дискусійних питань щодо застосування (ізольовано або у поєднанні) прогестерону вагітними різних груп з різними факторами ризику ПП [11]. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) упродовж 10 років змінила свої погляди на призначення прогестерону з метою профілактики ПП залежно від довжини шийки матки і терміну гестації.

Так, у 2012 р. ACOG рекомендувала призначення вагінального прогестерону жінкам з одноплідною вагітністю, без спонтанних ПП в анамнезі і трансвагінальною довжиною шийки матки ≤20 мм у терміні вагітності ≤24 тиж. А у 2021 р. ACOG оновила свої рекомендації, які були схвалені Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), і рекомендувала призначення вагінального прогестерону жінкам з одноплідною вагітністю, без спонтанних ПП в анамнезі і трансвагінальною довжиною шийки матки <25 мм у терміні 18–22 тиж вагітності. У той самий час ACOG вперше рекомендувала призначення вагінального прогестерону жінкам з одноплідною вагітністю та спонтанними ПП в анамнезі незалежно від довжини шийки матки [12].

Доказовою базою для цієї рекомендації став мета-аналіз Evaluating progestogens for prevention of preterm birth international collaborative (EPPPIC), мета-аналіз індивідуальних даних пацієнток (ІДП), який включав 9 досліджень, що порівнювали вагінальний прогестерон з плацебо/без лікування у жінок з одноплідною вагітністю та високим ризиком ПП через наявність в анамнезі спонтанних ПП, вкороченої шийки матки, вроджених аномалій розвитку матки, лейоміоми матки, вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій або позитивного тесту на фібронектин плода у поєднанні з іншими клінічними факторами ризику.

У цьому дослідженні повідомлялося, що вагінальний прогестерон значно знижує ризик ПП у терміні вагітності <34 тиж при одноплідній вагітності високого ризику (об'єднаний відносний ризик (ВР) – 0,78; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,68–0,90). Не було виявлено суттєвих відмінностей між групами вагінального прогестерону та плацебо/без лікування щодо ризику решти первинних результатів (ПП у терміні гестації <37 та <28 тиж, перинатальна смертність, серйозні неонатальні ускладнення та материнські ускладнення).

Однак цей мета-аналіз ІДП був підданий критиці Центром оцінювання та досліджень лікарських засобів Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США, оскільки він об'єднав дослідження з участю пацієнток з різним профілем ризику, у тому числі вагітних зі спонтанними ПП в анамнезі і без них, а також жінок з вкороченою шийкою матки і без вкорочення шийки матки [13]. Через таке групування цей мета-аналіз ІДП не надає релевантної інформації щодо ефективності вагінального прогестерону у різних підгрупах пацієнток з високим ризиком ПП.

Це спонукало інших дослідників для проведення більш ретельного аналізу існуючих даних.

Італійський вчений Роберто Ромеро та співавтори у 2023 р. провели аналіз доказів високої якості ефективності вагінального прогестерону для профілактики ПП у кількох підгрупах жінок з високим ризиком та надали рекомендації щодо його клінічного застосування [14]. У своєму аналізі вони розподілили жінок на групи, які включали:

- жінок з одноплідною вагітністю та вкороченою шийкою матки з та без ПП в анамнезі;
- жінок з одноплідною вагітністю та спонтанними ПП в анамнезі без сонографічних даних;

- жінок з одноплідною вагітністю та спонтанними ПП в анамнезі і довжиною шийки матки у II триместрі >25 мм.

Аналіз досліджень у першій групі: жінки з одноплідною вагітністю та довжиною шийки матки ≤25 мм

У 2018 р. було опубліковано мета-аналіз ІДП, в якому оцінювали ефективність вагінального прогестерону у зниженні ризику ПП та несприятливих перинатальних наслідків у безсимптомних жінок з одноплідною вагітністю і трансвагінальним сонографічним дослідженням шийки матки у II триместрі (18–24 тиж вагітності) з вкороченою шийкою матки (довжина шийки матки ≤25 мм).

Спочатку були розглянуті ПП у терміні гестації <33 тиж. ІДП були отримані у 974 жінок з довжиною шийки матки ≤25 мм у 5 подвійних сліпих плацебо-контрольованих високоякісних дослідженнях [15–19]. Добова доза вагінального прогестерону, яку застосовували у дослідженнях, становила 200 мг у 2 дослідженнях [16, 19], 100 мг – в 1 дослідженні [17] та 90 мг – у 2 дослідженнях [15, 19], а лікування призначали у терміні від 18+0 – 24+6 до 34+0 – 37+0 тиж вагітності.

Загалом 498 жінок отримували вагінальний прогестерон, а 476 – плацебо. Вагінальний прогестерон достовірно знижував ризик ПП у терміні вагітності <36 тиж (ВР 0,80; 95% ДІ: 0,67–0,97), <35 тиж, <34 тиж (ВР 0,65; 95% ДІ: 0,51–0,83), <33 тиж (ВР 0,62; 95% ДІ: 0,47–0,81), <32 тиж (ВР 0,64; 95% ДІ: 0,48–0,86), <30 тиж (ВР 0,70; 95% ДІ: 0,49–0,98) і <28 тиж (ВР 0,67; 95% ДІ: 0,45–0,99).

Важливо, що вагінальний прогестерон також асоціювався зі значним зниженням ризику респіраторного дистрес-синдрому – РДС (ВР 0,47; 95% ДІ: 0,27–0,81), комбінованої неонатальної захворюваності та смертності (ВР 0,59; 95% ДІ 0,38–0,91), з масою тіла при народженні <1500 г (ВР 0,62; 95% ДІ: 0,44–0,86) та <2500 г (ВР 0,82; 95% ДІ: 0,68–0,98), а також госпіталізацією у відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВР 0,68; 95% ДІ: 0,53–0,88).

Крім того, спостерігалася незначна тенденція до зниження частоти неонатальної смертності (ВР 0,44; 95% ДІ: 0,18–1,07), неонатального сепсису (ВР 0,61; 95% ДІ: 0,34–1,08) та використання механічної вентиляції легень (ВР 0,65; 95% ДІ: 0,41–1,01).

Негативні наслідки для матері, вроджені аномалії розвитку плода, а також несприятливі наслідки для нейророзвитку та здоров'я дитини у віці до 2 років суттєво не відрізнялися між групами вагінального прогестерону та плацебо.

Відповідно до підходу GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations) [20], докази були оцінені як високоякісні для зниження ризику ПП. Механізми, за допомогою яких вагінальний прогестерон запобігає ПП у жінок з одноплідною вагітністю та сонографічно вкороченою шийкою матки, включають зміни молекулярних шляхів, що беруть участь у передчасному дозріванні шийки матки, та/або протизапальну дію вагінального прогестерону.

Аналіз попередньо визначених підгруп продемонстрував, що сприятливий вплив вагінального прогестерону на профілактику ПП у терміні вагітності <33 тиж достовірно не відрізнявся між пацієнтками зі спонтанними ПП в анамнезі та пацієнтками без спонтанних ПП в анамнезі, а також між жінками зі США та іншими жінками.

Не було виявлено різниці в ефективності профілактики ПП у терміні вагітності <33 тиж при застосуванні 90–100 мг/добу або 200 мг/добу вагінального прогестерону.

Отже, будь-яка з цих схем може бути використана на практиці. Найнижчою ефективною добовою дозою є 90–100 мг вагінального прогестерону, яка знижувала ризик ПП у терміні вагітності <33 тиж.

У цій групі жінок Р. Ромеро та співавтори дійшли такого висновку: існують переконливі докази того, що вагінальний прогестерон знижує ризик ПП у жінок з одноплідною вагітністю та вкороченою шийкою матки за даними УЗД у II триместрі, як з наявністю, так і без спонтанних ПП в анамнезі, без будь-якого очевидного шкідливого впливу на перебіг вагітності та нейророзвиток дитини.

Аналіз досліджень у другій групі: жінки з одноплідною вагітністю та спонтанними ПП в анамнезі без сонографічних даних

У вересні 2022 р. стало відомо про результати систематичного огляду та мета-аналізу, метою якого було оцінити ефективність та безпеку застосування вагінального прогестерону для запобігання ПП та несприятливим перинатальним наслідкам у жінок з одноплідною вагітністю і спонтанними ПП в анамнезі [21]. Первинними результатами були ПП у терміні гестації <37 і <34 тиж.

Загалом 10 рандомізованих контрольованих досліджень, що включали 2958 жінок, у яких порівнювали вагінальний прогестерон з плацебо/без лікування, відповідали критеріям включення. Сім досліджень мали розмір вибірки <150 вагітних (малі дослідження) [17, 22–27] і 3 дослідження мали розмір вибірки >600 жінок (великі дослідження) [15, 19, 28]. Три великі дослідження мали високу методологічну якість. Серед 7 малих досліджень лише 1 було визнано якісним [17]. Решта 6 малих досліджень мали високий ризик упередженості (4 дослідження) [22, 24, 25] або певні побоювання щодо упередженості (2 дослідження) [23, 26].

Мета-аналізи зі значною статистичною неоднорідністю, які включали дані всіх 10 досліджень, встановили, що вагінальний прогестерон достовірно знижує ризик ПП у терміні <37 тиж (ВР 0,64; 95% ДІ: 0,50–0,81) і <34 тиж (ВР 0,62; 95% ДІ: 0,42–0,92), а також ризик госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВР 0,53; 95% ДІ: 0,33–0,85). Якість доказів, згідно з підходом GRADE, для наслідків ПП у терміни <37 і <34 тиж гестації була оцінена як дуже низька, а це означає, що справжній ефект, ймовірно, помітно відрізняється від визначеного ефекту.

Попередній аналіз підгруп відповідно до розміру вибірки дослідження засвідчив, що результати були дуже суперечливими, оскільки вагінальний прогестерон був пов'язаний зі значним зниженням ризику ПП у термінах <37 тиж (ВР 0,43; 95% ДІ: 0,33–0,55) і <34 тиж (ВР 0,27; 95% ДІ: 0,15–0,49) гестації, а також госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новона-

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

роджених (ВР 0,30; 95% ДІ: 0,18–0,51) у невеликих дослідженнях низької якості, тоді як у великих високоякісних дослідженнях він не мав впливу (ВР 0,98; 95% ДІ: 0,88–1,09 для ПП у терміні <37 тиж; ВР 0,94; 95% ДІ: 0,78–1,13 для ПП у терміні <34 тиж і ВР 0,87; 95% ДІ: 0,69–1,09 для госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених).

Ефект малих досліджень, за яких спостерігається тенденція до відображення більш високих показників ефективності лікування, був чітко продемонстрований у цих мета-аналізах. Аналіз чутливості, обмежений дослідженнями із загальним низьким ризиком похибки, продемонстрував, що вагінальний прогестерон не знижує ризик ПП у термінах <37 тиж (ВР 0,96; 95% ДІ: 0,84–1,09) і <34 тиж (ВР 0,90; 95% ДІ: 0,71–1,15), а також ризик госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВР 0,77; 95% ДІ: 0,53–1,14).

Крім того, поправка на ефекти малих досліджень призвела до помітно зниженого і незначущого впливу вагінального прогестерону на ПП у термінах гестації <37 тиж (ВР 0,86; 95% ДІ: 0,68–1,10) і <34 тиж (ВР 0,92; 95% ДІ: 0,60–1,42). Не було суттєвих відмінностей між групами вагінального прогестерону та плацебо/без лікування в інших несприятливих перинатальних та материнських наслідках.

Отже, цей аналіз є підґрунтям для ствердження, що немає переконливих доказів на користь призначення вагінального прогестерону для запобігання ПП при одноплідній вагітності з наявністю в анамнезі спонтанних ПП [29].

У цій групі жінок Р. Ромеро та співавтори дійшли таких висновків: вагінальний прогестерон не слід рекомендувати для запобігання ПП у жінок з одноплідною вагітністю, ґрунтуючись лише на даних про наявність спонтанних ПП в анамнезі.

Аналіз за даними групи жінок з одноплідною вагітністю, спонтанними ПП в анамнезі та довжиною шийки матки >25 мм трансвагінального сонографічного дослідження у II триместрі

Опубліковано мета-аналіз [29], у якому оцінювали ефективність вагінального прогестерону для запобігання ПП у жінок з одноплідною вагітністю, спонтанними ПП в анамнезі та довжиною шийки матки >25 мм за даними трансвагінального сонографічного дослідження у середині II триместра.

Спершу оцінювали ПП у терміні гестації <37 і <34 тиж. Чотири рандомізовані контрольовані дослідження [15, 17, 19, 28], що включали 1308 жінок з цими характеристиками, відповідали критеріям включення.

Частота ПП у терміні вагітності <37 тиж серед жінок, які отримували вагінальний прогестерон, була подібною до тієї, що спостерігалася у групі плацебо/без лікування (35,3% проти 35,4%; ВР 0,99; 95% ДІ: 0,84–1,16; p=0,88). Якість доказів згідно з підходом GRADE була визнана високою для цього результату. Не було виявлено суттєвих відмінностей між групами вагінального прогестерону та плацебо/без лікування щодо ризику ПП у терміні гестації <34 і <28 тиж та несприятливих перинатальних наслідків.

За аналізом даних цієї групи жінок автори дійшли висновку: вагінальний прогестерон не запобігає ПП у жінок з одноплідною вагітністю, спонтанними ПП в анамнезі та довжиною шийки матки у II триместрі >25 мм.

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) у 2022 р. опублікував настанову «Передчасні пологи», де висловив свої рекомендації щодо профілактики ПП та лікування ІЦН у різних групах жінок [30].

Застосування вагінального прогестерону у цій настанові пропонується жінкам з:

- наявністю в анамнезі спонтанних ПП (до 34+0 тиж вагітності) або невиношування (після 16+0 тиж) та/**або**
- довжиною шийки матки 25 мм чи менше за даними трансвагінального ультразвукового дослідження, проведеного між 16+0 і 24+0 тижнями вагітності.

Терміни призначення прогестерону – між 16+0 і 24+0 тижнями вагітності з тривалістю, принаймні, до 34 тиж.

Незважаючи на такі рекомендації NICE, а саме – призначення вагінального прогестерону групі жінок з вкороченою шийки матки або групі жінок з ПП в анамнезі, члени комітету вважають, що ці рекомендації потребують подальшого дослідження та обговорення [31].

Це пов'язано з тим, що відсутні докази ефективності застосування прогестерону у жінок з довжиною шийки матки ≤25 мм, але без інших факторів ризику ПП, та відсутні докази ефективності застосування прогестерону у жінок без укорочення шийки матки, але з іншими факторами ризику ПП.

У той самий час існують високоякісні докази ефективності застосування вагінального прогестерону для зниження ризику ПП у терміні до 34 тиж у вагітних з попередньою історією ПП та/або з вкороченою шийкою матки (≤25 мм) [32–34]. Ці групи перекриваються, оскільки у деяких жінок з ПП в анамнезі шийка матки також буде вкороченою. Це пов'язано з невизначеністю факторів ризику для ідентифікації жінок з можливістю ПП (вимірювання довжини шийки матки, ПП в анамнезі, попередня операція на шийці матки).

Тому існує складність у визначенні, на який з цих двох факторів високого ризику ПП безумовно вплине призначення вагінального прогестерону. Це зумовило надання комітетом рекомендацій, що лікування прогестероном слід розглядати для жінок з будь-яким із цих факторів ризику.

Щодо визначення оптимального гестаційного терміну призначення терапії прогестероном, то у більшості випробувань лікування починали між 16–24 тиж та продовжували до 34 тиж [35–38].

Отже, застосування прогестерону потребує проведення подальших досліджень, позаяк невирішеними залишаються такі питання:

Чи зменшує застосування прогестерону ризик ПП у жінок з факторами ризику ПП, але без вкорочення шийки матки (довжина шийки матки більше 25 мм)?

Чи зменшує застосування прогестерону ризик ПП у жінок із вкороченою шийкою матки (довжиною 25 мм і менше), але без інших факторів ризику ПП?

На якому терміні вагітності слід розпочинати й припиняти застосування вагінальних форм прогестерону для профілактики ПП?

Також до питань, які потребують подальшого вивчення, належить надання переваги прогестерону,

песарію чи серкляжу при ІЦН. Ураховуючи доведену ефективність усіх методів для профілактики ПП у різних групах жінок [39–42], перед клініцистами постає питання – якому саме методу надати перевагу і чи буде ефективною комбінація даних методів.

Р. Ромеро та співавтори переглянули мета-аналізи непрямого порівняння вагінального прогестерону та серкляжу і не виявили статистично значущих відмінностей у зниженні частоти ПП або несприятливих перинатальних наслідків [14]. Ці результати свідчать про те, що вагінальний прогестерон і цервікальний серкляж однаково ефективні для запобігання ПП у жінок з одноплідною вагітністю, спонтанними ПП в анамнезі та вкороченою шийкою матки, визначеною за допомогою сонографії.

За даними Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), відсутні докази того, що застосування виключно прогестерону або песарію має більшу або меншу ефективність, ніж цервікальний серкляж [43].

Стосовно комбінації різних методів лікування за рекомендаціями NICE, то застосування комбінованої терапії (прогестерону разом із серкляжем) при веденні жінок з високим ризиком ПП потребує подальшого дослідження. RCOG вважає, що рутинне призначення прогестерону після накладання серкляжу не рекомендується.

Що стосується профілактики ПП у жінок із багатоплідною вагітністю, незважаючи на певні результати, які свідчать про ефективність вагінального прогестерону для зниження ризику ПП, необхідні додаткові докази, перш ніж рекомендувати використання цього втручання у жінок з двійнею і вкороченою шийкою матки.

Великі надії покладаються на PROSPECT – поточне рандомізоване контрольоване дослідження, у якому оцінюється застосування вагінального прогестерону 200 мг/добу або цервікального песарію порівняно з плацебо для запобігання ПП у терміні вагітності <35 тиж у 630 жінок з двійнею і довжиною шийки матки <30 мм у терміні від 16 до 23 тиж вагітності [44, 45]. Орієнтовна дата завершення цього дослідження – лютий 2025 року. Результати дослідження допоможуть встановити, чи можна рекомендувати це перспективне втручання для жінок з двійнею та вкороченою шийкою матки.

ВИСНОВКИ

1. Для визначення найоптимальнішої тактики ведення жінок із можливістю розвитку передчасних пологів (ПП) велике значення має виділення груп ризику.

2. Згідно з усіма гайдлайнами, вагінальний прогестерон достовірно попереджає розвиток ПП у жінок з групи ризику, одноплідною вагітністю та вкороченою шийкою матки за даними ультразвукового дослідження у II триместрі.

3. Питання щодо ефективності призначення прогестерону у жінок із факторами ризику ПП в анамнезі та відсутністю вкорочення шийки матки залишається дискутабельним.

4. Подальшого дослідження потребують також питання ефективності прогестерону при вкороченій шийці матки у жінок не з групи ризику; визначення оптимальних термінів для призначення/припинення і доз прогестеронової терапії; вибору методу профілактики ПП у жінок з багатоплідною вагітністю.

Відомості про авторів

Наритник Тетяна Теодорівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 252-87-48. *E-mail: naritniktt@bigmir.net*
ORCID: 0000-0003-0568-2760

Цапенко Тетяна Володимирівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 252-87-48. *E-mail: Tatianatsapenko@yahoo.com*
ORCID: 0000-0003-3289-0688

Купчік Владислава Ігорівна – канд. мед. наук, асистентка, кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, тел.: (044) 252-87-48. *E-mail: elanie92@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-4394-260X

Information about the authors

Narytnyk Tetiana T. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 252-87-48. *E-mail: naritniktt@bigmir.net*
ORCID: 0000-0003-0568-2760

Tsapenko Tatiana V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 252-87-48. *E-mail: Tatianatsapenko@yahoo.com*
ORCID: 0000-0003-3289-0688

Kupchik Vladyslava I. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 252-87-48. *E-mail: elanie92@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-4394-260X

ПОСИЛАННЯ

1. Aubin AM, McAuliffe L, Williams K, Issah A, Diacci R, McAuliffe JE, et al. Combined vaginal progesterone and cervical cerclage in the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM. 2023;5(8):101024. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.101024.

2. Mensah NA, Fassett MJ, Shi JM, Kawatkar AA, Xie F, Chiu VY, et al. Examining recent trends in spontaneous and iatrogenic preterm birth across race and ethnicity in a large managed care population. Am J Obstet Gynecol. 2023;228(6):736.e1-e15. doi: 10.1016/j.ajog.2022.11.1288.

3. MacDorman MF, Thoma M, Declercq E, Howell EA. The relationship between obstetrical interventions and the increase in U.S. preterm births, 2014-2019. PLOS ONE. 2022;17(3):e0265146. doi: 10.1371/journal.pone.0265146.

4. Walani SR. Global burden of preterm birth. Int J Gynecol Amp Obstet. 2020;150(1):31-3. doi: 10.1002/ijgo.13195.

5. Griggs KM, Hrelic DA, Williams N, McEwen-Campbell M, Cypher R. Preterm Labor and Birth. MCN. 2020;45(6):328-37. doi: 10.1097/nmc.0000000000000656.

6. da Fonseca EB, Dami o R, Moreira DA. Preterm birth prevention. Best Pract Amp Res. Clin Obstet Amp Gynaecol. 2020;69:40-9. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.003.

7. Zierden HC, Shapiro RL, DeLong K, Carter DM, Ensign LM. Next generation strategies for preventing preterm birth. Adv Drug Deliv Rev. 2021;174:190-209. doi: 10.1016/j.addr.2021.04.021.

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

8. Daskalakis G, Goya M, Pergialiotis V, Cabero L, Kyvernitakis I, Antsaklis A, et al. Prevention of spontaneous preterm birth. Arch Gynecol Obstet. 2019;299(5):1261-73. doi: 10.1007/s00404-019-05095-y.
9. Shennan A, Story L, Jacobsson B, Grobman WA, Simpson JL, Norman J, et al. FIGO good practice recommendations on cervical cerclage for prevention of preterm birth. Int J Gynecol Amp Obstet. 2021;155(1):19-22. doi: 10.1002/ijgo.13835.
10. Care A, Nevitt SJ, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, et al. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2022:e064547. doi: 10.1136/bmj-2021-064547.
11. American College of Obstetricians, Gynecologists; Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. Obstet Gynecol. 2012;119(6):1308-17. doi: 10.1097/AOG.0b013e31825af2f0.
12. Hoffman MK. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. Obstet Amp Gynecol. 2021;138(6):945-6. doi: 10.1097/aog.0000000000004612.
13. Stewart LA, Simmonds M, Duley L, Llewellyn A, Sharif S, Walker RA, et al. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Lancet. 2021;397(10280):1183-94. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00217-8.
14. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(2):161-80. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.576.
15. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, DEfranco EA, Fusey S, et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;30(5):687-96. doi: 10.1002/uog.5158.
16. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix. New Engl J Med. 2007;357(5):462-9. doi: 10.1056/nejmoa067815.
17. Cetingoz E, Cam C, Sakallı M, Karateke A, Celik C, Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. Arch Gynecol Obstet. 2010;283(3):423-9. doi: 10.1007/s00404-009-1351-2.
18. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Amp Gynecol. 2011;38(1):18-31. doi: 10.1002/uog.9017.
19. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2016;387(10033):2106-16. doi: 10.1016/s0140-6736(16)00350-0.
20. Higgins JP, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. New Jersey: Wiley & Sons, Incorporated, John; 2008. Available from: https://doi.org/10.1002/9780470712184.
21. Conde-Agudelo A, Romero R. Does vaginal progesterone prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation and a history of spontaneous preterm birth? Evidence from a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2022;227(3):440-461.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.023.
22. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(2):419-24. doi: 10.1067/mob.2003.41.
23. Majhi P, Bagga R, Kalra J, Sharma M. Intravaginal use of natural micronised progesterone to prevent preterm birth: A randomised trial in India. J Obstet Gynaecol. 2009;29(6):493-8. doi: 10.1080/01443610902980878.
24. Akbari S. Evaluation of the effect of progesterone on prevention of preterm delivery and its complications. Sci J Kurd Univ Med Sci. 2009;3(14):11-9.
25. Modi R, Rathore AM, Arora R. Randomized trial of natural progesterone in prevention of preterm birth in high risk women. J Pediatr Obstet Gynecol. 2014:101-7.
26. Azargoon A, Ghorbani R, Aslebahar F. Vaginal progesterone on the prevention of preterm birth and neonatal complications in high risk women: A randomized placebo-controlled double-blind study. Int J Reprod Biomed. 2016;14(5):309-16. doi: 10.29252/ijrm.14.5.309.
27. Abdou AM. Role of vaginal progesterone in prevention of preterm labor in women with previous history of one or more previous preterm births. Open J Obstet Gynecol. 2018;(8):329-37. doi: 10.4236/ojog.2018.84036.
28. Crowther CA, Ashwood P, McPhee AJ, Flenady V, Tran T, Dodd JM, et al. Vaginal progesterone pessaries for pregnant women with a previous preterm birth to prevent neonatal respiratory distress syndrome (the PROGRESS study): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. PLoS Med. 2017;14(9):e1002390. doi: 10.1371/journal.pmed.1002390.
29. Conde-Agudelo A, Romero R. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth: who can benefit and who cannot? Evidence-based recommendations for clinical use. J Perinat Med. 2022;51(1):125-34. doi: 10.1515/jpm-2022-0462.
30. National Institute for Health and Care Excellence. 2022 exceptional surveillance of preterm labour and birth (NICE guideline NG25) [Internet]. NICE; 2015. 37 p. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng25.
31. Shennan A, Suff N, Leigh Simpson J, Jacobsson B, Mol BW, et al. FIGO good practice recommendations on progestogens for prevention of preterm delivery. Int J Gynecol Amp Obstet. 2021;155(1):16-8. doi: 10.1002/ijgo.13852.
32. Kuon RJ, Voß P, Rath W. Progesterone for the Prevention of Preterm Birth – an Update of Evidence-Based Indications. Geburtshilfe Und Frauenheilkd. 2019;79(08):844-53. doi: 10.1055/a-0854-6472.
33. Luxenbourg D, Porat S, Romero R, Raif ND, Haj Yahya R, et al. The effectiveness of vaginal progesterone in reducing preterm birth in high-risk patients diagnosed with short cervical length after 24 weeks: A retrospective cohort study. Front Med (Lausanne). 2023;10:1130942. doi: 10.3389/fmed.2023.1130942.
34. Cam ME, Hazar-Yavuz AN, Cesur S, Ozkan O, Alenezi H, Turkoglu SH, et al. A novel treatment strategy for preterm birth: Intra-vaginal progesterone-loaded fibrous patches. Int J Pharm. 2020;588:119782. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119782.
35. Zipori Y, Bachar G, Farago N, Lauterbach R, Weissman A, Beloosesky R, et al. Vaginal progesterone treatment for the prevention of preterm birth and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A case-control study. Eur J Obstet Amp Gynecol Reprod Biol. 2020;253:117-20. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.043.
36. Kabiri D, Raif Nesher D, Luxenbourg D, Rottenstreich A, Rosenbloom JI, Ezra Y, et al. The role of vaginal progesterone for preterm birth prevention in women with threatened labor and shortened cervix diagnosed after 24 weeks of pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2023;161(2):423-31. doi: 10.1002/ijgo.14465.
37. Nelson DB, Lafferty A, Venkatraman C, McDonald JG, Eckert KM, McIntire DD, et al. Association of Vaginal Progesterone Treatment With Prevention of Recurrent Preterm Birth. JAMA Netw Open. 2022;5(10):e2237600. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.37600.
38. Tkalich V, Poladych I. Immunohistochemical features of progesterone receptor expression in placental structures in preterm labor. Reprod Health Women. 2022;(6):18-21. doi: 10.30841/2708-8731.6.2022.267680.
39. D'Antonio F, Berghella V, Di Mascio D, Saccone G, Sileo F, Flacco ME, et al. Role of progesterone, cerclage and pessary in preventing preterm birth in twin pregnancies: A systematic review and network meta-analysis. Eur J Obstet Amp Gynecol Reprod Biol. 2021;261:166-77. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.04.023.
40. Diacci RC, Issah A, Williams KP, McAuliffe L, Aubin AM, McAuliffe JE, et al. Effectiveness of combined vaginal progesterone and cervical cerclage in preventing preterm birth: a systematic review and meta-analysis protocol. BMJ Open. 2021;11(6):e050086. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050086.
41. Dang VQ, He YT, Pham HN, Trieu TT, Bui TQ, Vuong NT, et al. Effectiveness of cervical pessary compared to cervical cerclage with or without vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in women with twin pregnancies and a short cervix: study protocol for a two-by-two factorial randomised clinical trial. BMJ Open. 2020;10(6):e036587. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036587.
42. Bila V, Chernega V. Inflammatory status of the genital tract of pregnant women with isthmic-cervical insufficiency when using cervical suture, obstetric pessary and progesterone therapy. Reprod Health Women. 2023;(7):55-60. doi: 10.30841/2708-8731.7.2023.292601.
43. Royal College of Obstetricians & Gynecologists. Obstetric Special Interest Training Modules (SITMs) | Premature Birth Prevention (PBP) [Internet]. 2024. Available from: https://www.rcog.org.uk/media/dt1lrzay/premature-birth-prevention-sitm-2024-guide.pdf.
44. Jain V, McDonald SD, Mundle WR, Farine D. Guideline No. 398: Progesterone for Prevention of Spontaneous Preterm Birth. J Obstet Gynaecol Can. 2020;42(6):806-12. doi: 10.1016/j.jogc.2019.04.012.
45. Ferreira A, Bernardes J, Gonçalves H. Risk Scoring Systems for Preterm Birth and Their Performance: A Systematic Review. J Clinical Med. 2023;12(13):4360. doi: 10.3390/jcm12134360.

Стаття надійшла до редакції 14.05.2024. – Дата першого рішення 17.05.2024. – Стаття подана до друку 20.06.2024

DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2024.309000
УДК 618.33: 618.1: 616-007-053.1

Мікронутрієнтний статус: вплив на репродуктивне здоров'я жінки та вагітність (Огляд літератури)

Ю. С. Прокопчук, В. І. Пирогова
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Стаття є оглядом наукових публікацій, що розглядають вплив мікронутрієнтів на репродуктивне здоров'я жінки, фертильність, вагітність та сучасні засади профілактики нестачі вітамінів і нутрієнтів. У сучасному світі, а особливо у країнах з економікою, що розвивається, проблема дефіциту певних мікронутрієнтів стоїть особливо гостро. Кількість людей у світі, що стикалась з ним у тому чи іншому вигляді, за даними ВООЗ, сягає 2 млрд.
Хронічна нестача певних мікронутрієнтів справляє значний негативний вплив на здоров'я, водночас не має специфічних клінічних проявів, діагностика є вартісною для масового впровадження, а лікування патологічних станів, зумовлених дефіцитом мікронутрієнтів, вимагає значної кількості ресурсів. Саме тому розроблення оптимальних програм та рекомендацій щодо профілактики або корекції нестачі мікронутрієнтів знаходиться у фокусі уваги ВООЗ і провідних науковців світу.
Ключові слова: *вагітність, репродуктивне здоров'я, вітамін D, фолієва кислота, мікронутрієнти, вроджені вади розвитку.*

Micronutrient status: impact on women's reproductive health and pregnancy (Literature review)

Yu. S. Prokopchuk, V. I. Pyrohova

The article is a review of scientific publications that consider the impact of micronutrients on a woman's reproductive health, fertility, pregnancy, and modern principles of vitamin and nutrient deficiency prevention. In the modern world, and especially in countries with a developing economy, the problem of the deficiency of certain micronutrients is particularly acute. According to the WHO, the number of people in the world who have encountered it in one form or another reaches 2 billion.
Chronic deficiency of certain micronutrients has a significant negative impact on health, at the same time has no specific clinical manifestations, diagnosis is expensive for mass implementation, and treatment of pathological conditions resulting from micronutrient deficiency requires a significant amount of resources. That is why the development of optimal programs and recommendations for the prevention or correction of micronutrient deficiencies is the focus of attention of WHO and leading scientists.
Keywords: *pregnancy, reproductive health, vitamin D, folic acid, micronutrients, congenital malformations.*

Кількість людей у всьому світі, які стикались з нестачею тих чи інших мікронутрієнтів, згідно зі спостереженнями за останні 30 років, сягнула майже двох мільярдів [1]. Серед країн з економікою, яка розвивається, вживання мікроелементів, таких, як вітамін А, тіамін, рибофлавін, фолієва кислота, вітамін В12, залізо, цинк та кальцій, не відповідає рекомендаціям ВООЗ щодо дієтичного споживання та потребує покращення якості раціону та вживання оптимальної кількості мікроелементів серед жіночого населення репродуктивного віку [2]. ВООЗ заявила, що ці речовини є «чарівними паличками», які дозволяють організму виробляти ферменти, гормони та інші речовини, необхідні для правильного росту та розвитку. Однак якою незначною була б необхідна їхня кількість, наслідки нестачі є серйозними [3].

Оптимальне харчування вагітної, включаючи достатнє споживання необхідних вітамінів і мінералів, є важливим для внутрішньоутробного розвитку плода та довгострокового впливу на здоров'я дитини. Хоча вважається, що вагітні мають підвищений ризик дефіциту поживних мікроелементів через підвищені харчові потреби матері та плода, існують деякі дискусії навколо того, як найкраще досягти оптимальної дієти з достатнім і збалансованим споживанням необхідних поживних речовин під час антенатального періоду та до вагітності [4]. Для цього необхідно оцінювати стан здоров'я жінок не лише під час вагітності, але й починаючи з підліткового віку.

Додавання мікроелементів, розпочате під час вагітності, може скоротити основний дефіцит, однак цього може бути недостатньо для значного покращення здоров'я дитини [5]. Жінка, яка є здоровою на момент зачаття, має більше шансів на успішну вагітність і народження здорової дитини [6]. Саме тому подальше розроблення рекомендацій повинно бути орієнтоване не лише на вагітних, а й на жіноче населення репродуктивного віку у цілому [7].

Вплив дефіциту мікронутрієнтів на репродуктивне здоров'я жінки можна помітити ще з дитячого віку. Прикладом цього може стати вітамін D. Так, серед дівчаток, починаючи з 5–7-річного віку, його дефіцит призводить до затримки та порушення синхронності пубертатного розвитку [8]. Відомий також його вплив на імунну систему, наслідком якого може бути баквагіноз [9].

Корекція дефіциту вітаміну D включена у багато програм прегравідарної підготовки, однак його тяжкий дефіцит не завжди можливо скоригувати за такий короткий проміжок часу, що вкотре свідчить про

© The Author(s) 2024 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

необхідність його контролю протягом усього життя жінки [10]. Відомий позитивний вплив його добавок на репродуктивну функцію і у старших жінок. Так, у пацієнток у пременопаузі спостерігався більший відсоток успіху при ЕКЗ [11]. Знижений рівень вітаміну D може корелювати з передчасно зниженим рівнем АМГ, особливо при імунодефіцитах [12].

Достатній запас цинку необхідний для ооцитів, щоб сформувати яйцеклітину, здатну до запліднення, оскільки дефіцит цинку у їжі або хелатування цинку порушує дозрівання та знижує якість ооцита [13]. У жінок, які брали участь у програмах ДРТ, спостерігався позитивний зв'язок між рівнями цинку у сироватці крові та розвитком ембріона на стадії бластоцисти [14].

Дефіцит йоду, особливо у регіонах з природним йододефіцитом, підвищує частоту захворювань щитоподібної залози та порушень репродуктивної функції, таких, як хронічні запальні захворювання статевих органів, порушення менструального циклу, безплідність та невиношування вагітності [15].

Ініціюється велика кількість досліджень щодо впливу зовнішніх мікронутрієнтів та харчових добавок на перебіг ранніх етапів розвитку плода, формування плаценти. Обмін вітамінів та мікроелементів не менш важливий, ніж рівень гормонів при плануванні та під час вагітності і навіть у період лактації [16, 17].

Потреба жіночого організму у мікронутрієнтах різко зростає під час вагітності. Наприклад, метаболізм вітаміну D збільшується у 2–3 рази, тому що він проникає через плацентарний бар'єр і є основним запасом вітаміну D плода [18]. При багатоплідній вагітності дефіцит вітаміну D, а також заліза відчувається особливо гостро [19]. Ще більш відчутне зниження рівня мікронутрієнтів в організмі жінки спостерігається при повторних вагітностях [20].

Дефіцит вітаміну D безпосередньо пов'язаний з ускладненнями вагітності – підвищується частота виникнення гестаційного цукрового діабету, прееклампсії і передчасного розриву плодових оболонок [21–23]. Цей вітамін входить до складу комплексної зберігальної терапії при загрозі переривання вагітності, однак у подальшому його слід контролювати протягом усієї вагітності [24].

Низькі рівні вітаміну D під час гестації пов'язані з метаболізмом глюкози та ліпідів у вагітної та плода [21, 23]. Статус вітаміну D в організмі матері має зв'язок з продуктивністю плаценти, особливо на пізніх термінах вагітності, коли функція плаценти має вирішальне значення для росту та розвитку плода [25].

Оптимальний рівень вітаміну D знижує ризики виникнення гестаційного діабету та прееклампсії [26]. Добавки вітаміну D ефективні при лікуванні автоімунних захворювань, таких, як антифосфоліпідний синдром та гіпотиреоз, а також під час вагітностей із високим ризиком перинатальних втрат, при цьому відзначається позитивний вплив на масу плода при народженні [27–29].

Вживання вітаміну D під час вагітності може сприятливо впливати на резистентність матері до інсуліну та масу плода при народженні [30]. Вітамін D під час вагітності бере участь у багатьох фізіологічних процесах, включаючи розвиток мозку плода. Існує кореляція між рівнем вітаміну D та розумовим розвитком немовляти (когнітивні, мовленнєві та моторні навички) [31].

Не менш важливу роль відіграють і такі елементи, як залізо, фолієва кислота та вітамін B12. Їхня нестача призводить до тяжких клінічних наслідків. Під час вагітності несприятливий вплив дефіциту заліза, фолієвої кислоти та вітаміну B12 поширюється не тільки на здоров'я вагітної, але й на плід, що розвивається [32].

Низький рівень B12 у матері, високий рівень гомоцистеїну або дисбаланс між вітаміном B12 та фолієвою кислотою підвищує ризик ускладнень вагітності, повторних втрат, ожиріння, резистентності до інсуліну та гестаційного діабету, прееклампсії, низької маси тіла при народженні і несприятливих довгострокових наслідків для здоров'я дитини (когнітивні функції, ожиріння, резистентність до інсуліну) [33–35].

Рівень глюкози у крові діє як посередник між впливом мікроелементів у плазмі та ризиком гестаційного цукрового діабету [36]. Занадто високі рівні фолієвої кислоти в еритроцитах і вітаміну B12 у матері на ранніх термінах вагітності суттєво пов'язані з ризиком гестаційного цукрового діабету. Їхній дисбаланс може бути однією з причин виникнення цього захворювання [37]. Однак безпосередній вплив добавок фолієвої кислоти на подальший розвиток гестаційного цукрового діабету є сумнівним [38].

Контроль рівня вітаміну B12 є також важливим для пацієнток з цукровим діабетом, які знаходяться на терапії метформіном. Однак він знижує рівень фолієвої кислоти та вітаміну B12, що своєї чергою несприятливо впливає на потомство через порушення метаболізму вуглецю та аеробного дихання мітохондрій. Це може обмежити ріст плаценти та плода, підвищуючи його сприйнятливість до кардіометаболічних захворювань у дорослому віці [39].

Однією з унікальних особливостей плацентації є її подібність до пухлиноутворення, але вона дуже добре регулюється. Це забезпечує швидку проліферацію, міграцію та інвазію мононуклеарних клітин трофобласта у матку жінки та зміни в її судинній системі. Ця псевдозлоякісна природа трофобластичних клітин чітко регулюється організмом, її важливість стає очевидною при патологічних вагітностях, що характеризуються аномальною проліферацією/інвазією трофобласта, як прееклампсія. Тяжкість прееклампсії та її наслідків при повторних вагітностях за умови вживання добавок фолієвої кислоти ще на етапі планування вагітності помітно знижується [40, 41].

Вроджені дефекти, чутливі до фолієвої кислоти, включають вади нервової трубки, певні вроджені вади серця та сечових шляхів, щілини обличчя та аномалії кістково-суглобової системи, такі, як вкорочення кінцівок [42]. Вживання фолієвої кислоти під час вагітності асоціюється зі зниженим ризиком вроджених вад серця, особливо дефекту міжпередсердної перегородки [43].

Клінічно адекватне споживання фолієвої кислоти жінкою з їжею від зачаття до ранньої вагітності пов'язане з кращим когнітивним розвитком потомства [44]. Саме тому багато країн ввели призначення фолієвої кислоти у протоколи ведення вагітності. Однак важливим є її вживання ще на етапі планування вагітності [45]. Провідні

країни світу використовують дані проспективних та популяційних досліджень для коригування міжнародних рекомендацій щодо харчування вагітних.

Підтримка фізіологічних значень вибраних мікро- та макроелементів під час вагітності для правильного розвитку та росту плода, профілактики вад розвитку [46] спонукає розглянути проблему ширше. Доза та форма фолієвої кислоти, яку споживає жінка під час вагітності, можуть по-різному впливати на центральні та периферійні регуляторні механізми, які нормально розвиваються під час гестації і можуть бути пов'язані з довготривалими наслідками для матері та дитини [47]. Важливою складовою ефективного впливу фолієвої кислоти на формування плода та організм жінки є особливості її метаболізму, які також слід ураховувати [48].

Вкотре слід наголосити на важливості підтримки сталої кількості мікронутрієнтів протягом всього життя жінки з превентивною метою, а не лише під час вагітності або її планування [49]. Преконцепційне застосування фолієвої кислоти пов'язане зі зниженим ризиком спонтанних пологів. Це зниження ризику було більш вагомим за раннього початку вживання, тобто принаймні за 3 міс до зачаття [50]. При цьому важливою є не лише кількість мікронутрієнтів, а й їхнє співвідношення. Наприклад, при дисбалансі вітаміну B12 та фолієвої кислоти існує ризик ускладненого перебігу вагітності [51].

Не слід забувати і про вплив генетичних факторів, які визначають метаболізм фолієвої кислоти в організмі жінки [52]. У випадку протипоказань щодо вживання фолієвої кислоти існують альтернативи, які потребують подальшого, більш детального вивчення і дослідження [53].

Застосування фолієвої кислоти, розпочате до 12-го гестаційного тижня вагітності, асоціюється з меншою кількістю спонтанних абортів, передчасних пологів [54]. Однак порівняно з вживанням звичайної фолієвої кислоти жінки, які розпочали вживання кількох мікроелементів, мали більш низький ризик передчасних пологів, а також низької маси тіла дитини при народженні [55]. Застосування фолієвої кислоти разом з мультивітамінними комплексами у I триместрі може взаємодіюче впливати на профілактику вроджених дефектів та непослідовно впливати на різні їхні підтипи.

Водночас слід звернути увагу на тератогенну дію вітаміну A та негативні наслідки надмірного його споживання [56]. Хоча багато полівітамінних комплексів містять незамінні мікроелементи, проте потрібно пам'ятати, що збільшена їхня концентрація може негативно впливати на вагітність та розвиток плода. Так, надмірна концентрація марганцю (Mn), який теж є одним з незамінних мікроелементів, легко проникає крізь плаценту, а надмірні рівні внутрішньоутробного Mn пов'язані з несприятливими результатами вагітності [57].

При вживанні полівітамінних комплексів поліпшення спостерігалося лише у кількох показниках, головним чином у прееклампсії/еклампсії (кальцій), анемії матері (залізо), передчасних пологів (вітамін D) і концентрації цинку у сироватці крові матері (цинк) [58]. Ці висновки підкреслюють, що мікроелементні добавки повинні бути адаптовані до конкретних груп або потреб для отримання максимальної користі.

Дефіцит мікронутрієнтів є дуже поширеною і глобальною проблемою, з якою стикаються не лише країни з бідною економікою, а й провідні держави світу. Наслідки цієї проблеми мають значний негативний вплив на народжуваність, призводять до ускладнень вагітності, лікування яких вимагає у рази більших ресурсів, ніж тих, які були б необхідні для профілактики цих станів. Іншими словами, ціна ускладнень, які розвиваються внаслідок дефіциту мікронутрієнтів, є значно вищою, ніж ціна рутинної профілактики і обізнаності населення.

Профілактику нестачі мікронутрієнтів необхідно проводити ще на етапі планування вагітності, а ще – краще упродовж репродуктивного періоду як профілактику порушень репродуктивного здоров'я. Обмін вітамінів та мікроелементів є не менш важливим, ніж рівень гормонів, при плануванні та під час вагітності, а їхня нестача часто має значний вплив на розвиток таких ускладнень, як повторні втрати, ожиріння, резистентність до інсуліну та гестаційний діабет, прееклампсія, низька маса тіла при народженні і несприятливі довгострокові наслідки для здоров'я потомства.

Відомості про авторів

Прокопчук Юрій Сергійович – інтерн, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (096) 885-80-17. *E-mail: hotline27@icloud.com*

ORCID: 0009-0002-7605-3507

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) 581-94-18. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Information about the authors

Prokopchuk Yuriy S. – Clinical Resident, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (096) 885-80-17. *E-mail: hotline27@icloud.com*

ORCID: 0009-0002-7605-3507

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) 581-94-18. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

ПОСИЛАННЯ

1. Stevens GA, Beal T, Mbuya MNN, Luo H, Neufeld LM; Global Micronutrient Deficiencies Research Group. Micronutrient deficiencies among preschool-aged children and women of reproductive age worldwide: a pooled analysis of individual-level data from population-representative surveys. Lancet Glob Health. 2022;10(11):e1590-e9. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00367-9.

2. Islam MH, Nayan MM, Jubayer A, Amin MR. A review of the dietary diversity and micronutrient adequacy among the women of reproductive age in low- and middle-income countries. Food Sci Amp Nutr. 2024;12(3):1367-79. doi: 10.1002/fsn3.3855.

3. Walle BM, Adekunle AO, Arowojolu AO, Dugul TT, Mebiratie AL. Micronutrients Deficiency and Their Associations with Pregnancy Outcomes: A Review. Nutr Dietary Supplements. 2020;12:237-54. doi: 10.2147/NDS.S274646.

4. Tuncalp Ö, Rogers LM, Lawrie TA, Barreix M, Peña-Rosas JP, Bucagu M, et al. WHO recommendations on antenatal nutrition: an update on multiple micronutrient supplements. BMJ Glob Health. 2020;5(7):e003375. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003375.

5. Chong MF, Bui CT, Jaisamrarn U, Pacquing-Songco D, Shaw SW, Tam CT, et al. A landscape of micronutrient status in women through the reproductive years: Insights from seven regions in Asia. Womens Health (Lond). 2020;16:1745506520973110. doi: 10.1177/1745506520973110.

6. Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, Schoenaker DAJM, Hutchinson J, Cade JE, et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. Lancet. 2018;391(10132):1830-41. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30311-8.

7. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: «Think Nutrition First». Int J Gynaecol Obstet. 2015;131(4):213-53. doi: 10.1016/S0020-7292(15)30034-5.

8. Bodnarchuk OV. The analysis of the clinical effectiveness of preventive therapy in pregnant women with moderate obesity and disorder of vitamin D metabolism. Rep Vinnytsia National Med Univ. 2022;26(3):397-404. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(3)-09.

9. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. J Nutr. 2009;139(6):1157-61. doi: 10.3945/jn.108.103168.

10. Pyrohova V, Shurpyak S, Oshurkevich O, Zhemela N, Okhabska I. The role of vitamin D in maintaining women's health and the modern principles of correction of the D-status. Health Woman. 2018;9(135):44-9. doi: 10.15574/hw.2018.135.44.

11. Merhi Z, Doswell A, Krebs K, Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):E1137-45. doi: 10.1210/jc.2013-4161.

12. Merhi ZO, Seifer DB, Weedon J, Adeyemi O, Holman S, Anastos K, et al. Circulating vitamin D correlates with serum antimüllerian hormone levels in late-reproductive-aged women: Women's Interagency HIV Study. Fertil Steril. 2012;98(1):228-34. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.029.

13. Garner TB, Hester JM, Carothers A, Diaz FJ. Role of zinc in female reproduction. Biol Reprod. 2021;104(5):976-94. doi: 10.1093/biolre/ioab023.

14. Wu S, Wang M, Deng Y, Qiu J, Zhang X, Tan J. Associations of toxic and essential trace elements in serum, follicular fluid, and seminal plasma with In vitro fertilization outcomes. Ecotoxicol Environ Saf. 2020;204:110965. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.110965.

15. Podolskyi VV, Kozar VY. Reproductive health disorders in women of childbearing age in iodine-deficient regions of Ukraine. Obst Gynecol Gen. 2019;3-4(5):6. doi: 10.11603/24116-4944.2009.1.9654.

16. Kiely ME, Wagner CL, Roth DE. Vitamin D in pregnancy: where we are and where we should go. J Steroid Biochem Mol Biol. 2020;201:105669. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105669.

17. Wagner CL, Hollis BW. Early-Life Effects of Vitamin D: A Focus on Pregnancy and Lactation. Ann Nutr Metab. 2020;76(2):16-28. doi: 10.1159/000508422.

18. Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: from physiology to pathophysiology and clinical outcomes. Metabol. 2018;86:112-23. doi: 10.1016/j.metabol.2017.10.001.

19. Zgliczynska M, Kosinska-Kaczynska K. Micronutrients in multiple pregnancies–the knowns and unknowns: a systematic review. Nutr. 2021;13(2):386. doi: 10.3390/nu13020386.

20. Adhikari KM, Singh S, Kannan V, Mathai S. A study on periconceptional folic acid supplement intake and serum folic acid levels in pregnant mothers. Med J Armed Forces India. 2022;78(1):246-50. doi: 10.1016/j.mjafi.2021.05.013.

21. Yang Y, Cai Z, Zhang J. The effect of prepregnancy body mass index on maternal micronutrient status: a meta-analysis. Sci Rep. 2021;11(1):18100. doi: 10.1038/s41598-021-97635-3.

22. Gonçalves DR, Braga A, Braga J, Marinho A. Recurrent pregnancy loss and vitamin D: A review of the literature. Am J Reprod Immunol. 2018;80(5):e13022. doi: 10.1111/aji.13022.

23. Ni M, Zhang Q, Zhao J, Shen Q, Yao D, Wang T, et al. Relationship between maternal vitamin D status in the first trimester of pregnancy and maternal and neonatal outcomes: a retrospective single center study. BMC Pediatr. 2021;21(1):330. doi: 10.1186/s12887-021-02730-z.

24. Bakleicheva M, Bespalova O, Kovaleva I. Features of the 1st trimester of pregnancy course with severe deficiency of 25(OH)D. Gynecol Endocrinol. 2021;37(1):49-53. doi: 10.1080/09513590.2021.2006527.

25. Raia-Barjat T, Sarkis C, Rancon F, Thibaudin L, Gris JC, Alfaidy N, et al. Vitamin D deficiency during late pregnancy mediates placenta-associated complications. Sci Rep. 2021;11(1):20708. doi: 10.1038/s41598-021-00250-5.

26. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2019;7(7):CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub4.

27. Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. Front Immunol. 2019;10:2739. doi: 10.3389/fimmu.2019.02739.

28. Maugeri A, Barchitta M, Blanco I, Agodi A. Effects of Vitamin D Supplementation During Pregnancy on Birth Size: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients. 2019;11(2):442. doi: 10.3390/nu11020442.

29. Wang H, Xiao Y, Zhang L, Gao Q. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring. J Steroid Biochem Mol Biol. 2018;175:146-50. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.09.010.

30. Gallo S, McDermid JM, Al-Nimr RI, Hakeem R, Moreschi JM, Pari-Keener M, et al. Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta-Analysis. J Acad Nutr Diet. 2020;120(5):898-924.e4. doi: 10.1016/j.jand.2019.07.002.

31. Voltas N, Canals J, Hernández-Martínez C, Serrat N, Basora J, Arija V. Effect of Vitamin D Status during Pregnancy on Infant Neurodevelopment: The ECLIPSES Study. Nutrients. 2020;12(10):3196. doi: 10.3390/nu12103196.

32. Baker WF Jr. Iron deficiency in pregnancy, obstetrics, and gynecology. Hematol Oncol Clin North Am. 2000;14(5):1061-77. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70171-4.

33. Behere RV, Deshmukh AS, Otiv S, Gupte MD, Yajnik CS. Maternal Vitamin B12 Status During Pregnancy and Its Association With Outcomes of Pregnancy and Health of the Offspring: A Systematic Review and Implications for Policy in India. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:619176. doi: 10.3389/fendo.2021.619176.

34. Guo Y, Luo R, Corsi DJ, White RR, Smith G, Rodger M, et al. Folic Acid Supplementation in Early Pregnancy, Homocysteine Concentration, and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. J Obstet Gynaecol Can. 2022;44(2):196-9. doi: 10.1016/j.jogc.2021.06.005.

35. Adaikalakoteswari A, Wood C, Mina TH, Webster C, Goljan I, Weldeselassie Y, et al. Vitamin B12 deficiency and altered one-carbon metabolites in early pregnancy is associated with maternal obesity and dyslipidaemia. Sci Rep. 2020;10(1):11066. doi: 10.1038/s41598-020-68344-0.

36. Zhu G, Zheng T, Xia C, Qi L, Papandonatos GD, Ming Y, et al. Plasma levels of trace element status in early pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: A nested case-control study. J Trace Elem Med Biol. 2021;68:126829. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126829.

37. Chen X, Zhang Y, Chen H, Jiang Y, Wang Y, Wang D, et al. Association of Maternal Folate and Vitamin B_{12} in Early Pregnancy With Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. Diabetes Care. 2021;44(1):217-23. doi: 10.2337/dc20-1607.

38. Chen H, Hu Y, Li Y, Zhou W, Zhou N, Yang H, et al. Association of Folic Acid Supplementation in Early Pregnancy with Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Longitudinal Study. Nutrients. 2022;14(19):4061. doi: 10.3390/nu14194061.

39. Owen MD, Baker BC, Scott EM, Forbes K. Interaction between Metformin, Folate and Vitamin B_{12} and the Potential Impact on Fetal Growth and Long-Term Metabolic Health in Diabetic Pregnancies. Int J Mol Sci. 2021;22(11):5759. doi: 10.3390/ijms22115759.

40. Rahat B, Hamid A, Bagga R, Kaur J. Folic Acid Levels During Pregnancy Regulate Trophoblast Invasive Behavior and the Possible Development of Preeclampsia. Front Nutr. 2022;9:847136. doi: 10.3389/fnut.2022.847136.

41. Zheng L, Huang J, Kong H, Wang F, Su Y, Xin H. The effect of folic acid throughout pregnancy among pregnant women at high risk of pre-eclampsia: A randomized clinical trial. Pregnancy Hypertens. 2020;19:253-8. doi: 10.1016/j.preghy.2020.01.005.

42. Wilson RD, O'Connor DL. Guideline No. 427: Folic Acid and Multivitamin Supplementation for Prevention of Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. J Obstet Gynaecol Can. 2022;44(6):707-19.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2022.04.004.

43. Cheng Z, Gu R, Lian Z, Gu HF. Evaluation of the association between maternal

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

folic acid supplementation and the risk of congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. Nutr J. 2022;21(1):20. doi: 10.1186/s12937-022-00772-2.
44. Suzuki T, Nishigori T, Obara T, Masumoto T, Mori M, Murata T, et al. Maternal folic acid supplement use/dietary folate intake from preconception to early pregnancy and neurodevelopment in 2-year-old offspring: the Japan Environment and Children's Study. Br J Nutr. 2022;128(12):2480-9. doi: 10.1017/S000711452200037X.
45. Iglesias-Vázquez L, Serrat N, Bedmar C, Pallejà-Millán M, Arija V. Prenatal folic acid supplementation and folate status in early pregnancy: ECLIPSES study. Br J Nutr. 2022;128(10):1938-45. doi: 10.1017/S0007114521004840.
46. Dring JC, Forma A, Chilimoniuk Z, Dobosz M, Teresiński G, Buszewicz G, et al. Essentiality of Trace Elements in Pregnancy, Fertility, and Gynecologic Cancers-A State-of-the-Art Review. Nutr. 2021;14(1):185. doi: 10.3390/nu14010185.
47. Pannia E, Hammoud R, Simonian R, Kubant R, Anderson GH. Folate dose and form during pregnancy may program maternal and fetal health and disease risk. Nutr Rev. 2022;80(11):2178-97. doi: 10.1093/nutrit/nuac025.
48. Zhao R, An Z, Sun Y, Xia L, Qiu L, Yao A, et al. Metabolic profiling in early pregnancy and associated factors of folate supplementation: A cross-sectional study. Clin Nutr. 2021;40(9):5053-61. doi: 10.1016/j.clnu.2021.01.012.
49. Wang D, Jin L, Zhang J, Meng W, Ren A, Jin L. Maternal Periconceptional Folic Acid Supplementation and Risk for Fetal Congenital Heart Defects. J Pediatr. 2022;240:72-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.09.004.
50. Mao YY, Yang L, Li M, Liu J, Zhu QX, He Y, et al. Periconceptional Folic Acid Supplementation and the Risk of Spontaneous Abortion among Women Who Prepared to Conceive: Impact of Supplementation Initiation Timing. Nutrients. 2020;12(8):2264. doi: 10.3390/nu12082264.
51. Yuan X, Han X, Zhou W, Long W, Wang H, Yu B, et al. Association of folate and vitamin B12 imbalance with adverse pregnancy outcomes among 11,549 pregnant women: An observational cohort study. Front Nutr. 2022;9:947118. doi: 10.3389/fnut.2022.947118.
52. Jankovic-Karasoulos T, Furness DL, Leemaqz SY, Dekker GA, Grzeskowiak LE, Grieger JA, et al. Maternal folate, one-carbon metabolism and pregnancy outcomes. Matern Child Nutr. 2021;17(1):e13064. doi: 10.1111/mcn.13064.
53. Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;253:312-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.012.
54. Bortolus R, Filippini F, Cipriani S, Trevisanuto D, Cavallin F, Zanconato G, et al. Efficacy of 4.0 mg versus 0.4 mg Folic Acid Supplementation on the Reproductive Outcomes: A Randomized Controlled Trial. Nutrients. 2021;13(12):4422. doi: 10.3390/nu13124422.
55. Caniglia EC, Zash R, Swanson SA, Smith E, Sudfeld C, Finkelstein JL, et al. Iron, folic acid, and multiple micronutrient supplementation strategies during pregnancy and adverse birth outcomes in Botswana. Lancet Glob Health. 2022;10(6):850-61. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00126-7.
56. Su J, Gao S, Yan R, Liu R, Su S, Nie X, et al. Is the Tradeoff between Folic Acid or/and Multivitamin Supplementation against Birth Defects in Early Pregnancy Reconsidered? Evidence Based on a Chinese Birth Cohort Study. Nutrients. 2023;15(2):279. doi: 10.3390/nu15020279.
57. Michaelis V, Aengenheister L, Tuchtenhagen M, Rinklebe J, Ebert F, Schwerdtle T, et al. Differences and Interactions in Placental Manganese and Iron Transfer across an In Vitro Model of Human Villous Trophoblasts. Int J Mol Sci. 2022;23(6):3296. doi: 10.3390/ijms23063296.
58. Oh C, Keats EC, Bhutta ZA. Vitamin and mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2020;12(2):491. doi: 10.3390/nu12020491.

Стаття надійшла до редакції 18.03.2024. – Дата першого рішення 25.03.2024. – Стаття подана до друку 29.04.2024

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2024.309001

Tumor-promoting roles of IL-4 and TGF-β3, their implications in the progression of breast tumors

B. R. Sahar, R. M. Kh. Al-Jumaily
College of Science, University of Baghdad, Baghdad, Iraq

Immunosuppressive cytokines are the main components of the tumor microenvironment and perform a vital function in controlling the immune response to malignant neoplasms.
The objective: **to study the influence of interleukin-4 (IL-4) and transforming growth factor-β3 (TGF-β3) on the development of breast tumors in women.**
Materials and methods**. The concentration of cytokines IL-4 and TGF-β3 in blood serum was determined in 40 women with benign breast tumors, 40 women with malignant breast tumors, and 40 healthy patients without breast pathology, who were included in the control group.**
Breast cancer (BC) patients were divided into two groups; the first group included patients with the II stage of BC, who were considered to have a low level of BC, and the second group included patients with III and IV stages of BC, who were considered to have a high level. The method of solid phase immunoenzymatic analysis was used to determine the level of cytokines.
Results**. The results showed that women with benign breast tumors (86.82±1.67 pg/ml) had no statistically significant difference in IL-4 levels compared to the control group (88.25±1.56 pg/ml). However, a significantly higher level of IL-4 (P=0.0001) was found in women with BC (97.12±1.84 pg/ml) compared to the control group.**
In addition, the results showed that the concentration of TGF-β3 did not increase significantly in women with benign breast tumors (80.84±2.88 pg/ml) compared with patients with BC and controls (80.84±2.88 and 87.89±2.41 pg/ml, respectively). However, the level of TGF-β3 was significantly higher (P=0.01) in women with BC compared to the control group.
Conclusions**. The results of the current study indicate that the concentrations of TGF-β3 and IL-4 in the blood serum of women may be useful predictors for the early detection of breast cancer, as well as serve as a prognostic indicator of its development.**
Keywords: *interleukin-4, transforming growth factor-β3, breast tumors.*

Значення IL-4 і TGF-β3 у виникненні пухлини, їхній вплив на прогресування пухлин грудної залози

Б. Р. Сахар, Р. М. Х. Аль-Джумайлі

Імуносупресивні цитокіни є основними компонентами мікрооточення пухлини і виконують життєво важливу функцію у контролі імунної відповіді на злоякісні новоутворення.
Мета дослідження: вивчення впливу інтерлейкіну-4 (IL-4) і трансформівного фактора росту-β3 (TGF-β3) на розвиток пухлин грудної залози у жінок.
Матеріали та методи. Визначали концентрацію цитокінів IL-4 та TGF-β3 у сироватці крові у 40 жінок із доброякісними пухлинами грудної залози, 40 жінок зі злоякісними пухлинами грудної залози та 40 здорових пацієнток без патології грудної залози, які увійшли до контрольної групи.
Хворих на рак грудної залози (РГЗ) розподілили на дві групи; до першої групи увійшли пацієнтки з II стадією РГЗ, що вважали низьким рівнем РГЗ, а до другої групи – пацієнтки з III та IV стадіями РГЗ, що вважали високим рівнем. Для визначення рівня цитокінів застосовували метод твердофазного імуноферментного аналізу.
Результати. Результати засвідчили, що жінки з доброякісними пухлинами грудної залози (86,82±1,67 пг/мл) не мали статистично значущої відмінності у рівнях IL-4 порівняно з контрольною групою (88,25±1,56 пг/мл). Проте у жінок з РГЗ (97,12±1,84 пг/мл) виявлено достовірно вищий рівень IL-4 (P=0,0001) порівняно з контрольною групою.
Крім того, результати продемонстрували, що концентрація TGF-β3 не збільшилася значно у жінок з доброякісними пухлинами грудної залози (80,84±2,88 пг/мл) порівняно з пацієнтками з РГЗ та контрольної групи (80,84±2,88 і 87,89±2,41 пг/мл відповідно). Проте рівень TGF-β3 був значно вищий (P=0,01) у жінок з РГЗ порівняно з показником контрольної групи.
Висновки. Результати поточного дослідження свідчать, що концентрації TGF-β3 та IL-4 у сироватці крові жінок можуть бути корисними предикторами для раннього виявлення раку грудної залози, а також слугувати прогностичним індикатором його розвитку.
Ключові слова: *інтерлейкін-4, трансформівний фактор росту-β3, пухлини грудної залози.*

The breast tumor is a neoplastic accumulation of abnormal tissue in the breast include fibrocystic and fibroadenoma or malignant breast cancer. Femoradenomas account for approximately 7% of breast tumors, while breast cancer comprises 10%; the remainder is attributed to benign shapes [1].

However, the presence of immune-regulatory cytokines within a tumor microenvironment induces the recruitment of supplementary immune suppressive cells. Specifically, it alters the phenotype and function of effector immune cells in order to stimulate the development of tumors. Immune cells with changed phenotypes make more cytokines that weaken the immune system. This makes the environment around the tumor less susceptible to the effects of immune cells that fight tumors [2, 3].

© The Author(s) 2024 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

These immune regulatory cytokines exhibit properties that promote tumor growth through cytokines that control the functioning of the immune system. These cytokines can take control of the cell by changing signals within cancer cells and immune cells surrounding the tumor. This occurs through an autocratic or positive feedback loop [4].

Macrophages and T cells produce many cytokines, one of which is called interleukin 4 (IL-4). It has been linked to increased susceptibility to asthma and is responsible for controlling the growth of T-helper 2 (Th2) cells. Although previous studies have shown that interleukin 4 (IL-4) has anti-cancer capabilities, high levels of IL-4 have been observed in the tumor tissues of patients diagnosed with kidney, prostate, colon, and lung cancer [5].

The IL-4 plays a key role in breast cancer growth, as many previous studies have shown. It helps malignant cells become resistant to apoptosis and spread to other parts of the body [6]. Breast cancer is characterized by a high level of expression of the IL-4 receptor, which is required for the actions of IL-4 on its target cancer cells [7].

Transforming growth factor-β (TGF-β) represents an evolutionarily conserved family of secreted polypeptide factors that regulate many aspects of physiological embryogenesis and adult tissue homeostasis. In mammalian tissues, TGF-β regulates homeostasis under typical physiological circumstances by inhibiting cell proliferation and promoting apoptosis. However, the multifaceted nature of TGF-β signaling in carcinogenesis should not be overlooked. Initially, TGF-β functions as a tumor suppressor; however, as the disease advances, it converts into a tumor promoter and loses its ability to modulate cancer cells.

When cancer cells generate excessive TGF-β, they generate a local fibrotic and immunosuppressive microenvironment. This microenvironment is conducive to tumor development and is linked to the invasiveness and metastasis of cancer cells [8]. There is a protein known as TGF-β3 that is encoded by the TGF-β3 gene and is found in humans. The processes of embryogenesis, development, cell differentiation, and cytokines all involve the action of TGF-β3. Like many other cytokines, it belongs to the transforming growth factor beta superfamily [9].

The objective: the main purpose of this study is to explore the impact of IL-4 and TGF-β3 on development the breast tumors by studying the serum levels of IL-4 and TGF-β3. Age, body mass index, and stages of cancer, have also been linked to IL-4 and TGF-β3 to get a better understanding of the progression of breast tumors in affected women.

MATERIALS AND METHODS

A total of 120 Iraqi women were enrolled in this study. Eighty women diagnosed with breast tumors (pre-treatment) were randomly selected during their attendance at Al-Karama Hospital's Oncology Center / Wasit and Al-Hussein Teaching Hospital's Oncology Center / Karbala, Iraq. The research was conducted between October 2023 and February 2024.

Blood serum were taken from forty women who had benign breast tumors (non-malignant breast tumors) and forty women who had malignant breast tumors (Breast cancer), forty women who served as healthy controls group.

Then, the breast cancer (BC) patients were divided into 2 groups; group one consisted of patients with stage II breast cancer, which was considered to be low level of BC, while group two was consisted of patients with stage III and IV of BC levels, which considered to be high level. The age distribution of women diagnosed with breast cancer was 33 to 75 years (52.17±1.48 years), whereas women diagnosed with benign breast lesions were 16 to 65 years (30.00±1.89 years).

In addition, 40 healthy women aged 24-54 years (39.50±2.77 years) participated in this study. Also, patients with breast cancer were categorized into two groups: Group 1, comprising individuals in stage II (low level), and Group 2, comprising individuals in stages III and IV (high level).

Breast cancer stages

Staging is an important step in the treatment of breast cancer, just as it is in other forms of cancer. As a result, standardized staging tools are required. Physicians utilize the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system to determine cancer progression and make treatment decisions. The AJCC has considered anatomic information, such as tumor size (T), lymph node status (N), and the presence or absence of distant metastasis (M), to be fundamental for cancer staging. There are 4 major stages of breast cancer: stage 1 (zero), which is non-invasive ductal carcinoma in situ (DCIS), and stages I through IV (1 through 4), which are used for invasive breast cancer.

The Body Mass Index (BMI)

The Body Mass Index is a measurement of body weight that is derived by dividing the weight in kilograms by the height in meters squared Chapter Two: Literature Review 23 (kg/m^2). BMI has historically been used to categorize people's weight in relation to others, classifying them as underweight, normal weight, overweight, or obese, with a BMI between 25 and 29.9 kg/m^2 indicating overweight and a BMI higher than or equal to 30 kg/m^2 indicating obesity.

Ethical clearance

The Ethical Committee (CSEC/0623/0044 on June 8, 2023) of the Department of Biotechnology, College of Science, University of Baghdad, approved the research after receiving written informed consent from all participants.

Measurement of IL4 and TGF-β3 levels

The Sandwich-ELISA method (Cat. No. E-EL-H0101 and E-EL-H2339), purchased from Elabscience, (USA) was used to measure interleukin-4 (IL-4) and transforming growth factor-β3 (TGF-β3), respectively in blood serum of samples. The ELISA microplate was coated with an antibody specific to human IL-4 and TGF-β3.

The specific antibody was introduced into the wells of the ELISA microplate containing the samples. Human biotinylated detection antibodies for IL-4 and TGF-β3 were added to each microplate well, along with an Avidin-Horseradish peroxidase (HRP)-conjugated antibody. Then we left the dishes to settle for a while. The preserved components were rinsed away. In each well, a substrate solution was introduced. It is only possible to see the blue color in wells containing human IL-4 and TGF-β3, biotinylated detection antibodies, and Avidin-HRP conjugate.

Then, a stop solution terminated the reaction of the enzyme with the substrate, giving the result of yellow color. Optical density (OD) is determined using spectrophotometry at

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

a wavelength of 450±2 nm. Proportional to the concentration of human IL-4 and TGF-β3, the OD value is determined.

Statistical analysis

All of the statistical analysis was carried out with the help of the SPSS version 24.0 software. The data were expressed as the mean ± SE. The three parameters or more were compared using the ANOVA. T Student tests were additionally utilized to compare the two numerical or categorical parameters. If the P values were less than 0.05, then the differences were determined to be statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

Assessment of IL-4 and TGF-β3 levels in breast cancer patients according to the age and BMI.

The results of table 1 showed the BC patients with age group <50 had a high level of IL-4 at low-level stages (I+II) with significant differences (p≤0.025) when compare with age group >50 at the same level. In contrast, a high level in high-level stage (III+IV) was shown in the age group >50 with no significant differences (p≤0.612) when compare with age group >50 at the same level. Similar results was found with TGF-β3 level with no significant differences as shown in table 1.

Regarding to BMI of the patients, the level of IL-4 showed a higher mean level at morbid weight group in low-level stage and overweight group in high-level stages (III+IV), whereas TGF-β3 results showed higher mean levels at normal weight and obesity weight groups in both stages (low and high level), respectively. However, there was statistically no significance in the levels of IL-4 and TGF-β3 among BC patients as shown in table 1.

However, the women at 50 years are more likely to get breast cancer especially after menopause and hormone levels changes such as oestrogen, progesterone and testosterone. Also, from ages 50 to 60, the risk of breast cancer increases to one in 43 [1].

Determination the levels of IL-4 in breast tumors

This study's findings revealed there was no statistically significant difference in the levels of IL-4 in benign breast tumors (86.82±1.67 pg/ml) when compared with the control group (88.25±1.56 pg/ml). On the other hand, there was a significant increase (p-value 0.0001) in the levels of IL-4 in breast cancer women (97.12±1.84 pg/ml) when compared with the control group in table 2.

Determination the level of TGF-β3 in breast tumors

The study showed that there was no statistically significant difference in the level of TGF-β3 between the group with benign breast tumors (80.84±2.88 pg/ml) and the control (75.69±2.83 pg/ml). While, there was a significant (p-value 0.01) increase in the concentration of TGF-β3 among women with breast cancer (87.89±2.41 pg/ml) compared to the control group (table 3). Furthermore, a notable disparity in TGF-β3 levels was observed between benign breast tumors and breast cancer, as illustrated in table 3.

Assessment of Serological Markers IL4 and TGF-β3 According to Low and High Levels of Breast Cancer Stages

As shown in table 4, in BC patients at high levels, we found a significant difference (p≥0.001) in IL-4 level (95.509±3.21 pg/mL) compared with the control group (75.924±2.55 pg/mL). Moreover, no significance was found in low-stage BC patients at 83.319±3.04 pg/mL compared with control. Moreover, there was a significant difference between the levels of low stages and high stages.

In addition, the results of table 5 showed that BC patients at low levels have a significant difference (p≥0.001) in TGF-β3 level (101.387±2.14 pg/ml) compared with the control group (87.453±1.51 pg/ml). Furthermore, a significant differences

Table 1

Serum levels of IL-4 and TGF-β3 at low and high level stages of BC patients according to age and BMI

Age groups			
Variable		IL-4 (pg/ml)	TGF-β3 (pg/ml)
Low levels (I+II) N=13	<50 years	98.03±3.02	80.76±3.31
	>50 years	89.83±2.72	85.67±5.03
P-value		0.025	0.431
High levels (III+ IV) N=27	<50 years	97.29±3.95	96.34±4.78
	>50 years	102.40±4.71	95.30±3.91
P-value		0.612	0.902
BMI (kg/m^2)			
Low levels (I+II) N=13	Underweight	-	-
	Normal weight	100.30±8.4	90.38±2.8
	Over weight	98.05±2.9	78.76±3.49
	Obesity weight	90.72±4.3	84.26±5.4
	Morbid weight	109.31±10.02	85.80±1.42
P-value		0.28	0.702
High levels (III+ IV) N=27	Underweight	-	-
	Normal weight	98.41±3.82	96.81±3.9
	Over weight	105.67±5.24	94.87±12.1
	Obesity weight	98.88±7.17	98.24±6.7
	Morbid weight		
P-value		0.784	0.979

Note. BMI – the Body Mass Index.

Table 2

Assessment of IL-4 levels in the benign and breast cancer women and control

Groups	Mean ± SE
	IL-4 (pg/ml)
Control (n=40)	88.25±1.56 b
Benign (n=40)	86.82±1.67 b
Malignant (n=40)	97.12±1.84 a
LSD value	5.476 **
P-value	0.0001
Means followed by the same letter do not differ statistically among themselves while the means having the different letters differed significantly. ** (P≤0.01).	

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

was found in BC patients at high-level stage 94.563±1.73 pg/ml in comparison with control 87.453±1.51 pg/ml; also, showed a high signfcant of TGF-β3 serum concentration was recorded in stages (I and II) of BC patients compared to that in patients with stages (III and IV).

The results of this study agree with those of [10, 11] which showed that breast cancer patients had higher levels of IL-4 in their serum than people with benign tumors or a control group. Another study discovered that the level of IL-4 was high when the expression of estrogen receptors was strongly increased [6].

Multiple studies have shown a strong relationship between interleukin-4 (IL-4) and the development of tumors. Different forms of malignant tumor cells have been subjected to tests to examine this connection. It has been observed that stimulation of cancer cells by Interleukin-4 enhances their resistance to apoptosis by facilitating tumor progression [6, 12].

The secretion of the essential differentiation cytokine known as IL-4 is responsible for promoting the formation of Th2 cells. The Th2 subset of lymphocytes is accountable for the eradication of tumor cells via the activation of granulocytes and eosinophils, as well as the inhibition of angiogenesis [13].

Interleukin-4 impacts allergy reactions via interaction with various immune cells, including B lymphocytes, monocytes, dendritic cells, and fibroblasts. Additionally, IL-4 has been shown to possess antitumor and anti-inflammatory capabilities. Janus kinase transducers, signal transducers, and activators of transcription pathways (JAKs and STATs) are responsible for facilitating IL-4 signal transduction.

Furthermore, activated T lymphocytes, mast cells, and basophils are the only cells capable of expressing and synthesizing this entity simultaneously. In breast cancer, the expression of the IL-4 receptor is highly elevated, and the presence of this receptor is necessary for IL-4 to exert its effect on malignant cells [14]. A complicated interaction of chemokines, sex hormones (including prostaglandins and estrogens), and cytokines controls inflammation during carcinogenesis [15, 16].

It has been shown that the cytokine IL-4 is connected with a variety of different forms of cancer. Plasma levels of IL-4 have been linked to several cancers, including melanoma, squamous cell carcinoma, renal cancer, lung cancer, leukemia, and breast cancer [17, 18]. The results of Gaggianesi, M. *et al.*, indicate that IL-4 affects the control of estrogen-synthesizing enzymes as well as the induction of apoptosis in breast cancer cells that have been grown in vitro.

An investigation into the effects of inhibiting IL-4 by the use of the IL-4 receptor (IL-4R) antagonist IL-4DM on malignancies in the mammary gland was carried out. As a result of their research, they discovered that inhibiting the activity of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway prevented the proliferation of cancer cells, the invasion of healthy cells, and the formation of tumors [19].

The growth factor beta-3 signaling pathway is important in the tumor microenvironment. Many cell types interact with TGF-β. This cytokine controls many cellular and molecular systems throughout development and disease. TGF-β has a dual function in carcinogenesis. Primary

Table 3

Assessment of TGF-β3 levels in the benign and breast cancer women and control

Groups	Mean ± SE
	TGF-β3 (pg/ml)
Control (n=40)	75.69±2.83 b
Benign (n=40)	80.84±2.88 ab
Malignant (n=40)	87.89±2.41 a
LSD value	8.147 **
P-value	0.01
Means followed by the same letter do not differ statistically among themselves while the means having the different letters differed significantly. ** (P≤0.01).	

Table 4

Serum levels of IL-4 according to low and high level stages of BC and control

Groups	Mean ± SE
	IL-4 pg/ml
Control (n=40)	75.924±2.55a
Low levels (n=22)	83.319±3.04a
High levels (n=18)	95.509±3.21b
LSD value	8.638
P-value	≤ 0.001
Means followed by the same letter do not differ statistically among themselves while the means having the different letters differed significantly. ** (P≤0.05).	

Table 5

Serum levels of TGF-β3 according to low and high level stages of BC and control

Groups	Mean ± SE
	TGF-β3 pg/ml
Control (n=40)	87.453±1.51 a
Low levels (n=22)	101.387±2.14 b
High levels (n=10)	94.563±1.732 c
LSD value	6.492
P-value	≤ 0.001
Means having with the different letters in same column differed significantly. ** (P≤0.05).	

TGF-β acts as a tumor suppressor, promoting growth inhibition and apoptosis. In advanced tumor development, cancer cells may exploit the regulatory activities of TGF-β to promote tumor growth, bypassing its suppressive effect.

The TGF-β signaling system regulates tumor genesis and progression. It helps cancer cells invade, EMT (epithelial-to-mesenchymal transition), the immune system functions less well, angiogenesis improves, stromal cells become activated, and metastases grow [20–23].

However, the current findings are consistent with those of Sudheer, K. *et al.*, who discovered that patients

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

with positive lymph nodes in BC had significantly elevated levels of TGF-β3 [24]. Furthermore, the findings of this research align with those of Ghellal, A. *et al*., who observed elevated levels of TGF-β3 in the plasma of early stage BC patients, which were linked to lymph node metastases. Another study also found an association of TGF-β3 with breast cancer regardless of menopausal status, tumor stage, grade, and size [25–27].

The current study is consistent with Hachim, M. *et al*., finding higher levels of TGF-β1 and TGF-β3 in breast cancer patients compare with control. Transforming growth factor-beta (TGF-β) is synthesized inside the tumor microenvironment by several cellular components, such as tumor cells, stromal cells, immune cells, and vascular cells [28]. Depending on the stage of tumor progression, TGF-β demonstrates dualistic functionality in tumorigenesis, functioning as a suppressor of tumorigenesis in premalignant cells while promoting tumorigenesis in malignant cells [29].

Although extensive research has been devoted to this contradictory function, the mechanism underlying this transition remains unknown. A failure in the TβR regulation system may lead to tumor cell resistance to TGFβ's suppressive effects. A lot of the time, solid tumors have problems with the TGF-β signaling pathway because TβR or SMAD effectors are lost or not working [30, 31]. Cancer cells that possess an inactive TβR or a damaged SMAD pathway exhibit a loss of the tumor-suppressing actions mediated by TGF-β, leading to a persistent state of cellular proliferation.

In addition, research has demonstrated that TGF-β can be converted by cancer cells into a cancer-promoting agent, thereby facilitating a variety of processes, including invasion, metastasis, chemoresistance, and immune evasion.

The primary roles of TGF-β include restricting cellular proliferation and promoting complete epithelial cell differentiation, impeding cancer onset and advancement [32]. In cancerous cells, transforming growth factor beta works as a suppressor of carcinogenesis by obstructing the progression of the cell cycle. Additionally, it induces programmed cell death, also known as apoptosis, in cells that are in a premalignant condition. Through gene ablation research, it has been shown that taking away parts of the TGF-β signaling pathway could lead to the development of cancer.

This is in addition to its main job of keeping cells in balance [33]. The cycle of cell division is controlled by the activity of cyclin-dependent kinase-dependent enzymes. One of the mechanisms by which TGF-β inhibits cell proliferation is by lowering cyclin-dependent kinase (CDK) activity. Because it lowers CDK activity, TGF-β stops the cell cycle from progressing through the G1/S phase.

This is because CDK activity is essential for the transition from the G1 phase to the S phase of the cell cycle. Changing growth factor (TGF) also causes the production of several CDK inhibitors, such as p15, p21, and p57. Cell growth may be inhibited, and cellular [34, 35].

The physiological role of IL-4 is modulating the immune system to promote the generation of Th2 cells and inhibit the formation of Th1 cells that secrete IFN-g, a crucial factor for successful anti-tumor immune responses. The phenomenon observed, whereby the immune system exhibits a bias towards a Th2 response rather than a Th1 response, resembles a frequently seen pattern in individuals diagnosed with cancer.

In this context, the immune system's diversion is a further subversive consequence resulting from the tumor cells' release of IL-4. This particular cytokine facilitates the survival of tumor cells by impeding the development of an unfavorable Th1 environment [18, 36].

According to Soufla, G. *et al*., there was correlation between tumor stage and the elevated serum levels of TGF-β3, the levels of TGF-β3 transcripts were significantly higher in cancer samples than in normal tissues [37]. TGF-β is vital in breast cancer development in vivo because it promotes attack on receptor-positive BC cells through a urokinase-plasminogen activator (uPA)-dependent process [38].

The change of TGF-β from an anti-proliferative to a pro-invasive and metastatic role is facilitated by HER2/EGFR via the modification of Smad3 nuclear localization via AKT. This process ultimately contributes to the development of breast cancer [12]. The development of breast cancer was exacerbated by a synergistic impact resulting from the elevated expression of TGF-β and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) [39].

CONCLUSIONS

During this study, it was shown that individuals who have breast cancer have elevated levels of serum TGF-β3 and IL-4. These particular cytokines are of significant importance as they actively contribute to the modulation of the tumor immune milieu, hence exerting influence on the progression of carcinogenesis. Numerous prior studies have also shown that the profoundly immunosuppressive tumor microenvironment is primarily accountable for the proliferation of tumors and their resistance to various chemotherapy and immunotherapy agents.

Consequently, the strategic approach of specifically addressing and diminishing the prevalence of immunosuppressive cytokines, namely TGF-β3 and IL-4, inside the localized environment of the tumor has significant potential for counteracting immunosuppression. This intervention amplifies the effectiveness of therapeutic interventions for breast cancer and stimulates the activation of immune responses against tumor cells.

Information about the authors

Sahar Basim Raihan – Master in Biotechnology, Teacher, Department of Biotechnology, College of Science, University of Baghdad, Baghdad, Iraq; tel.: +964-780-176-2986. *E-mail: basimrsahar@gmail.com, bassem.rihan1106a@sc.uobaghdad.edu.iq*
ORCID: 0000-0002-3557-515X

Al-Jumaily Rakad Mohammed Khamas – PhD, Assistant of Professor, Department of Biology, College of Science, University of Baghdad, Baghdad, Iraq; tel.: +964-771-555-6854. *E-mail: rakad.aljumaily@sc.uobaghdad.edu.iq*
ORCID: 0000-0001-9455-6410

Відомості про авторів

Сахар Басім Райхан – магістр біотехнології, викладач, кафедра біотехнології, Науковий коледж, Багдадський університет, м. Багдад, Ірак; тел.: +964-780-176-2986. *E-mail: basimrsahar@gmail.com, bassem.rihan1106a@sc.uobaghdad.edu.iq*
ORCID: 0000-0002-3557-515X

Аль-Джумайли Ракад Мохаммед Хамас – д-р філософії, доц., кафедра біології, Науковий коледж, Багдадський університет, м. Багдад, Ірак; тел.: +964-771-555-6854. *E-mail: rakad.aljumaily@sc.uobaghdad.edu.iq*
ORCID: 0000-0001-9455-6410

REFERENCES

1. Ramala SR Jr, Chandak S, Chandak MS, Annareddy S. A Comprehensive Review of Breast Fibroadenoma: Correlating Clinical and Pathological Findings. Cureus. 2023;15(12):e49948. doi: 10.7759/cureus.49948.
2. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. Genes Dev. 2018;32(19-20):1267-84. doi: 10.1101/gad.314617.118.
3. Zhang Y, Guan XY, Jiang P. Cytokine and Chemokine Signals of T-Cell Exclusion in Tumors. Front Immunol. 2020;11:594609. doi: 10.3389/fimmu.2020.594609.
4. Smith HA, Kang Y. The metastasis-promoting roles of tumor-associated immune cells. J Mol Med (Berl). 2013;91(4):411-29. doi: 10.1007/s00109-013-1021-5.
5. Chu CN, Wang YC, Chang WS, Wang ZH, Liu LC, et al. Association of Interleukin-4 Polymorphisms with Breast Cancer in Taiwan. In Vivo. 2020;34:1111-6.
6. König A, Vilsmaier T, Rack B, Friese K, Janni W, Jeschke U, et al. Determination of Interleukin-4, -5, -6, -8 and -13 in Serum of Patients with Breast Cancer Before Treatment and its Correlation to Circulating Tumor Cells. Anticancer Res. 2016;36(6):3123-30.
7. Mohammed TF, Qadir FA. Detection of IL-1β, VEGF and IL-4 with their novel genetic variations in breast cancer patients. Saudi J Biol Sci. 2023;30(2):103544. doi: 10.1016/j.sjbs.2022.103544.
8. Goulet CR, Pouliot F. TGFβ Signaling in the Tumor Microenvironment. Adv Exp Med Biol. 2021;1270:89-105. doi: 10.1007/978-3-030-47189-7_6.
9. Hanson I, Pitman KE, Edin NFJ. The Role of TGF-β3 in Radiation Response. Int J Mol Sci. 2023;24(8):7614. doi: 10.3390/ijms24087614.
10. Al-Ghurabi, B. IL-2 and IL-4 Serum Levels in Breast Cancer IL-2 and IL-4 Serum Levels in Breast Cancer. Fac Med Baghdad. 2009;51(3):300-03.
11. Borj MR, Andalib AR, Mohammadi A, Hoseiniharouni SM, Pourghadamyari H, et al. Evaluation of IL-4, IL-17, and IFN-γ Levels in PatientsWith Breast Cancer. Int J Basic Sci Med. 2017;2:20-4.
12. Li Z, Jiang J, Wang Z, Zhang J, Xiao M, Wang C, et al. Endogenous interleukin-4 promotes tumor development by increasing tumor cell resistance to apoptosis. Cancer Res. 2008;68:8687-94.
13. Mohammed TF, Qadir FA. Detection of IL-1β, VEGF and IL-4 with their novel genetic variations in breast cancer patients. Saudi J Biol Sci. 2023;30(2):103544. doi: 10.1016/j.sjbs.2022.103544.
14. Fasoulakis Z, Kolios G, Papamanolis V, Kontomanolis EN. Interleukins Associated with Breast Cancer. Cureus. 2018;10(11):e3549. doi: 10.7759/cureus.3549.
15. Maharjan CK, Mo J, Wang L, Kim MC, Wang S, Borcherding N, et al. Natural and Synthetic Estrogens in Chronic Inflammation and Breast Cancer. Cancers (Basel). 2021;14(1):206. doi: 10.3390/cancers14010206.
16. Al-Rubaye RHK, AL-Jumaily RMKh. Evaluation of oxidative stress activity and the levels of homocysteine, vitamin B12, and DNA methylation among women with breast cancer. J Adv Biotechnol Exp Ther. 2022;6(1):149-60.
17. Andrews AL, Holloway JW, Holgate ST, Davies DE. IL-4 receptor alpha is an important modulator of IL-4 and IL-13 receptor binding: implications for the development of therapeutic targets. J Immunol. 2006;176(12):7456-61. doi: 10.4049/jimmunol.176.12.7456.
18. Todaro M, Lombardo Y, Francipane MG, Alea MP, Cammareri P, Iovino F, et al. Apoptosis resistance in epithelial tumors is mediated by tumor-cell-derived interleukin-4. Cell Death Differ. 2008;15(4):762-72. doi: 10.1038/sj.cdd.4402305.
19. Gaggianesi M, Turdo A, Chinnici A, Lipari E, Apuzzo T, Benfante A, et al. IL4 Primes the Dynamics of Breast Cancer Progression via DUSP4 Inhibition. Cancer Res. 2017;77(12):3268-79. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3126.
20. Kumar S, Guleria R, Mohan A, Singh V, Bharti AC, Das BC. Efficacy of plasma TGF-β1 level in predicting therapeutic efficacy and prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer Invest. 2011;29(3):202-7. doi: 10.3109/07357907.2010.543208.
21. Peng L, Yuan XQ, Zhang CY, Ye F, Zhou HF, Li WL, et al. High TGF-β1 expression predicts poor disease prognosis in hepatocellular carcinoma patients. Oncotarget. 2017;8(21):34387-97. doi: 10.18632/oncotarget.16166.
22. Suzuki M, Yokobori T, Gombodorj N, Yashiro M, Turtoi A, Handa T, et al. High stromal transforming growth factor β-induced expression is a novel marker of progression and poor prognosis in gastric cancer. J Surg Oncol. 2018;118(6):966-74. doi: 10.1002/jso.25217.
23. Ali CA, Lafta FM, Al Sayyid MM, Al-Rekabi A-AN. G. BRCA1 Gene Expression is Down Regulated in Both Familial and Sporadic Breast Cancer Cases in Baghdad- Iraq. Iraqi J Sci. 2020;61(1):34-41.
24. Sudheer KRP, Sarma JARP, Ramesh R, Sudhakar DSR, Raavendra Rao MV. Human Breast Cancer Transforming Growth Factor Beta (TGFβs) Pharmacophores Modeling and Virtual Screening Studies. Ijppr Human. 2022;25(4):661-81.
25. Ghellal A, Li C, Hayes M. Prognostic significance of TGF beta 1 and TGF beta 3 in human breast carcinoma. Anticancer Research. 2000;20(6B):4413-8.
26. Gladenko SE, Netskar IP, Susidko OM, Kovalishin OA. Immunological disorders in patients with mammary gland pathology in infertility associated with anovulation. Reprod Health Woman. 2023;(5):28-33. doi: 10.30841/2708-8731.5.2023.286766.
27. Mutar MT, Goyani MS, Had AM, Mahmood AS. Pattern of Presentation of Patients With Breast Cancer in Iraq in 2018: A Cross-Sectional Study. J Glob Oncol. 2019;5:1-6. doi: 10.1200/JGO.19.00041.
28. Hachim MY, Hachim IY, Dai M, Ali S, Lebrun JJ. Differential expression of TGFβ isoforms in breast cancer highlights different roles during breast cancer progression. Tumour Biol. 2018;40(1):1010428317748254. doi: 10.1177/1010428317748254.
29. Huang JJ, Blobe GC. Dichotomous roles of TGF-β in human cancer. Biochem Soc Trans. 2016;44(5):1441-54. doi: 10.1042/BST20160065.
30. Levy L, Hill CS. Alterations in components of the TGF-beta superfamily signaling pathways in human cancer. Cytokine Growth Factor Rev. 2006;17(1-2):41-58. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.09.009.
31. Gladenko SE. Comprehensive assessment of the state of the mammary glands in women with menstrual disorders of endocrine genesis. Reprod Health Woman. 2020;4(4):25-30. doi: 10.30841/2708-8731.4.2020.222140.
32. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF-β Signaling. Biomolecules. 2020;10(3):487. doi: 10.3390/biom10030487.
33. Guasch G, Schober M, Pasolli HA, Conn EB, Polak L, Fuchs E. Loss of TGFbeta signaling destabilizes homeostasis and promotes squamous cell carcinomas in stratified epithelia. Cancer Cell. 2007;12(4):313-27. doi: 10.1016/j.ccr.2007.08.020.
34. Scandura JM, Boccuni P, Massagué J, Nimer SD. Transforming growth factor β-induced cell cycle arrest of human hematopoietic cells requires p57KIP2 up-regulation. Proceed National Ac Sci. 2004;101:15231-6.
35. Bierie B, Moses HL. Gain or loss of TGFbeta signaling in mammary carcinoma cells can promote metastasis. Cell Cycle. 2009;8(20):3319-27. doi: 10.4161/cc.8.20.9727.
36. Yousif A. Revision of some Biomarkers with Cytokines in Breast Cancer. Baghdad Sci J. 2023;20(1):0026.
37. Soufla G, Porichis F, Sourvinos G, Vassilaros S, Spandidos DA. Transcriptional deregulation of VEGF, FGF2, TGF-beta1, 2, 3 and cognate receptors in breast tumorigenesis. Cancer Lett. 2006;235(1):100-13. doi: 10.1016/j.canlet.2005.04.022.
38. Mohan S, Bharathy A, Induja M, Kolipaka R, Karthik S, Ganesamoorthi S, et al. Transforming Growth Factor-β1-mediated Regulation of circ_DISP3 and ATF3 in Human Triple-negative Breast Cancer Cells. Gene Expr. 2023;22(4):297-305. doi: 10.14218/GE.2023.00101.
39. Todorović-Raković N. TGF-β and HER2/ErbB2 and Breast Cancer Progression. In: Jakowlew, S.B. (eds) Transforming Growth Factor-β in Cancer Therapy. Cancer Drug Discovery and Development. 2008. Volume II. Humana Press. doi: 10.1007.

Стаття надійшла до редакції 01.04.2024. – Дата першого рішення 08.04.2024. – Стаття подана до друку 29.05.2024

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2024.309002

Результати клінічного моніторингу фітотерапевтичної корекції за наявності доброякісних захворювань грудних залоз

О. О. Литвиненко, С. Г. Бугайцов
ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», м. Київ

Доброякісні захворювання грудної залози (ДЗГЗ) – найпоширеніша група захворювань серед жінок, які негативно впливають на якість їхнього життя. Фактично, такі патологічні стани діагностують принаймні у 10 разів частіше, ніж рак грудної залози. До 30% жінок із ДЗГЗ потребуватимуть лікування у певний період свого життя.
Потрійне оцінювання, яке виконують за допомогою методів візуалізації клінічного обстеження (ультразвукове дослідження, мамографія) та патогістологічного дослідження після пункційної біопсії під час первинної консультації, дозволяє у більшості пацієнток виключити рак грудної залози.
Основний клінічний прояв ДЗГЗ – це масталгія. В останні роки значну роль у симптомомодифікувальній терапії масталгії відіграють різноманітні натуральні засоби рослинного походження.
***Мета дослідження:* вивчення можливості використання інноваційного фітокомплексу як симптомомодифікувального засобу за наявності ДЗГЗ, яке проявляється масталгією.**
***Матеріали та методи*. Проведено клінічний моніторинг 60 пацієнток з ДЗГЗ різного генезу у віці від 22 до 46 років. До групи дослідження включено 30 жінок, які вживали фітокомплекс, який містить 3,3`-дііндолілметан (200 мг), екстракт вітексу (100 мг), епігалокатехін (45 мг), екстракт броколі (0,4 мг), по 1 таблетці 2 рази на день упродовж 90 днів. До референтної групи увійшли 30 жінок, які вживали дієтичну добавку з індол-3-карбінолом (200 мг) за аналогічною схемою.**
Оцінювання клінічної симптоматики ДЗГЗ, вимірювання рівня інтерлейкіну-6 у сироватці крові, тонкоголкову аспіраційну біопсію патологічних вогнищ та імуноцитохімічний аналіз біоптатів, оцінювання якості життя пацієнток проводили до та після лікування.
***Результати*. Інноваційний фітокомплекс (дііндолілметан – DIM, прутняку звичайного плоди – Agni casti fructus) порівняно з монопрепаратом індол-3-карбінолу продемонстрував більш високу ефективність у створенні умов для усунення клінічних проявів ДЗГЗ: дискомфорту, набряку, болю у спокої та під час пальпації.**
Виражений регрес клінічної симптоматики спостерігався саме у групі дослідження: зниження питомої ваги пацієнток з дискомфортом у грудях зі 100 до 36,7%, болем у спокої та під час натискання – з 53,3 до 13,3% та з 33,3 до 13,3% відповідно, набряклістю – з 46,7 до 16,7%. Індекс якості життя пацієнток, який визначали за сумою балів анкети, що заповнювали хворі самостійно, продемонстрував більш виражену тенденцію до зростання саме у групі дослідження.
***Висновки*. Інноваційний фітокомплекс може бути рекомендований як препарат для фітотерапевтичної корекції з метою сприяння зниженню інтенсивності та усуненню масталгії та інших симптомів ДЗГЗ.**
Ключові слова: *доброякісні захворювання грудної залози, масталгія, фітотерапія, якість життя.*

The results of clinical monitoring of phytotherapeutic correction in the presence of benign breast diseases

O. O. Lytvynenko, S. G. Buhaitsov

Benign breast diseases (BBDs) are the most common group of diseases among women that negatively affect their quality of life. In fact, these pathological conditions are diagnosed at least 10 times more often than breast cancer. Up to 30% of women with BBDs will need treatment at some point in their lives.
A triple assessment which is performed using imaging methods of clinical examination (ultrasound examination, mammography) and histopathological examination after a puncture biopsy during the initial consultation allows to exclude breast cancer in the majority of patients. `
The main clinical manifestation of BBDs is mastalgia. In recent years, a variety of natural herbal remedies have played a significant role in the symptom-modifying therapy of mastalgia.
The objective: to study the possibility of using an innovative phytocomplex as a symptom-modifying agent in the presence of BBDs, which is manifested by mastalgia.
Materials and methods. Clinical monitoring of 60 patients between the ages of 22 and 46 years old with BBDs of various genesis was carried out. The study group included 30 women who used a phytocomplex containing 3,3`-diindolylmethane (200 mg), vitex extract (100 mg), epigallocatechin (45 mg), broccoli extract (0.4 mg), 1 tablet twice daily for 90 days. The reference group included 30 women who used a dietary supplement with indole-3-carbinol (200 mg) according to a similar scheme.
Assessment of clinical symptoms of BBDs, measurement of interleukin-6 level in blood serum, fine-needle aspiration biopsy of pathological foci and immunocytochemical analysis of biopsies, assessment of patients' quality of life were performed before and after treatment.

© The Author(s) 2024 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

Results. The innovative phytocomplex (diindolylmethane – DIM, Agni casti fructus) compared to the indole-3-carbinol monopreparation demonstrated a higher efficiency in creating conditions for the elimination of clinical manifestations of BBDs: discomfort, swelling, pain at rest and during palpation.
A pronounced regression of clinical symptoms was observed in the study group: a decreased frequency of patients with chest discomfort from 100 to 36.7%, a decrease in pain at rest and during pressure – from 53.3 to 13.3% and from 33.3 to 13.3%, respectively, swelling – from 46.7 to 16.7%. The index of the quality of life of patients, which was determined by the sum of the scores of the questionnaire filled out by the patients themselves, showed a more pronounced tendency to increase in the study group.
Conclusions. The innovative phytocomplex can be recommended as a preparation for phytotherapeutic correction in order to help reduce the intensity and eliminate mastalgia and other symptoms of BBDs.
Keywords: *benign breast diseases, mastalgia, phytotherapy, quality of life.*

Доброякісні захворювання грудної залози (ДЗГЗ) – це найпоширеніша група захворювань грудної залози, які не є злоякісними. Фактично такі патологічні стани діагностують принаймні у 10 разів частіше, ніж рак грудної залози [1]. До 30% жінок із ДЗГЗ потребуватимуть лікування у певний період свого життя [2].

Потрійне оцінювання, яке виконують за допомогою методів візуалізації клінічного обстеження (ультразвукове дослідження або мамографія) та патогістологічного дослідження після пункційної біопсії під час первинної консультації, дозволяє у більшості пацієнток із дискретними ДЗГЗ виключити рак грудної залози. Оскільки більшість доброякісних утворень не пов'язані з підвищеним ризиком подальшого розвитку раку грудної залози, непотрібних хірургічних процедур можна уникнути.

Установлення раннього діагнозу та планування лікування протягом 72 год після першої консультації допомагає зменшити занепокоєння щодо раку грудної залози, а пацієнтки з ДЗГЗ із підвищеним ризиком злоякісних новоутворень, таких, як атипова гіперплазія, отримують швидке лікування, належне подальше спостереження та інформацію щодо ризику раку грудної залози [3].

Добре відомо, що гормональні фактори (тобто репродуктивні чинники та фактори способу життя, які діють на гормональний фон, включаючи вживання екзогенних гормонів) впливають на ризик розвитку раку грудної залози у жінки, але мало що відомо про гормональні фактори та ДЗГЗ. Такі фактори, як раннє менархе, регулярні та короткі менструальні цикли, безпліддя, літній вік при перших пологах, використання оральних контрацептивів та замісної гормональної терапії і високий індекс маси тіла у постменопаузі пов'язані з високим ризиком розвитку раку грудної залози [3, 4].

Важливо, що наявність в анамнезі певних ДЗГЗ також є фактором ризику раку грудної залози; доброякісне проліферативне захворювання з атипією або без неї підвищує ризик приблизно у 4 і 2 рази відповідно [4].

Гістологічно ДЗГЗ може включати фіброзно-кістозні зміни, перидуктальний фіброз, фіброаденоми, гамартоми, ліпоми, філоїдні пухлини та нейрофіброми. Іншим ураженням є ектазія проток (рис. 1), що характеризується розширенням субареолярних проток і наявністю в них жовтувато-помаранчевої речовини, проникнення якої крізь стінку протоки може спричинити гострі запальні зміни в оточуючих тканинах.

Гістологічно наявні кристалічні овальні та круглі структури, які, як вважають, мають ліпідне походження [5]. Менш поширеним ураженням є діабетична мастопатія, яка складається з локалізованих або дифузних ділянок фіброзу, що виникає у пацієнтів з цукровим діабетом [6].

Протягом раннього репродуктивного періоду залозисті компоненти грудей можуть посилено реагувати на циклічні гормональні стимули з розвитком одиничних фіброаденом [7, 8]. Вони складаються з часточок, розміри яких перевищують норму, і містять як епітеліальні, так і стромальні елементи.

Розміри фіброаденоми коливаються від трохи більших за звичайну одиночну часточкову одиницю до більших, дискретніших пальпованих уражень. Якщо розмір перевищує 5 см, вони називаються гігантськими фіброаденомами, які спостерігаються переважно у період статевого дозрівання або під час вагітності. Пік захворюваності на фіброаденоми припадає на вік 20–24 роки [9].

Кісти грудної залози можуть бути виявлені в одній або обох грудях. Ознаки та симптоми кісти грудної залози включають:

- гладеньку, легко рухливу округлу або овальну шишку, яка може мати рівні краї, що зазвичай, але не завжди, свідчить про доброякісність;
- виділення із соска, які можуть бути прозорими, жовтими, солом'яного або темно-коричневого кольору;
- біль у грудях (масталгія) або чутливість у ділянці грудей;
- збільшення розміру грудей і їхню чутливість безпосередньо перед менструацією;
- зменшення розміру грудної залози та зникнення інших симптомів після менструації [10–13].

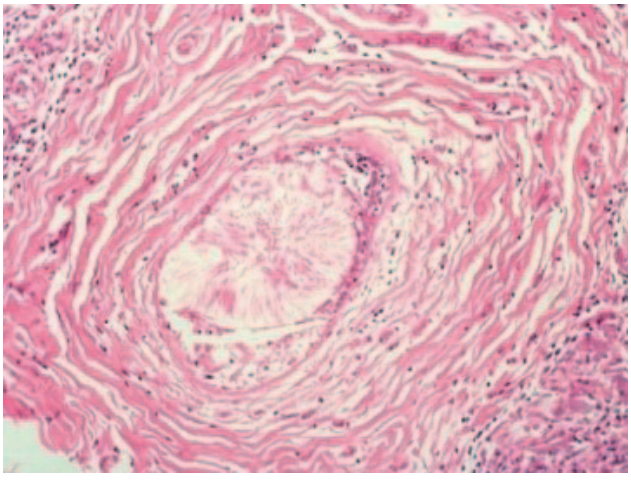


Рис. 1. Гістологічний вигляд ектазії протоки демонструє характерне кристалічне утворення внутрішньопросвітного вмісту [5]

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

На сучасному етапі розрізняють циклічну і нециклічну масталгію [12, 13].

Циклічна масталгія – це циклічний біль у грудях, який виникає за 1–2 тиж до менструації. Біль зазвичай відчувається дифузно та двобічно, з деякою іррадіацією у плече та пахвову западину. Біль може бути сильнішим в одній грудній залозі, ніж в іншій, і полегшується з початком менструального циклу. Це спостерігається зазвичай у пацієнток віком від 30 до 40 років.

Циклічна масталгія може спонтанно зникати у 22% пацієнток і зберігається у 65% пацієнток після лікування [14, 15]. Така масталгія у більшості випадків зникає під час вагітності або у період менопаузи, тому існує обґрунтована думка, що циклічна масталгія зумовлена гормональною стимуляцією паренхіми грудної залози, особливо у кінці лютеїнової фази менструального циклу [16, 17].

Нециклічна масталгія найчастіше є одностороннью і локалізується у певному квадранті грудної залози. Пацієнтки зазвичай старшого віку – від 40 до 50 років, і вони часто перебувають у перименопаузі [16, 18]. Існує декілька причин виникнення нециклічної масталгії, включаючи кісти, перидуктальний мастит, розтягнення зв'язок Купера, травматичний жировий некроз, хворобу Мондора, діабетичну мастопатію та неоплазію [18, 19]. Нециклічна масталгія може зникнути без лікування приблизно у 50% випадків, але її також і важче лікувати [17, 18].

Єдиним препаратом, який рекомендований для лікування ДЗГЗ, що проявляються масталгією, є даназол [19]. В окремих дослідженнях підтверджено ефективність даназолу, бромокриптину і тамоксифену, ін'єкції аналогів лютеїнізуючого рилізинг-гормону (госерелін) слід зарезервувати для тяжкої рефрактерної масталгії [11, 19].

Визначну роль у симптомомодифікувальній терапії масталгії відіграють різноманітні натуральні засоби рослинного походження. Фітоестрогени – це сполуки, подібні до 17β-стеролу за структурою та функціями або можуть мати деякі ефекти, подібні до естрогенів [20]. Фітоестрогени включають кілька груп сполук, таких, як лігнани, ізофлавони та куместани [21].

Існує багато досліджень щодо впливу фітоестрогенів на вираженість циклічної масталгії: трав'яні лікарські засоби, такі, як nigella sativa, ромашка, насіння льону, vitex agnus-castus і червона конюшина, можна розглядати як ефективний і корисний метод для полегшення стану пацієнток [20–22]. Оскільки у нашій країні наразі даназол не зареєстрований, а тамоксифен має суперечливі дані щодо ефективності при ДЗГЗ за наявності довгого списку протипоказань [23], фітотерапія масталгії є обґрунтованою лікувальною стратегією.

Мета дослідження: вивчення можливості та визначення потенціалу застосування препарату Масторел – інноваційного фітокомплексу (дііндолілметан 200 мг, екстракт вітексу 100 мг, епігалокатехін 45 мг, екстракт броколі 0,4 мг) як симптомомодифікувального засобу при ДЗГЗ, яке проявляється масталгією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відділі радіоіндукованих онкологічних захворювань Національного наукового центру радіаційної медицини, гематології та онкології АМН України за 2023–2024 рр. проведено клінічний моніторинг 60 пацієнток з ДЗГЗ різного генезу у віці від 22 до 46 років.

Дослідження проводили із дотриманням принципів Гельсінської декларації Світової медичної асоціації «Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів».

До групи дослідження включено 30 жінок, які вживали Масторел (склад: 3,3`-дііндолілметан 200 мг, екстракт вітексу 100 мг, епігалокатехін 45 мг, екстракт броколі 0,4 мг; виробник «Фармацевтична компанія «Елемент здоров'я», Україна) по 1 таблетці 2 рази на день упродовж 90 днів.

До референтної групи увійшли 30 жінок, які вживали дієтичну добавку індол-3-карбінолу (200 мг) за аналогічною схемою.

Оцінювання клінічної симптоматики ДЗГЗ, вимірювання рівня інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у сироватці крові, тонкоголкову аспіраційну біопсію патологічних вогнищ та імуноцитохімічний аналіз біоптатів, визначення якості життя пацієнток проводили до та після лікування.

Для проведення імуноцитохімічного (ІЦХ) аналізу тканини з вогнища фіксували розчином метанолу і ацетону у співвідношенні 1:1 протягом 2 год при t -20 ^{0}C та досліджували експресію молекулярних маркерів із застосуванням відповідних моноклональних антитіл клонів MIB-1 (виробник DakoCytomation, Данія) та DO-7 (виробник Thermo Scientific, США).

Для детекції ІЦХ-реакції використовували систему візуалізації Lab Vision™ UltraVision™ Quanto Detection System (кон'юговані вторинні антитіла antiMouse з полімерним ланцюгом декстринової молекули) фірми Thermo Scientific, США. Для перевірки специфічності взаємодії антитіл і, отже, отримання достовірних результатів кожного разу при проведенні ІЦХ-досліджень ставили контрольні реакції.

Аналіз результатів ІЦХ-реакції проводили шляхом підрахунку імунопозитивних клітин (коричневе забарвлення цитоплазми та/або ядер) за допомогою світлооптичного мікроскопа PrimoStar (Zeiss, Німеччина), використовуючи збільшення 100–400. Для кількісного оцінювання експресії досліджених під час ІЦХ-досліджень маркерів використовували метод H-Score за формулою:

$S = N_0 (\%) + 3\times N_1 (\%) + 2\times N_2 (\%) + 1\times N_3 (\%)$,

де S – показник «H-Score»,

N_0 – кількість клітин з відсутньою експресією,

N_1+, N_2+ та N_3+ – з низькою, середньою та високою експресією відповідно.

Кінцевий результат підрахунку виражали у балах:

від 1 до 100 балів – низький,

від 101 до 200 балів – середній,

від 201 до 300 балів — високий рівень експресії.

Індекс якості життя пацієнток до та після лікування вимірювали під час овуляторної фази менструального циклу за арифметичною сумою балів спрощеної версії опитувальника QLQ-C30 [24], у якому пацієнтки самостійно оцінювали сон, апетит, увагу, пам'ять та працездатність у балах від 0 до 3, де 0 – «погано», 1 – «задовільно», 2 – «добре», 3 – «відмінно».

Рівень ІЛ-6 у сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу, використовували

Клінічні прояви у хворих із ДЗГЗ до та після лікування, абс. число (%)

Клінічні прояви	Група дослідження, n=30		Референтна група, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Дискомфорт	30 (100)	11 (36,7) *	30 (100)	16 (53,3)
Біль у спокої	16 (53,3)	4 (13,3) *	14 (46,7)	8 (26,7)
Біль під час пальпації	10 (33,3)	4 (13,3) *	11 (36,7)	7 (23,3)
Набряк	14 (46,7)	5 (16,7) *	13 (43,3)	8 (26,7)

Примітка: * – Порівняно з даними референтної групи (p<0,05).

венозну кров пацієнток, яку забирали під час овуляторної фази менструального циклу. Для проведення реактивного каскаду застосовували набір реагентів «Вектор-Бест» та аналізатор Dynaread (виробник Dynex Technologies, Чехія). Вміст ІЛ-6 у досліджуваній сироватці крові визначали у пг/мл.

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням пакета програмного забезпечення Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Усі дані отримані у трьох повторах і представлені як середнє значення ± стандартне відхилення (SD). Для оцінювання значущості відмінностей між групами використовували тест Стьюдента. За критичний рівень достовірності при перевірці статистичних гіпотез брали p≤0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінювання наявної симптоматики ДЗГЗ до початку курсів вживання досліджуваних препаратів встановило, що дискомфорт у грудях відчували усі пацієнтки групи дослідження і референтної групи. У групі дослідження біль у грудях у спокої відзначили 16 (53,3%) хворих, біль при натисканні – 10 (33,3%), набряк спостерігався у 14 (46,7%). У референтній групі про біль у грудях у спокої повідомили 14 (46,7%) хворих, біль під час пальпації – 11 (36,7%), набряк зафіксований у 13 (43,3%) хворих.

Натомість через три місяці після проведеної фітокорекції у групі дослідження дискомфорт у грудях відчували 11 (36,7%) пацієнток, а у референтній групі – 16 (53,3%). Біль у грудях у спокої у групі дослідження відзначили 4 (13,3%) хворі, біль при натисканні – також 4 (13,3%), набряк спостерігався у 5 (16,7%). У референтній групі про дискомфорт у грудях повідомили 16 (53,3%) пацієнток, про біль у грудях у спокої – 8 (26,7%) хворих, біль під час пальпації відчували 7 (23,3%), набряк зафіксований у 8 (26,7%) хворих (таблиця).

Отже, більш виражений регрес клінічної симптоматики спостерігали у групі дослідження, а саме: зниження питомої ваги пацієнток з дискомфортом у грудях зі 100 до 36,7%, з болем у спокої та при натисканні – з 53,3 до 13,3% та з 33,3 до 13,3% відповідно, з набряклістю – з 46,7 до 16,7%.

Результати аналізу рівня експресії біорегулятора апоптозу p53 у біоптаті після тонкоголкової аспіраційної біопсії вогнища свідчать, що цей показник у групі дослідження становив до лікування 66,7±8,8 бала H-Score і достовірно підвищився після лікування до 94,4±4,2 бала H-Score (рис. 2).

Результати аналізу рівня експресії фактора проліферації Ki67 у біоптаті продемонстрували, що цей показник у групі дослідження становив до лікування

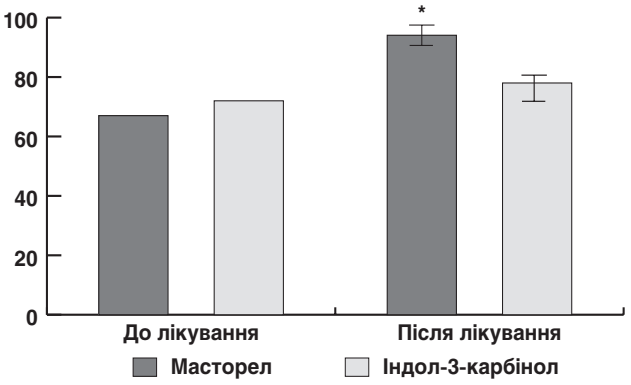


Рис. 2. Експресія проапоптотичного фактора p53 у біоптатах тканин грудної залози до та після лікування (* – порівняно з даними референтної групи; p<0,05), бали H-Score

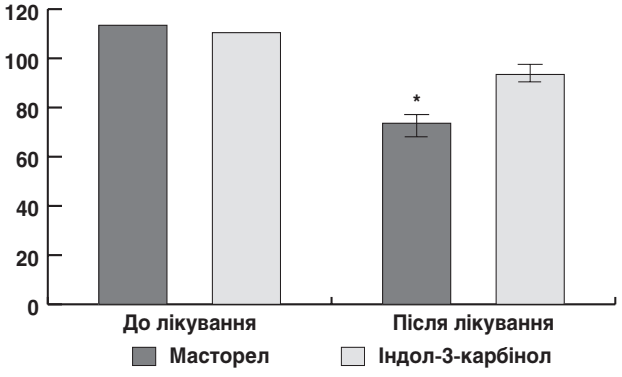


Рис. 3. Експресія фактора проліферації Ki67 у біоптатах тканин грудної залози до та після лікування (* – порівняно з даними референтної групи; p<0,05), бали H-Score

112,2±11,3 бала H-Score і достовірно знизився після лікування до 73,3±4,6 бала H-Score; p<0,05 (рис. 3).

У той самий час у референтній групі ці результати були менш значущими: p53 до лікування становив 72,2±3,6 бала H-Score, після – 77,8±5,2 бала H-Score, Ki67 до лікування – 109,9±6,8 бала H-Score, після – 93,3±4,4 бала H-Score.

Такі результати свідчать, що препарат дослідження має більш виражену проапоптотичну дію та більш потужний антипроліферативний потенціал, що важливо для сприяння регресу клінічної симптоматики ДЗГЗ: набряку, болю, дискомфорту у грудях.

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

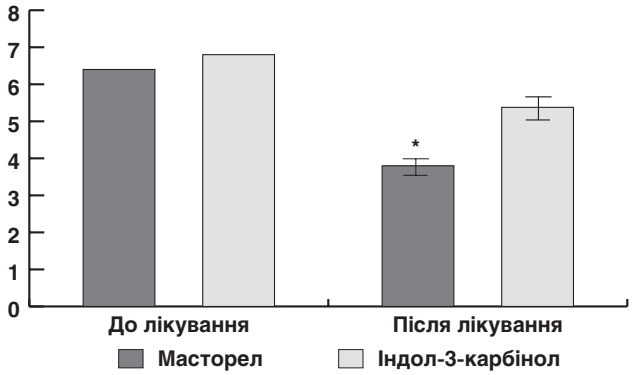


Рис. 4. Медіани рівня ІЛ-6 у сироватці крові до та після лікування (* – порівняно з даними референтної групи; p<0,05), пг/мл

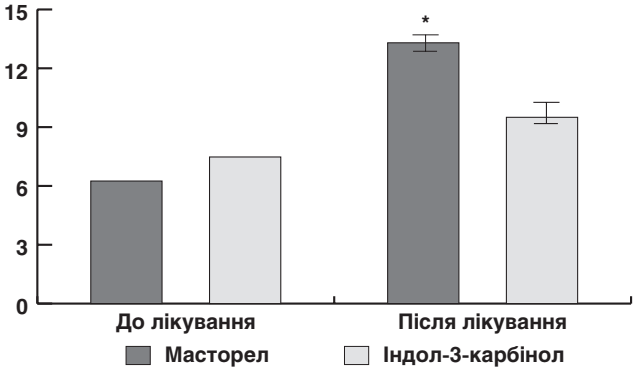


Рис. 5. Оцінка якості життя (QoLi) за спрощеною версією опитувальника QLQ-C30 (* – порівняно з даними референтної групи; p<0,05), бали [24]

Протизапальний ефект досліджуваних препаратів оцінювали за допомогою аналізу рівня прозапального ІЛ-6 у сироватці крові. Аналізи продемонстрували, що до початку фітокорекції медіана рівня ІЛ-6 у пацієнток групи дослідження становила 6,4±1,2 пг/мл, натомість після лікування – 3,8±0,7 пг/мл; у референтній групі медіана рівня ІЛ-6 до лікування становила 6,8±1,1 пг/мл, після – 5,4±0,9 пг/мл (рис. 4).

Отже, протизапальний ефект фітокорекції був більш значущим у групі дослідження, тому що рівень прозапального цитокіну ІЛ-6 у сироватці крові знизився у пацієнток цієї групи майже вдвічі.

Визначний потенціал для змін у патерні якості життя пацієнток продемонстрували обидва досліджуваних препарати, однак слід зазначити, що індекс якості життя (QoLI), який визначали за сумою балів анкети, що заповнювали пацієнтки самостійно, продемонстрував більш виражену тенденцію до зростання саме у групі дослідження (рис. 5).

Якщо до початку фітокорекції у цій групі QoLI становив у середньому 6,2±1,3 бала, то після лікування – 13,3±1,3 бала. У той час як у референтній групі ці показники становили 7,4±1,8 та 9,4±2,2 бала відповідно. Отже, можна зробити висновок, що фітокорекція із застосуванням препарату Масторел сприяє більш значущому підвищенню індексу якості життя пацієнток із ДЗГЗ порівняно з монопрепаратом індол-3-карбінолу.

До 85% жінок з мастодинією відзначають полегшення епізодів болю після отримання запевнення у відсутності раку грудної залози [25, 26]. Решта 15% потребуватимуть лікування, крім заспокоєння, головним чином через негативний вплив на фізичну (30%) та сексуальну (до 40%) активність, а також на якість їхнього життя (10%) [27–29].

Найважливішими кроками для лікаря є виключення діагнозу раку грудної залози, встановлення правильної етіології масталгії та спрямування лікування болю відповідно до можливої причини. Знеболювальна терапія першої лінії має бути консервативною і проводитися принаймні протягом шести місяців перед переходом до терапії другої лінії [27, 29, 30].

Біль у грудях є основним симптомом, через який пацієнтка звертається по медичну допомогу, або через страх раку грудної залози, або через його негативний вплив на повсякденну діяльність [31, 32]. Однак лише 30% жінок, які мають біль у грудях, звертаються до лікаря [33, 34]. Отже, важливо порадити жінкам із болем у грудях звернутися по медичну допомогу для збору ретельного анамнезу та проведення фізикального обстеження і, якщо необхідно, також інституціоналізувати методи візуалізації, щоб своєчасно встановити правильний і точний діагноз. Це не тільки допоможе зменшити тривожність та епізоди болю у пацієнток, але також покращить якість їхнього життя.

Безпечність фітотерапевтичної тактики лікування масталгії порівняно з іншими методиками не викликає сумнівів [20–22]. У цьому контексті натуральні рослинні засоби, які містять фітоестрогени, можуть бути обґрунтованим вибором практикуючого лікаря для усунення неприємних проявів ДЗГЗ. Увагу гінекологів та мамологів привернув інноваційний фітокомплекс Масторел, який містить збалансовану комбінацію активних інгредієнтів: 3`-дііндолілметану, екстракту вітексу, епігалокатехіну та сульфорафану.

3`-дііндолілметан (ДІМ) – один з активних метаболітів індол-3-карбінолу, що утворюється з двох його молекул, має більш стабільну структуру, ефективно та безпечно нормалізує метаболізм естрогенів, володіє вираженими антипроліферативними властивостями [35]. ДІМ нормалізує метаболізм естрогенів шляхом зменшення кількості 16α-гідроксіестрону, що зумовлює проліферацію, збільшення кількості 2-гідроксіестрону, що захищає від гіперплазії, вибірково зв'язується з естрогенними рецепторами-β, пригнічує активність естрогенових рецепторів-α, що перешкоджає розвитку [36]. Антипроліферативна дія компонентів пов'язана з регуляцією клітинного циклу, індукцією апоптозу та пригніченням ангіогенезу [37].

Екстракт вітексу (прутняку звичайного) знижує продукування пролактину, усуває гіперпролактинемію та нормалізує рівень статевих гормонів. Активні речовини прутняку – біциклічні дитерпени, діючи на дофамінові D-2 рецептори гіпоталамуса, справляють дофамінергічний ефект, пригнічують секрецію і вивільнення пролактину. Екстракт прутняку нормалізує співвідношення між естрогенами і прогестероном і, як

наслідок, усуває гіперестрогенію [38, 39]. Крім цього, зниження рівня пролактину приводить до зворотного розвитку патологічних процесів у грудній залозі, сприяє звуженню молочних проток та усуває напруження та дискомфорт у грудних залозах [39].

Галат епігалокатехіну – один з представників катехінів, має значну антиоксидантну активність, порівняно з 15-токоферолом, а також чинить протизапальну, антипроліферативну та антиангіогенну дію [40]. Це основний активний та водорозчинний компонент зеленого чаю, що характеризується найвищим вмістом серед чайних катехінів. Завдяки своїй своєрідній стереохімічній структурі, галат епігалокатехіну відіграє важливу роль у запобіганні раку та серцево-судинним захворюванням [40, 41].

Сульфорафан – органічна сполука, яка міститься у броколі і володіє протираковими та антибактеріальними властивостями. Дослідження демонструють високу ефективність сульфорафану у профілактиці раку шлунка, сечового міхура та грудей [42]. Сульфорафан стримує ріст ракових клітин та врешті-решт зумовлює апоптоз пухлини (самознищення). Сульфорафан активує фактор Nrf2, чим індукує експресію білків (відновлення білків клітин організму) – захисників від канцерогенів та оксидантів (вільних радикалів) [42, 43].

Проведений клінічний моніторинг пацієнток із ДЗГЗ засвідчив, що інноваційний фітокомплекс, порівняно з монопрепаратом індол-3-карбінолу, завдяки ретельно підібраним дієвим фітоінгредієнтам, створює умови для більш вираженого регресу клінічної симптоматики захворювання і головне – для усунення його найбільш неприємного і травмуючого пацієнток симптому – масталгії.

Фітотерапевтична корекція при ДЗГЗ має перспективу розвитку через свій прогнозовано високий профіль безпеки та помірну регулювальну дію на метаболізм гормонів. У цьому контексті зміцнення зв'язку між пацієнткою і лікарем за допомогою відкритої комунікації надасть можливість медичним працівникам спонукати жінок зрозуміти природу їхнього захворювання, регулярно проводити самообстеження грудей і вчасно повідомляти про зміни, а також розглянути можливість консервативного підходу до лікування з використанням натуральних фітопрепаратів.

ВИСНОВКИ

1. Інноваційний фітокомплекс Масторел порівняно з монопрепаратом індол-3-карбінолу продемонстрував більш високу ефективність у створенні умов для усунення клінічних проявів ДЗГЗ: дискомфорту, набряку, болю у спокої та під час пальпації.

2. Масторел має значний проапоптотичний та антипроліферативний потенціал, що підтверджується аналізом експресії маркерів p53 та Ki67.

3. Препарат Масторел реалізує виражену протизапальну дію шляхом зниження рівня прозапального цитокіну ІЛ-6.

4. Масторел порівняно з монопрепаратом індол-3-карбінолу продемонстрував більш виражену тенденцію до підвищення індексу якості життя пацієнток.

5. Інноваційний фітокомплекс Масторел може бути рекомендований як препарат для фітотерапевтичної корекції з метою сприяння зниженню інтенсивності та усуненню масталгії та інших симптомів ДЗГЗ.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі інтерес представляють дослідження, присвячені циклічній масталгії у пацієнток молодого віку.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Литвиненко Олександр Олександрович – д-р мед. наук, проф., хірург-онколог, Заслужений діяч науки і техніки України, керівник, відділ радіоіндукованих онкологічних захворювань, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 450-82-00. *E-mail: litvinenko_sun@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-8849-3599

Бугайцов Сергій Георгійович – д-р мед. наук, проф., хірург-онколог, мамолог, провід. наук. співроб., відділ радіоіндукованих онкологічних захворювань, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», м. Київ; тел.: (067) 718-42-87. *E-mail: s0675595855@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0599-4025

Information about the authors

Lytvynenko Oleksandr O. – MD, PhD, DSc, Professor, Surgeon-Oncologist, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Radio-Induced Oncological Diseases, State Institution «National Scientific Center of Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 450-82-00. *E-mail: litvinenko_sun@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-8849-3599

Buhaitsov Serhii G. – MD, PhD, DSc, Professor, Surgeon-Oncologist, Mammologist, Leading Researcher, Department of Radio-Induced Oncological Diseases, State Institution «National Research Center of Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (067) 718-42-87. *E-mail: s0675595855@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0599-4025

ПОСИЛАННЯ

1. Kravchenko O. Peculiarities of the pathogenesis and treatment of dyshormonal dysplasia of the mammary glands in women of early reproductive age. Women Reprod Health. 2021;(1):80-3. doi: 10.30841/2708-8731.1.2021.229721.

2. Podolsky V. Modern approaches to the treatment of mastopathy and correction of hyperestrogenic conditions in women of childbearing age. Women Reprod Health. 2021;(3):65-70. doi: 10.30841/2708-8731.3.2021.234247.

3. Wang L, Zhao W, Zhou J, Ge R. Case report: Fibroadenomas associated with atypical ductal hyperplasia and infiltrating epitheliosis mimicking invasive carcinoma. Front Oncol. 2024;14:1354152. doi: 10.3389/fonc.2024.1354152.

4. Ramala SR Jr, Chandak S, Chan-

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

МАСТОРЕЛ®

HEALTH ELEMENT
елемент твого життя

дієва комбінація активних сполук для підсилення лікування гіперпроліферативних захворювань та профілактики онкопроцесів молочної залози і репродуктивних органів

НОРМАЛІЗУЄ
метаболізм естрогенів, підвищує співвідношення «хорошого» метаболіту естрогену (2-ОН-Е) до «поганого» (16-ОН-Е)

БЛОКУЄ
дію факторів росту і прозапальних цитокінів, що стимулюють проліферацію клітин

ПРИГНІЧУЄ
неоангіогенез (патологічний ріст пухлинних судин)

ЗАПОБІГАЄ
малігнізації (детоксикація канцерогенів, реактивує гени-супресори пухлин)

ІНДУКУЄ
апоптоз трансформованих (пухлинних) клітин

Склад 1 капсули, вагою нетто 345,40 мг (mg):	
3,3'-диіндолілметан	200,0 мг (mg)
екстракт прутняка	100,0 мг (mg)
галлат епігаллокатехіну	45,0 мг (mg)
екстракт броколі стандартизований за вмістом сульфорафану не більше 20 %	0,4 мг (mg)

Без ГМО

Рекомендації щодо застосування

1 капсула
2 рази на добу

До або
під час їжі

Тривалість застосування
3-6 місяців

Показання до використання

Рекомендується як додаткове джерело 3,3'-диіндолілметану (димерна форма індол-3-карбінолу), епігаллокатехін галлату, сульфорафану, а також комплексу біологічно активних речовин, що містяться у екстракті прутняка звичайного з метою нормалізації функціонального стану молочних залоз у жінок при фіброзно-кістозній мастопатії, циклічній масталгії, передменструальному синдромі, а також з метою попередження розвитку гіперпластичних процесів у молочних залозах та репродуктивних органах, що потребують зниження рівня пролактину, нормалізації метаболізму естрогенів.

Застереження щодо застосування

Індивідуальна чутливість до компонентів продукту.
Застереження: вагітним, жінкам що годують немовля та дітям застосовувати тільки за рекомендаціями та під наглядом лікаря.

Не є лікарським засобом. Без ГМО. Дієтична добавка згідно ТУ У 10.8-38405950-007:2017

Більше інформації в інструкції для застосування Масторел. Інформація для спеціалістів МОЗ: лікарів, фармацевтів

Виробник: ТОВ «ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ «ЕЛЕМЕНТ ЗДОРОВ'Я»»,
Україна, 03062, м. Київ, вул. Естонська, буд. 120

На замовлення: Ледібьйорд Біотех с.р.о. Прага, Чешська республіка/
Ladybird Biotech s.r.o. Prague, Czech republic

Детальна інформація на сайті виробника

dak MS, Annareddy S. A Comprehensive Review of Breast Fibroadenoma: Correlating Clinical and Pathological Findings. Cureus. 2023;15(12):e49948. doi: 10.7759/cureus.49948.
5. Kudva YC, Reynolds C, O'Brien T, Powell C, Oberg AL, Crotty TB. «Diabetic mastopathy,» or sclerosing lymphocytic lobulitis, is strongly associated with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2002;25(1):121-6. doi: 10.2337/diacare.25.1.121.
6. Guzik P, Gęca T, Topolewski P, Harpula M, Pirowski W, Kozielek K, et al. Diabetic Mastopathy. Review of Diagnostic Methods and Therapeutic Options. Int J Environ Res Public Health. 2021;19(1):448. doi: 10.3390/ijerph19010448.
7. JiueLan K, Sekine C, Kurozumi S, Matsuoka R, Komuta M, Shiomi T, et al. Fibrocystic breast disease with pleomorphic calcifications and segmental distribution: A case report. Radiol Case Rep. 2023;18(11):3828-30. doi: 10.1016/j.radcr.2023.08.010.
8. Pandit P, Murkey SP, Agarwal A, Jaiswal A, Agrawal S. Understanding Fibroadenoma of the Breast: A Comprehensive Review of Pre-operative and Post-operative Clinicopathological Correlations. Cureus. 2023;15(12):e51329. doi: 10.7759/cureus.51329.
9. Goehring C, Morabia A. Epidemiology of benign breast disease, with special attention to histologic types. Epidemiol Rev. 1997;19(2):310-27. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a017960.
10. Chen HY, Chung JY, Lin SC. Risk analysis of breast cancer and breast fibrocystic change in female primary Sjögren's syndrome patients. Medicine (Baltimore). 2023;102(51):e36769. doi: 10.1097/MD.0000000000036769.
11. 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.
12. Cohen MA, Newell MS. Radial scars of the breast encountered at core biopsy: review of histologic, imaging, and management considerations. AJR Am J Roentgenol. 2017;209:1168-77.
13. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med. 1985;312(3):146-51. doi: 10.1056/NEJM198501173120303.
14. 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.
15. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. Evidence-based management of Mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. Breast. 2007;16(5):503-12. doi: 10.1016/j.breast.2007.03.003.
16. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2015;149(3):569-75. doi: 10.1007/s10549-014-3254-6.
17. Farshid G, Buckley E. Meta-analysis of upgrade rates in 3163 radial scars excised after needle core biopsy diagnosis. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(1):165-77. doi: 10.1007/s10549-018-5040-3.
18. Calhoun BC, Collins LC. Recommendations for excision following core needle biopsy of the breast: a contemporary evaluation of the literature. Histopathol. 2016;68(1):138-51. doi: 10.1111/his.12852.
19. Sharma AA, Kumar A, Pasi DK, Dhamija P, Garry GK, Saini A, et al. Mastalgia – The Burden Beneath. Eur J Breast Health. 2023;20(1):15-8. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2023.2023-3-10.
20. Mirzaee F, Fakari FR, Babakhanian M, Roozbeh N, Ghazanfarpour M. The Effectiveness of Herbal Medicines on Cyclic Mastalgia: A Systematic Review on Meta-analysis. Rev Bras Ginecol Obstet. 2022;44(10):972-85. doi: 10.1055/s-0042-1755456.
21. Kenda M, Glavač NK, Nagy M, Sollner DM, On Behalf Of The Oemonom. Herbal Products Used in Menopause and for Gynecological Disorders. Molecules. 2021;26(24):7421. doi: 10.3390/molecules26247421.
22. Niazi A, Rahimi VB, Hatami H, Shirazinia R, Esmailzadeh-Dizaji R, Askari N, et al. Effective Medicinal Plants in the Treatment of the Cyclic Mastalgia (Breast Pain): A Review. J Pharmacopuncture. 2019;22(3):131-9. doi: 10.3831/KPI.2019.22.017.
23. Howell A, Howell SJ. Tamoxifen evolution. Br J Cancer. 2023;128(3):421-5. doi: 10.1038/s41416-023-02158-5.
24. de Ligt KM, Aaronson NK, Liegl G, Nolte S; EORTC Quality of Life Group. Updated normative data for the EORTC QLQ-C30 in the general Dutch population by age and sex: a cross-sectional panel research study. Qual Life Res. 2023;32(9):2477-87. doi: 10.1007/s11136-023-03404-2.
25. Zhu L, Zeng X, Jiang S, Ruan S, Ma H, Li Y, et al. Prevalence of breast fibroadenoma in healthy physical examination population in Guangdong province of China: a cross-sectional study. BMJ Open. 2022;12(6):e057080. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057080.
26. Obeagu EI, Obeagu GU. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. Medicine (Baltimore). 2024;103(3):e36905. doi: 10.1097/MD.0000000000036905.
27. Peng Y, Xie F, Zhao Y, Wang S; Chinese Society of Breast Surgery. Clinical practice guideline for breast fibroadenoma: Chinese Society of Breast Surgery (CSBrS) practice guideline 2021. Chin Med J (Engl). 2021;134(9):1014-6. doi: 10.1097/CM9.0000000000001462.
28. Thapa S, Phulware RH, Kumar A, Kishore S. Cytomorphological Features of Complex Fibroadenoma Breast. J Cytol. 2023;40(4):220-2. doi: 10.4103/joc.joc_58_23.
29. Chen Z, Zhang Y, Li W, Gao C, Huang F, Cheng L, et al. Single cell profiling of female breast fibroadenoma reveals distinct epithelial cell compositions and therapeutic targets. Nat Commun. 2023;14(1):3469. doi: 10.1038/s41467-023-39059-3.
30. Nassar A, Visscher DW, Degnim AC, Frank RD, Vierkant RA, Frost M, et al. Complex fibroadenoma and breast cancer risk: a Mayo Clinic Benign Breast Disease Cohort Study. Breast Cancer Res Treat. 2015;153(2):397-405. doi: 10.1007/s10549-015-3535-8.
31. Pruthi S, Jones KN. Nonsurgical management of fibroadenoma and virginal breast hypertrophy. Semin Plast Surg. 2013;27(1):62-6. doi: 10.1055/s-0033-1343997.
32. Brahmachari S, Bhagat V, Patil P, Vasuniya V. Evaluating the Effect of Ormeloxifene on Multiple Fibroadenomas and Mastalgia. J Pharm Bioallied Sci. 2021;13(2):1386-9. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_222_21.
33. Dhande AN, Sinai Khandeparkar SG, Joshi AR, Kulkarni MM, Pandya N, Mohanapure N, et al. Stromal expression of CD10 in breast carcinoma and its correlation with clinicopathological parameters. South Asian J Cancer. 2019;8(1):18-21. doi: 10.4103/sajc.sajc_56_18.
34. Myers DJ, Walls AL. Atypical Breast Hyperplasia [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470258/.
35. Reyes-Hernández OD, Figueroa-González G, Quintas-Granados LI, Gutiérrez-Ruíz SC, Hernández-Parra H, Romero-Montero A, et al. 3,3'-Diindolylmethane and indole-3-carbinol: potential therapeutic molecules for cancer chemoprevention and treatment via regulating cellular signaling pathways. Cancer Cell Int. 2023;23(1):180. doi: 10.1186/s12935-023-03031-4.
36. Tucci P, Brown I, Bewick GS, Pertwee RG, Marini P. The Plant Derived 3-3'-Diindolylmethane (DIM) Behaves as CB2 Receptor Agonist in Prostate Cancer Cellular Models. Int J Mol Sci. 2023;24(4):3620. doi: 10.3390/ijms24043620.
37. Baruch Y, Golberg K, Sun Q, Yew-Hoong Gin K, Marks RS, Kushmaro A. 3,3'-Diindolylmethane (DIM): A Potential Therapeutic Agent against Cariogenic Streptococcus mutans Biofilm. Antibiotics (Basel). 2023;12(6):1017. doi: 10.3390/antibiotics12061017.
38. Höller M, Steindl H, Abramov-Sommariva D, Kleemann J, Loleit A, Abels C, Stute et al. Use of Vitex agnus-castus in patients with menstrual cycle disorders: a single-center retrospective longitudinal cohort study. Arch Gynecol Obstet. 2024;309(5):2089-98. doi: 10.1007/s00404-023-07363-4.
39. Puglia LT, Lowry J, Tamagno G. Vitex agnus castus effects on hyperprolactinaemia. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1269781. doi: 10.3389/fendo.2023.1269781.
40. Mokra D, Joskova M, Mokry J. Therapeutic Effects of Green Tea Polyphenol (-) -Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) in Relation to Molecular Pathways Controlling Inflammation, Oxidative Stress, and Apoptosis. Int J Mol Sci. 2022;24(1):340. doi: 10.3390/ijms24010340.
41. Talib WH, Awajan D, Alqudah A, Alsawwaf R, Althunibat R, Abu AlRoos M, et al. Targeting Cancer Hallmarks with Epigallocatechin Gallate (EGCG): Mechanistic Basis and Therapeutic Targets. Molecules. 2024;29(6):1373. doi: 10.3390/molecules29061373.
42. Baralić K, Živanović J, Marić Đ, Bozic D, Grahovac L, Antonijević Miljaković E, Ćurčić M, et al. Sulforaphane-A Compound with Potential Health Benefits for Disease Prevention and Treatment: Insights from Pharmacological and Toxicological Experimental Studies. Antioxidants (Basel). 2024;13(2):147. doi: 10.3390/antiox13020147.
43. Zhang F, Wan X, Zhan J, Shen M, Li R. Sulforaphane inhibits the growth of prostate cancer by regulating the microRNA-3919/DJ-1 axis. Front Oncol. 2024;14:1361152. doi: 10.3389/fonc.2024.1361152.

Стаття надійшла до редакції 14.05.2024. – Дата першого рішення 21.05.2024. – Стаття подана до друку 19.06.2024

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

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

mibe
Company of the Dermapharm Group

Згідно сертифікату відповідності № PR.823-19 на медичний виріб Lactofem зволожуючий крем та Lactofem супозиторії вагінальні з молочною кислотою. Дата останнього перегляду інструкції для застосування – квітень 2021.
Виробник: Антон Хюбнер ГмбХ & Ко.КГ, 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.

БАЛАНС, ЯКИЙ ЇЙ ПОТРІБЕН

ЗАРАДИ ЖИТТЯ, ПРО ЯКЕ ВОНА МРІЄ

НАСТАВ ЧАС
для лікування симптомної міоми матки, в якому збалансовані ефект і безпека

НАСТАВ ЧАС
для лікування міоми матки, яке значно зменшує менструальну кровотечу і біль

НАСТАВ ЧАС
для лікування, яке значно покращує якість життя і підтримує здоровий стан кісток

НАСТАВ ЧАС
для щоденного прийому 1 таблетки, що допоможе їй стати жінкою її мрії

НАСТАВ ЧАС ДЛЯ РІЄКО, ТОМУ ЩО.....

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рієко
Склад: *Діючі речовини:* релуголікс, естрадіол (у вигляді естрадіолу гемігідрату), норетистерону ацетат; 1 таблетка містить релуголіксу 40 мг, естрадіолу (у вигляді естрадіолу гемігідрату) 1 мг та норетистерону ацетату 0,5 мг. **Лікарська форма:** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою від світло-жовтого до жовтого кольору, з тисненням "415" на одному боці та з гладкою поверхнею на іншому. Фармакотерапевтична група: Гіпофізарні, гіпоталамічні гормони та їхні аналоги. Антигонадотропін- рилізинг гормони. Код АТХ H01C C54. **Показання.** Препарат Рієко показаний для лікування помірних та тяжких симптомів міоми матки у дорослих жінок репродуктивного віку. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини (речовин) або до будь-якої з допоміжних речовин, венозна тромбоемболія нині або в анамнезі (наприклад тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії), артеріальне тромбоемболічне серцево-судинне захворювання нині або в анамнезі (наприклад інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу, стенокардія), діагностований остеопороз, наявні злоякісні пухлини, залежні від впливу статевих гормонів або підозра на них.**Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями при застосуванні препарату були припливи (8,3%) та маткові кровотечі (4,7%). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** ВАТ «Гедеон Ріхтер». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльностіН-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19–21, Угорщина. Посилання на повний текст інструкції: https://compendium.com.ua/dec/571478/830000/
Р.п. МОЗ України: № UA/20261/01/01 затверджене Наказом МОЗ України від 14.11.2023. Інструкція затверджена Наказом МОЗ України №1957 від 14.11.2023.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів, лікарів і фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

GEDEON RICHTER

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

Рієко
релуголікс, естрадіол і норетистерону ацетат

ЯКІСТЬ ЇЇ ЖИТТЯ – ЦЕ НАШЕ ДОСЯГНЕННЯ