

Reproductive health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



Репродуктивне здоров'я жінки

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№5 (76) '2024

of Woman

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

ОСОБЛИВОСТІ ФІЗИЧНОГО
ТА СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ
ДІВЧАТ, ЗАЧАТИХ ЗА
ДОПОМОГОЮ ДОПОМІЖНИХ
РЕПРОДУКТИВНИХ
ТЕХНОЛОГІЙ

8

КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНА
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК
З БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ
ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ СТАТЕВИХ
ОРГАНІВ

32

ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ
ГЕМАТОЛОГІЧНИХ
ПОКАЗНИКІВ ПРИ
ПРЕЕКЛАМПСІЇ

60

БІОМАРКЕРИ ДИСФУНКЦІЇ
ПЛАЦЕНТИ.
КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД

90





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

САМЕ ЧАС ЗАХИСТИТИ ВІД ВПЛ

ГАРДАСИЛ – вакцина проти вірусу папіломи людини, типів 6, 11, 16, 18⁴



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

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

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

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

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

КОМУ ТА ЯК ЗАСТОСОВУВАТИ?⁴

ДІТЯМ ВІД 9 ДО 13 РОКІВ

- ЗА СХЕМОЮ ІЗ ДВОХ ДОЗ
- (0,5 МЛ: 0 ТА 6 МІСЯЦІВ)

ДІТЯМ ВІД 14 РОКІВ ТА ДОРΟΣЛИМ

- ЗА ТРЬОХДОЗОВОЮ СХЕМОЮ
- (0,5 МЛ: 0, 2 ТА 6 МІСЯЦІВ)

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

Література

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

Ключова інформація з безпеки

Показання. Вакцина Гардасил показана до застосування дітям та жінкам віком від 9 до 45 років і хлопцям та чоловікам віком від 9 до 26 років для попередження захворювань, які викликаються вірусом папіломи людини (ВПЛ) 6, 11, 16, 18 типів⁴. Протипоказано. 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 трьохдозовою 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 дітям та жінкам віком від 9 до 45 років для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів; раку 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 внутрішньоєпітеліальна неоплазія 2 та 3 ступеня та аденокарцинома шийки матки *in situ*; цервікальна внутрішньоєпітеліальна неоплазія 1 ступеня; внутрішньоєпітеліальна неоплазія вульви 2 та 3 ступеня; внутрішньоєпітеліальна неоплазія піхви 2 та 3 ступеня; внутрішньоєпітеліальна неоплазія вульви 1 ступеня та внутрішньоєпітеліальна неоплазія піхви 1 ступеня; внутрішньоєпітеліальна неоплазія анального каналу 1, 2 та 3 ступеня. Дітям та жінкам віком від 9 до 26 років для попередження цервікальної внутрішньоєпітеліальної неоплазії, що пов'язана з ВПЛ типів 31, 33, 52 та 58, або аденокарциноми шийки матки *in situ*. Хлопцям та чоловікам віком від 9 до 26 років для попередження захворювань та інфекцій, спричинених ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18; раку 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: внутрішньоєпітеліальна 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-HRV-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 drc.uae.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

5 (76)/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 31.07.2024.

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 ТЕЛЕФОНІ 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.
Реєстраційний номер у Реєстрі суб'єктів у сфері медіа
Національної ради України з питань телебачення та
радіомовлення - R 30-03229.

Фотовид і друк

«Наша друкарня» ФОП Симоненко О.І.
Київська обл., м. Бориспіль, вул. Київський шлях, 75, кв. 63.
Тел. +38(067) 172-86-37

- © Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика, 2024
- © ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка
О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук
України», 2024
- © Всеукраїнська громадська організація «Асоціація
перинатологів України», 2024
- © Громадська організація «Всеукраїнська асоціація безперервної
професійної освіти лікарів та фармацевтів», 2024
- © Professional-Event, 2024

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

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

АСОЦІАЦІЯ ПЕРИНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ

ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ
ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Всеукраїнський науково-практичний журнал

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Ю. П. Вдовиченко,
член-кор. НАМН України,
д. м. н., професор, перший
проректор НУОЗ України
імені П.Л. Шупика, президент
Асоціації перинатологів
України

ЗАСТ. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Н.Ю. Педаченко,
д. м. н., професор,
кафедра акушерства,
гінекології та перинатології
НУОЗ України
імені П.Л. Шупика

О.С. Щербінська

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

НАУКОВИЙ РЕДАКТОР

В.І. Пирогова

ДИРЕКТОР ПРОЄКТУ

О.С. Щербінська

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

5 (76)/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 31.07.2024.

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.

Registration number in the Register of media subjects of The National Council of Television and Radio Broadcasting of Ukraine – R 30-03229

Imagesetter and Printing

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

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

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

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

ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE

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

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Ukrainian scientific-practical journal

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY OF CHIEF EDITOR

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

O. S. Shcherbinska,
Dr. med. Sciences, professor,
Department of Obstetrics,
Gynecology and Fetal Medicine
of Shupyk National Healthcare
University of Ukraine, President
All-Ukrainian Association
of Continuing Professional Edu-
cation of Doctors
and Pharmacists

SCIENTIFIC EDITOR

V. I. Pyrohova

PROJECT DIRECTOR

O. S. Shcherbinska

EDITORIAL BOARD

Z. Ben-Rafael (Israel)
V. O. Beniuk
V. I. Boiko
R. G. Botchorishvili (France)
M. Brincat (Malta)
O. V. Bulavenko
I. B. Ventskivska
A. D. Vitiuk
N. A. Volodko
N. G. Goyda

V. M. Goncharenko
O. V. Gorbunova
I. I. Gorpynchenko
R. Homburg (UK)
Yu. O. Dubossarska
N. Ya. Zhyka
S. I. Zhuk
K. H. Khazhlylenko
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. Yarotskiy

ADVERTISING DIRECTOR

I. M. Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

O. O. Popilniuk

ADVERTISING

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

LITERARY EDITOR

N. O. Viktorova

CORRECTION

L. V. Sukhikh

DESIGN AND LAYOUT

A. O. Bondarenko

 **Quatrefolic®**

ІННОАКТИВНИЙ фолат
4-го покоління



ОМЕГА-3

ВЖЕ
З етапу
планування

Сумавіт матерна



Сумавіт. 30 капсул. Склад: глюкозамінова сіль (6S)-5-метилтетрагідрофолату (Кватрефолік/Quatrefolic®), йод, вітамін В₁, вітамін В₂, вітамін В₆, вітамін В₁₂, вітамін D₃, кальцій, ДГК, ЕПК. Не є лікарським засобом. Free Sale Certificate – Сумавіт матерна від 12.12.2019 р.
* Quatrefolic® – зареєстрована торгова марка Gnosis, www.quatrefolic.com.

Інформація надається для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

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 5 (76)/2024

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

- Characteristics of physical and sexual development of girls conceived by assisted reproductive technologies**
I. R. Mustafayeva, E. M. Aliyeva,
M. A. Garashova, A. N. Khudiyeva,
E. V. Bayramova 8

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- Дослідження змін секреції інсуліну залежно від антропометричних, анамнестичних та лабораторних показників із використанням однофакторної лінійної моделі**
A. A. Мельник, О. В. Фурман,
A. A. Руденко, К. М. Хитрук, С. В. Хитрук,
О. В. Сергійчук, О. С. Гайдай 13

- Enumeration of mast cells in the human umbilical cord: implications for coiling patterns**
A. I. Alsamawi, S. A. H. Al-Sharqi,
H. J. Mubarak 19

- Високий вміст фібриногену у вагітних – патологія чи гіпердіагностика?**
С. Ст. Леуш 25

- Клініко-статистична характеристика пацієнок з безпліддям на тлі хронічних запальних захворювань статевих органів**
Н. П. Бондаренко, О. Д. Нікітін,
С. В. Осадчук, М. О. Ясинецький,
В. С. Грицай, П. О. Самчук 32

- Клінічна оцінка ефективності комбінованої фітотерапії у післяопераційний період у хворих на рак тіла матки**
О. В. Бондар, А. І. Рибін, В. І. Замишляк... 45

АКУШЕРСТВО

- Дослідження структури та функцій плаценти: перспективи для розуміння проблем вагітності**
С. І. Жук, Д. Д. Андреїшина 53

- Прогностична цінність гематологічних показників при прееклампсії**
А. В. Пилипенко 60

- Сучасний підхід до лікування інфекцій сечових шляхів під час вагітності**
В. О. Бенюк, В. Ф. Олешко, Т. В. Ковалюк,
С. В. Бенюк, І. А. Усевич,
Н. Г. Корнієць, В. О. Половинка 66

- The current state of the problem, clinical-pathogenetic approaches to the diagnosis and management tactics of fetal growth restriction**
V. A. Puchkov, V. G. Siusiuka,
O. V. Deinichenko, M. Yu. Sergiyenko,
N. Yu. Boguslavskaya, O. V. Babinchuk 74

- Біомаркери дисфункції плаценти. Клінічний досвід**
В. Г. Марічерета, О. М. Надворна,
Н. М. Рожковська 84

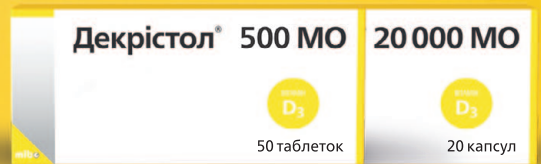
- Поширеність запального процесу у плацентах від передчасних пологів у різні гестаційні терміни**
В. О. Ткаліч, В. В. Біла,
О. С. Загородня 90

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

D₃ Декрістол®



№1
У 2022 РОЦІ



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

Certificate of Free Sale Декрістол® D3 – 1000 MO, 18 грудня 2017 р.; 2000 MO – 14 серпня 2017 р.; 4000 MO – 4 грудня 2017 р.; 5600 MO – 14 серпня 2017 р.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Круглі, білі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату (порошкова форма)) 12,5 мг, що відповідає 500 MO вітаміну D3. Показання. Профілактика рахіту та остеомаляції у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих (як виявленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до спеціальної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчувствливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали б змогу оцінити частоту, не проводились. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія відпуску. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.

*Згідно даних Sale out системи дослідження «Pharmcore» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринків лікарських засобів АТС5 рівня А11С С05 колекальциферол та дистичні добавки (джерела моновітамінів та вітаміноподібних речовин) за підсумками 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзнято від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.

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

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

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



TABLE OF CONTENTS 5 (76)/2024

TOPICAL ISSUES

- Characteristics of physical and sexual development of girls conceived by assisted reproductive technologies**
I. R. Mustafayeva, E. M. Aliyeva,
M. A. Garashova, A. N. Khudiyeva,
E. V. Bayramova 8

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

- Study changes in insulin secretion depending on anthropometric, anamnestic and laboratory parameters using a univariate linear model**
A. A. Melnyk, O. V. Furman, A. A. Rudenko,
K. M. Khytruk, S. V. Khytruk,
E. V. Sergiychuk, O. S. Haidai 13
- Enumeration of mast cells in the human umbilical cord: implications for coiling patterns**
A. I. Alsamawi, S. A. H. Al-Sharqi, H. J. Mubarak 19
- High fibrinogen content in pregnant women – pathology or overdiagnosis?**
S. S. Leush 25
- Clinical and statistical characteristics of patients with infertility on the background of chronic pelvic inflammatory diseases of the genital organs**
N. P. Bondarenko, O. D. Nikitin,
S.V. Osadchuk, M. O. Yasynetskyi,
V. S. Grytsai, P. O. Samchuk 32
- Clinical evaluation of the efficiency of combined phytotherapy in the postoperative period in patients with uterus cancer**
O. V. Bondar, A. I. Ribin, V. I. Zamyshliak 45

OBSTETRICS

- Research on the structure and functions of the placenta: perspectives for understanding pregnancy issues**
S. I. Zhuk, D. D. Andreishina 53
- Prognostic value of hematological indicators in preeclampsia**
A.V. Pylypenko 60
- Modern approach to the treatment of urinary tract infections during pregnancy**
V. O. Beniuk, V. F. Oleshko,
T. V. Kovaliuk, S. V. Beniuk,
I. A. Usevych, N. G. Korniiets,
V. O. Polovynka 66
- The current state of the problem, clinical-pathogenetic approaches to the diagnosis and management tactics of fetal growth restriction**
V. A. Puchkov, V. G. Siusiuka,
O. V. Deinichenko, M. Yu. Sergiyenko,
N. Yu. Boguslavska, O. V. Babinchuk 74
- Biomarkers of placental dysfunction. Clinical experience**
V. G. Marichereda, O. M. Nadvorna,
N. M. Rozhkovska 84
- The prevalence of inflammatory process in placentas from premature births in different gestational periods**
V. O. Tkalich, V. V. Bila,
O. S. Zahorodnya 90

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 у науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
3. Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
4. У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

Додатки до основного тексту

До статті повинні бути додані всі використовувані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури.

Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії, слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якісному рівні.

- Ілюстрації мають відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести у підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на окремому аркуші у кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Оригінальні ілюстрації слід передавати в окремому конверті із зазначенням назви статті та ПІБ автора.
- У статті слід зазначити місце, де, на думку автора, бажано було б помістити ілюстрацію.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

Таблиці повинні мати заголовок і порядковий номер. На всі таблиці повинні бути посилання в основному тексті. Їх слід пронумерувати послідовно у тому порядку, в якому вони зустрічаються в основному тексті.

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.
- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні переконатися, що дані у таблицях відповідають

тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.

- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розраховувати.
- Назви стовпців і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

Резюме

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті (малими літерами, починаючи з великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організації (повні, без аббревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки і таблиці у резюме недопустимі.

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріали та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

Список літератури

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. **Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.**
- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Ванкуверський) **англійською мовою.**
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У список літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації, на текст з онлайн-ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи», автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

Рекомендовано навести не менше: 25 літературних джерел в дослідницьких роботах, 40–50 – в теоретичних роботах/оглядах літератури. Автори несуть відповідальність за точність посилань.

Відомості про авторів

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською та англійською мовами:

- Прізвища, імена, по-батькові (повністю).
- Науковий ступінь, вчене звання, посада в установі/установах (якщо автор працює у декількох організаціях, зазначаються дані за всіма організаціями).
- Робоча адреса з поштовим індексом, службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>).

Скорочення не допускаються.

На останній сторінці статті повинні бути підписи авторів та зазначено внесок кожного автора у підготовку рукопису.

Стаття, схвалена редакційною колегією, може бути опублікована у термін до трьох місяців, включаючи період рецензування.

Контакти:

Електронна адреса alexandra@professional-event.com

Адреса для листування: 03039, м. Київ, а/с № 4, Видавничий Дім «Професіонал-Івент». <http://repro-health.com.ua/>

Тел.: (044) 257-27-27

Characteristics of physical and sexual development of girls conceived by assisted reproductive technologies

I. R. Mustafayeva¹, E. M. Aliyeva², M. A. Garashova², A. N. Khudiyeva², E. V. Bayramova²

¹ Nakhchivan State University, Nakhchivan, Azerbaijan

² Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

The objective: to study the characteristics of the physical and sexual development of girls conceived with the help of assisted reproductive technologies (ART).

Materials and methods. An examination of 16 teenage girls who were born with the help of ART was carried out. The average age of the girls was 12.0 ± 0.45 (10–13) years. All girls underwent a clinical, functional, hormonal examinations, secondary sexual characteristics were evaluated according to the J. Tanner scale.

Blood levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), thyroid-stimulating hormone (TSH), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), as well as estradiol (E2), testosterone, levels of thyroid hormones triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) were determined by the radioimmunoassay method on the microspectrophotometer "Stat fax" 303 PLUS USA in the first phase of the menstrual cycle.

To study the functional activity of the liver, fasting glucose level and oral glucose tolerance test, insulin, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels were determined. In order to compare the concentration of hormones, 25 teenage girls of the appropriate age who were born from a spontaneous pregnancy and have a physiological course of the puberty period were additionally examined.

Results. According to the ultrasound examination, the length of the right and left ovaries, as well as all echographic indicators, are significantly increased in girls who were born with the help of ART.

A study of hormone levels in teenage girls conceived with ART revealed statistically higher levels of LH (5.05 ± 1.17 mIU/ml), DHEA-S (91.9 ± 16.93 µg/dL), E2 (78.13 ± 17.98 pg/ml), which indicates hyperandrogenism and hyperestrogenism of adrenal origin. At the same time, the fasting glucose level and its level after the oral glucose tolerance test were statistically lower than similar indicators in girls born from a spontaneous pregnancy and with the physiological course of puberty, but the fasting insulin level was higher ($p < 0.05$).

Conclusions. In girls who were born with the help of assisted reproductive technologies (ART), premature development of secondary sexual characteristics (late precocious puberty) and pronounced hair growth have been identified.

Carbohydrate metabolism, enzymatic activity of the liver and functional activity of the kidneys in girls who were born with the help of ART do not differ from similar indicators of girls who were born from spontaneous pregnancy and with the physiological course of puberty.

Keywords: assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, puberty, hirsutism, delayed puberty, precocious puberty.

Особливості фізичного та статевого розвитку дівчат, зачатих за допомогою допоміжних репродуктивних технологій

I. P. Мустафаєва, E. M. Алієва, M. A. Гарашова, A. N. Худієва, E. V. Байрамова

Мета дослідження: вивчення особливостей фізичного та статевого розвитку дівчат, зачатих за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Матеріали та методи. Проведено обстеження 16 дівчат-підлітків, які народились за допомогою ДРТ. Середній вік дівчат становив $12,0 \pm 0,45$ (10–13) року. Усім дівчатам проведено клінічне, функціональне, гормональне обстеження, оцінювали вторинні статеві ознаки за шкалою J. Tanner.

Рівні у крові фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), тиреотропного гормону (ТТГ), дегідроепіандростерон сульфату (ДГЕА-С), а також естрадіолу (Е2), тестостерону, рівні гормонів щитоподібної залози трийодтироніну (Т3) і тироксину (Т4) визначали радіоімунним методом на мікроспектрофотометрі «Stat fax» 303 PLUS USA у першій фазі менструального циклу.

Для вивчення функціональної активності печінки визначали рівень глюкози натще та за пероральним глюкозотолерантним тестом, рівні інсуліну, аланін-амінотрансферази та аспартатамінотрансферази. З метою порівняння концентрації гормонів додатково обстежено 25 дівчат-підлітків відповідного віку, які народились від спонтанної вагітності та мають фізіологічний перебіг пубертатного періоду.

Результати. За даними ультразвукового дослідження, довжина правого і лівого яєчників, а також всі ехографічні показники значно збільшені у дівчат, які народились за допомогою ДРТ.

Дослідження рівнів гормонів у дівчат-підлітків, зачатих за допомогою ДРТ, виявило статистично більші рівні ЛГ ($5,05 \pm 1,17$ мМО/мл), ДГЕА-С ($91,9 \pm 16,93$ мкг/дл), Е2 ($78,13 \pm 17,98$ пг/мл), що свідчить про гіперандрогенію та гіперестрогенію надниркового походження. При цьому рівень глюкози натще та її рівень після перорального тесту

толерантності до глюкози був статистично нижчий за аналогічні показники у дівчаток, народжених від спонтанної вагітності та з фізіологічним перебігом пубертатного періоду, однак рівень інсуліну натще був вищий ($p < 0,05$).

Висновки. У дівчаток, народжених за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), визначено передчасний розвиток вторинних статевих ознак (пізніе передчасне статеве дозрівання) та виражене оволошення.

Вуглеводний обмін, ферментативна активність печінки та функціональна активність нирок у дівчаток, народжених за допомогою ДРТ, не відрізняються від аналогічних показників дівчаток, народжених від спонтанної вагітності та з фізіологічним перебігом статевого дозрівання.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, екстракорпоральне запліднення, статеве дозрівання, гірсутизм, затримка статевого дозрівання, передчасне статеве дозрівання.

With the increase in the frequency of infertility in recent decades the application of related assisted reproductive technology (ART) methods is increasing year by year. According to data, the incidence of infertility ranges between 10–20% [1–4].

It has been determined that there is a significant increase in the number of children conceived by assisted reproductive technologies as a method of choice in the management of infertility. Over the past 40 years, more than 10 million children have been born using ART. ART use is growing rapidly, with the total number of ART cycles exceeding three million per year, resulting in nearly 500,000 births each year. According to the statistics, 5% of children born in Denmark, 1.7% of children in the United States, one out of every 25 children in Australia, are born by assisted reproductive technology [1, 3].

The health of children born by ART is of interest for researchers. It should be noted, that 23% of parents hide from their children that they were conceived by in vitro fertilization (IVF). It should be noted that the physical development of children born in the initial use of ART is related to premature births and multiple pregnancies [5–8].

Among 5–6-year-old children born by ART, there was difference in the height of girls and boys, in girls it was higher. In the following years, the height of girls is not different from that of boys. According to other information, children born by IVF have a high probability of premature activation of the adrenal glands. An increase in bone age is noted in these girls along with an increase in the amount of luteinizing hormone and dehydroepiandrosterone (DHEA-S) in the blood serum [9–13].

But there are still restricted and contradictory publications about the characteristics of the course of puberty in girls born through ART [14–16]. There is no scientific data about the characteristics of physical and sexual development and the onset of the menstrual cycle in this category of girls. Taking into account the relevance of the problem, the purpose of the present study was determined.

The objective: to study the characteristics and course of puberty in girls conceived by assisted reproductive technologies.

MATERIALS AND METHODS

According to the purpose of the study, 16 adolescent girls conceived by assisted reproductive technology were examined. The average age of the girls was 12.0 ± 0.45 years. The indications for use of ART were infertility of various genesis. The obtained results were compared with the levels of hormones in girls at the same age with physiological course of puberty who born from spontaneous pregnancy and ($n=25$).

The examination of the girls was carried out with the presence of the mother. All data about course of pregnancy, condi-

tion of newborn, physical development and psycho-emotional state of the girls and their achievements in education were studied. Clinical, functional, hormonal, biochemical studies were conducted in all examined girls. According to the scale of J. Tanner, secondary sexual characteristics were evaluated.

Following investigation included, the study of the function of the hypothalamus-pituitary-adrenal-ovarian system, as well as the function of the thyroid gland, blood levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), thyrotropin hormone (TTH), dehydroepiandrosterone (DHEA-S) as well as estradiol (E_2), testosterone (T), the level of thyroid (T_3) and thyroxine (T_4) were determined. The level of hormones was determined by the radioimmune method with a micro spectrophotometer «Stat fax 303 PLUS», USA, and using special strip system Dri-Dye, USA, and filter 340 nm during the first phase of the menstrual cycle.

All of the examined underwent an ultrasound examination (USE) with a transabdominal transducer: the length, width, anterior-posterior diameter of the uterus, the angle between the body and the cervix of the uterus, the size and location of the ovaries were studied.

At the same time, fasting glucose and oral glucose tolerance test, level of insulin in blood serum, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were determined in order to study the functional activity of the liver. Glucose was determined by the photometric method on an architect c 8000 device («Abbot», USA). Determination of insulin was conducted by the hemoluminescence method on an architect 1000 Abbot (USA) device.

All the obtained data were statistically analyzed. For each group, the average numerical value (M), the mean square deviation (σ^2) of the average numerical value and its standard error (Se), as well as the minimum (min) and maximum (max) values of the series were determined. The average and standard deviation (means) of all data were calculated. The differences were considered statistically significant at $P < 0.05$. Statistical processing was carried out using the «Statgraph» program.

RESULTS AND DISCUSSION

For the assessment of the severity of hirsutism in all of the examined included in the study, the Ferriman-Galway scale was used. It was determined that the hirsut number in these girls was 20.0 ± 2.31 (13–29). In the comparative group, this indicator was 10.35 ± 0.34 (8–13) points. The study of the development of secondary sexual characteristics revealed that the development of breast according to the J. Tanner scale was 2.4 ± 0.11 (1–3), axillary hair (Ax) was 2.67 ± 0.22 (2–3), pubic hair (P) was 3.33 ± 0.13 (2–4) points.

These indicators were noticeably higher than the similar indicators of the physiological course of sexual devel-

Table 1

Indicators of hormones in girls conceived by assisted reproductive technologies during puberty (M±Se)

Hormones	Girls conceived by ART (n=16)	Girls born from spontaneous pregnancy and with physiological course of puberty (n=25)	P -value
FSH, mIU/ml	4.15±0.63 (3.09–5.88)	5.89±0.01 (1–8.1)	>0.05
LH, mIU/ml	5.05±1.17 (2.28–9.78)	1.54±0.25 (0.9–2.1)	<0.05
TTH, uIU/ml	1.89±0.36 (1.01–3.03)	2.8±0.35 (2.1–3.2)	>0.05
Prl, uIU/ml	265.62±53.73 (130.5–464.4)	-	-
T, ng/ml	<0.025	-	-
DHEA-S, ug/dl	91.9±16.93 (25.39–186.9)	6.0±2.31 (0.4–11.1)	<0.05
P, ng/ml	<0.050	-	-
E ₂ , pg/ml	78.13±17.98 (12.89–189.3)	29.16±1.59 (16.3–60.8)	<0.05
T ₃ , pmol/l	5.26±0.26 (4.31–6.02)	1.73±0.28 (1.1–2.3)	<0.05
T ₄ free, pmol/l	14.8±0.93 (11.87–18.8)	48.5±6.1 (40.6–60.3)	<0.05

opment. The results of study of hypothalamus-pituitary-adrenal-ovarian system and thyroid hormones in girls born by ART are presented in table 1.

As shown in the table 1, levels of LH, DHEA-S, and E₂ are markedly higher in girls conceived by ART in comparison with girls of the same age, born from spontaneous pregnancy and with physiological course of puberty. At the same time, T₃ is statistically significantly higher and T₄ is lower in the examined girls. Levels of Testosterone and Progesterone were slightly elevated and have no statistically significance.

Ultrasound examination of the reproductive organs of the examined girls was carried out with a transabdominal probe. The obtained results are presented in Table 2.

As shown, the length of the right ovary increases to a statistically significant degree during puberty in girls born from pregnancy by ART, in the left ovary all the echographic parameters were significantly higher. Biochemical blood indicators of the girls included to the study are presented in a Table 3.

As can be seen from Table 3, the biochemical indicators determined in girls at puberty conceived by ART, correspond to physiological values. At the same time, the level of fasting glucose and its level after oral glucose tolerance test, were statistically lower than the similar indicators in girls born from spontaneous pregnancy and with physiological course of puberty, however level of fasting insulin was higher (p<0.05). It was determined that the indicators of ALT and AST, which reflect the enzymatic activity of the liver, correspond to the physiological values, as well as the levels of creatinine and residual nitrogen.

Currently, data on long-term health risks in children born after ART are still limited, but suggest an increased risk of changes in blood pressure and cardiovascular function. Several large national registries have been established to study the short- and long-term effects of ART treatment in children and their mothers [17–23].

Taking into account children born after ART from the mid-1980s to the present day, such data allow long-term follow-up of children and their mothers to study the risk

Table 2

Echographic indicators of genital organs in girls conceived by Assisted reproductive technologies during puberty

Echographic indicators	Girls born from spontaneous pregnancy and with physiological course of puberty (n=25)	Girls conceived by Assisted reproductive technologies (n=16)	P-value
Uterus, mm:			
– length of the uterine corpus	42.24±1.11(31–50)	40.0±1.86 (35–45)	>0.05
– width	29.12±1.82 (18–45)	26.83±1.61 (20–37)	>0.05
– antero-posterior diameter	29.18±1.66 (15–40)	28.5±1.5 (26–31)	>0.05
Right ovary, mm:			
– length	24.24±0.98 (18–27)	29.5±1.16 (23–37)	<0.05
– width	19.71±0.90 (13–28)	20.0±1.1 (16–30)	>0.05
– thickness	17.35±0.79 (12–24)	18.7±0.51 (14–26)	>0.05
Left ovary, mm:			
– length	24.47±1.33 (15–36)	30.0±1.1 (25–38)	<0.05
– width	12.06±0.04 (10–21)	20.0±0.93 (15–26)	<0.05
– thickness	16.82±0.06 (10–23)	18.34±0.61 (12–23)	<0.05

Biochemical indicators of blood serum in girls conceived by Assisted reproductive technologies during puberty

Indicators	Groups		P-value
	Girls conceived by Assisted reproductive technologies (n=16)	Girls born from spontaneous pregnancy and with physiological course of puberty (n=25)	
Fasting glucose, mg/dl	78.3±0.12 (70–100)	82.26±0.016 (70–100)	<0.05
Fasting insulin, uIU/ml	17.06±1.34 (2,93–41,94)	9.3±0.06 (7.22–16.5)	<0.05
Glucose after OGTT, mg/dl	100.0±1.26 (88–120)	110.51±1.25 (86–130)	<0.05
Insulin after OGTT, uIU/ml	14.56±2,21 (10,12–25,2)	20.11±0.35 (16–42)	<0.05
ALT, U/L	9.25±1,32 (5,72–14,03)	-	-
AST, U/L	14.97±0,94 (13,23–18,86)	-	-
Residual nitrogen, mg/dl	6.2±1,9 (3,92–7,45)	-	-
Creatinine, umol/l	48.78±2,34 (48,19–49,37)	-	-

Note. OGTT – oral glucose tolerance test.

of, for example, cardiovascular diseases, mental disorders and malignancies, as well as for children and young people also suffer from pubertal disorders, reproductive health problems and other rarer diseases.

Our study demonstrated that the levels of LH, DHEA-S, E2 in vast majority of the examined are statistically significantly higher, which indicates hyperandrogenism and hyperestrogenia of adrenal origin. These results differed from other works.

So, Klemetti R, et al studied 122,321 singleton children conceived after ART, and more than 6 million singleton children from the background population, a total of 37,869 children were identified with diagnoses related to disorders of puberty, of which 603 were born after ART. Children conceived after ART had a higher risk of early puberty and late puberty: girls had higher diagnoses associated with early puberty (aHR 1.46; 95% CI: 1.29–1.66) and boys had higher diagnoses associated with late puberty (aHR 1.55; 95% CI: 1.24–1.95) [24].

F. Belva, et al. studying anti-Mullerian hormone (AMH), FSH, LH and DHEAS in women born with ICSI and their spontaneously conceived peers, revealed that in these patients, the levels of circulating reproductive hormones, including AMH, FSH, LH and DHEAS, were similar to those of peers born after spontaneous conception [25].

Epigenetic changes have been proposed as underlying mechanisms for the observed adverse health effects in ART-conceived offspring [26, 27].

ART manipulations occurring very early in development, which is characterized by extensive epigenetic reprogramming, can indirectly alter the normal development and long-term health consequences of these offspring [28, 29].

However, to date there is no consensus on whether the potential differences observed in ART offspring are due to the laboratory methods used in ART or perhaps to the intrinsic characteristics of the infertile couple [30].

CONCLUSION

In girls conceived by assisted reproductive technologies there are increased hair growth during puberty (hirsutism), premature development of secondary sexual characteristics (delayed precocious puberty), inappropriately to the age more than normal developed breast. According to the ultrasound examination, the length of the right ovary, the length of the left ovary, and all echographic indicators are significantly increased. The average levels of LH (5.05±1.17 mIU/ml), DHEA-S (91.9±16.93 ug/dl), E₂ (78.13± 17.98 pg/ml) are statistically significantly higher in girls born by assisted reproductive technology, which indicates hyperandrogenism and hyperestrogenia of adrenal origin.

Carbohydrate metabolism, enzymatic activity of the liver and functional activity of the kidneys in girls conceived by use of assisted reproductive technology do not differ from those born from spontaneous pregnancy and with physiological course of puberty.

Information about the authors

Mustafayeva Ilhama Rafiq – Associated Professor, Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Medicine, Nakhchivan State University, University Campus, Nakhchivan, Azerbaijan; tel.: +994 36 544 08 61. *E-mail: info@ndu.edu.az*
ORCID: 0000-0002-6854-6363

Aliyeva Elmira Mikail – Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology I, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan; tel.: +994 12 597 38 98. *E-mail: mic_amu@mail.ru*
ORCID: 0000-0002-5459-1411

Garashova Mina Arif – Associated Professor, Department of Obstetrics and Gynecology I, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan; tel.: +994 12 597 38 98. *E-mail: mqarasova@amu.edu.az*
ORCID: 0000-0003-4805-7228

Khudiyeva Aytan Nizami – PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology I, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan; tel.: +994 12 597 38 98. *E-mail: mic_amu@mail.ru;*

Bayramova Elnara Vagif – PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology I, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan; tel.: +994 12 597 38 98. *E-mail: mic_amu@mail.ru*
ORCID: 0000-0001-7960-7865

Відомості про авторів

Мустафасва Льхама Рафік – доц., кафедра фундаментальних медичних наук, медичний факультет, Нахчіванський державний університет, університетський кампус, м. Нахчіван, Азербайджан; тел.: +994 36 544 08 61. *E-mail: info@ndu.edu.az*
ORCID: 0000-0002-6854-6363

Алієва Ельміра Мікаїл – проф., завідувачка, кафедра акушерства та гінекології І, Азербайджанський медичний університет, м. Баку, Азербайджан; тел.: +994 12 597 38 98. *E-mail: mic_amu@mail.ru*
ORCID: 0000-0002-5459-1411

Гарашова Міна Аріф – доцент кафедри акушерства та гінекології І, Азербайджанський медичний університет, м. Баку, Азербайджан; тел.: +994 12 597 38 98. *E-mail: mgarasova@amu.edu.az*
ORCID: 0000-0003-4805-7228

Худієва Айтген Нізамі – асистентка, канд. мед. наук, кафедра акушерства та гінекології І, Азербайджанський медичний університет, м. Баку, Азербайджан; тел.: +994 12 597 38 98. *E-mail: mic_amu@mail.ru*

Байрамова Ельнара Вагіф – асистентка, канд. мед. наук, кафедра акушерства та гінекології І, Азербайджанський медичний університет, м. Баку, Азербайджан; тел.: +994 12 597 38 98. *E-mail: mic_amu@mail.ru*
ORCID: 0000-0001-7960-7865

REFERENCES

- European Society of Human Reproduction and Embryology. ART fact sheet 2022 [Internet]. 2022. Available from: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Press-room/ESHRE_ARTFactSheet_2022.pdf?la=en&hash=223AA F16CEC0EC6510EB371B52BE-10384892AF49.
- European IVF-monitoring Consortium (EIM)† for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE); Wyns C, Bergh C, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, et al. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE. Hum Reprod Open. 2020;2020(3):hoaa032. doi: 10.1093/hropen/hoaa032.
- Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, Jewett A, Boulet SL, Warner L, et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance – United States, 2017. MMWR Surveill Summ. 2020;69(9):1-20. doi: 10.15585/mmwr.ss6909a1.
- Perkhulyn OM, Pakhareno LV, Sukhin VS, Saltovskiy OV, Kovalchuk VM, Hranovska HI, Kravchenko OV. Evaluation of hormonal function in women with cervical insufficiency and infertility in the history. Wiad Lek. 2021;74(10):2412-6.
- Carlsen EØ, Wilcox AJ, Magnus MC, Hanevik HI, Håberg SE. Reproductive outcomes in women and men conceived by assisted reproductive technologies in Norway: prospective registry based study. BMJ Med. 2023;2(1):e000318. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000318.
- Qin JB, Sheng XQ, Wu D, Gao SY, You YP, Yang TB, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2017;295(2):285-301. doi: 10.1007/s0 0404-016-4250-3.
- Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. Am J Obstet Gynecol. 2017;217(3):270-81. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.012.
- Raatikainen K, Kuivasaari-Pirinen P, Hippeläinen M, Heinonen S. Comparison of the pregnancy outcomes of sub-fertile women after infertility treatment and in naturally conceived pregnancies. Hum Reprod. 2012;27(4):1162-9. doi: 10.1093/humrep/des015.
- Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment: Part I-General health outcomes. Hum Reprod Update. 2013;19(3):232-43. doi: 10.1093/humupd/dms062.
- Chen M, Heilbronn LK. The health outcomes of human offspring conceived by assisted reproductive technologies (ART). J Dev Orig Health Dis. 2017;8(4):388-402. doi: 10.1017/S2040174417000228.
- Lu YH, Wang N, Jin F. Long-term follow-up of children conceived through assisted reproductive technology. J Zhejiang Univ Sci B. 2013;14(5):359-71. doi: 10.1631/jzus.B1200348.
- Henningsen AA, Bergh C, Skjaerven R, Titiinen A, Wennerholm UB, Romundstad LB, et al. Trends over time in congenital malformations in live-born children conceived after assisted reproductive technology. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018;97(7):816-23. doi: 10.1111/aogs.13347.
- Doulgeraki T, Iliodromiti S. Reproductive outcomes in women and men conceived by assisted reproductive technologies. BMJ Med. 2023;2(1):e000547. doi: 10.1136/bmjmed-2023-000547.
- Golyanovsky O, Zukin V, Shemyakina N, Rubinstein A. Features of the course of pregnancy, childbirth and postpartum period against the background of the use of assisted reproductive technologies. Reprod Health Women. 2021;(9-10):79-87. doi: 10.30841/2708-8731-9-10.2021.252598.
- Rubinstein A. Tactics of pregnancy, childbirth and postpartum management in patients of late reproductive age with pregnancy that occurred with the help of assisted reproductive technologies. Reprod Health Women. 2022;(4):16-22. doi: 10.30841/2708-8731.4.2022.262761.
- Safarova A. The role of clinical and immunological factors in the results of in vitro fertilization in women. Reprod Health Women. 2023;(7):69-73. doi: 10.30841/2708-8731.7.2023.292603.
- Mustafayeva IR, Aliyeva EM. Features of the formation of reproductive function during puberty. Textbook, Baku; 2022. 163 p.
- Purkayastha M, Roberts SA, Gardiner J, Brison DR, Nelson SM, Lawlor D, et al. Cohort profile: a national, population-based cohort of children born after assisted conception in the UK (1992-2009): methodology and birthweight analysis. BMJ Open. 2021;11(7):e050931. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050931.
- Stern JE, Liu CL, Hwang SS, Dukhovny D, Diop H, Cabral H. Contributions to prematurity of maternal health conditions, subfertility, and assisted reproductive technology. Fertil Steril. 2020;114(4):828-36. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.03.036.
- Spector LG, Brown MB, Wantman E, Letterie GS, Toner JP, Doody K, et al. Association of In Vitro Fertilization With Childhood Cancer in the United States. JAMA Pediatr. 2019;173(6):e190392. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0392.
- Fauque P, De Mouzon J, Devaux A, Epelboin S, Gervoise-Boyer MJ, et al. Do in vitro fertilization, intrauterine insemination or female infertility impact the risk of congenital anomalies in singletons? A longitudinal national French study, Human Reproduction. 2021;36(3):808-16. doi: 10.1093/humrep/deaa323.
- Lemardeley G, Pirrello O, Dieterlé S, Zebina A, Astrugue C, Jonveaux P, et al. Overview of hospitalizations in women undergoing oocyte retrieval for ART in the French national health data system. Hum Reprod. 2021;36(10):2769-81. doi: 10.1093/humrep/deab147.
- Spaan M, van den Belt-Dusebout AW, van den Heuvel-Eibrink MM, Hauptmann M, Lambalk CB, Burger CW, et al. Risk of cancer in children and young adults conceived by assisted reproductive technology. Hum Reprod. 2019;34(4):740-50. doi: 10.1093/humrep/dey394.
- Klemetti R, Perry B, Henningsen AKA, Spangmose AL, Pinborg A, Opdahl S, et al. Puberty disorders among ART-conceived singletons: a Nordic register study from the CoNARTaS group. Hum Reprod. 2022;37(10):2402-11. doi: 10.1093/humrep/deac192.
- Belva F, Roelants M, Vloeberghs V, Schiettecatte J, Evenepoel J, Bonduelle M, et al. Serum reproductive hormone levels and ultrasound findings in female offspring after intracytoplasmic sperm injection: first results. Fertil Steril. 2017;107:934-9.
- Huntriss J, Balen AH, Sinclair KD, Brison DR, Picton HM; Royal College of Obstetricians Gynaecologists. Epigenetics and Reproductive Medicine: Scientific Impact Paper No. 57. BJOG. 2018;125(13):43-54. doi: 10.1111/1471-0528.15240.
- Jiang Z, Wang Y, Lin J, Xu J, Ding G, Huang H. Genetic and epigenetic risks of assisted reproduction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;44:90-104. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.07.004.
- Cantone I, Fisher AG. Epigenetic programming and reprogramming during development. Nat Struct Mol Biol. 2013;20(3):282-9. doi: 10.1038/nsmb.2489.
- El Hajj N, Haaf T. Epigenetic disturbances in vitro cultured gametes and embryos: implications for human assisted reproduction. Fertil Steril. 2013;99(3):632-41. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.044.
- Beritsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, Laiuori H, Loft A, Oldeireid NB, et al. The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'. Hum Reprod Update. 2019;25(2):137-58. doi: 10.1093/humupd/dmz001.

Стаття надійшла до редакції 24.05.2024. – Дата першого рішення 31.05.2024. – Стаття подана до друку 04.07.2024

Дослідження змін секреції інсуліну залежно від антропометричних, анамнестичних та лабораторних показників із використанням однофакторної лінійної моделі

А. А. Мельник¹, О. В. Фурман¹, А. А. Руденко¹, К. М. Хитрук¹, С. В. Хитрук¹, О. В. Сергійчук¹, О. С. Гайдай²

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

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Інсулін – пептидний гормон, що утворюється β-клітинами підшлункової залози. Дію інсуліну важко недооцінити, він справляє значний вплив на органи та системи. Інсулін є вуглеводним “диригентом”, розлади процесу регуляції якого призводять до метаболічних порушень та незворотних змін в організмі людини.

Інсулінорезистентність (ІР) – стан зниження відповіді тканин на дію інсуліну, що призводить до низки збоїв, у тому числі і репродуктивної функції жінки. Тривала ІР зумовлює розвиток гіперандрогенії, як наслідок – виникають ановуляторні цикли, гірсутизм, проблеми зі шкірою, вагінальний дисбіоз, зростання відсотку станів тривожності та депресії.

Мета дослідження: визначення впливу антропометричних, анамнестичних та лабораторних показників на секрецію інсуліну до та після навантаження 75 г глюкози.

Матеріали та методи. До дослідження увійшли 82 жінки раннього репродуктивного віку. До основної групи включено 52 жінки, до групи контролю – 30 жінок. Пацієнтками була підписана інформована добровільна згода, а також їм було роз’яснено основні аспекти дослідження. У ході дослідження нами була розроблена анкета та здійснено анкетування.

Проводили вимірювання антропометричних показників (зріст, маса тіла, окружність талії), підраховано ІМТ. Фіксували лабораторні показники: лютенізуєючий гормон (ЛГ), фолікулостимулювальний гормон (ФСГ), секс-зв’язувальний глобулін (СЗГ), тиреотропний гормон (ТТГ), пролактин, дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕА-с), загальний тестостерон, індекс вільного тестостерону, індекс НОМА-ІР, глюкозотолерантний тест (ГТТ) + визначення рівня інсуліну, індекс Матсуда.

Результати. Проведений кореляційний аналіз засвідчив зв’язки між рівнем інсуліну натще та такими показниками: ОТ – $r = 0,321900051$, ІМТ – $r = 0,333470666$, встановленням менструального циклу – $r = -0,283517408$, тривалістю кровотечі під час менструації, рівнем ТТГ – $r = 0,249578215$, ДГЕА-с – $r = -0,209053013$, рівнем загального тестостерону – $r = 0,278921593$.

Між рівнем інсуліну після навантаження 75 г глюкози спостерігався зв’язок з такими показниками: масою тіла при народженні респонденток – $r = -0,238495649$, гестаційним терміном народження – $r = -0,243025226$, рівнем ФСГ – $r = 0,291379519$.

Висновки. Невеликий позитивний (прямий) зв’язок відзначали між рівнем інсуліну натще та такими показниками: ОТ, ІМТ, рівнем ТТГ та рівнем загального тестостерону. Збільшення даних показників асоціюється зі збільшенням рівня інсуліну натще. Незначну зворотну лінійну залежність фіксували між рівнем інсуліну натще і тривалістю становлення менструальної функції, тривалістю кровотечі під час менструації та рівнем ДГЕА-с.

Незначна зворотна залежність спостерігається між рівнем інсуліну після навантаження та масою тіла при народженні, терміном народження. Більш низька маса тіла при народженні та ранній гестаційний вік асоціюються зі зростанням рівня інсуліну після навантаження.

Спостерігається прямий зв’язок між рівнем інсуліну після навантаження та рівнем ФСГ. Підвищення рівня ФСГ призведе до зростання рівня інсуліну після навантаження.

Ключові слова: інсулінорезистентність, вуглеводний обмін, метаболічний синдром, надмірна маса тіла, синдром полікістозних яєчників, овуляція, безпліддя, мікробіом тіла.

Study changes in insulin secretion depending on anthropometric, anamnestic and laboratory parameters using a univariate linear model

A. A. Melnyk, O. V. Furman, A. A. Rudenko, K. M. Khytruk, S. V. Khytruk, E. V. Sergiychuk, O. S. Haidai

Insulin is a peptide hormone which is produced by β-cells of the pancreas. It is difficult to underestimate the effect of insulin, it has a significant impact on organs and systems. Insulin is a carbohydrate “conductor”, disorders of the regulation process of which lead to metabolic disorders and irreversible changes in the human body.

Insulin resistance (IR) is a state of reduced response of tissues to the action of insulin, which leads to disorders, including the reproductive function of a woman. Long-term IR leads to the development of hyperandrogenism, as a result of which anovulatory cycles, hirsutism, skin problems, vaginal dysbiosis, and an increased rate of anxiety and depression.

The objective: to determine the influence of anthropometric, anamnestic and laboratory indicators on insulin secretion before and after a load of 75 g of glucose.

Materials and methods. The study included 82 women of early reproductive age. 52 women are involved in the main group, 30 women – in the control group. The patients signed an informed voluntary consent, and the main aspects of the study were explained to them. In the course of the research we developed a questionnaire and conducted a survey.

Anthropometric parameters (height, body weight, waist circumference) were measured, and BMI was calculated. Laboratory indicators were studied: luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), sex hormone binding globulin (SHBG), thyroid-stimulating hormone (TSH), prolactin, dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S), total testosterone, free testosterone index, HOMA-IR index, glucose tolerance test (GTT) + determination of insulin level, Matsuda index.

Results. The conducted correlation analysis proved the relationship between the level of fasting insulin and the following indicators: WC – $r = 0.321900051$, BMI – $r = 0.333470666$, establishment of the menstrual cycle – $r = -0.283517408$, duration of bleeding during menstruation, TSH level – $r = 0.249578215$, DHEA-S – $r = -0.209053013$, total testosterone level – $r = 0.278921593$.

A relationship was found between the level of insulin after a load of 75 g of glucose and the following indicators: body weight at the birth of female respondents – $r = -0.238495649$, gestational term of birth – $r = -0.243025226$, FSH level – $r = 0.291379519$.

Conclusions. A small positive (direct) relationship was determined between the fasting insulin level and the following indicators: WC, BMI, TSH level, and total testosterone level. An increase of these indicators is associated with an increase in fasting insulin level. A slight inverse linear relationship was found between the level of fasting insulin and the duration of menstrual function, the duration of bleeding during menstruation and the DHEA-S level.

A slight inverse relationship is observed between the level of insulin after load and body weight at birth, the term of birth. Lower birth weight and early gestational age are associated with increased insulin levels after load.

There is a direct relationship between post-load insulin levels and FSH levels. An increased FSH concentration will lead to a rise of insulin level after load.

Keywords: *insulin resistance, carbohydrate metabolism, metabolic syndrome, overweight, polycystic ovary syndrome, ovulation, infertility, vaginal microbiome.*

Інсулін – гормон підшлункової залози, що виділяється β-клітинами острівців Лангерганса та контролює метаболізм вуглеводів. Однією з важливих функцій інсуліну є зниження рівня глюкози у крові та її транспорт до м'язової, печінкової, жирової тканини [1, 2].

Інсулінорезистентність (ІР) є «перехідною сходинкою» до прояву тяжких метаболічних порушень. Цей стан характеризується зниженням чутливості організму до виробленої кількості інсуліну. ІР може перебігати під маскою різних захворювань [3, 4].

Це проблема сьогодення, що асоціюється зі стрімким зростанням ІМТ, ожирінням, наявністю швидких вуглеводів та й загалом культу їжі, зниженням фізичної активності. ІР має негативний вплив на жіночу репродуктивну систему, збільшуючи ризик овуляторної дисфункції, гормонального дисбалансу, ранніх репродуктивних втрат та навіть безпліддя, порушення мікробіоценозу піхви через зміну концентрації глюкози у крові, що може призвести до репродуктивних втрат [5–9].

Мета дослідження: визначення впливу антропометричних, анамnestичних та лабораторних показників на секрецію інсуліну до та після навантаження 75 г глюкози.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено респективно-проспективне дослідження, що є фрагментом наукової роботи. У дослідження були включені 82 жінки раннього репродуктивного віку. Сформовано дві групи: 52 жінки увійшли до основної групи дослідження та 30 – до групи контролю.

Пацієнток інформували про цілі дослідження, обстеження, правила підготовки до них. Усі жінки підписали інформовану добровільну згоду. Розроблено анкету для оцінювання анамнезу дитинства, життя, обтяженого спадкового анамнезу.

Проведено вимірювання антропометричних показників (зріст, маса тіла, окружність талії – ОТ, підраховано ІМТ), визначено такі лабораторні показники: секс-зв'язувальний глобулін (СЗГ), фолікулостимулювальний гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ), тиреотропний гормон (ТТГ), пролактин, дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕА-с), загальний тестостерон, індекс вільного тестостерону, індекс НОМА-ІР [10], глюкозотолерантний тест (ГТТ) + визначення рівня інсуліну, індекс Матсуда.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснений за допомогою Microsoft Excel Версія:16.0.13628.20214. Для перевірки математичних моделей на адекватність застосований критерій Фішера.

Дослідження було проведено відповідно до етичних та морально-правових вимог з дотриманням принципів Гельсінської декларації прав людини та винесенням позитивного висновку комісії з питань біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 9 від 25 жовтня 2021 р.).

Дослідження проводили у межах НДР кафедри акушерства та гінекології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Встановлення сучасних аспектів збереження та відновлення здоров'я жінок різних вікових груп» (Державний реєстраційний номер 0121U109714).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При встановленні залежності між інсуліном натще та досліджуваними ознаки виявили, що між рівнем інсуліну натще та зазначеними нижче показниками відсутній кореляційний зв'язок: зростом – $r = -0,03689179$, масою тіла при народженні – $r = -0,02127$, терміном народження респонденток – $r = -0,179513078$, тривалістю менструального циклу – $r = -0,095434587$, рівнем СЗГ – $r = -0,04696195$, рівнем ФСГ – $r = 0,073130229$, рівнем ЛГ – $r = -0,156186896$, рівнем пролактину – $r = -0,075246271$, рівнем індексу вільного тестостерону – $r = -0,165311826$.

Прямий позитивний зв'язок спостерігається між інсуліном натще та ОТ – $r = 0,321900051$. Проведено регресійний та дисперсійний аналізи та перевірено математичну модель на адекватність – $F = 0,019264$, показник є статистично достовірним, таким, якому можна довіряти. Наступним кроком було виведення залишку та проведення точкового аналізу.

При проведенні вимірювання ОТ сантиметровою стрічкою було виявлено, що \min ОТ в обстежуваних жінок становив 60 см, \max – 84 см. За наявності показника ОТ 59 см точковий прогноз = 88,5111, за умови ОТ 85 см точковий прогноз = 99,9485. Можна стверджувати, що рівень інсуліну натще буде зростати при збільшенні ОТ [11].

Незначний кореляційний зв'язок відзначено між інсуліном натще та ІМТ – $r = 0,333470666$. Математична модель за критеріями Фішера є адекватною – $F = 0,016547$. При проведенні точкового аналізу – \min ІМТ = 14,9 кг/м², \max – 28 кг/м². Якщо ІМТ був би 14 кг/м², точковий прогноз = 21,016, при ІМТ 30 кг/м² = 25,472. Можна зробити висновки, що при зростанні ІМТ рівень інсуліну натще також буде підвищуватися [12].

Зростання рівня інсуліну натще фіксується при зменшенні становлення регулярності менструального циклу, зворотна лінійна залежність $r = -0,283517408$. Проведено регресійний та дисперсійний аналіз, що дозволило перевірити правильність припущення щодо наявності кореляційних зв'язків. Значущість $F = 0,040357$, цей показник є меншим за 0,05, що є припустимою похибкою довіри результатам, а отже, можна довіряти цим показникам.

Проведено вивід залишку та точковий прогноз \min тривалості становлення менструального циклу, що спостерігалася в обстежуваних жінок протягом 1 року, \max – 4 років. Якщо б регулярність менструального циклу встановилася за пів року, то точковий прогноз дорівнював би 2,8113, за варіанта збільшення становлення менструального циклу до 5 років точковий прогноз = 3,0457 [13, 14].

Відзначається незначна кореляція між рівнем інсуліну натще та тривалістю кровотечі – $r = -0,247523979$. Модель математично адекватна. Здійснено вивід залишку. У дослідженні \min тривалість менструації становить 2 дні, \max – 7 днів. При проведенні точкового аналізу отримали такі результати: якщо б тривалість менструації була на 1 день коротшою, то точковий прогноз = 6,0635, за тривалості 8 днів = 5,6197. З проведених аналізів можна дійти висновку, що якщо тривалість менструації буде зменшуватися, то рівень інсуліну натще буде зростати.

Наявний прямиий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та рівнем інсуліну натще $r = 0,249578215$. Підвищення рівня ТТГ буде призводити до зростання рівня інсуліну натще. Для підтвердження було проведено регресійний та дисперсійний аналізи, вивід залишків, точковий прогноз [15, 16].

Незначна зворотна кореляція спостерігається між рівнем інсуліну натще та рівнем ДГЕА-с – $r = -0,209053013$. Для перевірки точності регресійної моделі проведено регресійний аналіз, а також дисперсійний – для оцінювання залежності від якісних ознак. Здійснено вивід залишку та проведено точковий прогноз.

У дослідженні найнижчий лабораторно зафіксований показник рівня ДГЕА-с = 190 мкг/дл, найвищий – 320 мкг/дл. Якщо б рівень ДГЕА-с був би 170, точковий прогноз = 616,659, за показника ДГЕА-с у 350 мкг/дл – 950,865. За зниження рівня ДГЕА-с рівень інсуліну натще зростає [17].

Наявний зв'язок між рівнем інсуліну натще та загальним тестостероном – $r = 0,278921593$. При здійсненні регресійного та дисперсійного аналізу було перевірено математичну модель на достовірність та визнано як адекватну – $F = 0,048229$. Проведено вивід залишку та точковий прогноз. Мінімальний рівень загального тестостерону = 0,2, максимальний = 1,2. Якщо рівень загального тестостерону = 0,1, точковий прогноз = 0,63109. При показнику 1,5 точковий прогноз = 0,64915.

Підвищення рівня загального тестостерону призводить до зростання рівня інсуліну натще [18].

При побудові математичної моделі однофакторної регресії не спостерігалось кореляції між інсуліном після навантаження та такими показниками: зростом – $r = -0,107856954$, ОТ – $r = 0,133516431$, ІМТ – $r = 0,1173855$, тривалістю становлення менструальної функції – $r = -0,020918381$, тривалістю кровотечі під час менструального циклу – $r = -0,06149938$, тривалістю менструального циклу – $r = -0,023155186$, рівнем СЗГ – $r = 0,163537581$, рівнем ЛГ – $r = 0,126751749$, рівнем ТТГ – $r = 0,143111613$, рівнем пролактину – $r = -0,009687442$, рівнем ДГЕА-с – $r = -0,153830556$, рівнем загального тестостерону – $r = -0,045420908$, рівнем індексу вільного тестостерону – $r = -0,121171533$.

Свою чергою, відслідковувався зв'язок між рівнем інсуліну після навантаження та масою тіла при народженні респонденток – $r = -0,238495649$. Щоб перевірити залежність однієї величини від іншої, проведено регресійний аналіз для перевірки залежності від якісних показників. Математична модель є адекватною – $F = 0,038629$. Зроблено вивід залишку та розрахункове значення залежної зміни.

З анамнестичних даних відомо, що \min маса при народженні у даному дослідженні становила 2250 г, \max – 4300 г. Якщо б маса тіла при народженні була б 2100 г, то точковий прогноз = -15620,6, а при масі тіла 4700 г точковий прогноз = -39436,3. Можна припустити, що збільшення маса тіла при народженні сприяє зменшенню рівня інсуліну після навантаження.

Результати однофакторного регресійного аналізу для виявлення зв'язку між рівнями інсуліну після навантаження та терміном народження дозволив зафіксувати кореляційний зв'язок – $r = -0,243025226$. Для підтвердження проведено регресійний та дисперсійний аналізи. Адекватність моделі за критеріями Фішера – $F = 0,042562$, що доводить достовірність даних. Здійснено вивід залишку.

Найменший термін при народженні становив 37 тиж, а найбільший – 41 тиж. При побудові точкового прогнозу, якщо б жінки, що брали участь у дослідженні, були народженні на 36-у тижні, точковий прогноз = 38,9026, а при народженні на 42-у тижні = -38,7802. Можна дійти висновку, що чим більший термін гестації, тим нижчий рівень інсуліну після навантаження.

Незначна пряма лінійна залежність є між рівнем інсуліну після навантаження та рівнем ФСГ – $r = 0,291379519$. Для виявлення кореляції проведено регресійний та дисперсійний аналізи. При перевірці дисперсії двох вибірок з'ясовано, що математична модель є адекватною – $F = 0,0361$. Здійснено вивід залишку та точковий прогноз.

Значення \min ФСГ у цьому дослідженні становило 4 мкМО/мл, \max – 6,1 мкМО/мл. За лабораторного значення показника ФСГ на рівні 3,5 мкМО/мл точковий прогноз = 4,4888, відповідно за значення на рівні 6,5 мкМО/мл точковий прогноз = 4,5341. Ці статистичні аналізи ще раз підтверджують кореляційний зв'язок, підвищення рівня ФСГ асоціюється зі зростанням рівня інсуліну після навантаження.

Аналізуючи результати отриманої кореляції з інсуліном до навантаження, привертають увагу показники ОТ та ІМТ. Збільшення ОТ сприяє підвищенню вихід-

ного рівня інсуліну ($r = 0,321900051$). Саме центральне ожиріння, за якого розподілення жирової клітковини зосереджено переважно абдомінально, є несприятливим фактором розвитку метаболічних захворювань [19]. Даний антропометричний метод економічний та має дещо вищу інформативність, ніж ІМТ. Підтвердження цього припущення згадуються у літературних даних [20, 21].

Установлена кореляція між ІМТ та інсуліном натще ($r = 0,333470666$): зі зростанням ІМТ рівень вихідного інсуліну зростає. Слід зазначити, що до підрахунку ІМТ слід ставитися з насторогою у спортсменів, оскільки у цьому випадку не враховується м'язова та кісткова маса, а також гендерна приналежність [22].

Між тривалістю становлення регулярності менструації пацієнток та рівнем інсуліну натще існує незначна зворотна лінійна залежність ($r = -0,283517408$). У жінок є схильність до розвитку синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), процес становлення регулярності менструального циклу дещо подовжений, одним з предикторів даного синдрому є ІР. Тривалість кровотечі під час менструації також утворила кореляцію з інсуліном натще ($r = -0,247523979$), що викликає інтерес та вимагає подальших досліджень [23].

Установлено кореляцію між рівнем інсуліну натще та рівнем ТТГ ($r = 0,249578215$). Підвищення рівня ТТГ призводить до зростання рівня інсуліну натще. Гормони щитоподібної залози є метаболічними регуляторами. Відзначається вплив на паравентрикулярні ядра гіпоталамуса, що активізує симпатичний шлях дії на печінку. Своєю чергою, у печінці відбуваються процеси зниження синтезу глікогену та посилення процесу утворення глюкози з неуглеводних субстратів та глікогенолізу, що призводить до збільшення концентрації глюкози [24].

У даному дослідженні прослідковувалася кореляція між рівнем ДГЕА-с з вихідним рівнем інсуліну ($r = -0,20905301$): зниження рівня ДГЕА-с призведе до зростання рівня інсуліну натще. ДГЕА-с – це стероїдний гормон, що виробляється корою надниркових залоз. Цей гормон впливає на підвищення секреції інсуліну підшлунковою залозою, а також на чутливість тканин до дії інсуліну [25].

Підвищення рівня загального тестостерону призводить до зростання рівня інсуліну натще ($r = 0,278921593$); дані цього дослідження співпадають з літературними [26].

Існують дослідження, у яких визначають несприятливим фактором передчасні пологи та народження з низькою масою тіла як подальшого предиктора порушення репродуктивного здоров'я, розвитку ІР та СПКЯ. У даному дослідженні кореляція прослідковувалася з масою тіла при народженні респонденток ($r = -0,238495649$) та терміном народження ($r = -0,243025226$), що дає підстави зробити висновки: чим більший термін гестації та маса тіла при народженні, тим менший рівень інсуліну після навантаження (таблиця).

Значення ФСГ та інсуліну після навантаження показали позитивний зв'язок ($r = 0,291379519$), що можна пояснити впливом ФСГ як на репродуктивну функцію, так і на подальший метаболічний статус [27].

Зведений аналіз кореляційних зв'язків антропометричних, анамнестичних та лабораторних показників із рівнем інсуліну до та після навантаження

Показник	Рівень інсуліну натще	Рівень інсуліну після навантаження
Зріст	$r = -0,03689179$	$r = -0,165311826$
ОТ	$r = 0,321900051$	$r = 0,133516431$
ІМТ	$r = 0,333470666$	$r = 0,1173855$
Маса тіла при народженні	$r = -0,02127$	$r = -0,238495649$
Термін народження респонденток	$r = -0,179513078$	$r = -0,243025226$
Тривалість становлення регулярності МЦ	$r = -0,283517408$	$r = -0,020918381$
Тривалість кровотечі під час менструації	$r = -0,247523979$	$r = -0,06149938$
Тривалість МЦ	$r = -0,095434587$	$r = -0,023155186$
СЗГ	$r = -0,04696195$	$r = 0,163537581$
ФСГ	$r = 0,073130229$	$r = 0,291379519$
ЛГ	$r = -0,156186896$	$r = 0,126751749$
ТТГ	$r = 0,249578215$	$r = 0,143111613$
Пролактин	$r = -0,075246271$	$r = -0,009687442$
ДГЕА-с	$r = -0,209053013$	$r = -0,153830556$
Загальний тестостерон	$r = 0,278921593$	$r = -0,045420908$
Вільний тестостерон	$r = -0,165311826$	$r = -0,121171533$

Примітка. МЦ – менструальний цикл.

ВИСНОВКИ

Проведення даного дослідження дозволило визначити наявність або відсутність кореляції між рівнем інсуліну натще та після навантаження з антропометричними, анамнестичними та лабораторними показниками.

1. У результаті проведення досліджень не виявлено кореляції між рівнем інсуліну натще та зростом, масою тіла при народженні, терміном народження респонденток, тривалістю менструального циклу, рівнем СЗГ, ЛГ, пролактину, індексом вільного тестостерону.

2. Невеликий позитивний (прямий) зв'язок відзначено між рівнем інсуліну натще та такими показниками: ОТ ($r = 0,321900051$), ІМТ ($r = 0,333470666$), рівнем ТТГ ($r = 0,249578215$) та рівнем загального тестостерону ($r = 0,278921593$); збільшення цих показників асоціюється з підвищенням рівня інсуліну натще.

3. Незначна зворотна лінійна залежність прослідковується між рівнем інсуліну натще і тривалістю становлення менструальної функції ($r = -0,283517408$), тривалістю кровотечі під час менструації ($r = -0,247523979$) та рівнем ДГЕА-с ($r = -0,209053013$); за умови збільшення вихідних показників рівень інсуліну натще зростає.

4. Не прослідковується кореляції між рівнем інсуліну після навантаження та зростом, ОТ, ІМТ, тривалістю становлення регулярності менструального

циклу, тривалістю кровотечі під час менструального циклу, рівнями ЛГ, СЗГ, ТТГ, пролактину, ДГЕА-с, загального та вільного тестостерону.

5. Незначна зворотна залежність зафіксована між рівнем інсуліну після навантаження та масою тіла при народженні ($r = -0,238495649$), терміном народження ($r = -0,243025226$): більш низька маса тіла при народженні та ранній гестаційний вік асоціюються зі зростанням рівня інсуліну після навантаження.

6. Виявлено прямий зв'язок між рівнем інсуліну після навантаження та рівнем ФСГ ($r = 0,291379519$): підвищення останнього призведе до зростання рівня інсуліну після навантаження.

7. Виявлення наявності або відсутності кореляції між наведеними показниками має логічне патофізіологічне пояснення, результати проведеного дослідження достовірні та можуть бути використані для розроблення програми профілактики ІР та проблем репродуктивного здоров'я жінки.

Відомості про авторів

Мельник Аліна Андріївна – аспірантка, кафедра акушерства та гінекології № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (096) 708-91-01. *E-mail: angelina_melnik24@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-2677-0321

Фурман Оксана Володимирівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 606-06-28. *E-mail: furman.oksana@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6874-3271

Руденко Анастасія Абдукаримівна – д-р філософії, доц., кафедра соціальної медицини та організації охорони здоров'я, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (063) 736-87-42. *E-mail: Vi270291aaa@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0444-1869

Хитрук Катерина Михайлівна – канд. мед. наук, асистентка, кафедра загальної хірургії, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (063) 856-78-98. *E-mail: Kateryna.pankiv@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-3555-9803

Хитрук Сергій Володимирович – загальний хірург, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (097) 657-59-87. *E-mail: khytruksv@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-0587-5151

Сергійчук Олена Віталіївна – канд. мед. наук, доц., кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та МНС, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. *E-mail: elenasergiychuk@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8826-4390

Гайдай Олена Сергіївна – канд. мед. наук, доц., кафедра описової та клінічної анатомії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (096) 916-64-01. *E-mail: lenaustimenko23@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-1567-7482

Information about the authors

Melnyk Alina A. – PhD-student, Department of Obstetrics and Gynaecology №2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia; tel.: (096) 708-91-01. *E-mail: angelina_melnik24@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-2677-0321

Furman Oksana V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynaecology № 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia; tel.: (067) 606-06-28. *E-mail: furman.oksana@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6874-3271

Rudenko Anastasiia A. – PhD, Associate Professor, Department of Social Medicine and Healthcare Organisation, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia; tel.: (063) 736-87-42. *E-mail: Vi270291aaa@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0444-1869

Khytruk Kateryna M. – PhD, Assistant of the Department of General Surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia; tel.: (063) 856-78-98. *E-mail: Kateryna.pankiv@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-3555-9803

Khytruk Serhii V. – general surgeon, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia; tel.: (097) 657-59-87. *E-mail: khytruksv@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-0587-5151

Serghiychuk Elena V. – PhD, Associate Professor, Department of Anaesthesiology and Intensive Care, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia. *E-mail: elenasergiychuk@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8826-4390

Haidai Olena S. – PhD, Associate Professor, Department of Descriptive and Clinical Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (096) 916-64-01. *E-mail: lenaustimenko23@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-1567-7482

ПОСИЛАННЯ

- Zhang D, Wei Y, Huang Q, Chen Y, Zeng K, Yang W, et al. Important Hormones Regulating Lipid Metabolism. *Molecules* (Basel, Switzerland). 2022;27(20):7052. doi: 10.3390/molecules27207052.
- Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Al-lam S, Bou Zerdan M, Bouferra Y, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Patho-

- physiology and Management in 2022. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786. doi: 10.3390/ijms23020786.
- Kim S, Abbasi F. Myths about Insulin Resistance: Tribute to Gerald Reaven. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2019;34(1):47-52. doi: 10.3803/EnM.2019.34.1.47.
- Amisi C. Markers of insulin resistance

- in Polycystic ovary syndrome women: An update. *World J Diab.* 2022;13(3):129-49. doi: 10.4239/wjcd.v13.i3.129.
- Dumesic D, Oberfield S, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven J, Legro S. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary

- Syndrome. *Endocr Rev.* 2015;(5):487-525. doi: 10.1210/er.2015-1018.
- Ganie M, Vasudevan V, Wani I, Baba M, Arif T, Rashid A. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. *Indian J Med Res.* 2019;(4):333-44. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1937_17.

7. Contreras-Bolivar V, Garcia-Fontana B, Garcia-Fontana C, Muñoz-Torres M. Mechanisms Involved in the Relationship between Vitamin D and Insulin Resistance: Impact on Clinical Practice. *Nutr.* 2021;13(10):3491. doi: 10.3390/nu13103491.
8. Zuraikat F, Laferrère B, Cheng B, Scaccia S, Cui Z, Aggarwal B, et al. Chronic Insufficient Sleep in Women Impairs Insulin Sensitivity Independent of Adiposity Changes: Results of a Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2024;47(1):117-25. doi: 10.2337/dc23-1156.
9. Fernandes B, Salagre E, Enduru N, Grande I, Vieta E, Zhao Z. Insulin resistance in depression: A large meta-analysis of metabolic parameters and variation. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;139:104758. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104758.
10. Dobrowolski J. Three Queries about the HOMA Index. *ACS Omega.* 2019;4(20):18699-710. doi: 10.1021/acsomega.9b02628.
11. Deusdará R, de Moura Souza A, Szklo M. Association between Obesity, Overweight, Elevated Waist Circumference, and Insulin Resistance Markers among Brazilian Adolescent Students. *Nutr.* 2022;14(17):3487. doi: 10.3390/nu14173487.
12. Satyanarayana RP, Pyda VR, Srinivas Ch. BS, Ritu V, Usha RP. Assessing the impact of body mass index on insulin resistance and metabolic risk factors in pre-diabetic individuals: A comprehensive cross-sectional study. *Asian J Med Sci.* 2024;15(5):77-81. doi: 10.3126/ajms.v15i5.62793.
13. Witchel S, Azziz R, Oberfield S. History of Polycystic Ovary Syndrome, Premature Adrenarche, and Hyperandrogenism in Pediatric Endocrinology. *Hormone research in paediatrics.* 2022;95(6):557-67. doi: 10.1159/000526722.
14. Velez L, Seldin M, Motta A. Inflammation and reproductive function in women with polycystic ovary syndrome. *Biol Reprod.* 2021;104(6):1205-17. doi: 10.1093/biolre/iaab050.
15. Guess J, Beltran T, Choi Y. Prediction of Metabolic Syndrome in U.S. Adults Using Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance. *Metab Syndr Relat Disord.* 2023;21(3):156-62. doi: 10.1089/met.2022.0097.
16. Teixeira PFDS, Dos Santos PB, Pazos-Moura CC. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820917869. doi: 10.1177/2042018820917869.
17. Aoki K, Terauchi Y. Effect of Dehydroepiandrosterone (DHEA) on Diabetes Mellitus and Obesity. *Vitam Horm.* 2018;108:355-65. doi: 10.1016/bs.vh.2018.01.008.
18. Zhang L, Li G, Su L, Du L, Zhou D, Cheng X, et al. Correlation between total testosterone levels and insulin resistance in patients with acanthosis nigricans and non-acanthosis nigricans. *J Southern Med Uni.* 2021;41(12):1780-6. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2021.12.04.
19. Ramírez-Manent J, Jover A, Martínez C, Tomás-Gil P, Martí-Literas P, López-González A. Waist Circumference Is an Essential Factor in Predicting Insulin Resistance and Early Detection of Metabolic Syndrome in Adults. *Nutr.* 2023;15(2):257. doi: 10.3390/nu15020257.
20. Ponnalagu S, Bi X, Henry C. Is waist circumference more strongly associated with metabolic risk factors than waist-to-height ratio in Asians? *Nutr.* 2019;60:30-4. doi: 10.1016/j.nut.2018.09.005.
21. Elrayess M, Rizk N, Fadel A, Kerkaoui A. Prevalence and Predictors of Insulin Resistance in Non-Obese Healthy Young Females in Qatar. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(14):5088. doi: 10.3390/ijerph17145088.
22. Bray G. Beyond BMI. *Nutr.* 2023;15(10):2254. doi: 10.3390/nu15102254.
23. Li X, Yang D, Pan P, Azziz R, Yang D, Cheng Y, et al. The Degree of Menstrual Disturbance Is Associated With the Severity of Insulin Resistance in PCOS. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:873726. doi: 10.3389/fendo.2022.873726.
24. Aksoy N, Yeler M, Ayan N, Ozkeskin A, Ozkan Z, Serin N. Association between thyroid hormone levels and insulin resistance and body mass index. *Pak J Med Sci.* 2015;31(6):1417-20. doi: 10.12669/pjms.316.7560.
25. Chen P, Jia R, Liu Y, Cao M, Zhou L, Zhao Z. Progress of Adipokines in the Female Reproductive System: A Focus on Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol.* 2022;13:881684. doi: 10.3389/fendo.2022.881684.
26. Xu S, Liu Y, Xue K, Liu X, Jia G, Zeng Y, Chen Y. Diagnostic value of total testosterone and free androgen index measured by LC-MS/MS for PCOS and insulin resistance. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(11):e24739. doi: 10.1002/jcla.24739.
27. Cheng Y, Zhu H, Ren J, Wu HY, Yu JE, Jin LY, et al. Follicle-stimulating hormone orchestrates glucose-stimulated insulin secretion of pancreatic islets. *Nat Commun.* 2023;14(1):6991. doi: 10.1038/s41467-023-42801-6.

Стаття надійшла до редакції 27.05.2024. – Дата першого рішення 03.06.2024. – Стаття подана до друку 05.07.2024

Enumeration of mast cells in the human umbilical cord: implications for coiling patterns

A. I. Alsamawi¹, S. A. H. Al-Sharqi¹, H. J. Mubarak²

¹College of science, Mustansiriyah University, Baghdad, Iraq

²Medical College, Al-Nahrain University, Baghdad, Iraq

The abnormal umbilical cord coiling pattern affects the well-being of the newborn in different ways. Moreover the differentiation of mast cell according to these patterns may also varies.

The objective: to investigate the detection and enumeration of mast cells in different patterns in human coiling cords in order to explore their effect on the newborn baby health.

Materials and methods. Umbilical cord samples were collected from 105 healthy pregnant women. The cords were collected immediately after labor and kept in formalin (10%), according to coil type. Three major categories of umbilical cord coiling (normocoiled, hypercoiled, and hypocoiled) were determined according to the Umbilical Cord Index (UCI). The histological sections of the umbilical cord were collected according to UCI. This step is followed by using different histological stains, including hematoxylin and eosin and toluidine blue stains. The expression of the CD117 mast cell population in the umbilical cord tissue was determined using the immunohistochemical method in the subamniotic, perivascular and central areas. The enumeration of mast cells was done by direct counting and using Image J software.

Results. The comparison of mast cell counts using Image J showed statistically significant variations ($P < 0.05$) between normocoiled and hypercoiled cords in mast cell populations. No significant changes ($P > 0.05$) were found in mast cell counts between normocoiled and hypocoiled umbilical cords.

Conclusions. The mast cell distribution interpretation suggested that mechanical coiling during embryonic growth affects mast cell dispersal in sectioned umbilical cords. This interpretation's functional relevance should be applied to coiling events that do not have harmful outcomes on the fetus.

Future research could be done on the distribution of mast cells in the abnormally coiled umbilical cords associated with negative perinatal outcomes.

Keywords: coiling index, mast cell, umbilical cord.

Тучні клітини у пуповині людини: вплив на характер звивистості

A. I. Alsamawi, S. A. H. Al-Sharqi, H. J. Mubarak

Аномалії звивистості пуповини по-різному впливають на стан новонародженого. Диференціювання тучних клітин у пуповині відповідно до видів її звивистості також може бути різним.

Мета дослідження: виявлення та підрахунок тучних клітин у пуповині різної звивистості та вивчення їхнього впливу на стан новонароджених.

Матеріали та методи. Зразки пуповин були зібрані у 105 здорових вагітних. Пуповини збирали відразу після пологів і зберігали у формаліні (10%) відповідно до типу звивистості. За даними індексу звивистості пуповини (ІЗП) розрізняли три типи її звивистості – нормальний тип, гіперзвивиста та гіпозвивиста пуповина.

Гістологічні зрізи пуповини були зібрані відповідно до ІЗП. Цей етап виконано за допомогою використання різних гістологічних барвників, включаючи гематоксилін та еозин і толудіновий синій. Експресію популяції тучних клітин CD117 у тканині пуповини визначали за допомогою імуногістохімічного методу у субамніотичній, периваскулярній та центральній ділянках. Кількість тучних клітин визначали шляхом прямого підрахунку з використанням програмного забезпечення Image J.

Результати. Порівняння кількості тучних клітин за допомогою Image J продемонструвало статистично значущу відмінність ($P < 0,05$) у їхній кількості між пуповинами з нормальним типом звивистості та гіперзвивистими пуповинами. Не було встановлено значущої відмінності ($P > 0,05$) у кількості тучних клітин між пуповинами з нормальною звивистістю та гіпозвивистими пуповинами.

Висновки. Інтерпретація розподілу тучних клітин засвідчила, що механічна звивистість пуповини під час ембріонального росту впливає на дисперсію цих клітин у перерізаній пуповині. Функціональна значущість цієї інтерпретації повинна застосовуватися до типів звивистості, які не зумовлюють шкідливих наслідків для плода.

У майбутньому можуть бути проведені дослідження розподілу тучних клітин в аномально звивистих пуповинах, пов'язаних із негативними перинатальними результатами.

Ключові слова: індекс звивистості пуповини, тучні клітини, пуповина.

Aristotle, a renowned Greek philosopher from ancient times (384–322 BC), initially characterized the umbilical cord as the link between the developing fetus and its mother [1]. The human umbilical cord is essential for the development, well-being, and ability to survive of the fetus. Nevertheless, the perinatal period can be influenced by various variables, includ-

ing kinking, compressions, traction, and torsion. The embryonic architecture vessels are particularly vulnerable [2].

There are around forty helical umbilical coils. Conversely, deviations in the umbilical cord length might result in negative consequences, including irregular development, complications during childbirth, and, ultimately, fetal demise [3].

Mast cells originate from hematopoietic precursor cells. They can differentiate into mast cell progenitors in bone marrow and human umbilical cord blood, as demonstrated in laboratory settings [4]. Mast cells are acknowledged for participating in inflammatory reactions and their correlation with allergies and immunological ailments [5]. The regulation of mast cell development, maturation, and expansion is inherently governed by the activity of a specific kind of receptor tyrosine kinase known as KIT (CD117), belonging to class III. The protein in question is synthesized by encoding the protooncogene *c-kit*, and it is noteworthy that mast cells are the sole cell type that exhibits a high level of expression for this particular protein [6].

The umbilical cord vessels differ in function and histological structure; they consist of two arteries and one vein. The arteries transport the oxygen-depleted blood and waste materials from the baby toward the placenta. In contrast, the umbilical vein transports the rich in oxygen and nutrition blood in the opposite direction (from the placenta towards the fetus) [7]. Throughout the early stages of embryonic development, when the gestation process occurs, the amniotic sac will form and appear at the beginning of the second week, forming layers that enlarge into a thin membrane called the amnion. This vital structure is established in the eighth week of gestation [8].

The superficial subamnioblastic zone is covered by amnioblast cells; the Wharton zone, which is located between the subamniotic region and the blood vessels; the perivascular zone, which surrounds the vessels, and the intervascular zone, which is located between the three vessels of the human cord, are the four central regions that are typically taken into account in most reports [9]. One of the most prominent physical characteristics of the umbilical cord is its helical twist. Screening for abnormalities in the degree of umbilical cord coiling is a straightforward process associated with many unfavorable birth outcomes, such as premature birth [10].

The phenomenon of cord coiling has been hypothesized to arise from hemodynamic stress or external influences during fetal development, including nuchal cords, fetal movement, and variations in umbilical vascular growth rates, muscle fiber morphology, or genetic factors [11]. The fetus has sufficient space for movement and growth due to the amniotic cavity's expansion and the umbilical cords elongation. Wharton's jelly plays a vital role in protecting the umbilical vessels during the prenatal period, allowing the fetus to move and rotate freely without disrupting its blood flow [12, 13].

The coiling characteristic of the umbilical cord was first documented by Jacobus Berengarius in 1521. It is characterized by completing an entire 360-degree spiral trajectory of an umbilical vessel around Wharton's jelly [2]. UCI is a quantitative measure that characterizes the degree of coiling in the umbilical cord. It is calculated by dividing the number of twists in the cord by its length, expressed in centimeters [14, 15]. The average umbilical cord index at birth has been determined to be 0.17 ± 0.009 twists/cm. It has been established that the umbilical cord index within the range of 0.07 to 0.30 twists/cm indicates appropriate umbilical cord coiling [16]. As per the classification provided by UCI, umbilical cords can be categorized into three groups based on their coiling characteristics: hypocoiled (UCI < 10th percentile), normocoiled (UCI

between the 10th and 90th percentile), and hypercoiled (UCI > 90th percentile) [17, 18].

The objective: is to objectively investigate the detection and enumeration of mast cells in different patterns in human coiling cords in order to explore their effect on the newborn baby health.

MATERIALS AND METHODS

This study was conducted at Department of Obstetrics and Gynecology in Al-Kadhimiya Educational Hospital in Baghdad during the period from January 2023 to June 2023 the study samples were collected from 105 healthy pregnant women; the umbilical cord samples were collected immediately after the labor process and kept in formalin (10%) for histological and immunohistochemical study, according to the coil type of the cord. The total number of samples was 105; the samples were divided equally into three major categories (35 samples of normocoiled, 35 samples of hypercoiled, and 35 samples of hypocoiled). Determining the umbilical cord coiling index necessitates considering two fundamental principles pertaining to the dimensions of the umbilical cord. This measurement should be conducted promptly following the birth of the neonate.

The first principle involves the measurement of the umbilical cord's length, which can be accomplished using a steel measuring tape.

The second principle quantifies the number of coils within the umbilical cord [14, 15]. The umbilical cord coiling index can easily be estimated by dividing the total number of coils by the total length of the umbilical cord as the equation below:

$$UCI = (\text{Number of coils}) / (\text{Length of umbilical cord in Centimeters})$$

Tissue samples from umbilical cord after delivery were prepared for histopathological studies according to Suvarna Kim and her colleagues method [19]. The tissue samples first stained with Hematoxylin and Eosin stained then an Immunohistochemically staining was carried out after formalin had been fixed.

Paraffin embedded tissue blocks were cut at 5µm thick section. All sections deparaffinized in xylene, then decreasing grades of ethanol and incubated with phosphate buffered saline. The steps of staining protocol with monoclonal antibodies toward CD117 from (Gemened, Biotechnologies, Inc.) as follows:

- Step 1: endogenous peroxidase blocking
- Step 2: primary antibody incubation
- Step 3: poly HRP conjugate incubation
- Step 4: substrate / chromogen
- Step 5: counterstaining
- Step 6: Mounting

The intensity of positive staining with the CD117 mast cell was graded as:

1. Negative 0: <25% of mast cells showed positive staining.
2. Mild (+1): 25-50% of mast cells showed positive staining.
3. Moderate (+2): 50-75% of cells showed positive staining.
4. Strong (+3): >75% of cells showed positive staining.

The use of Toluidine Blue solution is frequently observed in metachromatic staining, a process that is distinctive for cationic or basic dyes. The effectiveness of this staining technique is influenced by several factors, including the pH level, concentration of the dye, and temperature. Metachromatic

staining is commonly observed in mast cells, cartilage, cylindrical cells, and mucopolysaccharides, particularly those with a high number of sulphate groups. Following the application of toluidine blue dye, mast cells in the umbilical cord were evaluated using two distinct ways.

The first method involved directly counting mast cells in all three regions of the umbilical cord tissue (namely the subamniotic region, perivascular region, and the central region located between the two arteries and the vein) using a Olympus light compound microscope, Japan, in an objective manner.

The second method utilized (Image J) software for analysis the accurate count of mast cell. All participants agreed to provide the investigator with the specimens.

The ethics committee of College of Science, Mustansiriyah University approved this work. Additionally, the article costs were borne by the author and his colleagues themselves with no external funding sources. The obtained data were subjected to analysis of variance (ANOVA) test to compare the means of various groups with each other. Results were expressed in descriptive analysis. LSD test was used to calculate the significant differences between tested means.

The indication of no significant differences between tested mean ($P \leq 0.05$) was considered statically significant while values of ($P \geq 0.05$) were considered statistically nonsignificant. The statistical analysis was carried out by SPSS version 20.

RESULTS AND DISCUSSION

The mast cells in the connective tissues are classified according to the composition of intracellular secretory granules [20] and are contributing to tissue repair [21–23]. Mast

cells progenitor cells expressing cluster of differentiation molecule 34 (CD34) in bone marrow and then migrate into the circulation as CD34 and CD117 labeled progenitors that could penetrate into the tissues and then differentiate into a functional tissue-specific mast cells under the influence of various cytokines [24]. It was reported that mast cells are occasionally seen in the connective tissue of the umbilical cords, in addition to fibroblast – like cells [25].

The topography of mast cells was described to be more massively found around the umbilical vessels, however, the number of mast cells in the human umbilical cord was not definitely reported. In this study, the topographic distribution and density of mast cells regarding the correlation with coiling index were the goals to reveal the mast cells functions in the normal and abnormal coiled cord. The mast cells could not be clearly examined in the cord sections stained with hematoxylin and eosin, the immunohistochemical CD117 labeling enabled enhanced visualization of these cells, a result that was supported by previous articles [6].

The normocoiled cords involved in this study showed considerable assembly at the perivascular connective tissue, figure 1, moreover the peripheral connective tissue (deeper to the subamniotic layering) showed also fair number of mast cells which was subjectively to a lesser comparable number than the perivascular regions, figure 2. While the sectioned hypercoiled cord showed greater assembly of mast cells at the subamniotic layering and the central core regions of the sectioned cord as shown in figure 3.

The hypocoiled cords showed subjective uniformity of mast cells distribution in both the subamniotic and pe-

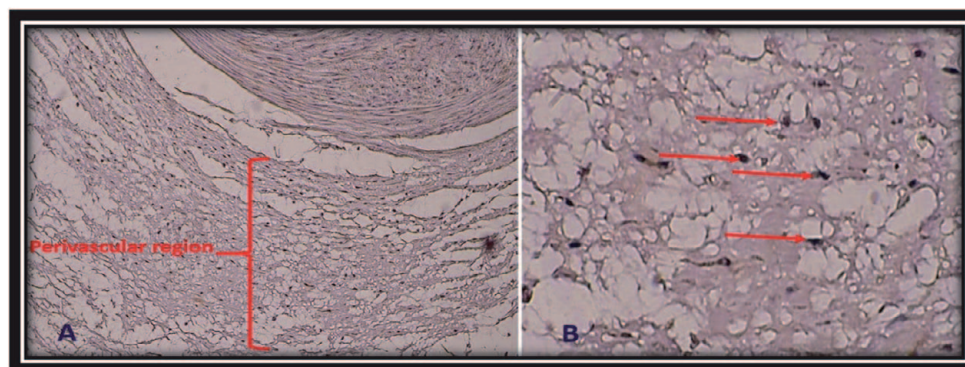


Fig. 1. Mast cell distribution in perivascular region of umbilical cord (H&E) A.(X4), B.(X10)

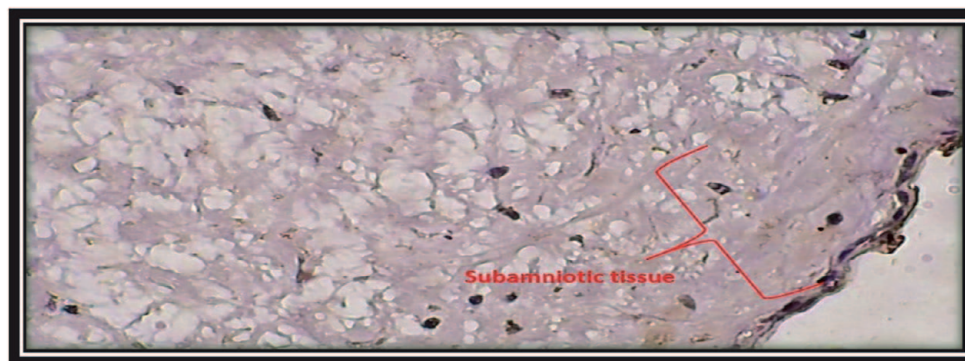


Fig. 2. Mast cell in subamniotic tissue of umbilical cord (H&E) (X4)

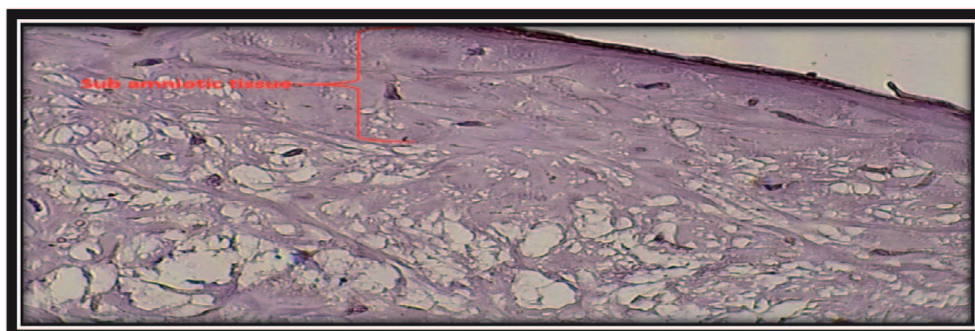


Fig. 3. Cross section in hypercoiling umbilical cord labelled with CD117 showed the subamniotic mast cell (H&E) (X4)

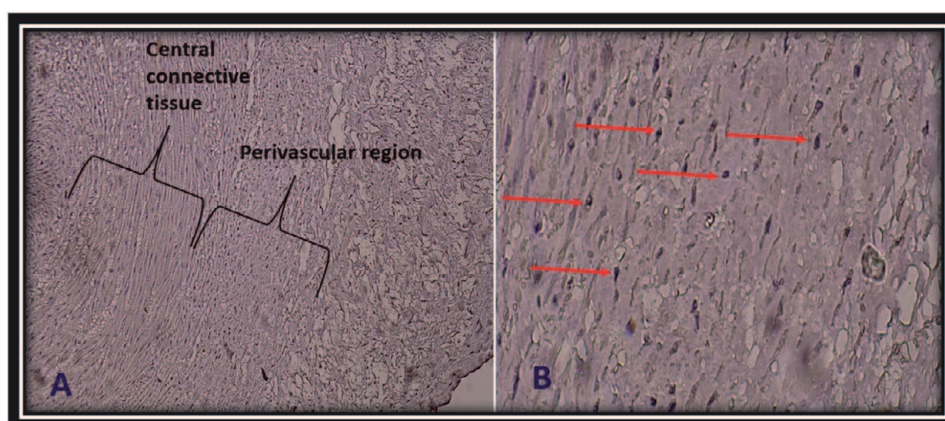


Fig. 4. Cross section in hypocoiling umbilical cord showed the prevalence of mast cells in the perivascular & central region (H&E) A. (X4), B. (X10)

ripheral connective tissue, that were less in assembly compared to the perivascular and central connective tissues of these cords as it indicates in figure 4.

The subjective evaluation of CD117 labeled mast cells allocation may suggest that the mast cells migrate from the umbilical vessels in the normocoiled cord and thus assembled around these vessels and in the peripheral connective tissues to the outside of these vessels. It seems that hypercoiling may introduce mechanical compression on the umbilical vessels and thus impeding extravasation of mast cells and deviating the precoiling extravasated mast cells to the subamniotic and central connective tissues.

The mechanical laxity associated with hypocoiling maintained extravasation of mast cells that aggregate in all parts of these cord with greater number adjacent to the vessels compared to the periphery.

Therefore, the above interpretation of mast cells distribution suggested that the distribution of mast cells in the sectioned umbilical cords involved in this study is affected by the mechanical influence of coiling occurring during embryonic development. According to the criteria of sample collection in this study, the functional significance of this interpretation should be applied for the coiling phenomena that do not have harmful sequels on the fetus.

Future researches could be done on the distribution of mast cells in the abnormally coiled umbilical cords associated with bad perinatal outcome. A comprehensive histological analysis was conducted on umbilical cord tis-

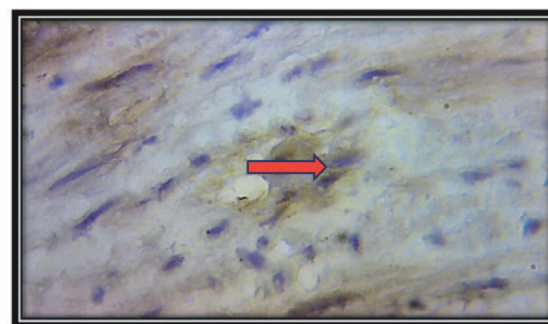


Fig.5. Cross section in Umbilical cord showed mast cells (arrowheads) with granules in cytoplasmic (X40)

sue samples representing normocoiling, hypercoiling, and hypocoiling patterns. This analysis involved the usage of an immunohistochemical technique to facilitate the detection of the cellular population (CD 117 mast cell) in umbilical cord tissue as shown in figure 5.

The intensity of CD117 mast cell expression in umbilical cord tissue of the three coiling cord types (Normocoiled, Hypercoiled, and Hypocoiled) in three critical regions of the umbilical cord sections, namely the subamniotic region, perivascular region, and the central region located between the two arteries and the vein, were observed in the figure 6 and also in tables 1, 2 and 3 below.

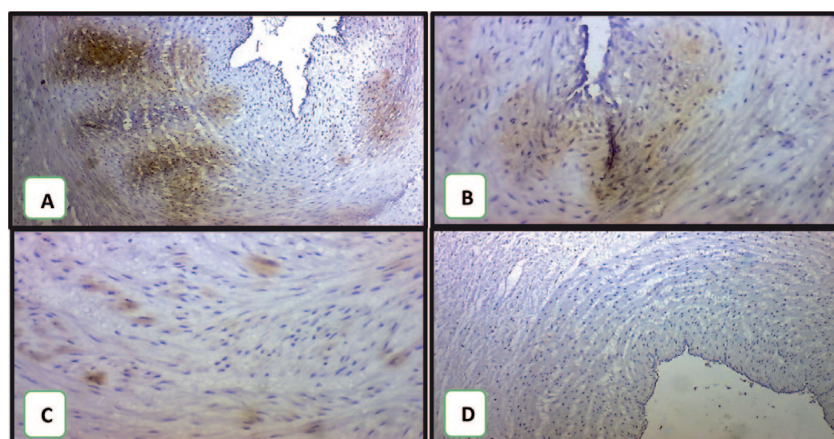


Fig. 6. Immunohistochemical staining method detection of CD117 mast cells in the Umbilical cord showed: (A) Strong (+3) positive cytoplasmic expression. (B) Moderate (+2) positive cytoplasmic expression (C) Mild (+1) positive cytoplasmic expression (D) Negative (0) expression (A&D, X4-B&C, X10)

Table 1

Intensity of CD117 mast cell expression in umbilical cord tissue of normocoiled

Grade / Intensity of CD117	Subamniotic region No. (%)	Perivascular region No. (%)	Center region No. (%)
0	16 (45.71)	0 (0)	0 (0)
+1	19 (54.28)	9 (25.71)	15 (42.85)
+2	0 (0)	15 (42.85)	12 (34.28)
+3	0 (0)	11 (31.42)	8 (22.85)
Total	35	35	35

Results are expressed as a percentage.

Table 2

Intensity of CD117 mast cell expression in umbilical cord tissue of hypocoiled

Grade / Intensity of CD117	Subamniotic region	Perivascular region	Center region
0	27 (77.14)	0 (0)	0 (0)
+1	8 (22.85)	4 (11.42)	23 (65.71)
+2	0 (0)	20 (57.14)	12 (34.28)
+3	0 (0)	11 (31.42)	0 (0)
Total	35	35	35

Results are expressed as a percentage.

Correspondingly, this analysis involved the application of a specialized toluidine blue stain to facilitate the identification and enumeration of mast cells in the three coiling types of the umbilical cord. The enumeration was done using the (Image J) software as a second and conformation technique for the previous work done using the CD117. The comparative analysis of mast cell counting using (Image J) in all three umbilical cord types revealed that there was a significant difference ($P < 0.05$) in mast cell numbers between the normocoiled and hypercoiled cords as it shown in table 4, Nevertheless, there were no significant difference ($P > 0.05$) in mast cell numbers in the comparison showed between the normocoiled and hypocoiled umbilical cord as shown in table 5.

Table 3

Intensity of CD117 mast cell expression in umbilical cord tissue of hypercoiled

Grade / Intensity of CD117	Subamniotic region	Perivascular region	Center region
0	4 (11.42)	8 (22.85)	12 (34.28)
+1	21 (60)	27 (77.14)	23 (65.71)
+2	4 (11.42)	0 (0)	0 (0)
+3	6 (17.14)	0 (0)	0 (0)
Total	35	35	35

Results are expressed as a percentage.

Table 4

Enumeration of mast cells in Normocoiled and Hypercoiled umbilical cord

Mast cell count		
Statistic	Normal	Hyper
Number of samples	35	35
Mean	27.5	20.7
Std. Error of Mean	1.827	1.832
Median	27.5	19.5
Std. Deviation	5.77	5.79
Minimum	19	13
Maximum	35	31
P value	0.05	

Table 5

Enumeration of mast cells in Normocoiled and Hypocoiled umbilical cord

Mast cell count		
Statistic	Normal	Hypo
Number of samples	35	35
Mean	27.5	24.5
Std. Error of Mean	1.827	1.002
Median	27.5	25
Std. Deviation	5.77	3.17
Minimum	19	19
Maximum	35	29
P value	NSIG	

CONCLUSIONS

The interpretation of mast cells distribution suggested that the dispersal of mast cells in the sectioned umbilical cords involved in this study is affected by the mechanical influence of coiling occurring during embryonic development. According to the criteria of sample collection in this study, the functional significance of this interpretation should be applied for the coiling phenomena that do not have harmful sequels on the fetus.

Future researches could be done on the distribution of mast cells in the abnormally coiled umbilical cords associated with bad perinatal outcome.

Conflict of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this paper. All authors concur that no financial, personal, or professional affiliations could be construed as influencing the research presented.

Information about the authors

- Alsamawi Ali Ibrahim** – Lecturer Assistance, Biology Department, College of Science, Mustansiriyah University, Iraq. *E-mail: samawi79@uomustansiriyah.edu.iq*
ORCID: 0000-0001-8296-5233
- Al-Sharqi Sahar Abdul Hadi** – Professor, Dr. Biology Department, College of Science, Mustansiriyah University, Iraq. *E-mail: saharalsharqi@uomustansiriyah.edu.iq*
ORCID: 0000-0002-4727-6413
- Mubarak Hydar Jawad** – Professor, Dr. Dean Assistance, College of Medicine, Al-Nahrain University, Iraq. *E-mail: hayder_67_67@nahrainuniv.edu.iq*
ORCID: 0000-0002-3127-4915

Відомості про авторів

- Алсамаві Алі Ібрагім** – асистент лектора, кафедра біології, Науковий коледж, Університет Мустансірія, Ірак. *E-mail: samawi79@uomustansiriyah.edu.iq*
ORCID: 0000-0001-8296-5233.
- Аль-Шаркі Сахар Абдул Хаді** – проф., д-р біол. наук, Науковий коледж, Університет Мустансірія, Ірак. *E-mail: saharalsharqi@uomustansiriyah.edu.iq*
ORCID: 0000-0002-4727-6413
- Мубарак Гідар Джавад** – проф., д-р, помічник декана, Медичний коледж, Університет Аль-Нахрейн, Ірак. *E-mail: hayder_67_67@nahrainuniv.edu.iq*
ORCID: 0000-0002-3127-4915

REFERENCES

- Gill RW, Kossoff G, Warren PS, Garrett WJ. Umbilical venous flow in normal and complicated pregnancy. *Ultrasound Med Biol.* 1984;10(3):349-63. doi: 10.1016/0301-5629(84)90169-8.
- Gupta S, Faridi MMA, Krishnan J. Umbilical Coiling Index. *J Obstet Gynecol India.* 2006;56(4):315-19.
- Biradar A, Shreedevi K, Neelamma P, Mudanur SR. Umbilical coiling index and its association with perinatal mortality and morbidity in a low resource tertiary care hospital of northern Karnataka – a prospective observational study. *New Ind J OBGYN.* 2020;7(1):10-5.
- Elieh Ali Komi D, Wöhrl S, Bielory L. Mast Cell Biology at Molecular Level: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58(3):342-65. doi: 10.1007/s12016-019-08769-2.
- Wozniak E, Owczarczyk-Saczonek A, Lange M, Czarny J, Wygonowska E, Placek W, et al. The Role of Mast Cells in the Induction and Maintenance of Inflammation in Selected Skin Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7021. doi: 10.3390/ijms24087021.
- Mazreah SA, Shahsavari M, Kalati PA, Mazreah HA. Immunohistochemical evaluation of CD117 in mast cell of aggressive periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* 2020;24(3):216-20. doi: 10.4103/jisp.jisp.243.19.
- Ebbing C, Kessler J, Moser D, Rasmussen S. Single umbilical artery and risk of congenital malformation: population-based study in Norway. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(4):510-5. doi: 10.1002/uog.20359.
- Schoenwolf Gary C, Bleyl Steve B, Brauer Philip R, Philippa H. Francis-West. Second week: becoming bilaminar and fully implanting. In: *Larsen's human embryology.* Philadelphia (PA): Elsevier; 2014, p. 43-56.
- Silini AR, Di Pietro R, Lang-Olip I, Alviano F, Banerjee A, Basile M, et al. Perinatal Derivatives: Where Do We Stand? A Roadmap of the Human Placenta and Consensus for Tissue and Cell Nomenclature. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:610544. doi: 10.3389/fbioe.2020.610544.
- Chitra T, Sushanthi YS, Raghavan S. Umbilical coiling index as a marker of perinatal outcome: an analytical study. *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:213689. doi: 10.1155/2012/213689.
- Cromi A, Ghezzi F, Dürig P, Di Naro E, Raio L. Sonographic umbilical cord morphology and coiling patterns in twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 2005;25(9):851-5. doi: 10.1002/pd.1273.
- Damasceno EB, de Lima PP. Wharton's jelly absence: a possible cause of stillbirth. *Autops Case Rep.* 2013;3(4):43-7. doi: 10.4322/acr.2013.038.
- Cheng T, Yang B, Li D, Ma S, Tian Y, Qu R, et al. Wharton's Jelly Transplantation Improves Neurologic Function in a Rat Model of Traumatic Brain Injury. *Cell Mol Neurobiol.* 2015;35(5):641-9. doi: 10.1007/s10571-015-0159-9.
- Edmonds HW. The spiral twist of the normal umbilical cord in twins and in singletons. *Am J Obstet Gynecol.* 1954;67(1):102-20. doi: 10.1016/0002-9378(54)90201-x.
- Subashini G, Anitha C, Gopinath G, Ramyathangam K. A Longitudinal Analytical Study on Umbilical Cord Coiling Index as a Predictor of Pregnancy Outcome. *Cureus.* 2023;15(3):e35680. doi: 10.7759/cureus.35680.
- Laat MW, Franx A, Bots ML, Visser GH, Nikkels PG. Umbilical coiling index in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2006;107(5):1049-55. doi: 10.1097/01.AOG.0000209197.84185.15.
- Jo YS, Jang DK, Lee G. The sonographic umbilical cord coiling in late second trimester of gestation and perinatal outcomes. *Int J Med Sci.* 2011;8(7):594-8. doi: 10.7150/ijms.8.594.
- Kumar A, Bhat V, Kumar A. Umbilical cord coiling index at term gestation and its association with perinatal outcomes. *Ind J Public Health Res Dev.* 2022;(13):69-76.
- Suvarna S, Kim, Layton Christopher, Bancroft Johan. *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques: 9th Ed.* Elsevier; 2019, p. 173-86.
- Frossi B, Mion F, Sibillano R, Daneli L, Pucillo CEM. Is it time for a new classification of mast cells? What do we know about mast cell heterogeneity? *Immunol Rev.* 2018;282(1):35-46. doi: 10.1111/immr.12636.
- Piliponsky AM, Acharya M, Shubin NJ. Mast Cells in Viral, Bacterial, and Fungal Infection Immunity. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):2851. doi: 10.3390/ijms20122851.
- Komi DEA, Khomtchouk K, Santa Maria PL. A Review of the Contribution of Mast Cells in Wound Healing: Involved Molecular and Cellular Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58(3):298-312. doi: 10.1007/s12016-019-08729-w.
- Kornstädt L, Pierre S, Weigert A, Ebersberger S, Schäufele TJ, Kolbinger A, et al. Bacterial and Fungal Toll-Like Receptor Activation Elicits Type I IFN Responses in Mast Cells. *Front Immunol.* 2021;11:607048. doi: 10.3389/fimmu.2020.607048.
- Grootens J, Ungerstedt JS, Nilsson G, Dahlin JS. Deciphering the differentiation trajectory from hematopoietic stem cells to mast cells. *Blood Adv.* 2018;2(17):2273-81. doi: 10.1182/bloodadvances.2018019539.
- Stefańska K, Ozegowska K, Hutchings G, Popis M, Moncrieff L, Dompe C, Janowicz K, et al. Human Wharton's Jelly-Cellular Specificity, Stemness Potency, Animal Models, and Current Application in Human Clinical Trials. *J Clin Med.* 2020;9(4):1102. doi: 10.3390/jcm9041102.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2024. – Дата першого рішення 22.05.2024. – Стаття подана до друку 27.06.2024

Високий вміст фібриногену у вагітних – патологія чи гіпердіагностика?

С. Ст. Леуш

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

Збільшення вмісту фібриногену (ФГ) під час вагітності вважають захисним механізмом проти кровотечі під час пологів. Підвищення концентрації ФГ посилює агрегацію еритроцитів, в'язкість плазми крові, мікросудинний опір – постійні елементи патогенезу артеріальної гіпертензії, інсульту, ішемічної хвороби серця. Також її пов'язують зі зростанням імовірності розвитку преєклампсії та інсульту з подальшими неврологічними розладами.

Крім беззаперечного значення для гемостазу, ФГ напряду пов'язаний з кількома фізіологічними і патофізіологічними станами, як-от інфекція, загоєння ран, пухлинний процес і тяжкість атеросклерозу. Також йому належить вирішальна роль у розвитку вагітності. Материнський ФГ необхідний для прогресу вагітності, оскільки стабілізує матково-плацентарне сполучення на фібриноідному шарі плодово-материнського стику. Повідомлень про дослідження патологічних форм ФГ в Україні не знайдено.

Мета дослідження: порівняння показників концентрації ФГ та пов'язаних з ним елементів системи згортання крові вагітних і роділь у різних гестаційних термінах та після пологів.

Матеріали та методи. Досліджували кров з літкової вени 30 роділь у терміні гестації 22–27 тиж (екстремально передчасні пологи (ЕПП) – I група), 37 роділь у терміні 28–34 тиж (ранні передчасні пологи (РПП) – II група) та 40 роділь з гестаційним терміном 37–41 тиж (група контролю (ГК) – III група). У зібраних зразках визначали вміст ФГ, D-димер (Dd), протромбіновий індекс (ПІ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), а також рівні гемоглобіну (Hb), гематокриту (Ht) та загального білка (ЗБ) плазми крові.

Усі роділлі були госпіталізовані в активній фазі I періоду пологів і не отримували інфузійної терапії. У термінах гестації, відповідних ЕПП, РПП та ГК, обстежено по 10 вагітних, що перебували на амбулаторному обліку у Перинатальному центрі, для порівняння досліджуваних показників поза пологовою діяльністю.

Показники біохімічної коагулограми вивчали на напівавтоматичному коагулометрі Helena C-2 (Helena Biosciences, Велика Британія).

Результати. Вміст ФГ зростав від $4,2 \pm 0,56$ г/л у терміні 22–27 тиж до $4,4 \pm 0,57$ г/л напередодні пологів з розбіжністю від 3,5 до 5,0 г/л. Серед усіх роділь концентрація ФГ була нижчою за 4,5 г/л, відповідно по групах: $4,5 \pm 0,81$; $4,1 \pm 0,74$ та $4,1 \pm 0,65$ г/л ($p < 0,05$). Через 24 год після розродження концентрація ФГ у ГК зросла до $5,0 \pm 0,82$ г/л, а через 48 год – до $5,3 \pm 1,19$ г/л, що перевищувало показники роділь груп ЕПП та РПП та вагітних цих же термінів, де найвищий показник становив $4,5 \pm 0,81$ г/л у групі ЕПП ($p < 0,05$).

Зростання показника Dd зі збільшенням терміну вагітності спостерігалось у всіх вагітних (від $274 \pm 133,3$ до $501 \pm 174,7$ мкг/л). Воно продовжилось протягом першої післяпологової доби – до $685 \pm 157,5$ мкг/л, знизилось на другу добу – $429 \pm 198,9$ мкг/л ($p < 0,05$), наближаючись до показників груп ЕПП та РПП ($487 \pm 267,0$ та $397 \pm 202,3$ мкг/л; $p > 0,05$) і вагітних таких самих термінів.

Показники вмісту Hb знизились до $106 \pm 8,9$ г/л, а Ht – до $35 \pm 6,1\%$ з прогресуванням вагітності. У роділь групи ПІ вони були вірогідно вищі за показники вагітних відповідних термінів, зростаючи на другу добу після пологів – $110 \pm 6,7$ г/л та $41 \pm 3,1\%$.

У клінічних групах не було значних крововтрат. У всіх вагітних і роділь показники АЧТЧ та ПІ відрізнялись у межах від $27,0 \pm 3,51$ с до $35,4 \pm 3,43$ с та від $88 \pm 4,8\%$ до $101 \pm 5,2\%$ відповідно.

Висновки. 1. Поступове зростання концентрації фібриногену (ФГ) зі збільшенням терміну вагітності від $4,2 \pm 0,56$ г/л у 22–27 тиж до $4,4 \pm 0,57$ г/л до терміну пологів свідчить про підвищення рівня ФГ у здорових вагітних як про адаптаційну відповідь організму на формування додаткового судинного русла.

2. Надмірне зростання рівня ФГ є наслідком гемоконцентрації, а не абсолютної гіперфібриногенемії, і може бути ознакою патологічних процесів, в основі яких лежить гіповолемія. При екстремально передчасних пологах (ЕПП) концентрація ФГ у роділь становила $4,5 \pm 0,81$ г/л. Більш високі значення ФГ, гемоглобіну та гематокриту у роділь з ЕПП, ніж у вагітних у ті самі терміни, є свідченням недостатньої гемодилуції, що можна розглядати як один із патогенетичних механізмів передчасної пологової діяльності.

3. Лабораторні показники стану системи згортання крові – АЧТЧ, ПІ – за відсутності кровотечі діагностичного значення не мають.

Ключові слова: фібриноген, фібриноліз, гемодилуція, гіповолемія, передчасні пологи.

High fibrinogen content in pregnant women – pathology or overdiagnosis?

S. S. Leush

An increased fibrinogen (FG) concentration during pregnancy is considered a protective mechanism against bleeding during childbirth. An enlarged amount of FG increases the aggregation of erythrocytes, blood plasma viscosity, microvascular resistance – permanent elements of the pathogenesis of arterial hypertension, stroke, coronary heart disease. It is also associated with an increased likelihood of development of preeclampsia and stroke with subsequent neurological disorders.

In addition to its undeniable importance for hemostasis, FG is directly related to several physiological and pathophysiological conditions, such as infection, wound healing, tumorigenesis, and the severity of atherosclerosis. It also has a decisive role in the development of pregnancy. Maternal FG is necessary for the progress of pregnancy, as it stabilizes the utero-placental connection at the fibrinoid layer of the fetal-maternal junction. No reports on the study of pathological forms of FG in Ukraine were found.

The objective: to compare the indicators of FG concentration and related elements of the blood coagulation system of pregnant and parturient women in different gestational periods and after childbirth.

Materials and methods. Blood components from the ulnar vein of 30 women in labor at a gestation period of 22–27 weeks (extremely preterm birth (EPB) – I group), 37 women in labor at a term of 28–34 weeks (early preterm birth (PB) – II group) and 40 women with gestational period 37–41 weeks (control group (CG) – III group) was studied. In the collected samples the content of FG, D-dimer (Dd), prothrombin index (PI), activated partial thromboplastin time (APTT), as well as the levels of hemoglobin (Hb), hematocrit (Ht) and total protein (TP) of the blood plasma were determined.

All women in labor were hospitalized in the active phase of the I labor period and did not receive infusion therapy. In terms of gestation, corresponding to EPB, early PB and CG, 10 pregnant women who were on outpatient registration at the Perinatal Center were examined for comparison of the studied indicators outside of labor.

Indicators of the biochemical coagulogram were studied on a Helena C-2 semi-automatic coagulometer (Helena Biosciences, Great Britain).

Results. The FG concentration increased from 4.2 ± 0.56 g/l in the term 22–27 weeks to 4.4 ± 0.57 g/l before delivery with a diapason of 3.5 to 5.0 g/l. In all parturients, the FG concentration was lower than 4.5 g/l, respectively by group: 4.5 ± 0.81 ; 4.1 ± 0.74 and 4.1 ± 0.65 g/l ($p < 0.05$). In 24 hours after delivery the FG concentration increased in CG to 5.0 ± 0.82 g/l, and after 48 hours – to 5.3 ± 1.19 g/l, which exceeded the indicators of parturients of the EPB and early PB groups and pregnant women of these same terms, in which the highest indicator was 4.5 ± 0.81 g/l in the EPB group ($p < 0.05$).

An increase in the Dd index with growing gestational age was observed in all pregnant women (from 274 ± 133.3 to 501 ± 174.7 $\mu\text{g/l}$). It continued during the first postpartum day – up to 685 ± 157.5 $\mu\text{g/l}$, decreased on the second day – 429 ± 198.9 $\mu\text{g/l}$ ($p < 0.05$), approaching the indicators of the EPB and early PB groups (487 ± 267.0 and 397 ± 202.3 $\mu\text{g/l}$; $p > 0.05$) and pregnant women of the same term.

Hb decreased to 106 ± 8.9 g/l, and Ht – to $35 \pm 6.1\%$ with the progression of pregnancy. In parturients of the PB group, they were probably higher than the indicators of pregnant women of the corresponding terms, increasing on the second day after delivery – 110 ± 6.7 g/l and $41 \pm 3.1\%$.

There was no significant blood loss in the clinical groups. In all pregnant and parturient women the APTT and PI indicators varied from 27.0 ± 3.51 s to 35.4 ± 3.43 s and from $88 \pm 4.8\%$ to $101 \pm 5.2\%$, respectively.

Conclusions. 1. A gradual increase in the fibrinogen (FG) concentration with increasing gestational age from 4.2 ± 0.56 g/l in 22–27 weeks to 4.4 ± 0.57 g/l by the time of delivery indicates an increase in the level of FG in healthy pregnant women as an adaptive response of the body to the formation of an additional vascular system.

2. An excessive FG increase is a consequence of hemoconcentration, not absolute hyperfibrinogenemia, and may be a sign of pathological processes underlying hypovolemia. In case of extremely preterm birth (EPB), the concentration of FG in the parturient was 4.5 ± 0.81 g/l. Higher values of FG, hemoglobin, and hematocrit in parturients with EPB than in pregnant women at the same term are evidence of insufficient hemodilution, which can be considered as one of the pathogenetic mechanisms of premature labor.

3. Laboratory indicators of the blood coagulation system – APTT, PI – in the absence of bleeding have no diagnostic value.

Keywords: fibrinogen, fibrinolysis, hemodilution, hypovolemia, premature birth.

Нормальний вагітності властивий помірний, але помітний ріст концентрації фібриногену (ФГ) [5, 11]. Цей ріст та його причини вивчають вже понад 60 років [20]. Певний ступінь гіперкоагуляції, що спостерігається під час вагітності, пов'язують зі зростанням у вагітних вмісту факторів II, VII, IX, X, але особливо з ФГ або фактора I, і вважають захисним механізмом проти кровотечі під час пологів [18].

Водночас зі збільшенням концентрації ФГ зростає агрегація еритроцитів, в'язкість плазми, мікросудинний опір – постійні елементи патогенезу артеріальної гіпертензії, інсульту, ішемічної хвороби серця [24, 27]. Стосовно акушерського погляду на проблему гіперфібриногенемії, то її зв'язують з більш високою імовірністю розвитку постнатальних тромбозів [32], прееклампсії [2, 33] та інсульту з подальшим розвитком неврологічних розладів [21].

ФГ – попередник фібрину – це великий глікопротеїн (340 кДа), складений з трьох подвоєних поліпептидних ланцюжків, що їх позначають як $\text{A}\alpha$ -, $\text{B}\beta$ - та γ -ланцюжки. Кожна молекула ФГ має стрижневу структуру розмірами $9 \times 47,5 \times 6$ нм з центральним E-доменом, до якого приєднані два зовнішні D-домени [1, 14, 16].

Ці ланцюжки ФГ кодовані трьома паралогічними генами (FGA, FGB, FGG), згрупованими від центро-

мера до теломера у межах приблизно 50 тис. пар основ (kb) на 4-й хромосомі. Мутація в одному з трьох кодуючих ланцюжків генів призводить до порушення синтезу і з'єднання ланцюжків, або до структурно ненормального ФГ [13, 30].

В умовах фізіологічного рН заряд молекули ФГ негативний (ізоелектрична точка при рН 5,8) [15]. ФГ є одним з основних елементів тромбів, що утворюються під час кровоспинної реакції [17]. Крім цього беззаперечного значення для гемостазу, ФГ напряму пов'язаний з кількома фізіологічними і патофізіологічними станами, як-от інфекційний процес, загоєння ран, пухлинний ріст і тяжкість атеросклерозу. Також вважають, що ФГ належить вирішальна роль у прогресуванні вагітності, оскільки він підтримує гемостатичний баланс і стабілізує матково-плацентарне сполучення на фібриноідному шарі, знайденому на плодово-материнському стику [22].

Нормальна концентрація ФГ у плазмі крові становить 1,80–4,50 г/л. Це третій після альбумінів та гамма-глобулінів білок плазми. Період пів життя концентрату ФГ становить 80 год. Відомо понад 245 варіантів вроджених фібриногенемій. Багато які з них можуть бути безсимптомними [8, 38].

Вроджена афібриногенемія – це орфанне захворювання з частотою 1–2 на 1 000 000, переважно у мусульманських країнах [6]. Уперше було описане у 1920 р. F. Rabe, E. Solomon у 9-річного хлопчика [35]. Перший генетичний варіант афібриногенемії описано M. Neerman-Arbez у 1999 р. у швейцарській родині [29].

Гіпофібриногенемію розглядали як наслідок надмірної інфузії або коагулопатії споживання [12], хоча ще 1935 р. вперше повідомлено про вроджену гіпофібриногенемію [28].

Дисфібриногенемія («фібриноген Детройт») описана у 1968 р. [9] у пацієнтки віком 17 років з надмірними менструальними кровотечами. Генетично – носійство порушеного аргінін-19-серинового зв'язку α -ланцюжка. Люди з дефектним ФГ очікувано страждають від кровотеч. Парадоксально, але приблизно у 10% з них виявляють артеріальні та венозні тромбози [8, 41].

Також таким пацієнткам властиве невиношування. Овуляція, запліднення та імплантація бластоцисти до маткової стінки у афібриногенемічних жінок відбуватися може. Однак всі вагітності у цих пацієнток завершилися спонтанними викиднями [6, 23]. Вагітність з вродженою гіпофібриногенемією рідкісна і також пов'язана з вкрай високим ризиком.

Китайські дослідники [10] у результаті ретельного літературного пошуку нарахували лише 10 повідомлень про вагітність з таким типом розладу від 1961 р. майже до сьогодні (щоправда, потім вони ж протягом 5 років примудрилися у самому лише 22-мільйонному Пекіні розродити 12 разів 11 таких вагітних, що підкреслює «особливості» китайської статистики).

Станом на 01.06.2020 р. База даних варіантів людського фібриногену (<http://site.geht.org/base-fibrinogene>) містить понад 1215 індивідуалізованих молекулярних порушень ФГ, серед них 626 мутацій в α -ланцюжках, 154 – у β - і 435 мутацій у γ -ланцюжках [1].

Частка вроджених дисфібриногенемій невідома, оскільки значна їхня частина безсимптомна. Розрахунково у світі їх приблизно 15 на 100 000 населення, точні результати наводить лише Словаччина – 37,5 на 100 000 [6, 7, 38, 39]. Усі без виключення клінічні та експериментальні повідомлення про вагітності на тлі «дисфібриногенемій» стосуються гіпо- та афібриногенемії.

Не вдалося знайти бодай найменші, хоча б приблизні показники «фібринопатій», особливо зі зростанням вмісту ФГ, по Україні.

На такому тлі з року у рік частіше до Перинатального центру м. Києва вагітних госпіталізують після діагностики і вже з призначеним колегами-гематологами лікуванням «гіперфібриногенемії». Усі вони піддані різним гематологічним обстеженням з метою пошуку схильності до гіперкоагуляції та тромбозів, отримуючи лікування, спрямоване на корекцію показників коагуляції. Найчастіше їх лікують низькомолекулярними гепаринами, дезагрегантами, глюкокортикоїдами, нерідко – немедикаментозними засобами.

Як приклад – витяг із консультативних висновків вагітної, що спостерігалася гематологом з терміну вагітності 28 тиж. У якості діагнозу застосовано формулювання «підвищений вміст фібриногену». Основні

лабораторні показники у послідовності надходження: протромбіновий індекс (ПІ) – 85, 95, 90%, ФГ – 6,1; 7,0; 6,5 г/л, час рекальфікації плазми – 55, 65, 68,5 с. На підставі цього призначено лікування етамзілатом, транексамовою кислотою, дипіридамолом, метилпреднізолоном, еноксапарином.

У статті наведено результати роботи з обліку показників згортання крові та фібринолізу у вагітних різних термінів, роділь та породіль, зосередившись на концентрації ФГ у плазмі крові.

Мега дослідження: порівняння показників концентрації ФГ та пов'язаних з ним елементів системи згортання крові вагітних і роділь у різних гестаційних термінах та після пологів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано на базі кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця – у КНП «Перинатальний центр м. Києва». Затверджене протоколом біоетичної комісії № 163 від 07.11.2022 р.

У дослідженні використовували кров з ліктьової вени 30 роділь у терміні гестації 22–27 тиж (екстремально передчасні пологи (ЕПП) – I група), 37 роділь у терміні 28–34 тиж (ранні передчасні пологи (РПП) – II група) та 40 роділь з гестаційним терміном 37–41 тиж (група контролю (ГК) – III група).

У зібраних зразках визначали показники ФГ, D-димеру (Dd), протромбінового індексу (ПІ), активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), а також рівні гемоглобіну (Hb), гематокриту (Ht) та загального білка (ЗБ) плазми крові.

До дослідження було включено здорових роділь віком від 18 до 35 років з природним настанням вагітності, спонтанним початком пологової діяльності. Вони не застосовували протягом вагітності медикаментів, що могли б викривити показники системи коагуляції.

Жінок з діагностованим цукровим діабетом, преєклампсією, тяжкою анемією, захворюваннями печінки та жовчовивідних шляхів, патологією сечовидільної системи, пухлинами матки, тривалим безводним проміжком та перинатальною інфекцією до дослідження не включали.

Критеріями виключення також були кровотеча під час пологів та доведений об'єктивними методами дистрес плода.

Усі роділлі з ЕПП та РПП були госпіталізовані в активній фазі I періоду пологів і ніякої токолітичної терапії не отримували. У термінах вагітності, відповідних ЕПП, РПП та ГК, обстежено за наведеними показниками по 10 вагітних, що перебували на амбулаторному обліку у спеціалізованій консультації Перинатального центру для порівняння досліджуваних показників поза зв'язком з пологовою діяльністю.

Показники біохімічної коагулограми визначали на напівавтоматичному коагулометрі Helena C-2 (Helena Biosciences, Велика Британія).

Статистичне оброблення результатів виконано шляхом варіаційного та альтернативного аналізів із застосуванням *t*-критерію Стьюдента та кутового перетворення ϕ Фішера за вірогідності $p < 0,05$.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

У процесі виконання дослідження системи коагуляції та фібринолізу під час передчасних пологів (ПП) [3] серед низки отриманих лабораторних показників було виявлено більш низьку концентрацію ФГ у роділь у термінах 28–34 тиж порівняно з показниками при ЕПП (22–27 тиж) і своєчасних пологах (37–41 тиж). Таку саму тенденцію спостерігали і стосовно D-димеру.

Продовжуючи вивчення коагуляційного гомеостазу під час ПП, окрім вже зазначеної зниженої концентрації ФГ та D-димеру у вагітних у термінах 28–34 тиж, у роділь всіх груп були зафіксовані такі середні значення: АЧТЧ – відповідно по групах: 30,7±2,34; 29,9±4,03 с та 39,4±3,43 с (p>0,05) та ПІ – відповідно 90±12,6; 88±4,8% та 95±9,4% (p>0,05). Тобто, лабораторні показники, що зазвичай використовують як контрольні при кровотечі, не мали вірогідних відмінностей під час своєчасних та передчасних пологів.

Найвищі показники протеїнемії та Ht серед роділь з групи ЕПП можуть мати подвійне пояснення: з одного боку, що менший термін вагітності, то менш вираженою мала б бути гемодилуція. З іншого боку, саме при найменших термінах на час розродження було виявлено значну гіповолемію. Ht у роділь групи ЕПП вищий порівняно з групою РПП та родільями у ГК (42±4,6; 39±7,1% та 37±5,5%; p<0,05). Невірогідно відрізнялися у групах концентрації Hb (118±12,4; 109±16,8 г/л та 112±6,7 г/л; p>0,05) та ЗБ (72,9±5,37; 69,7±5,20 г/л та 66,7±5,42 г/л; p>0,05). Хоча абсолютні значення переважали серед показників у групі ЕПП.

На підставі отриманих результатів дійшли висновку про більшу вираженість гіповолемії та гемоконцентрації у роділь під час ЕПП. У разі, якби вони мали показники Ht у межах 37% або навіть 39%, розрахункові рівні Hb, протеїнемії та фібриногенемії могли становити відповідно 104,0 або 109,6 г/л, 64,2 або 66,9 г/л та 4,0 або 4,2 г/л. Відтак мова може вестися про приховану через гемоконцентрацію анемію у роділь групи ЕПП, про ймовірну диспротеїнемію у них же, але ніяк не про «підвищення рівня фібриногену», яке можна фіксувати у повідомленнях.

За верхню межу норми ФГ у зроблених розрахунках взято 4,5 г/л – величину показника, обґрунтованого у дослідженні M. W. Besser, S. G. MacDonald (2016). Також показник 4,5±0,72 г/л як норму ФГ на межі I–II триместрів нормальної вагітності встановили O. C. Загородня та співавтори (2018).

Щодо довідникової лабораторної норми ФГ у межах 2–4 г/л, зауважимо, що більшість гемостатичних референтних інтервалів виведено, як правило, на підставі обстеження зразків крові від молодих здорових людей, переважно чоловіків і невагітних жінок [36, 40]. Отже, вони не відповідають акушерським умовам, що може перешкоджати діагностиці та лікуванню кровоспинних розладів у вагітних.

Серед обстежених пацієнток концентрацію ФГ понад 4,5 г/л виявлено у 17 (56,7%) у терміні 22–27 тиж гестації, у 15 (40,65%) – у 28–34 тиж та в 11 (27,5%) – зі своєчасними пологами. Різниця вірогідна у порівнянні груп ПП між собою та з контролем (табл. 1).

Результати у вагітних мали передбачуване спрямування: відповідно до терміну вагітності вміст розчинного ФГ поступово зростав від 4,2±0,56 г/л у терміні 22–27 тиж до 4,4±0,57 г/л напередодні пологів (p>0,05). Привернула увагу помітна дисперсія серед всіх груп вагітних, що свідчить про значну розбіжність значень у варіаційних рядах (найменше значення – 3,5 г/л, найбільше – 5,0 г/л).

Серед роділь такої залежності не виявлено – середня концентрація ФГ у всіх групах була нижчою за прийняту для цього дослідження граничну величину 4,5 г/л. Залежність у пологах була зворотною – що більшим був термін вагітності на час пологів, то нижчою – концентрація ФГ (відповідно по групах: 4,5±0,81; 4,1±0,74 г/л та 4,1±0,65 г/л).

Низка досліджень наводять результати вагітних у динаміці збільшення терміну гестації, переважно завершуючи спостереження у термінах доношеності або у ранній післяпологовий період. Було простежено, які зміни коагуляційних показників відбувалися упродовж двох діб післяпологового спостереження серед здорових породіль (ГК). Через 24 год після розродження у них зросла концентрація ФГ до 5,0±0,82 г/л, а че-

Таблиця 1

Коагуляційні показники у групах обстежених жінок, M±m

Показник	В(вагітні) Р(роділлі)	Термін вагітності, тиж			Післяпологовий період у ГК, n=40	
		22–27, n=30	28–34, n=37	37–41, n=40	24 год	48 год
ФГ, г/л	В	4,2±0,56	4,0±0,43	4,4±0,57	-	-
	Р	4,5±0,81*	4,1±0,74	4,1±0,65*	5,0±0,82#	5,3±1,19#
D-димер, мкг/л	В	274±133,3	327±182,6	501±174,7	-	-
	Р	487±267,0*	397±202,3	622±280,4*	685±157,5	429±198,9#
АЧТЧ, с	В	32,0±4,10	27,0±3,51	30,3±6,48	-	-
	Р	30,7±2,34	29,9±4,03	35,4±3,43	32,3±5,22	28,7±3,13
ПІ, %	В	91± 5,4	93±4,7	90±8,6	-	-
	Р	90±12,6	88±4,8	95±9,4	93±4,7	101±5,2

Примітки: * – відмінність є вірогідною при порівнянні з вагітними відповідного терміну;

– відмінність є вірогідною при порівнянні з допологовими значеннями.

Розподіл ознак гемоконцентрації залежно від терміну вагітності, М±m

Показник	В (вагітні) Р (роділлі)	Термін вагітності, тиж			Післяпологовий період у ГК, n=40	
		22–27 тиж, n=30	28–34 тиж, n=37	37–41 тиж, n=40	24 год	48 год
Загальний білок, г/л	В	66,3±6,81	70,7±5,28	69,0±7,03	-	-
	Р	72,9±5,37*	69,7±5,20	66,7±5,42	70,4±6,70	72,4±5,39*
Гемоглобін, г/л	В	110±10,6	107±4,9	106±8,9	-	-
	Р	118±12,4*	109±16,8	112±6,7*	104±12,0#	110±6,7
Гематокрит, %	В	40±4,6	43±7,1	35±6,1#	-	-
	Р	42±3,2	41±5,3	37±4,1#	39±4,7	41±3,1

Примітки: * – відмінність є вірогідною при порівнянні з вагітними відповідного терміну;

– відмінність є вірогідною при порівнянні з допологовими значеннями і поміж групами.

рез 48 год – до $5,3 \pm 1,19$ г/л, що вірогідно перевищувало всі показники, отримані від роділь груп ЕПП та РПП та від вагітних у відповідні терміни – найбільший показник становив $4,5 \pm 0,81$ г/л у групі ЕПП ($p < 0,05$).

Зростання показника D-димеру у міру збільшення терміну вагітності також спостерігалось і при передчасному розродженні, і у вагітних відповідних термінів. Воно продовжилося у здорових породіль до найвищого значення у даному спостереженні протягом першої післяпологової доби – $685 \pm 157,5$ мкг/л ($p < 0,05$), після чого на другу добу уповільнилося – $429 \pm 198,9$ мкг/л, не відрізняючись вірогідно від показників груп ЕПП та РПП ($487 \pm 267,0$ та $397 \pm 202,3$ мкг/л відповідно; $p > 0,05$), але вірогідно перевищило показники вагітних у термінах 22–27 тиж ($274 \pm 133,3$ мкг/л) та 28–34 тиж ($327 \pm 182,6$ мкг/л) ($p < 0,05$).

Зростання концентрації ФГ після пологів з одночасним зниженням концентрації D-димеру потребує обґрунтування. Якщо розглядати D-димер як ознаку тромбоутворення, на чому наголошують, пояснюючи зростання його вмісту при всіх клінічних зрушеннях у бік тромбозу, то зниження концентрації D-димеру було б легко сприймати як свідчення зупинки або, щонайменше, сповільнення тромбоутворення. Якби не синхронне зростання вмісту ФГ, яке також розглядають як ознаку гіперкоагуляції.

Цьому пояснення таке: після народження плода і зникнення потреби у забезпеченні додаткового матково-плацентарного русла автоматично зникає необхідність у збереженні гемодилуентного стану. Законна крововтрата під час пологів і додатково до неї перерозподіл водної фази крові протягом двох діб після пологів спричинює помітне зростання концентрації ФГ, що не може бути пояснене раптовим посиленням його синтезу.

Можна припустити, що вивільнений ФГ надходив з активованих тромбоцитів [26], а не синтезувався печінкою, на що могло б знадобитися не менше 4–5 діб. Синхронне зниження концентрації D-димеру є показником уповільнення процесу фібринолізу, про посилення якого свідчило стрімке зростання вмісту D-димеру протягом вагітності. У такі самі терміни до пологів і у післяпологовий період відстежено параметри АЧТЧ та ПІ. У клінічних групах не було значних крововтрат, тому вірогідних змін значень АЧТЧ та ПІ не виявлено.

Зміни, що відбувалися у процесі пологів та у післяпологові дві доби з показниками загальної протеїнемії, вмісту гемоглобіну та гематокритного числа, які було розглянуто як вірогідні індикатори регуляції волемії, наведено у табл. 2.

Нт у роділь групи ЕПП вищий порівняно з групою РПП та родільями ГК при невірогідних відмінностях у концентраціях Нв та ЗБ. З цього можна зробити висновок про переважання гіповолемії та гемоконцентрації у роділь з передчасними, особливо екстремально передчасними пологами.

Певна симетричність волемії та концентрації ФГ свідчить про зв'язок між цими явищами. Важливим наслідком гемоконцентрації стає зміна реологічних властивостей крові через зростання в'язкості плазми та агрегаційної здатності еритроцитів, яка проявляється по-різному при різних швидкостях кровотоку [37].

Причому швидкість кровотоку не єдиний визначальний фактор реології, також мають значення величини Нт, концентрації білків глобулінової фракції, першою чергою – ФГ [34]. Було виявлено позитивний кореляційний зв'язок між зростанням Нт і рівнем ФГ у плазмі крові та індексом агрегації еритроцитів [4, 19].

Усі намагання віднайти інформацію про зростання концентрації ФГ як про самостійну нозологічну форму, що припускало б існування підстав для лікування «підвищеного вмісту фібриногену», не мали успіху. Про зростання вмісту ФГ мова йде лише щодо його участі у патологічних процесах – від вже згаданих вище ускладнень до значення у психічному стресі і взагалі у симпатоадреналових реакціях [26], різноманітних неврологічних і вестибулярних розладах [42], цукровому діабеті [31, 34], протозойних інвазіях, зокрема у вагітних [25].

У британському огляді [32] питання тромбозів при різних нозологіях, а також під час вагітності, розглянуто й узагальнено як прояв збільшення активності антифібринолітичної складової коагуляційної рівноваги. Принаймні у вивчених джерелах від початку 60-х років минулого століття приділяли увагу антифібринолітичним білкам, але не простому підвищенню вмісту ФГ.

В одному з джерел (Egbert K.O. Kruihof, 1987) наведеного вище огляду зазначено, що іноді майже двократне підвищення протягом вагітності рівня ФГ та продуктів деградації фібрину свідчить про те, що

фібринолітична система залишається функціонально активною і суперечить тогочасним уявленням про її показове пригнічення протягом вагітності. Далі автор дав власний коментар про те, що зміни у системі коагуляції/фібринолізу протягом вагітності складніші, ніж на той час уявляли, і про те, що фізіологічне значення і механізми запуску цих змін незрозумілі.

Усе наведене зберегло свою актуальність до сьогодні.

ВИСНОВКИ

1. Поступове підвищення концентрації фібриногену (ФГ) зі збільшенням терміну вагітності від $4,2 \pm 0,56$ г/л у 22–27 тиж до $4,4 \pm 0,57$ г/л до терміну пологів свідчить про підвищення вмісту ФГ у здорових

вагітних як про адаптаційну відповідь організму на формування додаткового судинного русла.

2. Надмірне підвищення рівня ФГ є наслідком гемокоцентрації, а не абсолютної гіперфібриногенемії, і може бути ознакою патологічних процесів, в основі яких лежить гіповолемія. При екстремально передчасних пологах (ЕПП) концентрація ФГ у роділь становила $4,5 \pm 0,81$ г/л. Більш високе значення ФГ у роділь з ЕПП, ніж у вагітних у ті самі терміни, є свідченням недостатньої гемодилуції у них, що можна розглядати як один із патогенетичних механізмів передчасної пологової діяльності.

3. Лабораторні показники стану системи згортання крові – АЧТГ, ПІ – за відсутності кровотечі діагностичного значення не мають.

Відомості про автора

Леуш Сергій Станіславович – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 111-02-18. E-mail: leushs9@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1293-3305

Information about the author

Leush Serhii S. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 111-02-18. E-mail: leushs9@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1293-3305

ПОСИЛАННЯ

- European Association for Haemophilia and Allied Disorders. Human fibrinogen database presentation [Internet]. 2017. Available from: <https://dbs.eahad.org/human-fibrinogen-home/human-fibrinogen-db/>.
- Zagorodnya OS; Leush SS, Dem'yanenko AS. The abundance of various indicators of homeostasis in the dynamics of the 1st and 2nd trimesters of gestation: Women's health. 2018;128(2):62-4. doi: 10.15574/HW.2018.128.62.
- Leush SS, Protsik MV. Hemostasis in the umbilical cord vessels in premature and extremely premature newborns. Ukr J Women Health. 2023;167(4):35-9.
- Agosti R, Clivati A, D'Ettore M, Ferrarini F, Somazzi R, Longhini E. Hematocrit dependence of erythrocyte aggregation. Clin Hemorheol Microcirc. 2016;8:913-24. doi: 10.3233/CH-1988-8612.
- Alvarado CS, Celis-López A, Guevara-Ríos E, García-Lázaro P, Lovato-Ríos P. Complicaciones hemorrágicas y trombóticas del embarazo: diagnóstico, prevención y tratamiento. An Fac Med. 2023;84(1):86-96. doi: 10.15381/anales.v84i1.23547.
- Bátorová A, Horváthová D, de Moerloose P, Neerman-Arbez M, Mistrík M. Fenotypová a genotypová analýza vrodenej hypofibrinogenémie a dysfibrinogenémie. Vnitr Lek. 2005;11:128.
- Bátorová A, Jankovicova D, Morongova A, Bubanska E, Prigancova T, Horakova J, et al. Inhibitors in severe hemophilia A: 25-year experience in Slovakia. Semin Thromb Hemost. 2016;42(5):550-62. doi: 10.1055/s-0036-1581107.
- Besser MW, MacDonald SG. Acquired hypofibrinogenemia: current perspectives. J Blood Med. 2016;7:217-25. doi: 10.2147/JBM.S90693.
- Blombäck M, Blombäck B, Mammen EF, Prasad AS. Fibrinogen Detroit-a molecular defect in the N-terminal disulphide knot of human fibrinogen? Nature. 1968;218(5137):134-7.
- Cai H, Liang M, Yang J, Zhang X. Congenital hypofibrinogenemia in pregnancy: a report of 11 cases. Blood Coagul Fibrinolysis. 2018;29(2):155-9. doi: 10.1097/MBC.0000000000000676.
- Carrillo-Mora P, García-Franco A, Soto-Lara M, Rodríguez-Vásquez G, Pérez-Villalobos J, Martínez-Torres D. Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. Rev Fac Med (Méx). 2021;64(1):39-48. doi: 10.22201/fm.24484865e.2021.64.1.07.
- Casini A, Lukowski S, Quintard VL, Crutu A, Zak M, Regazzoni S, et al. FGB mutations leading to congenital quantitative fibrinogen deficiencies: an update and report of four novel mutations. Thromb Res. 2014;133(5):868-74.
- Casini A, Blondon M, Tintillier V, Goodyer M, Sezgin ME, Gunes AM, et al. Mutational epidemiology of congenital fibrinogen disorders. Thromb Haemost. 2018;118:1867-74. doi: 10.1055/s-0038-1673685.
- Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev. 2015;29(1):17-24. doi: 10.1016/j.blre.2014.09.003.
- Cieśla M, Adamczyk Z, Barbasz J, Wasilewska M. Mechanisms of fibrinogen adsorption at solid substrates at lower pH. Langmuir. 2013;29(23):7005-16. doi: 10.1021/la4012789.
- De Pablo-Moreno JA, Serrano LJ, Revuelta L, Sánchez MJ, Liras A. The Vascular Endothelium and Coagulation: Homeostasis, Disease, and Treatment, with a Focus on the Von Willebrand Factor and Factors VIII and V. Int J Mol Sci. 2022;23(15):8283. doi: 10.3390/ijms23158283.
- Feller T, Connell SDA, Ariëns RAS. Why fibrin biomechanical properties matter for hemostasis and thrombosis. J Thromb Haemost. 2022;20(1):6-16. doi: 10.1111/jth.15531.
- Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. Semin Thromb Hemost. 2003;29(2):125-30. doi: 10.1055/s-2003-38897.
- Higuchi M, Watanabe N. A rapid and accurate method for estimating the erythrocyte sedimentation rate using a hematocrit-corrected optical aggregation index. PLoS One. 2022;17(7):e0270977. doi: 10.1371/journal.pone.0270977.
- Hudson NE. Biophysical Mechanisms Mediating Fibrin Fiber Lysis. BioMed Res Int. 2017;2017:2748340. doi: 10.1155/2017/2748340.
- Ijäs P. Trends in the Incidence and Risk Factors of Pregnancy-Associated Stroke. Front Neurol. 2022;13:833215. doi: 10.3389/fneur.2022.833215.
- Iwaki T, Sandoval-Cooper MJ, Paiva M, Kobayashi T, Ploplis VA, Castellino FJ. Fibrinogen stabilizes placental-maternal attachment during embryonic development in the mouse. Am J Pathol. 2002;160(3):1021-34. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64923-1.
- Iwaki T, Castellino FJ. Maternal fibrinogen is necessary for embryonic development. Curr Drug Targets. 2005;6(5):535-9. doi: 10.2174/1389450054546006.
- Kamath S, Lip GYH. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. QJM. 2003;96(10):711-29. doi: 10.1093/qjmed/hcg129.
- Ken-Ezihuo SU, Barinaaziga SM, Chiatugu NI, Zacchaeus AJ. Comparative Study of Fibrinolytic Response Amongst Malarious Pregnant and Non Malarious Subjects in Rivers State, Nigeria. Int Blood Res Rev. 2020;11(2):34-45. doi: 10.9734/ibr/2020/v11i230128.
- Lazzarino AI, Hamer M, Gaze D, Collinson P, Rumley A, Lowe G, et al. The association between fibrinogen reactivity to mental stress and high-sensitivity cardiac troponin T in healthy adults. Psychoneuroendocrinol. 2015;59:37-48. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.05.002.
- Mandal M. Rheology of blood: biophysical significance, measurement, pathophysiology and pharmacological therapy. World J Pharm Pharm Sci. 2016;5(6):2165-84. doi: 10.20959/wjpps20166-6985.
- de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders. Semin Thromb Hemost. 2013;39(6):585-95. doi: 10.1055/s-0033-1349222.
- Neerman-Arbez M, Honsberger A, Antonarakis SE, Morris MA. Deletion of the fibrinogen alpha-chain gene (FGA) causes congenital afibrinogenemia. J Clin Invest. 1999;103(2):215-8.
- Ozay M, Kara M, Keskin Z. Congenital afibrinogenemia in a newborn. SANAMED. 2022;17(3):185-8. doi: 10.5937/sanamed0-40292.
- Patel HV, Suple RS, Harshitha KP, Suple KR. Association of plasma fibrinogen and development of complications in type 2 diabetes mellitus. Int J Res Med Sci. 2023;11(5):1558-62. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20231315.

32. Pechlivani N, Kearney KJ, Ajjan RA. Fibrinogen and Antifibrinolytic Proteins: Interactions and Future Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12537. doi: 10.3390/ijms222212537.
33. Póka R, Damjanovich P, Károlyi P, Miszti-Blasius K, Kerényi A, Kappelmayer J. Fibrinogen levels in pregnancy have a prognostic role in preeclampsia and in massive obstetric haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;206:251-63. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.027.
34. Pryzwan T, Dolibog P, Kierszniok K, Pietrzyk B. Blood rheological properties and methods of their measurement. *Ann Acad Med Siles.* 2024;78:1-10. doi: 10.18794/aams/175727.
35. Rabe F, Solomon E. Ueber Faserstoffmangel im Blute bei einen Falle von Hämophilie. *Arch Klin Med.* 1920;132:240-4.
36. Réger B, Péterfalvi A, Litter I, Pótó L, Mózes R, Tóth O, Kovács GL, et al. Challenges in the evaluation of D-dimer and fibrinogen levels in pregnant women. *Thromb Res.* 2013;131(4):e183-7. doi: 10.1016/j.thromres.2013.02.005.
37. Risman RA, Paynter B, Percoco V, Shroff M, Bannish BE, Tutwiler V. Internal fibrinolysis of fibrin clots is driven by pore expansion. *Sci Rep.* 2024;14(1):2623. doi: 10.1038/s41598-024-52844-4.
38. Simurda T, Zolkova J, Kolkova Z, Loderer D, Dobrotova M, Skornova I, et al. Comparison of clinical phenotype with genetic and laboratory results in 31 patients with congenital dysfibrinogenemia in northern Slovakia. *Int J Hematol.* 2020;111(6):795-802. doi: 10.1007/s12185-020-02842-9.
39. Simurda T, Asselta R, Zolkova J, Brunclikova M, Dobrotova M, Kolkova Z, et al. Congenital Afibrinogenemia and Hypofibrinogenemia: Laboratory and Genetic Testing in Rare Bleeding Disorders with Life-Threatening Clinical Manifestations and Challenging Management. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(11):2140. doi: 10.3390/diagnostics11112140.
40. Szecsi PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost.* 2010;103(4):718-27. doi: 10.1160/TH09-10-0704.
41. Waghela S, Sharma S, Shah N, Uchil H, Ghildiyal R. Spectrum of afibrinogenemia: Bleeding to thrombosis-retrospective analysis of five patients. *Pediatr Hematol Oncol J.* 2024;9(1):15-7. doi: 10.1016/j.phoj.2023.12.007.
42. Zhang J, Zhao Y, Jing Y, Han L, Ma X, Yu L, et al. The plasma fibrinogen levels in the nitroglycerin-induced chronic migraine rat model and its association between migraine-associated vestibular dysfunction. *Front Neurol.* 2023;14:980543. doi: 10.3389/fneur.2023.980543.

Стаття надійшла до редакції 29.05.2024. – Дата першого рішення 04.06.2024. – Стаття подана до друку 09.07.2024

Клініко-статистична характеристика пацієнток з безпліддям на тлі хронічних запальних захворювань статевих органів

Н. П. Бондаренко, О. Д. Нікітін, С. В. Осадчук, М. О. Ясинецький, В. С. Грицай, П. О. Самчук
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Репродуктивне здоров'я та становлення адекватного відношення до материнства істотно залежить від соціального статусу жінки. Збільшення кількості осіб фертильного віку з обтяженою соматичною та акушерсько-гінекологічною патологією, тривале стресове навантаження, спричинене соціально-економічною кризою і військовими діями у країні, висока питома вага акушерських і перинатальних ускладнень – усе це призводить до стрімкого зниження народжуваності. Патологічні зміни у гормональному статусі пацієнток, розлади сексуального здоров'я, прогресивне поширення запальних захворювань статевих органів зумовлюють зростання частоти безпліддя. Етіологічним фактором найчастіше є мікробна асоціація, яка може бути представлена як абсолютними патогенами з переважно статевим шляхом передачі, так і ендогенними анаеробами та аеробами.

Мікробні асоціації сприяють кращій адаптації збудника і його паразитуванню, посилюють патогенність кожного збудника, їхню стійкість до дії антибіотиків, що ускладнює лікування захворювання у цілому. Поширеність папіломавірусної, герпетичної, цитомегаловірусної інфекції у структурі запальних захворювань, що передаються статевим шляхом, негативно впливає на репродуктивну функцію.

Мета дослідження: аналіз факторів ризику безпліддя у пацієнток із запальними захворюваннями статевих органів, детермінованих урогенітальною мікст-інфекцією.

Матеріали та методи. Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 154 подружніх пар, що спостерігались з приводу безпліддя. З них до основної групи увійшли 92 жінки, що проходили обстеження з приводу безпліддя та мали хронічні запальні захворювання органів малого таза (ХЗЗОМТ), зумовлені урогенітальною мікст-інфекцією.

Залежно від виявлених патогенних збудників жінки основної групи були розподілені на групи. Під час проведення тесту In Pouch™ у 30 (32,6%) пацієнток, які увійшли до I групи спостереження, у біоматеріалі з піхви було виявлено *Trichomonas vaginalis* у асоціаціях з іншими умовно-патогенними чинниками.

Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у зскрібках з каналу шийки матки у 34 (37,0%) жінок діагностовано *Chlamydia trachomatis* у полікомпонентних асоціаціях з іншою умовно-патогенною флорою – вони увійшли до II групи спостереження.

У 28 (30,4%) обстежуваних жінок у біологічному матеріалі з шийки матки шляхом ПЛР у режимі реального часу (Real time) ідентифіковано вірус папіломи людини (ВПЛ). Жінки з папіломавірусною інфекцією, асоційованою з умовно-патогенною флорою, увійшли до III групи спостереження.

Для оцінювання результатів цитологічного дослідження використовували класифікацію за Папаніколау (класифікація CIN) та термінологічну систему Бетесда (The Bethesda system, TBS, 2014).

Результати. У результаті комплексного клініко-лабораторного обстеження жінок репродуктивного віку зі 154 подружніх пар, які спостерігались з приводу безпліддя, у 60% (92 випадки) пацієнток діагностовано ХЗЗОМТ, що зумовлені урогенітальною мікст-інфекцією.

Серед специфічних етіологічних чинників у 32,6% (30 випадків) виявлені *Trichomonas vaginalis*, у 37,0% (34 випадки) – *Chlamydia trachomatis* та у 30,4% (28 випадків) – ВПЛ у полікомпонентних асоціаціях з представниками умовно-патогенної флори. Установлено, що крім патогенних збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, негативно впливають на репродуктивну функцію жінок представники умовно-патогенної флори, серед яких провідні позиції займають молікути (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) – 67,4%; *Enterococcus faecalis* – 44,6%; *Escherichia coli* – 38,0%; *Gardnerella vaginalis* – 26,0%, за максимального зниження у вагінальному вмісті кількості або навіть відсутності *Lactobacillus spp.*

У більшості жінок – 78,0% (64 випадки), запальний процес не мав виражених клінічних ознак, у 22,0% – перебіг майже безсимптомно, проте супроводжувався частими (до 3–6 на рік) рецидивами. Серед обстежуваних жінок III групи виявлено асоціацію двох високоонкогенних генотипів ВПЛ – 11 (39,5%) випадків, трьох і більше – 7 (25,0%) випадків. Відзначали тенденцію до більш раннього початку статевого життя у жінок з сексуально-трансмісивними захворюваннями, особливо у групі з папіломавірусною інфекцією. До факторів ризику виникнення безпліддя слід віднести патологічний перебіг пологів і післяпологового періоду, оперативні втручання, інфекційні захворювання. Серед захворювань гепатобіліарної системи переважав хронічний холецистит.

Висновки. На підставі анамнестичної оцінки репродуктивного здоров'я в обстежуваних жінок з безпліддям на тлі ХЗЗОМТ можна виділити найбільш вагомі чинники, які негативно впливають на реалізацію репродуктивної функції: вік жінки менше 20 та більше 30 років, соціальна дезадаптація, умови праці і шкідливі звички, зокрема тютюнопаління, як один з кофакторів ВПЛ-асоційованих захворювань шийки матки, а також ранній сексуальний дебют (до 16 років), проміскуїтет, ігнорування засобів бар'єрної контрацепції.

У генезі патологічних змін, що відбуваються в урогенітальному тракту, лежать мікст-інфекції, що потенційно утруднює діагностику і негативно впливає на результати лікування асоційованих форм захворювань.

Ключові слова: хронічні запальні захворювання статевих органів, жіноче безпліддя, урогенітальна мікст-інфекція, вірус папіломи людини.

Clinical and statistical characteristics of patients with infertility on the background of chronic pelvic inflammatory diseases of the genital organs

N. P. Bondarenko, O. D. Nikitin, S.V. Osadchuk, M. O. Yasynetskyi, V. S. Grytsai, P. O. Samchuk

Reproductive health and the formation of an adequate attitude to motherhood depend significantly on the social status of a woman. An increased number of people of fertile age with burdened somatic and obstetric and gynecological pathologies, a long-term stress load caused by the social and economic crisis and military actions in the country, a high specific weight of obstetric and perinatal complications - all these factors lead to a rapid decrease in the birth rate.

Pathological changes in the hormonal status of female patients, sexual health disorders, and the progressive spread of inflammatory diseases of the reproductive system lead to an increased frequency of infertility. The etiological factor is most often a microbial association, which can be represented by both absolute pathogens with a predominantly sexual transmission route, and endogenous anaerobes and aerobes.

Microbial associations contribute to better adaptation of the causative agent and its parasitism, increase the pathogenicity of each causative agent, their resistance to the antibiotics, which complicates the treatment of the disease as a whole. The prevalence of papillomavirus, herpes, cytomegalovirus infection in the structure of sexually transmitted inflammatory diseases negatively affects reproductive function.

The objective: to analyze the risk factors for infertility in patients with inflammatory diseases of the genital organs which are determined by urogenital mixed infection.

Materials and methods. A comprehensive clinical and laboratory examination of 154 married couples with infertility was carried out. The main group included 92 women who were examined for infertility and had chronic pelvic inflammatory disease (PID) caused by urogenital mixed infection.

Depending on the detected pathogens, the women of the main group were divided into groups. During the In Pouch™ test in 30 (32.6%) patients who were included in the I observation group, *Trichomonas vaginalis* was found in biomaterial from the vagina in association with other conditionally pathogenic factors.

Chlamydia trachomatis was diagnosed in polycyclic associations with other opportunistic flora in 34 (37.0%) women using polymerase chain reaction (PCR) in scrapings from the cervical canal - the II observation group.

In 28 (30.4%) examined women, the human papillomavirus (HPV) was identified in the biological material from the cervix by PCR in Real time. Women with papillomavirus infection associated with opportunistic flora were included in the III observation group.

To evaluate the results of the cytological examination, the Papanicolaou classification (CIN classification) and the Bethesda terminological system (The Bethesda system, TBS, 2014) were used.

Results. As a result of a complex clinical and laboratory examination of women of reproductive age from 154 married couples who were observed for infertility, 60% (92 cases) of patients were diagnosed with PID due to urogenital mixed infection.

Among the specific etiological factors, *Trichomonas vaginalis* was found in 32.6% (30 cases), *Chlamydia trachomatis* in 37.0% (34 cases), and HPV in 30.4% (28 cases) in multicomponent associations with representatives of opportunistic flora. It was established that, in addition to pathogenic agents of sexually transmitted infections, representatives of opportunistic flora negatively affect the reproductive function of women, among which the leading positions are occupied by mollicutes (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) - 67.4%; *Enterococcus faecalis* - 44.6%; *Escherichia coli* - 38.0%; *Gardnerella vaginalis* - 26.0%, with a maximum decrease in the vaginal content of the number or even absence of *Lactobacillus* spp.

In the majority of women - 78.0% (64 cases), the inflammatory process had no pronounced clinical signs, in 22.0% it was almost asymptomatic, but was accompanied by frequent (up to 3-6 per year) relapses. Among the examined women of the III group, an association of two highly oncogenic HPV genotypes was found - 11 (39.5%) cases, three or more - 7 (25.0%) cases.

A tendency to an earlier onset of sexual life was determined in women with sexually transmitted diseases, especially in the group with papillomavirus infection. Risk factors for infertility include the pathological course of childbirth and the postpartum period, surgical interventions, and infectious diseases. Among the diseases of the hepatic and biliary system, chronic cholecystitis prevailed.

Conclusions. On the basis of the anamnestic assessment of reproductive health in the examined women with infertility on the background of chronic PID, it is possible to single out the most important factors that negatively affect the realization of the reproductive function: the age of a woman is less than 20 and more than 30 years, social maladaptation, working conditions and harmful habits, in particular smoking, as one of the cofactors of HPV-associated diseases of the cervix, as well as early sexual debut (up to 16 years), promiscuity, ignoring barrier contraception.

In the genesis of pathological changes occurring in the urogenital tract, there are mixed infections, which potentially complicates diagnosis and negatively affects the results of treatment of associated forms of diseases.

Keywords: chronic inflammatory diseases of genital organs, female infertility, urogenital mixed infection, human papillomavirus.

У сучасних умовах одним з найбільш актуальних завдань вітчизняної гінекології залишається збереження репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку, оскільки об'єктивною реальністю сьогодення є стійке погіршення репродуктивного здоров'я нації у цілому. Основними факторами, що негативно впливають на його формування, залишаються стрімке зниження народжуваності, збільшення кількості осіб фертильного віку з обтяженою соматичною та акушерсько-гінекологічною патологією, тривале стресове навантаження, спричинене соціально-економічною кризою і військовими діями у країні, висока питома вага акушерських і перинатальних ускладнень.

Патологічні зміни у гормональному статусі пацієнток, розлади сексуального здоров'я, прогресивне поширення запальних захворювань статеві системи

зумовлюють зростання частоти безпліддя [1, 12]. Приблизно 15% пар у світі мають проблеми із зачаттям. Відомо, що 50% випадків безпліддя є жіночим, 20–30% – чоловічим, 20–30% – поєднаним, 10% випадків мають невідому етіологію [20]. Виходячи з цього, на особливу увагу заслуговують подружжя з безпліддям, яких на сьогодні в Україні більше 2 млн, що становить майже 20% від загальної кількості подружніх пар.

За умов демографічної кризи, що спостерігається нині в Україні, високий рівень безпліддя набуває особливо несприятливого значення. Усе більше учених і клініцистів схиляються до думки про те, що жіночі хронічні запальні захворювання статевих органів (ХЗСО) у формі ендометриту, сальпінгофориту, пельвіоперитоніту є підґрунтям для розвитку стійких порушень репродуктивного здоров'я, зокрема безпліддя [1, 8, 9, 24].

Репродуктивні проблеми у подружжя, що мають в анамнезі перенесені урогенітальні інфекції, зумовлені неухильним збільшенням кількості випадків запальних захворювань статевих шляхів у всьому світі. За даними Міжнародного товариства з вивчення інфекцій, що передаються статевим шляхом (IUSTI, 2018), вагінальні інфекції досить поширені – їх діагностують у 15–73% жінок репродуктивного віку. При цьому у 50% випадків зберігається ризик рецидиву захворювання протягом 6–12 міс [9]. Рецидиви спостерігаються у 20% пацієнок.

Доведено, що найбільший ризик розвитку ХЗСО відзначається серед жінок більш молодого репродуктивного віку – до 25 років, із незахищеними статевими стосунками та з численними статевими партнерами (промискутетом), що негативно впливає на сексуальну функцію, здатність до запліднення, сімейні відносини і соціальну адаптацію [15, 17].

Мікробна колонізація статевих органів на тлі порушеного вагінального мікробіоценозу може бути початковим станом інфекційного процесу і несприятливо впливати на репродуктивне здоров'я [8]. ХЗСО у жінок репродуктивного віку найчастіше характеризуються наявністю форм з атипичним або безсимптомним перебігом, схильністю до тривалого хронічного перебігу, відсутністю стійкого імунітету, рецидивним характером запального процесу, що зумовлює труднощі у своєчасній діагностиці і лікуванні. Моноінфекція спостерігається рідко.

Запальні захворювання органів малого таза мають полімікробну етіологію. Основний спектр таких захворювань представлений переважно змішаною мікробно-протозойно-вірусною інфекцією. Відповідно до заключення експертів ВООЗ (2020), 374 млн людей інфікувалися однією з чотирьох інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), – хламідіозом (129 млн), гонореею (82 млн), сифілісом (7,1 млн), трихомоніазом (156 млн) [11]. Також у жінок із запальними захворюваннями органів малого таза виділяють *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*.

Етіологічним фактором найчастіше є мікробна асоціація, яка може бути представлена як абсолютними патогенами з переважно статевим шляхом передачі, так і ендогенними анаеробами та аеробами [7, 21].

Мікробні асоціації сприяють кращій адаптації збудника і його паразитуванню, посилюють патогенність кожного збудника, їхню стійкість до дії антибіотиків, що ускладнює лікування захворювання у цілому. Патологічні зміни органів малого таза, що реєструють у 60–65% жінок репродуктивного віку, виникають внаслідок хронічних інфекційних захворювань, несприятливо впливають на репродуктивну функцію жінок, зумовлюючи розвиток синдрому хронічного тазового болю – у 24%, безпліддя – у 40%, невиношування вагітності – у 45%, ектопічної вагітності – у 3% пацієнок [11].

У науковій літературі останніх років описані суттєві зміни в етіологічній структурі запальних захворювань статевої системи, зокрема реєструють істотне зростання частоти запальних захворювань, зумов-

лених хламідіями, молікутами (уреаплазмами, мікоплазмами), трихомонадами [23, 24, 27] Близько 33% випадків хронічних запальних процесів у пацієнок із трубно-перитонеальним безпліддям мають хламідійну природу, тоді як при хронічному запаленні в ендометрії переважають представники умовно-патогенної мікрофлори – міко- й уреаплазми, стрепто- та ентерококи, ентеро- і коринебактерії та їхні поєднання.

На сьогодні у світі інфікування хламідіями виявлено у понад 1 млрд осіб, більшість з яких – жінки віком 15–24 років. Небезпека хламідіозу як причини безпліддя полягає у його безсимптомному перебігу у 2/3 безплідних подружніх пар, схильністю до хронізації запального процесу. У разі урогенітального хламідіозу виникає запальний процес у маткових трубах, що призводить до їхньої часткової або повної оклюзії.

Поширення запальної реакції навколо маткових труб зумовлює формування трубно-перитонеального фактора безпліддя – однієї з найтяжчих патологій щодо відновлення репродуктивної функції [1]. Частота її коливається від 35% до 60%. Також слід зазначити негативний вплив молікутів (мікоплазмової і уреаплазмової інфекції) на прохідність маткових труб, що зумовлено здатністю цих збудників адсорбуватися на сперматозоїдах і потрапляти до верхніх відділів репродуктивного тракту жінок.

Токсична дія молікутів на миготливий епітелій маткових труб спричинює облітерацію маткових труб, внаслідок чого порушується просування яйцеклітини у порожнину матки, що створює передумови до розвитку трубної вагітності. Здібність уреаплазми, мікоплазми та трихомонади прикріплюватись до сперматозоїдів призводить до порушення їхньої рухливості і пригнічення здатності до пенетрації яйцеклітини [27, 29].

Суперінфікування анаеробами відбувається у більш пізні терміни захворювання через посилення ролі вторинного інфікування аутоінфекцією, особливо за наявності бактеріальної інфекції піхви. Транслокації аутоінфекції сприяють сперматозоїди і трихомонади завдяки їхнім адгезивним властивостям і високій рухливості, наявності різної протеазної активності [29].

Слід зазначити, що останнім часом особливу увагу приділяють вивченню поширеності папіломавірусної, герпетичної, цитомегаловірусної інфекції у структурі запальних захворювань, що передаються статевим шляхом, негативного впливу вірусів на репродуктивну функцію, а також на розвиток передракових станів і раку шийки матки [3, 16, 19].

Факторами ризику для розвитку патологічних запальних змін в урогенітальній сфері слід віднести застосування внутрішньоматкових і оральних контрацептивів, необґрунтоване нераціональне застосування антибактеріальних препаратів, кортикостероїдів, що пояснює високу частоту репродуктивних ускладнень [1].

У мультицентрових дослідженнях ВООЗ із вивчення причин безплідності було встановлено, що найбільш частими її причинами у жінок є непрохідність маткових труб та ендокринна патологія. Напруження системи адаптації при запальних процесах зумовлює формування патологічного стероїдогенезу, призводить до різноманітних форм порушень менструального ци-

клу. Розлади менструального циклу після перенесених запальних захворювань фіксують у 33,0% випадків, з яких найбільший відсоток становлять аномальні маткові кровотечі, зумовлені відсутністю або недостатністю лютеїнової фази менструального циклу [1]. Ця форма порушень характерна як для юнацького, так і для репродуктивного віку.

Порушення менструального циклу, несвоєчасне менархе, ожиріння та переривання першої вагітності шляхом медичного абортів – найбільш вірогідні фактори розвитку ендокринної безплідності. Вітчизняні вчені під час вивчення гормонального гомеостазу у жінок із поєднаними формами безплідності дійшли висновку, що в останній час значно збільшилася частка поліфакторних форм жіночої безплідності.

Трубно-перитонеальна форма безплідності є однією з найтяжчих патологій щодо відновлення репродуктивної функції. Частота її коливається від 35% до 60%. Основною причиною пошкодження маткових труб із розвитком спайкового процесу і формуванням трубно-перитонеального безпліддя на сьогодні вважають перенесені запальні захворювання органів малого таза [1, 3].

Аборти як одна з причин безплідності завдають невилправної шкоди здоров'ю жінки і репродуктивному здоров'ю обох членів подружжя. За даними Центру планування сім'ї ДУ ІПАГ НАМН України, у жінок з вторинною безплідністю зі штучним перериванням вагітності в анамнезі як етіологічний чинник переважали хронічні сальпінгоофорити – 93,5%, спайковий процес органів малого таза – 62,5% та генітальний ендометріоз – 37,5%, які зумовлюють основну причину безплідності. Частота хронічного ендометриту (ХЕ) у жінок із безплідністю коливається від 12,3% до 60,4%, будучи єдиною причиною безплідності у 18,8% випадків. Крім того, у 47,3% випадків безплідності, асоційованої з хронічним ендометритом, виявляють і трубно-перитонеальний фактор безпліддя [1, 2].

Спектр генітальних інфекцій, виявленої під час ПЛР-діагностики виділень з каналу шийки матки і порожнини матки у пацієнток з ХЕ, включає: хламідіоз – у 14,9%, генітальний герпес – у 33,6%, уреаплазмоз – у 37,8%, мікоплазмоз – в 11,6%, цитомегаловірусну інфекцію (ЦМВ) – у 18,9% хворих [25]. З огляду на сучасні особливості перебігу ХЕ з переважанням стертих форм захворювання, останнім часом все частіше основною клінічною ознакою ХЕ вважають порушення репродуктивної функції у формі безплідності, включаючи неефективність екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) [1, 2, 9].

Ускладнення, спричинені асоційованою урогенітальною інфекцією, можуть супроводжуватись порушеннями імунорегуляції зі зниженням рівня Т-лімфоцитів, Т-хелперів та рівня інтерферонів [25, 26].

Чоловічий фактор у безплідному шлюбі відіграє дуже важливу роль. Визначення частоти і найбільш поширених і значущих чинників безплідності чоловіків у шлюбі необхідно для розроблення медико-соціальних заходів з метою її запобігання та подолання.

Найбільш доведеним механізмом розвитку безплідності у парі, що пов'язано з урогенітальними інфекціями у чоловіка, вважають передачу їх партнерці з подальшим виникненням у неї запального процесу

органів малого таза і розвитком непрохідності маткових труб. Тому чоловіки з інфекційно-запальними захворюваннями статевих органів не тільки самі страждають на безпліддя, а й призводять до розвитку його у дружини.

Інфекційні ураження сечостатевої системи у чоловіка зумовлюють також ризик для здоров'я і життя майбутньої дитини. У разі запліднення інфікованою спермою можливе інфікування ембріона, виникнення внутрішньоутробної інфекції і вад розвитку у плода, мимовільних викиднів. При цьому значна кількість чоловіків не знають про наявність у них статевих інфекцій і своєчасно не лікуються, хоча інфекційні ураження урогенітальної системи у чоловіків не тільки найпоширеніша, а й дуже небезпечна причина порушень чоловічої фертильності [27,28].

За даними вітчизняних дослідників, однією з основних проблем чоловічого здоров'я на території України є екскреторно-токсичне безпліддя, яке спричинене масовим поширенням сечостатевих інфекцій та запальних процесів в органах чоловічої репродуктивної системи. Водночас у 40–60% випадків екскреторно-токсичне безпліддя є наслідком хронічного простатиту та його ускладнень [22, 23, 29].

Отже, беручи до уваги велику медико-соціальну значущість проблеми інфекційно-запальних захворювань статевих органів, необхідне розроблення всебічних дієвих заходів, спрямованих на попередження цієї патології, якомога раннє її виявлення та адекватне лікування.

Мета дослідження: аналіз факторів ризику безпліддя у пацієнток із запальними захворюваннями органів малого таза, детермінованих урогенітальною мікст-інфекцією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 92 пацієнток репродуктивного віку з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза (ХЗЗОМТ), детермінованих урогенітальною мікст-інфекцією, зі 154 подружніх пар, що спостерігались з приводу безпліддя на клінічних базах кафедри акушерства та гінекології № 1 та кафедри урології НМУ імені О. О. Богомольця (м. Київ) протягом 2019–2024 рр.

Верифікацію діагнозу проводили на підставі анамнезу, скарг і даних клініко-мікробіологічного обстеження. Обстежуваних жінок залежно від патогенних етіологічних чинників захворювання розподілено на групи:

I група – 30 жінок з асоційованою трихомонадною інфекцією (трихомонади, умовно-патогенна флора);

II група – 34 пацієнтки з асоційованою хламідійною інфекцією (хламідії, умовно-патогенна флора);

III група – 28 пацієнток з асоційованою вірусною інфекцією (папіломавірусна інфекція, умовно-патогенна флора).

Тривалість захворювання у групах спостереження коливалась від 2 до 15 років.

Загальноклінічні методи дослідження застосовували відповідно до протоколів МОЗ України [12]. Вони передбачали: вивчення скарг, анамнестичних даних, характеру менструальної функції (вік настання менархе, характер та тривалість менструального циклу, наявність больового синдрому), визначення

віку початку статевого життя, методів контрацепції, наявності гінекологічних та екстрагенітальних захворювань, шкідливих звичок, аналізу соціального статусу, напряму професійної діяльності.

Особливу увагу приділяли вивченню репродуктивної функції обстежуваних жінок (наявність первинного безпліддя, визначення особливостей перебігу вагітностей, пологів та їхніх ускладнень у разі вторинного безпліддя).

Окрім визначення даних анамнезу і об'єктивного оцінювання акушерсько-гінекологічного і соматичного статусу застосовували лабораторні методи обстеження. Інфекційний скринінг пацієнок з ХЗЗСО проводили шляхом бактеріоскопічного і бактеріологічного дослідження, а також ідентифікації збудників методом визначення ДНК полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Збір матеріалу з каналу шийки матки, сечівника і заднього склепіння піхви для мікроскопічного дослідження виконували за допомогою ендоцервікальної щітки – Цервікс Браш. Досліджуваний матеріал наносили на скельця, зафарбовували за Грамом і проводили мікроскопічне дослідження за допомогою світлового мікроскопа з використанням імерсійної системи.

Ступінь вираженості лейкоцитарної реакції оцінювали як значну за кількості лейкоцитів понад 50 у полі зору, помірну – від 20 до 50 лейкоцитів у полі зору; у межах норми – від 1 до 20 лейкоцитів у полі зору.

Кількісну оцінку лактобактерій при бактеріологічному дослідженні визначали через 24–48 год інкубації за температури 37 ± 1 °С. Гарднерельоз діагностували методом бактеріоскопії шляхом фарбування мазків за Романовським з подальшим підрахунком «ключових» клітин, постановкою амінного тесту, визначенням рН.

Бактеріологічний метод дослідження базувався на якісному і кількісному виділенні та ідентифікації мікроорганізмів, а також визначенні їхньої чутливості до антибіотиків. Матеріал для дослідження отримували за допомогою ватного тампона, вміщували у стерильну суху пробірку з притертою пробкою, витримували у термостаті протягом доби за температури 37 °С. Ступінь мікробного обмінення визначали методом секреторного посіву на диференційно-діагностичні поживні середовища, які дозволяють виявити максимально можливий спектр аеробних та анаеробних мікроорганізмів.

Для виявлення умовно-патогенної флори використовували 5% кров'яний агар, ендобактерій – середовище Ендо, кокової флори – жовто-соляний агар. Для ідентифікації дріжджоподібних грибів роду *Candida* посіви здійснювали на середовище Сабуро. Діагностично значуща кількість мікроорганізмів, що визначається з використанням цієї методики, становить 10^4 КУО/мл і більше.

Визначення анаеробних мікроорганізмів здійснювали з суворим дотриманням анаеробної техніки. Матеріал, отриманий без доступу кисню, засівали на щільні поживні середовища (тіогліколеве, кров'яний агар з глюкозою, печінковий бульйон та ін.). Усі посіви розміщували в анаеростаті на сім діб за температури 37 °С.

Для створення анаеробних умов використовували систему Анаеросcult (Merck, Німеччина). Якщо з'являлися ознаки росту бактерій, робили мазки, фарбували їх за Грамом та мікроскопіювали. Для подальшої ідентифікації виявлених анаеробних мікроорганізмів

використовували набори MicroLaTest «Анаеротест 23» (Erba Lachemas, Чехія).

Для виявлення *Trichomonas vaginalis* застосовували метод In Pouch™.

З метою виявлення і диференціювання ДНК вірусу папіломи людини (ВПЛ) високого онкогенного ризику (16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68-й типи) у клінічному матеріалі використовували ПЛР з гібридаційно-флюоресцентною детекцією у реальному часі як найбільш чутливий метод (люмінесцентний аналізатор АЛА-1/4, Biosan, Латвія).

Результати кількісного визначення ДНК ВПЛ виражали у логарифмах (Lg) копій вірусної ДНК на 10^5 клітин людини. Вірусне навантаження менше 3,5 Lg на 10^5 клітин інтерпретували як клінічно малозначуще, від 3,5 до 6,5 Lg на 10^5 – клінічно значуще, вище 6,5 Lg на 10^5 – поріг прогресії.

Виявлення ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Herpesvirus I*, *II* у клінічному матеріалі проводили методом ПЛР за допомогою люмінесцентного аналізатора АЛА-1/4 (Biosan, Латвія).

Для оцінювання результатів цитологічного дослідження використовували класифікацію за Папаніколау (класифікація CIN) та термінологічну систему Бетесда (The Bethesda system, TBS, 2014) з визначенням інтраепітеліальних плоскоклітинних уражень низького і високого ступеня (LSIL і HSIL). До некласифікованих атипичних клітин плоского епітелію шийки матки належать клітини, які не відповідають критеріям змін того чи іншого ступеня злоякісності (ASCUS).

Статистичне оброблення даних проводили з використанням загальноприйнятих параметричних та непараметричних методів дослідження.

За висновком комісії з біоетики № 137 від 20.10.2020 р. матеріали дослідження відповідають вимогам, прийнятим міжнародним співтовариством, та чинним нормативно-правовим актам України, вимогам Етичного кодексу лікаря України.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік жінок з ХЗЗОМТ, що проходили обстеження з приводу безпліддя, варіював від 20 до 40 років, середній вік становив $29,2 \pm 1,9$ року. Розподіл пацієнок у групах спостереження за віком представлено на рис. 1.

Слід зазначити, що серед обстежуваних жінок усіх досліджуваних груп переважали пацієнтки віком від 31 до 35 років – 46 (50,0%).

Репродуктивне здоров'я та становлення адекватного відношення до материнства істотно залежить від соціального статусу жінки. З анамнезу заслуговують на увагу дані про сімейний стан пацієнок: серед обстежуваних жінок з ХЗЗОМТ, які спостерігались з приводу безпліддя, 60,8% (58 осіб) були у незареєстрованому шлюбі (незаміжні або розлучені) – 19 (63,3%) жінок I групи, 22 (64,7%) – II групи та 17 (60,7%) – III групи спостереження, серед яких майже у половини виявляли ознаки соціальної дезадаптації. Цей показник статистично не відрізнявся по групах спостереження.

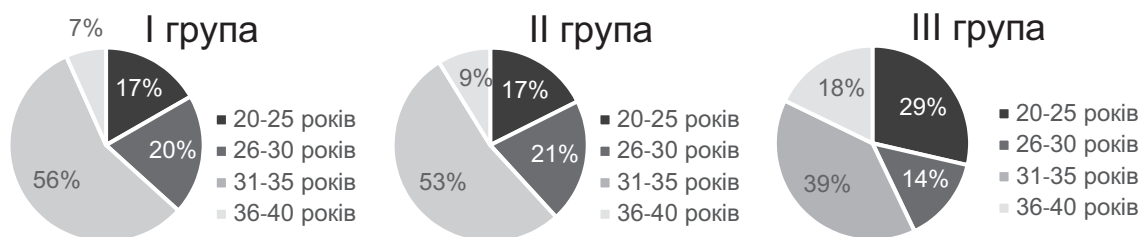


Рис. 1. Віковий склад по групах обстежуваних жінок із ХЗЗОМТ, %

За результатами аналізу професійної зайнятості жінок з ХЗЗОМТ визначено високий відсоток службовиць і офісних працівниць – 43 (46,7%) з обстежених жінок; студенток коледжів і закладів вищої освіти – 21 (23,0%). Категорія пацієнок, зайнятих на промислових виробництвах, становила 14,1% (13 випадків), робітниць агропромислового комплексу – 7,6% (7 випадків), домогосподарок – 8,6% (8 випадків).

Проведений аналіз соціального статусу і характеру професійної зайнятості пацієнок з ХЗЗОМТ, які спостерігались з приводу безпліддя, виявив високий відсоток (60,8%) соціально дезадаптованих і незаміжніх жінок, вагома частка яких працює у шкідливих умовах з фізичними або інтелектуально-розумовими та психоемоційними перенавантаженнями.

Під час збору анамнезу звертали увагу на наявність шкідливих звичок в обстежуваних жінок. Про тютюнопаління (10 і більше цигарок на день) проінформували 5 (16,6%) пацієнок з I групи, 10 (29,4%) – з II групи та 28 (71,4%) – з III групи. Слід підкреслити, що даний показник у пацієнок з папіломавірусною інфекцією (III група) спостерігався набагато частіше і достовірно відрізнявся від аналогічних показників у пацієнок з асоційованою трихомонадною і хламідійною інфекціями (I та II групи) ($p < 0,05$).

Сьогодні численні наукові дослідження свідчать, що 15% безплідних пар мають так зване ідіопатичне безпліддя, або безпліддя незрозумілої етіології. Не виключено, що спосіб життя та фактори навколишнього середовища, такі, як паління і ожиріння, можуть негативно вплинути на фертильність [20,30]. Тому по-

єднання факторів впливу та патогенних чинників запальних захворювань статевих органів беззаперечно підвищують ризик безпліддя.

Важливим є фактор впливу нікотину на розвиток патології шийки матки. Так, за даними сучасної літератури, паління є етіологічним чинником, що впливає на розвиток інтраепітеліальних неоплазій і раку шийки матки. Сучасні наукові дослідження свідчать про підвищений ризик інфікування ВПЛ у жінок, що палять. Нікотин, потрапляючи у цервікальний слиз, пригнічує місцеву імунну відповідь, руйнує ДНК епітеліальних клітин шийки матки [5,10].

Аналізуючи акушерсько-гінекологічний анамнез, було з'ясовано, що 57 (61,9%) з обстежуваних жінок не народжували – 19 (63,3%) у I групі, 21 (61,7%) у II групі та 17 (60,7%) у III групі.

За результатами аналізу порушень репродуктивної функції встановлено, що серед жінок, які не мали пологів в анамнезі, первинне безпліддя діагностовано у 15 (16,3%) пацієнок, зокрема у 5 (16,7%) жінок I групи, у 6 (17,6%) – II групи та у 4 (14,3%) – III групи; вторинне безпліддя – у 42 (45,6%) пацієнок, серед яких – 14 (46,6%) жінок I групи, 15 (44,1%) – II групи та 13 (46,4%) III групи, що достовірно перевищувало показники наявності первинного безпліддя у жінок всіх досліджуваних груп ($p < 0,05$).

Серед пацієнок досліджуваних груп – 30 (32,6%) мали в анамнезі 1 пологи, серед них 9 (30,0%) пацієнок I групи, 12 (35,3%) – II групи і 9 (32,1%) – III групи спостереження; 5 (5,4%) пацієнок народжували двічі, зокрема 2 (6,6%) з обстежуваних жінок I групи, 1 (2,9%) – II групи та 2 (7,1%) – III групи (рис. 2).

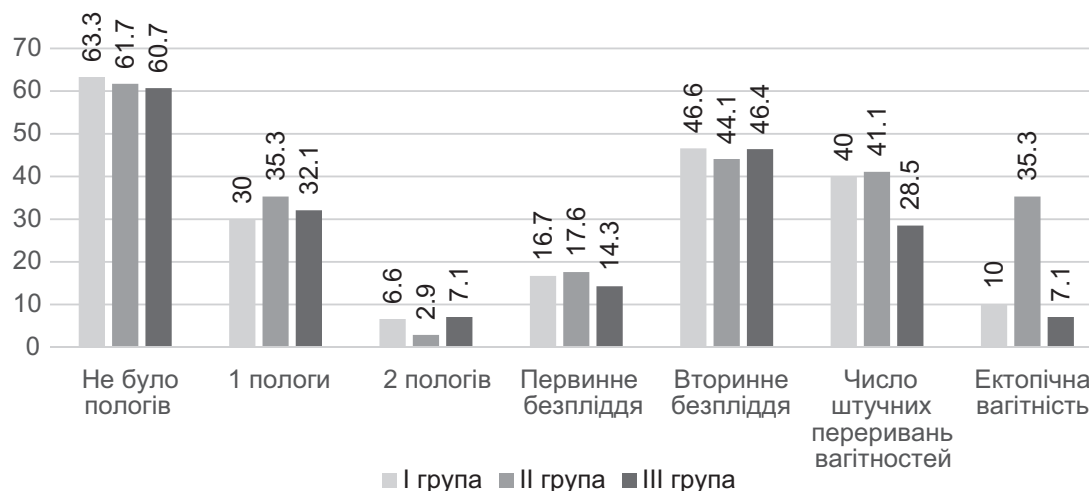


Рис. 2. Репродуктивний анамнез обстежених жінок із ХЗЗОМТ, %

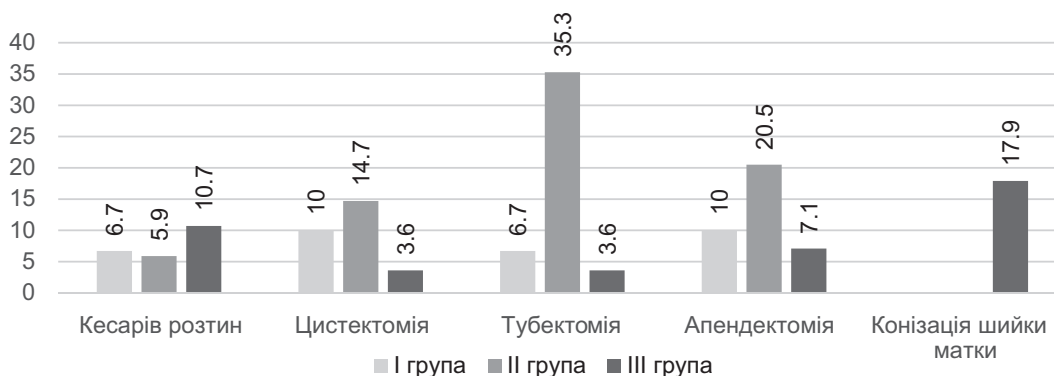


Рис. 3. Оперативні втручання в анамнезі обстежених жінок, %

Середня тривалість безпліддя становила $4,8 \pm 0,39$ року у I групі, $5,1 \pm 0,46$ року у II групі та $5,8 \pm 0,51$ року у III групі, що статистично не відрізнялось по групах спостереження.

Вивченню впливу хірургічних втручань на органи малого таза та подальшу репродуктивну функцію жінки присвячено чимало статей. Оперативні втручання, особливо за старими технологіями, є фактором поширення запального процесу та розвитку трубно-перитонеального безпліддя [1–3, 12].

Оперативні втручання в анамнезі відзначено у 46 (50,0%) пацієнток груп спостереження (рис. 3). Найчастіше спостерігалась тубектомія – у 2 (6,7%), 10 (29,4%) та у 1 (3,6%) жінки відповідно до груп спостереження. Слід зазначити, що у 2 пацієнток з II групи з асоційованою хламідійною інфекцією проведено двобічну тубектомію внаслідок наступної порушеної трубної вагітності у другій матковій трубі. Привертає увагу, що саме пацієнтки II групи мали найвищий показник апендектомій (20,5%) і цистектомій (14,7%) з приводу функціональних кіст яєчників порівняно з респондентками I та III груп. Це зумовлено характером поширення хламідійної інфекції, розвитком запального процесу безпосередньо у маткових трубах і у трубно-перитонеальному просторі.

Кесарів розтин перенесли 2 (6,6%) пацієнтки I групи, 2 (5,9%) – II групи та 3 (10,7%) – III групи спостереження. У 2 пацієнток III групи показанням для проведення кесарева розтину була дистопія шийки матки під час пологів, яка виникла внаслідок виконання діатермоексцизії шийки матки з приводу дисплазії епітелію шийки матки на тлі папіломавірусної інфекції, що було діагностовано у 17,9% (5 випадків) жінок III групи спостереження.

До факторів ризику виникнення безпліддя слід віднести патологічний перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду. Проводячи аналіз акушерського анамнезу у жінок з вторинним безпліддям, встановлено, що у 27 (77,1%) жінок перша вагітність завершилась фізіологічними пологами, у 8 (22,9%) – шляхом кесарева розтину.

Проміжок часу між пологами у пацієнток, що народжували двічі, у середньому становив $3,5 \pm 0,28$ року. У 28 (80,0%) пацієнток груп спостереження, які мали пологи, перебіг гестації ускладнився загрозою переривання вагітності, що передбачало спостереження і лікування в умовах акушерського стаціонару.

Про гнійно-септичні післяпологові ускладнення (вагініт, метроендометрит, сальпінгоофорит) інфор-

мували 5 (14,3%) пацієнток I групи спостереження, 6 (17,1%) – II групи і 5 (14,3%) – III групи.

Особливого значення набуває поширеність післяпологового ендометриту та резистентності до антибіотиків збудників, таких, як *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.* Ці дані були отримані при проведенні багатоцентрового дослідження в Україні 2015–2017 рр. [4]. У зв'язку з тривалою безсимптомною персистенцією такого збудника у тканинах ендометрія відбувається зміна його циклічної трансформації, рецептивності тканин, порушується імунний баланс, регенерація. Так, під час проведення дослідження встановлено, що ускладнений перебіг вагітності та післяпологові гнійно-септичні ураження зумовлювали реалізацію ХЗЗОМТ та вторинного безпліддя майже у половині випадків (рис. 4).

Аборти фіксували у 51 (55,4%) з обстежуваних жінок, серед яких мимовільні аборти відзначено у 17 (33,3%) пацієнток, а саме: у 7 (23,3%) жінок I групи спостереження, у 7 (20,6%) – II групи, що достовірно перевищувало показник III групи спостереження – 3 (10,7%) випадки ($p < 0,05$).

Про проведення штучних переривань вагітності у терміні до 12 тиж інформували 34 (66,7%) з обстежуваних пацієнток – 12 (40,0%) жінок I групи, 13 (38,2%) – II групи, 9 (32,1%) – III групи ($p < 0,05$). Слід зазначити, що 2 і більше штучних абортів в анамнезі мали 5 (16,7%) пацієнток I групи і 6 (17,6%) – II групи спостереження.

Аналіз гінекологічного анамнезу виявив, що звичне невиношування вагітності (2 і більше мимовільних абортів у терміні до 22 тиж) спостерігалось у 10% (3 випадки) пацієнток I групи, у 8,8% (3 випадки) – II групи та у 7,1% (2 випадки) – групи спостереження. Завмерлу вагітність було діагностовано у 8 (8,7%) респонденток, серед яких – 6 випадків у I групі спостереження і 2 – у III групі.

Слід зазначити, що у 27,4% (14 випадків) післяабортний період ускладнився гострим ендометритом і сальпінгоофоритом – у 5 (9,8%) пацієнток I групи, 6 (11,8%) – II групи та у 3 (5,8%) пацієнток III групи.

Отримані результати ще раз демонструють, що аборти та їхні ускладнення як одна з причин безпліддя завдають невиправної шкоди здоров'ю жінки і репродуктивному здоров'ю обох членів подружжя.

Сучасні літературні джерела наголошують, що вимушене втручання у гормональний стан жінки у разі переривання вагітності є надзвичайним стресом для гормональ-

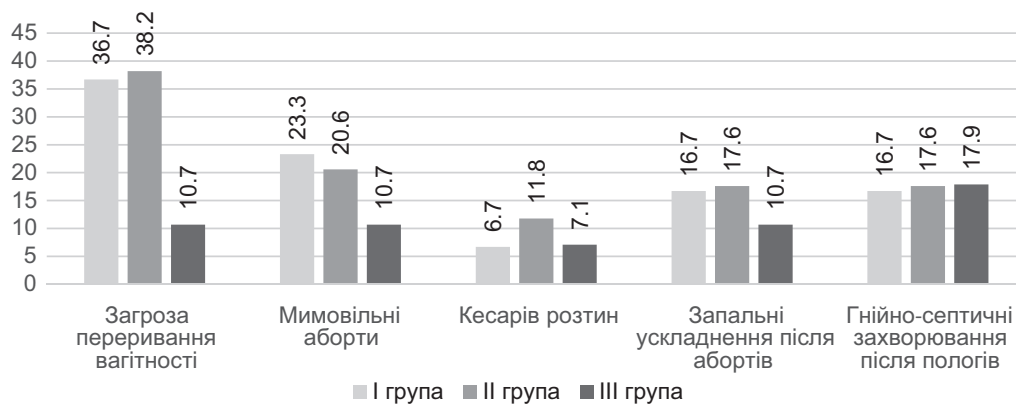


Рис. 4. Ускладнення перебігу вагітності та пологів у жінок із ХЗЗОМТ, %

ної та нервової систем організму. Аборти спричинюють запальні процеси у слизовій оболонці матки з подальшими дистрофічними змінами, що перешкоджає імплантації [2].

Вивчення менструальної функції базувалось на таких показниках, як вік настання менархе, період становлення менструальної функції, характер менструального циклу, наявність больового синдрому.

Вік настання менархе у групах обстежених жінок суттєво не відрізнявся та становив $12,3 \pm 1,1$ року у I групі, $13,1 \pm 1,2$ року у II групі та $11,9 \pm 0,9$ року у III групі. У переважній більшості пацієнток груп спостереження – 82 (89,1%) жінок – менструальний цикл встановився протягом першого року від настання менархе.

Не відзначено суттєвих відмінностей у тривалості менструації у жінок груп спостереження; у середньому вона становила $5,6 \pm 0,46$ доби. У 80,4% (74 випадки) пацієнток менструальна крововтрата була помірною. Аналіз характеру менструальної функції у жінок груп спостереження продемонстрував, що найчастіше виявляли порушення за типом вторинної дисменореї, які спостерігалися у більшості обстежених – 51 (55,4%).

На біль нижчого характеру у нижніх відділах живота, який посилювався перед менструацією, скаржились 16 (53,3%) пацієнток I групи спостереження та 18 (52,9%) – II групи, на відміну від обстежених жінок III групи, у якій больові відчуття напередодні та під час менструації зазначали тільки 9 (32,1%) пацієнток, що достовірно відрізнялось від показників I та II груп ($p < 0,05$).

Порушення менструальної функції за типом олігоменореї, ациклічних маткових кровотеч на тлі затримки менструації спостерігались у 6,7% пацієнток I групи та у 8,8% – II групи спостереження, на відміну від пацієнток III групи спостереження, у яких не було таких порушень з боку менструального циклу.

Отже, порушення менструальної функції за типом вторинної дисменореї слід розглядати як характерний клінічний прояв у разі розвитку ХЗЗОМТ.

Під час аналізу сексуальної поведінки обстежених жінок звертали увагу на застосування ними методів контрацепції (до визначення репродуктивних планів). Згідно з отриманими даними, 16 (53,3%) пацієнток I групи, 15 (44,1%) пацієнток II групи та 12 (42,9%) жінок III групи спостереження не застосовували контрацепції.

Про застосування бар'єрного методу контрацепції зазначили 7 (23,3%) пацієнток I групи, 7 (20,6%) –

II групи і 5 (17,9%) – III групи; природним методом планування сім'ї користувались 3 (10%), 5 (14,7%) і 2 (7,1%) пацієнтки відповідно.

Внутрішньоматкові контрацептиви (ВМК) протягом 2–2,5 року після пологів використовували 2 (6,7%) і 3 (8,8%) пацієнтки відповідно I та II груп спостереження. Комбіновані естроген-гестагенні препарати застосовували 2 (6,7%) пацієнтки I групи, 4 (11,8%) – II групи та 6 (21,4%) – III групи.

Середня тривалість вживання препаратів групи гормональних контрацептивів становила $1,8 \pm 0,3$ року і достовірно не відрізнялась по групах спостереження. Слід зазначити, що цю групу препаратів жінки досліджуваних груп застосовували не з метою гормональної контрацепції, а з приводу корекції порушень менструальної функції.

Аналізуючи статеву функцію, звертали увагу на період початку статевого життя, періодичність інтимних відносин, відчуття задоволення під час статевого акту. Початок статевого життя в обстежених жінок коливався від 15 до 22 років. Майже у половини жінок обстежуваних груп початок статевого життя припав на вік 16–19 років.

Середній показник у I групі дорівнював $17,1 \pm 0,3$ року, у II групі – $17,6 \pm 0,4$ року, у III групі – $16,9 \pm 0,5$ року і не мав достовірних відмінностей між групами. Ранній сексуальний дебют (до 16 років) констатовано у 5 (16,6%) жінок I групи, у 7 (20,6%) – II групи та у 8 (28,6%) – III групи спостереження ($p < 0,05$). Отже, відзначено тенденцію до більш раннього початку статевого життя у жінок з сексуально-трансмісивними захворюваннями, особливо у групі з папіломавірусною інфекцією.

Слід відзначити, що 11 (36,5%) пацієнток I групи, 15 (45,6%) – II групи і 10 (35,7%) – III групи мали короткотривалі статеві відносини з проміскуїтетом, тобто інформували про наявність двох та більше статевих партнерів від початку статевого життя.

Отримані дані узгоджуються з даними наукової літератури, котрі свідчать про те, що ранній початок статевого життя, відсутність постійного статевого партнера у жінок є доведеними чинниками ризику виникнення інфекційних захворювань, що передаються статевим шляхом [17, 24].

Аналіз соматичного анамнезу виявив несприятливий преморбідний фон у більшості жінок груп спостереження. Він супроводжувався високою частотою запальних захворювань дихальних шляхів – ГРВЗ, хро-



Рис. 5. Розподіл груп спостереження за видами соматичної патології, %

нічного тонзиліту, хронічного бронхіту – у 13 (43,3%) пацієнток I групи, у 16 (47,1%) – II і у 8 (28,5%) – III груп спостереження.

Важливим є той факт, що захворювання дихальної системи і варикозна хвороба переважали у пацієнток зі звичним невиношуванням в анамнезі. Захворювання травного тракту – ТТ (хронічний гастрит, хронічний холецистит, хронічний панкреатит) спостерігались у 4 (13,3%), 6 (17,6%) та 3 (10,7%) пацієнток I, II, III груп відповідно.

Привертає увагу, що серед захворювань гепатобілярної системи переважав хронічний холецистит, про який інформували 16,3% пацієнток обстежуваних груп. Слід зазначити високу частоту захворювань сечовидільної системи, зокрема хронічного циститу у 9 (26,5%) та неускладненого пієлонефриту у 7 (20,6%) пацієнток II групи порівняно з I та III групами обстежених. Так, зазначені захворювання спостерігались у пацієнток I групи у 4 (13,3%) та у 3 (10,0%) випадках відповідно, у пацієнток III групи – лише у 2 (7,1%) пацієнток.

Як видно, соматичний статус у пацієнток з безпліддям у більшості випадків обтяжений тривалими захворюваннями сечовидільної системи та ТТ запального характеру. Також екстрагенітальний анамнез пацієнток груп спостереження був обтяжений захворюваннями грудної залози та патологією щитоподібної залози (рис. 5).

Тривалі екстрагенітальні захворювання запального характеру негативно впливають на імунну відповідь, стан мікробіому кишечника та метаболічні процеси в організмі. Ці дані підтримують результати досліджень інших авторів у тому, що такі зміни в організмі жінки стають підґрунтям для гормональних розладів, ановуляції та безпліддя [1,9, 12, 25].

Аналізуючи клінічний перебіг ХЗЗОМТ, слід зазначити, що у більшості жінок обстежуваних груп – 78,0% (64 випадки) – запальний процес не мав виражених клінічних ознак, у 22,0% перебігав майже безсимптомно, проте супроводжувався частими (до 3–6 на рік) рецидивами. Ретельне вивчення анамнезу і аналіз клінічної симптоматики виявили, що 58,7% пацієнток досліджуваних груп відзначали у минулому загострення захворювання, що супроводжувалось певними клінічними проявами.

Під час аналізу причин захворювання встановлено, що 39 (42,3%) пацієнток груп спостереження пов'язували хворобу з початком статевих життя, серед яких більшість – 23 (59,0%) – зазначали наявність двох і більше

статевих партнерів. На аборт як причину розвитку запальних ускладнень вказували 5 (16,7%) жінок I групи і 6 (17,6%) – II групи спостереження проти 2 (7,1%) пацієнток III групи. Переохолодження як ймовірну причину захворювання відзначили 6 (20,0%) пацієнток I групи, 8 (23,5%) – II групи та 9 (32,1%) III групи спостереження.

Вульвовагініти різної етіології в анамнезі обстежуваних жінок відзначено у 14 (46,6%) пацієнток I групи, у 18 (52,9%) жінок II групи та у 15 (53,6%) пацієнток III групи спостереження. Наявність в анамнезі хронічних запальних захворювань матки встановлено у 6 (20,0%) пацієнток I групи, у 6 (17,6%) жінок II групи спостереження і у 5 (17,9%) пацієнток III групи.

Про наявність хронічного сальпінгофориту інформували 12 (35,3%) жінок II групи спостереження, що достовірно перевищувало показники I і III груп спостереження (13,3% – 4 випадки та 14,3% – 4 випадки відповідно; $p < 0,05$), з приводу чого тільки близько 30% опитуваних респонденток проходили обстеження і отримували етіопатогенетичну терапію у спеціалізованому стаціонарі.

Для контрольного обстеження після лікування перенесених раніше ІПСШ звертались лише 10% з опитуваних жінок. Отже, як з'ясувалось під час опитування, у 7 (20,5%) пацієнток II групи спостерігалася загальна слабкість, у 5 (14,7%) – помірний біль у нижніх відділах живота, у 6 (17,6%) – дискомфорт під час сечовипускання. Майже 35% пацієнток даної групи скаржились на помірні серозно-слизові виділення зі статевих шляхів, 16 (47,4%) – відзначали диспареунію.

Під час загострення 17 (56,6%) пацієнток I групи спостереження у першу чергу скаржились на рясні виділення зі статевих шляхів. У більшості половини жінок (55,9%) виділення мали жовтуватий колір, були пінистими, з неприємним запахом, супроводжувались відчуттям печіння, свербіжжю та дискомфорту у ділянці вульви, 9 (26,5%) пацієнток цієї групи скаржились на виділення слизово-гнійного характеру, на відміну від пацієнток III групи спостереження, у яких у 28,6% випадків спостерігались рідкі вагінальні виділення з неприємним «рибним» запахом, що є характерною ознакою бактеріального вагінозу.

Виділення зі статевих шляхів сироподібного характеру, що притаманні генітальному кандидозу, визначали у 35,8% (33 випадки) пацієнток обстежуваних груп, про що свідчили дані лабораторних досліджень (таблиця).

Слід підкреслити, що у більшості жінок (56,5%) досліджуваних груп спостерігались контактні кров'янисті виділення після статевого акту. На відміну від пацієток III групи спостереження, у яких майже у 35% випадків відзначали безсимптомний характер клінічного перебігу захворювання, у жінок I групи спостереження біль у нижніх ділянках живота, що посилювався напередодні менструації, турбував 11 (36,7%) пацієток, 8 (26,7%) – скаржились на дискомфорт під час сечовипускання та диспареунію. Жінки цієї групи зазвичай не отримували системної терапії, застосовували самолікування, переважно із залученням препаратів місцевої дії з тимчасовим ефектом.

Слід зазначити, що більшість з обстежених жінок ігнорували наведені вище клінічні ознаки запального захворювання, а по спеціалізовану допомогу звертались переважно з приводу безпліддя чи невиношування вагітності.

Клінічна картина гінекологічних запальних захворювань відображає тенденцію до тривалого, торпідного, у багатьох випадках – безсимптомного, перебігу зі схильністю до хронізації і рецидивів. За даними світової сучасної літератури, стертий клінічний перебіг запальних захворювань статевих органів при безплідді зумовлений тривалим існуванням запального захворювання з поступовим розвитком системного і місцевого імунodefіциту [21, 25, 26].

Гінекологічний огляд у всіх пацієток досліджуваних груп виявив помірну гіперемію слизової оболонки піхви та шийки матки. У 7 (23,3%) пацієток I групи та у 6 (17,6%) жінок II групи діагностовано фонові захворювання шийки матки у формі справжніх ерозій та ектопії циліндричного епітелію. Прояви лейкоплакії спостерігались у 4 (14,3%) жінок III групи; в 1 пацієтці цієї групи під час огляду шийки матки діагностовано ерозований ектропіон внаслідок пологового травматизму.

У жінок I основної групи (з урогенітальним трихомоніазом) у 6 (20%) випадках на слизовій оболонці піхви визначали ділянки з плямистою гіперемією, що є патогномонічною ознакою так званого тигрового трихомонадного вагініту.

У 2 (7,1%) жінок з папіломавірусною інфекцією, асоційованою з умовно-патогенною флорою, що увійшли до III групи обстеження, паралельно був діагностований вірус простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2).

Зафіксовані клінічні прояви у вигляді пухирців і локальних обмежених дрібних виразок у ділянці піхви і шийки матки. Про персистування хронічних вірусних інфекцій та їхню роль у генезі безпліддя також є описи у сучасних літературних джерелах, отже, цей фактор треба ураховувати під час лікування та реабілітації репродуктивної функції [3, 6, 14].

Під час бімануального дослідження органів малого таза визначено звичайні розміри тіла матки у всіх обстежених. У 16 (53,3%) жінок I групи та у 19 (55,9%) – II групи матка була обмежено рухливою, безболісною, проте відзначали підвищену чутливість тіла матки під час пальпації і зміщення.

Збільшення придатків матки з одного або з обох боків з тяжистістю і обмеженою рухливістю спостерігалось під час обстеження у 21 (66,7%) пацієтки I групи і у 24 (70,6%) пацієток II групи, що може свідчити про наявність спайкового процесу органів малого таза.

Отже, під час гінекологічного обстеження у пацієток обстежуваних груп було виявлено ознаки хронічних запальних процесів статевих органів: вульвовагінітів і вагінітів, цервіцитів у поєднанні з фоновими захворюваннями шийки матки, ендометритів, сальпінгоофоритів, що супроводжувались розвитком спайкового процесу в малому тазі (рис. 6).

За результатами вивчення мікробіоценозу статевих шляхів у жінок обстежуваних груп виявлено зміну клітинного і лейкоцитарного складу, а також кількісного і видового складу мікрофлори вагінального вмісту. Під час бактеріологічного обстеження пацієток з ХЗЗСО, які проходили обстеження з приводу безпліддя, піхвовий пейзаж був представлений багатокomпонентною (5 видів і більше) асоціацією умовно-патогенної мікрофлори у поєднанні з патогенними збудниками.

Привертає на себе увагу те, що при проведенні мікроскопічного дослідження виділень з піхви помірну лейкоцитарну реакцію (до 20–50 лейкоцитів у полі зору) визначали у 56,7% (17 жінок) I групи, у 61,7% (21 жінка) – II та у 60,7% (17 жінок) – III групи, що статистично не відрізнялась по групах спостереження. Виражена лейкоцитарна реакція (більше 50 лейкоцитів у полі зору) спостерігалась у 7 (23,3%) пацієток I групи проти 5 (14,7%) – у II та 3 (10,7%) – у III групі спостереження ($p < 0,05$).

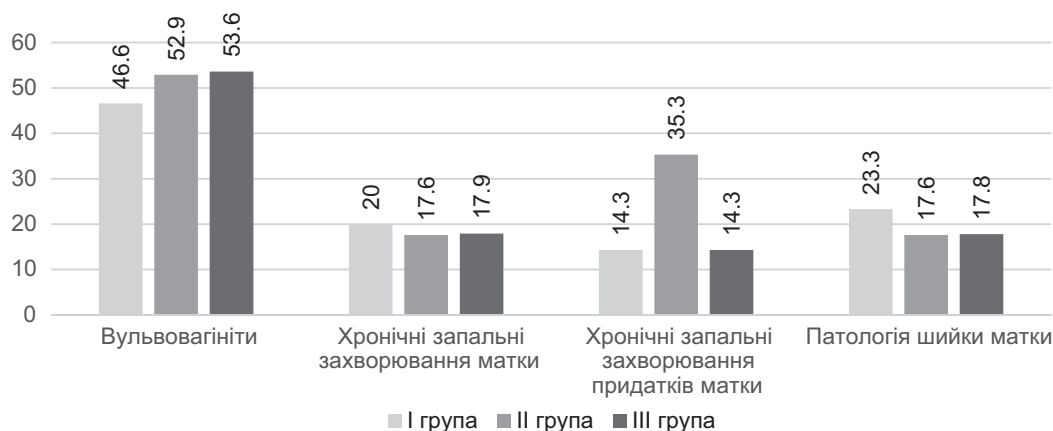


Рис. 6. Структура гінекологічних запальних захворювань у групах спостереження, %

При проведенні рН-метрії вагінального вмісту з використанням тест-смужок більш ніж у 90% обстежуваних жінок зафіксовано патологічні значення рН, які коливались у діапазоні 4,5–5,7. У 26,7% (8 випадків) пацієнток I групи, 23,5% (8 випадків) – II групи та у 28,5% (8 випадків) – III групи відзначено позитивний амінний тест, що корелювало з визначенням у вагінальному вмісті *Gardnerella vaginalis* і було об'єктивним обґрунтуванням для встановлення діагнозу бактеріального вагінозу. Дані бактеріологічного дослідження вмісту піхви свідчили про значне зниження рівня або навіть відсутність *Lactobacillus spp.* у 92,3% пацієнток обстежуваних груп.

Результати сучасних клінічних досліджень також свідчать про те, що мікрофлора піхви у жінок з ЗЗОМТ може бути представлена як абсолютними патогенами з переважно статевим шляхом передачі, так і ендогенними анаеробами та аеробами [7–9, 11]. Формування патологічного вагінального біотопу значною мірою зумовлюється порушенням співвідношення між умовно-патогенною і захисною ацидофільною флорою, що створює сприятливі умови для розвитку і персистенції патогенної мікрофлори [7].

Під час проведення бактеріологічного дослідження встановлено, що у жінок обстежуваних груп переважали і складали багатоконпонентні асоціації представники аеробної і облигатної анаеробної умовно-патогенної мікрофлори: *St. epidermalis* – у 39 (42,4%), *Peptocostreptococcus spp.* – у 32 (34,8%), *Enterococcus faecalis* – у 41 (44,6%), *Echerichia coli* – у 35 (38,0%), *Gardnerella vaginalis* – у 30 (32,6%) випадках.

Привертає на себе увагу високий відсоток визначення моликутів у жінок груп спостереження – 67,4% (62 випадки), зокрема *Mycoplasma hominis* – у 34,7% (32 випадки), *Ureaplasma urealiticum* – у 32,6% (30 випадків). Слід зазначити, що найбільш високі показники виявлення *Mycoplasma hominis* (53,3% – 16 випадків) реєстрували у пацієнток II групи спостереження, що достовірно перевищувало цей показник у пацієнток I групи (26,7% – 8 випадків).

Найбільш високі значення *Ureaplasma urealiticum* (41,2% – 15 випадків) фіксували саме у пацієнток II групи спостереження, що достовірно відрізнялось від показників пацієнток III групи (21,4% – 6 випадків) ($p < 0,05$). Також привертають на себе увагу високі показники виявлення *Gardnerella vaginalis* (50,0% – 14 випадків) у пацієнток III групи спостереження з папіломавірусним інфікуванням, що достовірно перевищувало ці показники у пацієнток I і II досліджуваних груп (26,7% – 8 випадків і 23,5% – 8 випадків відповідно) і клінічно проявлялось розвитком бактеріального вагінозу.

Гриби роду *Candida* з представниками іншої умовно-патогенної флори реєстрували у 33 (35,9%) жінок, тобто у кожній третій з обстежуваних. Проте цей показник в I групі спостереження становив 50,0% (15 випадків) і достовірно відрізнявся від аналогічних показників у II і III групах спостереження (29,4% – 10 випадків і 28,6% – 8 випадків відповідно) ($p < 0,05$).

Сучасні науково-дослідницькі роботи доводять, що при поєднанні бактеріального вагінозу і вульвовагінального кандидозу спостерігається посилення адге-

Якісні показники умовно-патогенної мікрофлори статевих шляхів в обстежуваних пацієнток, абс. число (%)

Показник	I група, n=30	II група, n=34	III група, n=28
	≥10 ⁴ КУО	≥10 ⁴ КУО	≥10 ⁴ КУО
<i>Lactobacillus spp.</i>	2 (6,7)	2 (5,9)	3 (10,7)
<i>Enterococcus faecalis</i>	14 (46,7)	16 (47,0)	11 (39,2)
<i>Peptocostreptococcus spp.</i>	11 (36,7)	13 (38,2)	8 (28,5)
<i>St. epidermalis</i>	14 (46,7)	15 (44,1)	10 (35,7)
<i>Atopobium vaginae</i>	2(6,6)	3(8,8)	0
<i>Echerichia coli</i>	12 (40,0)	14 (41,2)	9 (32,1)
<i>Mobiluncus spp.</i>	2 (6,7)	4(11,7)	3 (10,7)
<i>Candida spp.</i>	15 (50,0)*^	10 (29,4)	8 (28,6)
<i>Mycoplasma hominis</i>	8 (26,7)*	16 (53,3)	8 (28,6)
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	9 (30,0)	15 (44,1) ^	6 (21,4)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	8 (26,7) ^	8 (23,5) ^	14 (50,0)

Примітки: ^ – різниця показників достовірна щодо III групи ($p < 0,05$); * – різниця показників достовірна щодо II групи ($p < 0,05$).

зії грибів до епітеліоцитів, що спричинює патологічні зміни у тканинах за рахунок накопичення факторів агресії: глікопротеїдів, ендотоксинів, протеолітичних і ліполітичних ферментів [7, 8, 21]. Такі дані узгоджуються з отриманими у цьому дослідженні результатами стосовно підвищення концентрації грибів роду *Candida* у хворих з хламідійною і папіломавірусною інфекціями та з високим ступенем вірогідності відображають зниження місцевого імунітету у хворих даного контингенту.

У сучасній науковій літературі привертають на себе увагу публікації, присвячені зростанню ролі мікст-інфекції та її зв'язок з функціональними розладами органів малого таза [23, 24, 27]. За отриманими даними, запальні захворювання статевих органів у жінок, які страждали на безпліддя, у 60% з них були зумовлені урогенітальною мікст-інфекцією.

Серед специфічних етіологічних чинників у 32,6% (30 випадків) виявлені *Trichomonas vaginalis*, у 37,0% – *Chlamydia trachomatis* та у 30,4% – ВПЛ у полікомпонентних асоціаціях з представниками умовно-патогенної флори. Окрім патогенних збудників ППСШ, згубно впливають на репродуктивну функцію жінок представники умовно-патогенної флори, серед яких провідні позиції займають моликути (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*) – 67,4%; *Enterococcus faecalis* – 44,6%; *Echerichia coli* – 38,0%; *Gardnerella vaginalis* – 26,0% випадків, при максимальному зниженні у вагінальному вмісті кількості або навіть відсутності *Lactobacillus spp.*

Світовим досягненням сучасної медицини стало визнання ВПЛ як основного патогену раку шийки матки, але, крім того, змінена вагінальна мікробіота може відігравати провідну роль у HPV-інфікуванні шийки матки, його прогресуванні та елімінації вірусу. Бактерії тісно пов'язані із запальним процесом шийки матки та онкогенними змінами у клітинах її тканини.

У сучасній літературі зустрічаються окремі публікації, присвячені ВПЛ у жінок як фактора шийкового безпліддя, особливо онкогенних його штампів [5, 10, 16].

Так, під час проведення даного дослідження було встановлено, що за індикації HPV (Human Papillomavirus) у пацієнток III групи (n=28) спостереження методом ПЛР у режимі реального часу (Real time) домінуючим генотипом був ВПЛ-16, діагностований у 7 (25,0%) жінок цієї групи. Другу позицію зайняв генотип ВПЛ-31, виявлений у 5 (17,9%) випадках; на третьому місці – генотип ВПЛ-53, визначений у 4 (14,3%) жінок III групи спостереження.

Серед обстежуваних жінок III групи асоціацію двох високоонкогенних генотипів ВПЛ мали 11 (39,5%), трьох і більше – 7 (25,0%) пацієнток. У 36% (10 випадків) обстежуваних жінок III групи папіломавірусну інфекцію було виявлено вперше, у 64% (18 випадків) пацієнток цієї групи наявність ВПЛ діагностовано вдруге, що можна розцінювати як рецидив захворювання або реінфекцію.

Слід зазначити, що під час порівняння інфікування високоонкогенними генотипами ВПЛ серед жінок різних вікових категорій найвищим цей показник був у жінок віком 30–35 років, що пов'язано, насамперед, з низькою спонтанною елімінацією вірусу, тенденцією до персистенції ВПЛ на тлі хронічних рецидивних запальних процесів генітальної сфери, розвитком дисплазії епітелію шийки матки (ASCUS, LSIL і HSIL), за одночасного виявлення декількох генотипів ВПЛ і високого вірусного навантаження.

Найбільш ефективним методом профілактики виникнення кондилом, папілом, розвитку дисплазії та раку шийки матки є вакцинація проти ВПЛ, проте жодна пацієнтка з груп спостереження не мала такого щеплення.

Виходячи з отриманих результатів дослідження, стратегія подолання безпліддя у жінок із ХЗЗОМТ повинна враховувати соціальні, сімейні фактори, спосіб життя. На підставі такого багатofакторного аналізу доцільно проводити клініко-лабораторний контроль (мікробіологічний, цитологічний) з обов'язковим відновленням та підтримкою нормобіоценозу піхви та вакцинацією проти ВПЛ.

ВИСНОВКИ

На основі анамнестичної оцінки репродуктивного здоров'я в обстежуваних жінок з безпліддям на тлі ХЗЗОМТ можна виділити найбільш вагомі чинники, які негативно впливають на реалізацію репродуктивної функції: вік жінки менше 20 та більше 30 років, соціальна дезадаптація, умови праці і шкідливі звички, зокрема тютюнопаління, як один з кофакторів ВПЛ-асоційованих захворювань шийки матки, а також ранній сексуальний дебют (до 16 років), проміскуїтет, ігнорування засобів бар'єрної контрацепції.

До факторів ризику щодо виникнення безпліддя слід віднести патологічний перебіг пологів і післяпологового періоду, оперативні втручання на органах малого таза. Серед супутніх соматичних захворювань у таких пацієнток простежуються часті запальні захворювання дихальних шляхів, сечовидільної системи та ТТ.

У генезі патологічних змін, що відбуваються в уrogenітальному тракті при безплідді, лежать мікст-інфекції, що потенційно утруднює діагностику і негативно впливає на результати лікування асоційованих форм захворювань. У структурі генітальної патології, що зумовлена уrogenітальною мікст-інфекцією, провідні позиції займали хронічні вульвовагініти (51%), хронічні запальні захворювання тіла і придатків матки (42,4%).

Клініко-лабораторна характеристика гінекологічних запальних захворювань відображає тенденцію до тривалого, торпідного, у багатьох випадках – безсимптомного, перебігу зі схильністю до хронізації і рецидивів, що зумовлено несвоєчасною діагностикою і неадекватним лікуванням гострих запальних захворювань внутрішніх статевих органів, відсутністю відповідних профілактичних заходів.

З урахуванням наведеного слід наголосити на необхідності своєчасної діагностики та лікування уrogenітальної мікс-інфекції у пацієнтів з вагомими факторами ризику ХЗЗОМТ, поглибленого вивчення наслідків перенесених запальних захворювань, які створюють підґрунтя для розвитку стійких порушень репродуктивного здоров'я, зокрема безпліддя.

Відомості про авторів

Бондаренко Наталія Петрівна – д-р мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 404-41-77. *E-mail: bondarenkonatalia766@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3302-7560

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

ORCID: 0000-0002-6563-7008

Осадчук Сергій Валентинович – асистент, кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 401-01-99. *E-mail: osmed@nmu.ua*

ORCID: 0000-0003-1534-9435

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

ORCID: 0000-0002-4426-1769

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

ORCID: 0000-0003-3501-6136

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

ORCID: 0000-0001-6164-8634

Information about the authors

Bondarenko Nataliia P. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department Obstetrics and Gynecology No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067)404-41-77. *E-mail: bondarenkonatalia766@gmail.com*
ORCID:0000-0003-3302-7560

Nikitin Oleg D. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 209-42-22. *E-mail: o.nikitin@i.ua*
ORCID: 0000-0002-6563-7008

Osadchuk Serhii V. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 401-01-99. *E-mail: osmed@nmu.ua*
ORCID: 0000-0003-1534-9435

Yasynetskyi Mykola O. – MD, Assistant of Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (097) 606-69-97. *E-mail: gae4ka95@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-4426-1769

Grytsai Viktor S. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 234-92-76. *E-mail: viktor.grytsai@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-3501-6136

Samchuk Pavlo O. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (097) 951-86-75. *E-mail: doctorspa@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-6164-8634

ПОСИЛАННЯ

- 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.
- Vovk IB, Tymchenko OI, Revenko OO, Revenko OM. Abortion is a predictor of women's reproductive health disorders. *Health Ukr.* 2014;(1):44-7.
- Philipyuk DO. Chronic viral diseases as a cause of inflammatory processes of female genital organs and infertility. *Curr Issues Pediatr, Obst Gynecol.* 2016;(2):106-09.
- Aidin G, Salmanov AD, Dyndar OA, Nykoniuk TR, Bozhko N, Golianovsky OV. Prevalence of postpartum endometritis and antimicrobial resistance of responsible pathogens in Ukraine: results a multicenter study (2015-2017). *Wiad Lek.* 2020;13(6):1177-83.
- Dyndar OA, Nykoniuk TR, Neimark OS, Polovynka VA. Risk factors of pre-cancer cervical diseases in women of reproductive age. *Med Sci Ukr.* 2020;16(1):17-20.
- Benyuk V, Honcharenko V, Laskava T, Shcherba O, Lastovetska L, Nikonyuk T, et al. Features of the vaginal microbiome and functional activity of epithelial cells in cervical intraepithelial neoplasia of the cervix in perimenopausal women. *Women Reprod Health.* 2023;(4):66-73.
- Mehedko W. Practical aspects of bacterial vaginosis: relevance, diagnosis and complex treatment. *Women Health.* 2020;147(1):61-8.
- Podolsky VV, Podolsky W. Peculiarities of changes in the vaginal microbiota in women of childbearing age as a possible mechanism of chronic inflammatory diseases of the genital organs and modern possibilities of correction. *Women Health.* 2020;148(2):60-4.
- Bobrytska W, Lakhno IV, Chernyak OL. Modern therapy of inflammatory diseases of the female genital area with a symptom complex of urethritis and vaginitis. *Women Reprod Health.* 2023;64(1):64-72.
- Kondratyuk VK, Horban NE, Nikitina IM, Kondratyuk KO. Lesions of the cervix against the background of human papillomavirus infection: aspects of prevention, diagnosis and treatment. *Women Reprod Health.* 2023;69(6):68-75.
- Zhylika NYA, Shcherbinska OS. Modern probiotics in the treatment of sexually transmitted infections. From the problem to its solution. *Women Reprod Health.* 2023;69(6):15-22.
- Horpichenko II, Gurzhenko YuM, Imshenetska LP. Clinical protocol. Providing medical care to patients with male factor infertility of a married couple. *Men Health.* 2019;(2):23-5.
- Leslie SW, Soon-Sutton TL, Khan MAB. Male Infertility [Internet]. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562258/>.
- Santella B, Schettino MT, Franci G, De Franciscis P, Colacurci N, Schiattarella A, et al. Microbiota and HPV: The role of viral infection on vaginal microbiota. *J Med Virol.* 2022;94(9):4478-84. doi: 10.1002/jmv.27837.
- Song SH, Kim DS, Yoon TK, Hong JY, Shim SH. Sexual function and stress level of male partners of infertile couples during the fertile period. *BJU Int.* 2016;117(1):173-6. doi: 10.1111/bju.13201.
- Jeršovienė V, Gudlevičienė Ž, Rimienė J, Butkauskas D. Human Papillomavirus and Infertility. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(7):377. doi: 10.3390/medicina55070377.
- Mollaioli D, Ciocca G, Limoncin E, Di Sante S, Gravina GL, Carosa E, et al. Life-styles and sexuality in men and women: the gender perspective in sexual medicine. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):10. doi: 10.1186/s12958-019-0557-9.
- Saint F, Huyghe E, Methorst C, Priam A, Seizilles de Mazancourt E, Bruyère F, et al. Infections and male infertility. *Prog Urol.* 2023;33(13):636-52. doi: 10.1016/j.purol.2023.09.015.
- Jeršovienė V, Gudlevičienė Ž, Rimienė J, Butkauskas D. Human Papillomavirus and Infertility. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(7):377. doi: 10.3390/medicina55070377.
- Datta J, Palmer MJ, Tanton C, Gibson LJ, Jones KG, Macdowall W, et al. Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. *Hum Reprod.* 2016;31(9):2108-18. doi: 10.1093/humrep/dew123.
- Swidsinski S, Moll WM, Swidsinski A. Bacterial Vaginosis-Vaginal Polymicrobial Biofilms and Dysbiosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2023;120(20):347-54. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0090.
- Hasan H, Bhushan S, Fijak M, Meinhardt A. Mechanism of Inflammatory Associated Impairment of Sperm Function, Spermatogenesis and Steroidogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;(13):897029. doi: 10.3389/fendo.2022.897029.
- Zhang Z, Li F, Den Y, Li Y, Sheng W, Tian X, et al. Trichomonas vaginalis excretory secretory proteins reduce semen quality and male fertility. *Acta Trop.* 2023;238:106794. doi: 10.1016/j.actatropica.2022.106794.
- Clemens JQ. Infection and Inflammation of the Genitourinary Tract. *J Urol.* 2023;210(1):202. doi: 10.1097/JU.0000000000003466.
- Caldwell BA, Li L. Epigenetic regulation of innate immune dynamics during inflammation. *J Leukoc Biol.* 2024;115(4):589-606. doi: 10.1093/jeuko/qiae026.
- Dehon PM, McGowin CL. The Immunopathogenesis of Mycoplasma genitalium Infections in Women: A Narrative Review. *Sex Transm Dis.* 2017;44(7):428-32. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000621.
- Ahmadi K, Moosavian M, Mardaneh J, Pouresmaeil O, Afzali M. Prevalence of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma parvum and Mycoplasma genitalium in Infertile Couples and the Effect on Semen Parameters. *Ethiop J Health Sci.* 2023;33(1):133-42. doi: 10.4314/ejhs.v33i1.17.
- Gimenes F, Souza RP, Bento JC, Teixeira JJ, Maria-Engler SS, Bonini MG, et al. Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens. *Nat Rev Urol.* 2014;11(12):672-87. doi: 10.1038/nrurol.2014.285.
- Benchimol M, de Andrade Rosa I, da Silva FR, Burla Dias AJ. Trichomonas adhere and phagocytose sperm cells: adhesion seems to be a prominent stage during interaction. *Parasitol Res.* 2008;102(4):597-604. doi: 10.1007/s00436-007-0793-3.
- Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA.* 2021;326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788.

Стаття надійшла до редакції 06.06.2024. – Дата першого рішення 12.06.2024. – Стаття подана до друку 12.07.2024

Клінічна оцінка ефективності комбінованої фітотерапії у післяопераційний період у хворих на рак тіла матки

О. В. Бондар, А. І. Рибін, В. І. Замишляк
Одеський національний медичний університет

«... Якість життя є другим критерієм ефективності лікування онкологічних хворих після проведеного лікування...»

Як відомо, оперативні втручання, що супроводжуються хірургічним впливом на функцію яєчників, позбавляючи пацієнтку одних страждань та небезпеки, реалізуються вираженими змінами гормональної саморегуляції, зсувами гомеостазу, глибокими психоемоційними розладами, що призводить до зміни якості життя, підвищення ризику розвитку віддалених ускладнень (серцево-судинної патології, остеопорозу тощо).

Зміни нейровегетативного та ендокринного гомеостазу після гістеректомії окремі автори пояснюють не тільки недостатнім розвитком колатерального кровотоку, але і видаленням однієї із ланок саморегулювальної системи – APUD – системи матки, що і зумовлює порушення діяльності гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникових взаємовідносин. Менопаузальна симптоматика із появою нейровегетативних, психоемоційних порушень, урологічних розладів, сексуальної дисфункції, а також метаболічні прояви не завжди дають можливість оцінити параметри здоров'я жінки, що об'єднуються у поняття якості життя.

У статті представлені результати дослідження щодо застосування *Cimicifuga racemosa* для лікування та профілактики постгістеректомічного синдрому у хворих на рак тіла матки у післяопераційний період.

Мета дослідження: вивчення клінічної ефективності препарату, який містить естрогенрецепторний модулятор *Cimicifuga racemosa* у пацієнток після оперативного лікування з приводу гормонозалежних пухлин матки.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 50 хворих на рак тіла матки, яким проведено гістеректомію. З них у 30 пацієнток (основна група) у післяопераційний період проводили реабілітаційну терапію (післяопераційна антибактеріальна профілактика, знеболювальна терапія, санація піхви), і, починаючи з другого місяця, вони додатково отримували фітопрепарат з екстрактом *Cimicifuga racemosa* по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 4 міс.

У контрольну групу було включено 20 жінок, які після оперативного втручання отримували лише реабілітаційну терапію.

Якість життя оцінювали через 6 міс терапії на підставі комплексної оцінки з використанням модифікованої шкали MENQOL та дослідженням таких важливих показників, як енергійність, сон, емоційні реакції, соціальна ізоляція, фізична активність, больові відчуття.

Усі види статистичного оброблення виконано за допомогою стандартного пакета «Statistica for Windows – 10».

Результати. Застосування селективної комбінованої рослинної терапії постгістеректомічного синдрому у хворих із гормонозалежними пухлинами через 6 міс лікування приводить до зниження частоти припливів на 63,3%, рясного потовиділення – на 63,4%, порушень сну – на 43,3%, підвищеної стомлюваності – на 40,0%, депресивних розладів – на 36,7% і дратівливості – на 33,3%.

Додаткове призначення фітопрепарату з екстрактом *Cimicifuga racemosa* достовірно ($p < 0,05$) зменшує прояви постгістеректомічного синдрому, покращує якість життя, добре переноситься та не має побічних ефектів.

Висновки. Застосування селективної комбінованої рослинної терапії у післяопераційний період у хворих на рак тіла матки дозволяє достовірно підвищити якість життя хворих та знизити клінічні прояви постгістеректомічного синдрому, що особливо актуально у хворих на рак тіла матки, яким протипоказана замісна гормональна терапія. Селективна рослинна терапія добре переноситься пацієнтками та може використовуватись протягом довгого часу.

Ключові слова: гістеректомія, постгістеректомічний синдром, психосоматичні порушення, якість життя, *Cimicifuga racemosa*.

Clinical evaluation of the efficiency of combined phytotherapy in the postoperative period in patients with uterus cancer

О. В. Бондар, А. І. Рибін, В. І. Замишляк

As it is well known, that operative procedures which influence on ovary functions and relieve the patient of some suffering and danger from diseases, are realized by pronounced changes in hormonal self-regulation, homeostasis disturbance, deep psycho-emotional disorders, which leads to a change in the quality of life, an increased risk of long-term complications development (cardiac vascular pathology, osteoporosis, etc.).

Some authors explain the changes in neurovegetative and endocrine homeostasis after hysterectomy not only by the insufficient development of collateral blood flow, but also by the removal of one of the links of the self-regulatory system – APUD –

the uterine system, which causes the disorders in hypothalamic-pituitary-ovarian relationships. Menopausal symptoms with the appearance of neurovegetative, psychoemotional disorders, urological disorders, sexual dysfunction, as well as metabolic manifestations do not always provide an opportunity to assess the parameters of a woman's health, which are combined into the concept of quality of life.

The article presents the results of a study on the use of *Cimicifuga racemosa* for the treatment and prevention of post-hysterectomy syndrome in patients with uterine cancer in the postoperative period.

The objective: to study the clinical effectiveness of the drug, which contains the estrogen receptor modulator *Cimicifuga racemosa*, in patients after surgical treatment for hormone-dependent uterine tumors.

Materials and methods. The study included 50 uterine cancer patients after hysterectomy. 30 patients (main group) of them had rehabilitation therapy in the postoperative period (postoperative antibacterial prophylaxis, analgesic therapy, vaginal sanitation) and, starting from the second month, they additionally received a herbal preparation with an extract of *Cimicifuga racemosa*, 1 tablet 1 time a day for 4 months.

The control group included 20 women who received only rehabilitation therapy after surgery.

Quality of life was assessed after 6 months of therapy based on a comprehensive assessment using the modified MENQOL scale and the study of such important indicators as energy, sleep, emotional reactions, social isolation, physical activity, and pain.

All types of statistical processing were performed using the standard package «Statistica for Windows – 10».

Results. The use of selective combined herbal therapy of the post-hysterectomy syndrome in patients with hormone-dependent tumors after 6 months of treatment leads to a decrease in the frequency of hot flashes by 63.3%, profuse sweating by 63.4%, sleep disturbances by 43.3%, increased fatigue by 40.0%, depressive disorders – by 36.7% and irritability – by 33.3%. Additional use of the herbal preparation with *Cimicifuga racemosa* extract reliably ($p < 0.05$) reduces the manifestations of post-hysterectomy syndrome, improves the quality of life, is well tolerated and has no side effects.

Conclusions. The use of selective combined herbal therapy in the postoperative period in patients with cancer of the uterine body allows to reliably improve the quality of life of patients and reduce the clinical manifestations of post-hysterectomy syndrome, which is especially relevant in patients with cancer of the uterine body, for whom replacement hormone therapy is contraindicated. Selective herbal therapy is well tolerated by patients and can be used for a long time.

Keywords: *hysterectomy, post-hysterectomy syndrome, psychosomatic disorders, quality of life, Cimicifuga racemosa.*

У сучасній онкогінекології одне з основних місць у лікуванні пацієнток із раком тіла матки посідає оперативне втручання обсягом тотальної гістеректомії з придатками. Після такого лікування в організмі жінки відбувається низка нейрогуморальних змін, пов'язаних з одномоментним вимкненням стероїдогенної функції яєчників.

За даними низки авторитетних європейських клінік, після оваріоектомії, проведеної у перехідному віці (45–50 років), постгістеректомічний синдром (ПГС) розвивається у кожній другій жінки. Показники якості життя мають, без сумніву, значну прогностичну цінність та можуть бути використані під час вибору оптимального методу лікування онкологічних хворих, а також при розробленні індивідуального підходу до післяопераційної реабілітації таких пацієнток.

Зворотний розвиток ПГС без лікування відбувається лише у 15% хворих, у решти пацієнток виявляють тяжкий затяжний перебіг захворювання. Оваріоектомія у період природної вікової інволюції посилює біологічну трансформацію організму та призводить до зриву захисно-приспосувальних механізмів [1, 2, 3–5].

Підвищені рівні тиреотропного та адренкортикотропного гормонів (особливо при гіпертензії) у крові хворих із ПГС, мабуть, є відображенням порушеного синтезу катехоламінів гіпоталамуса, що беруть участь у синтезі кортико- та тропіліберину. За даними літератури, у перші 2 роки після операції у 73% жінок переважають нейровегетативні порушення, у 15% – психоемоційні розлади та у 12% – обмінно-ендокринні [6, 7]. У наступні роки частота обмінно-ендокринних порушень підвищується, психоемоційні розлади зберігаються тривалий час, а вираженість нейровегетативних – зменшується [8, 9].

Дефіцит естрогенів зумовлює підвищення ризику виникнення та прогресування захворювань у гормонозалежних органах та серцево-судинній системі (гіпер-

тензія, ішемічна хвороба серця, дисгормональна кардіопатія). Атрофічний вагініт, цисталгія і такі обмінні порушення, як ожиріння, гепатохолецистит, остеопороз, зміни шкірного та волосяного покриву, виникають у більш пізні терміни після операції.

Порушення гормонального гомеостазу зумовлюють появу виражених метаболічних порушень: зміни ліпідного обміну, згортання крові, ферментних систем, обміну вітамінів, мікроелементів, метаболізму судинної стінки та розвитку атеросклерозу [10–14].

За даними Університетської клініки Одеського національного медичного університету, перші симптоми ПГС виникали зазвичай через 2–3 тиж після оваріоектомії і досягають повного розвитку через 2–3 місяці та більше [15–18]. Час появи і ступінь вираженості цих симптомів схильні до значних індивідуальних коливань, але водночас вони підпорядковані певній хронологічній закономірності та послідовності їхнього прояву.

Ми вважаємо за доцільне виділення у клініці ПГС 3 груп розладів залежно від часу їхнього виникнення у післяопераційний період: ранні симптоми, середньочасні симптоми, пізні порушення.

До *ранніх симптомів* слід віднести ендокринно-обмінні, вазомоторні розлади (припливи, підвищена пітливість, головний біль, гіпотонія або гіпертензія, озноб, напади прискореного серцебиття) і психоемоційні розлади (дратівливість, тривожність, порушення сну, слабкість, неуважність, депресія, зниження лібідо та ін.) [19–21].

Через 2–3 роки після операції розвиваються *середньочасні урогенітальні розлади* (сухість та свербіж у піхві, диспареунія, неприємні виділення, вагініти, що часто рецидивують, стоншення слизової оболонки піхви, кровоточивість). У зв'язку з різким дефіцитом естрогенів виникають атрофічні зміни у сечівнику, м'язах тазового дна, сечового міхура, зв'язкового апарату. Хворі скаржаться на часте сечовипускання малими порціями

(симптом «роздратованого сечового міхура»), часті нічні позиви до сечовипускання, що порушують сон, стресове нетримання сечі (при фізичному напруженні, кашлі, чханні, сміху), а також дизурію. До цієї групи розладів належить також і атрофія шкіри (її сухість, ламкість нігтів, зморшки, сухість та випадіння волосся) [22–24].

Пізні метаболічні порушення виникають через 3–5 років і більше після оперативного втручання. До цієї групи розладів належать остеопороз та захворювання серцево-судинної системи. З урахуванням естрогенної залежності раку тіла матки застосування замісної гормональної терапії у післяопераційний період у таких пацієнток протипоказано.

Заслужують на увагу результати першого рандомізованого плацебо-контрольованого клінічного дослідження WHI, яке проводили у 40 клінічних центрах США (1993–1998). У ньому зроблено спробу оцінити співвідношення користь/ризик замісної гормональної терапії для профілактики клімактеричних розладів у 16 608 здорових жінок з інтактною маткою у постменопаузальний період у віці 50–79 років. Під час цього дослідження було встановлено підвищення захворюваності на рак грудних залоз, гостру коронарну недостатність, легенеvu емболію у групі жінок, які використовували замісну гормональну терапію, проти плацебо [25, 26].

Цей негативний вплив не зрівноважувався збільшенням кількості випадків переломів та колоректального раку. Подібний метод заснований на застосуванні препаратів рослинного походження, що містять фітоестрогени (фітоЕ), які мають високу біологічну активність [27].

До фітоЕ належить екстракт із *Cimicifuga racemosa*. Механізм дії екстракту полягає у його здатності взаємодіяти з β -естрогеновими рецепторами. Його вплив заснований на селективній модуляції естрогенових рецепторів (Фіто-SERM-ефект).

У різних естрогензалежних органах екстракт із *Cimicifuga racemosa* проявляє себе по-різному: як естроген або як антиестроген. Фіто-SERM-ефект екстракту з *Cimicifuga racemosa* проявляється у тому, що він впливає як естроген на метаболізм кісткової тканини, функцію центральної нервової системи, серцево-судинну систему, сечостатеву систему і практично не впливає або діє як антиестроген на ендометрій, грудні залози, фактори згортання крові [27, 28].

Механізм дії фітоЕ екстракту з *Cimicifuga racemosa* можна порівняти з низькодозованими естрогенами за рахунок зв'язування з естрогеновими рецепторами у лімбікоретикулярному комплексі. При цьому нормалізується синтез та обмін катехоламінів мозку: серотоніну, дофаміну, норадреналіну, підвищується рівень β -ендорфінів, нейротензину, нормалізується активність центру терморегуляції.

Відмінною особливістю фітоЕ екстракту з *Cimicifuga racemosa* є здатність вибірково знижувати концентрацію лютеїнізуючого гормону, зберігаючи високі рівні фолікулостимулювального гормону, за рахунок чого не припиняється його стимулювальний вплив на яєчники.

Механізми впливу фітоЕ на гормончутливі клітини: здатність конкурувати з ендогенними естрогенами за рецептори, стимулювати утворення у печінці глобуліну, зв'язувати статеві стероїди, які у свою чергу зв'язуються з ендогенним естрадіолом, що запобігає

їхньому впливу на ендометрій та грудні залози, здатність деяких ліганів впливати на активність ароматази і тим самим інгібувати периферійну конверсію андростендіону в естрон, виявляти антиоксидантні властивості та інгібувати ангиогенез [29].

Екстракт із *Cimicifuga racemosa* містить у своєму складі специфічні тритерпени, подібні за хімічною структурою до естрогенів (фітоЕ): acetyl-acteol, actein, cimicifugosid, cimigenol, 27-desoxyacteol. Позитивний ефект *Cimicifuga racemosa* в усуненні ранніх симптомів патологічного клімактерію відомий давно, рослину широко використовують у народній медицині. Однак забезпечити збереження активних речовин, їхню стандартну концентрацію у лікарській формі можливо лише за умов високих технологій фармацевтичного виробництва (фітонірингу).

Препарат Форевія Максі[®], містить стандартизований екстракт циміцифуги кистеподібної (*Cimicifuga racemosa*) – 25 мг, екстракт енотери дворічної (*Oenothera biennis*) – 150 мг, екстракт насіння фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*) – 100 мг, екстракт вітексу звичайного (*Vitex agnus-castus*) – 75 мг, екстракт вітанії снодійної (*Withania somnifera*) – 75 мг, екстракт імбиру садового (*Zingiber officinale*) – 50 мг

Додаткові компоненти у складі Форевія Максі справляють комплексний вплив на вазомоторні та психоемоційні менопаузальні прояви.

Так, олія насіння енотери не тільки позитивно впливає на частоту, тривалість й тяжкість припливів, пов'язаних з менопаузою, а й зменшує виразність та знижує частоту епізодів нічного потіння, що доведено у декількох клінічних рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях.

Олія енотери та екстракт імбиру мають потенційну протипухлинну активність та здатні підвищити ефект хімотерапевтичних засобів.

Вітанія снодійна – за результатами клінічного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження жінки у менопаузі, які вживали екстракт вітанії протягом 8 тиж, відзначили зниження частоти та інтенсивності припливів та нічного потіння, покращення сну.

Вітекс звичайний (прутняк) найчастіше використовують у період клімактерію для зменшення ступеня задухи, а через 12 міс уживання зменшує індекс Купермана з вихідних 4,31 до 2,12 ($p < 0,01$); також усуває прояви тривожності та та вазомоторної дисфункції.

Такі прояви, як стомлюваність, сонливість, занепокоєння, полегшуються за вживання олії фенхелю завдяки впливу її ліпофільних біологічно активних речовин на рецептори гамма-аміномасляної кислоти і ЦНС [30].

Мета дослідження: вивчення клінічної ефективності рослинного селективного естрогенрецепторного модулятора *Cimicifuga racemosa* у пацієнток, які перенесли радикальну операцію з приводу раку тіла матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням в Університетській клініці Одеського національного медичного університету (протокол проведення біоетичної комісії № 13 від 25.12.2023 р.) перебувало 50 пацієнток, які перенесли оперативне втручання з 01.01.2024 р. по 01.07.2024 р.

з приводу раку тіла матки (стадія ІА, ІВ) обсягом: екстирпація матки з придатками.

Для реалізації поставленої мети було сформовано дві групи:

- до першої (основної) групи рандомізовано було включено 30 хворих, які отримували у післяопераційний період реабілітаційну терапію: післяопераційна антибактеріальна профілактика (Цефепім 1 г внутрішньовенно 2 рази на добу, 5 днів); знеболювальна терапія (Парацетамол 100 мл внутрішньовенно на ніч, 5 днів), санація піхви (супозиторії з декспантенолом на ніч вагінально, 10 днів) і, починаючи з другого місяця, препарат Форевія Максi® по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 4 міс;
- до другої (контрольної) групи було включено 20 жінок, які після оперативного втручання отримували лише реабілітаційну терапію.

Анкета MENQOL розроблена в Університеті Торонто (Канада) у 1992 р. під керівництвом професора Hildritch і складається з 30 запитань, що визначають якість життя, пов'язану з менопаузальним періодом, та 4 основних розділів: вазомоторні симптоми, психоемоційна сфера, фізичний стан, сексуальна сфера. По кожному розділу обчислюють середнє значення балів, яке може перебувати в інтервалі від 1 до 8, причому чим більше середнього значення балів, тим нижчою є якість життя.

Статистичний аналіз був проведений за допомогою програми Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік усіх пацієнток становив 47±5 років та достовірно не відрізнявся між групами. В обох групах через 6 міс після операції визначали ступінь тяжкості ПГС за допомогою індексу Купермана (у балах), а також проводили оцінювання якості життя хворих за допомогою анкети MENQOL.

З урахуванням рандомізованого відбору пацієнток до груп дослідження за таким показником, як скарги, зумовлені ПГС, достовірних відмінностей між група-

ми виявлено не було. Після ретельного збору анамнезу, спрямованого на виявлення характерних для ПГС скарг, та з використанням статистичного графіку було встановлено, що переважаючими скаргами пацієнток обох груп дослідження були такі:

- у 92,0% (46 пацієнток) через 1 міс після операції – припливи,
- у 84,0% (42 пацієнтки) – рясне потовиділення,
- у 68,0% (34 пацієнтки) – порушення сну,
- у 64,0% (32 пацієнтки) – швидка стомлюваність,
- у 58,0% (29 пацієнток) – депресія,
- у 58,0% (29 пацієнток) – дратівливість,
- у 38,0% (19 пацієнток) – зниження або відсутність лібідо,
- у 28,0% (14 пацієнток) – головний біль,
- у 36,0% (18 пацієнток) – напади прискореного серцебиття, біль у серці,
- урогенітальні розлади фіксували у 72% (36 пацієнток).

Проте порівняльний аналіз у динаміці продемонстрував значне зменшення зазначених симптомів через 6 міс у пацієнток основної групи (рис. 1).

Аналізуючи отримані результати, слід зазначити, що в основній групі спостерігалось достовірне покращення показників якості життя через 6 міс терапії порівняно з такими, що були визначені через 1 міс.

Так, припливи фіксували у 28 (93,3%) та 9 (30,0%) пацієнток через 1 та 6 міс відповідно з часу операції; порушення сну відзначали у 21 (70,0%) та 8 (26,7%) жінок, рясне потовиділення – у 26 (86,7%) та 7 (23,3%), швидку стомлюваність – у 18 (60,0%) та 6 (20,0%), депресію – у 18 (60,0%) та 7 (23,3%), дратівливість – у 12 (40,0%) та 2 (6,7%), зниження або відсутність лібідо – у 19 (63,3%) та 4 (13,3%), головний біль – у 14 (46,7%) та 2 (6,7%), напади прискореного серцебиття та біль у серці – у 12 (40,0%) та 2 (6,7%) хворих відповідно.

Урогенітальні розлади були виявлені у 18 (60,0%) хворих основної групи через 1 міс лікування та у 14 (46,7%) – через 6 міс терапії, що не продемон-

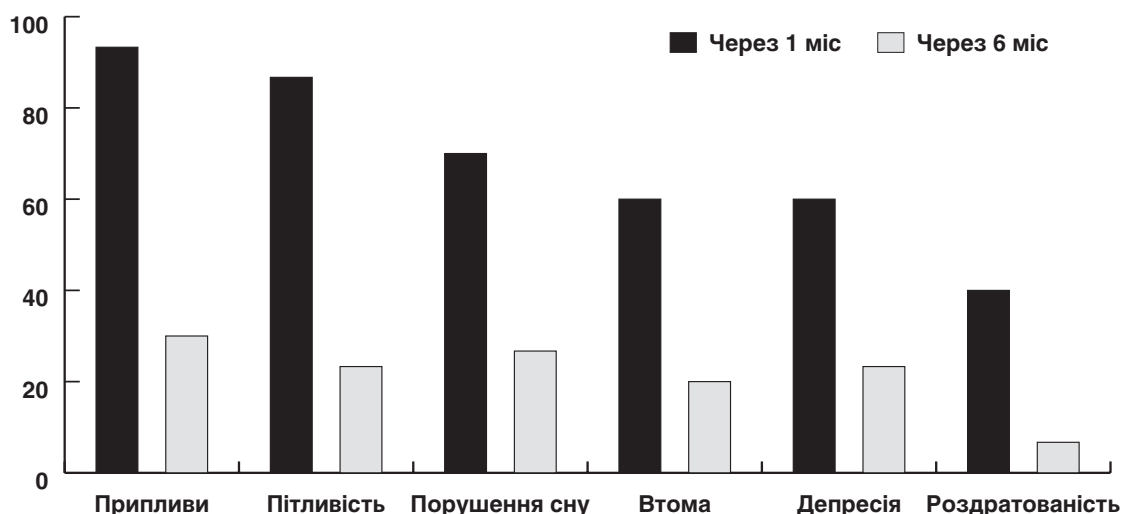


Рис. 1. Вираженість симптомів постгістеректомічного синдрому у хворих на рак тіла матки основної групи на фоні терапії через 1 та 6 міс, %

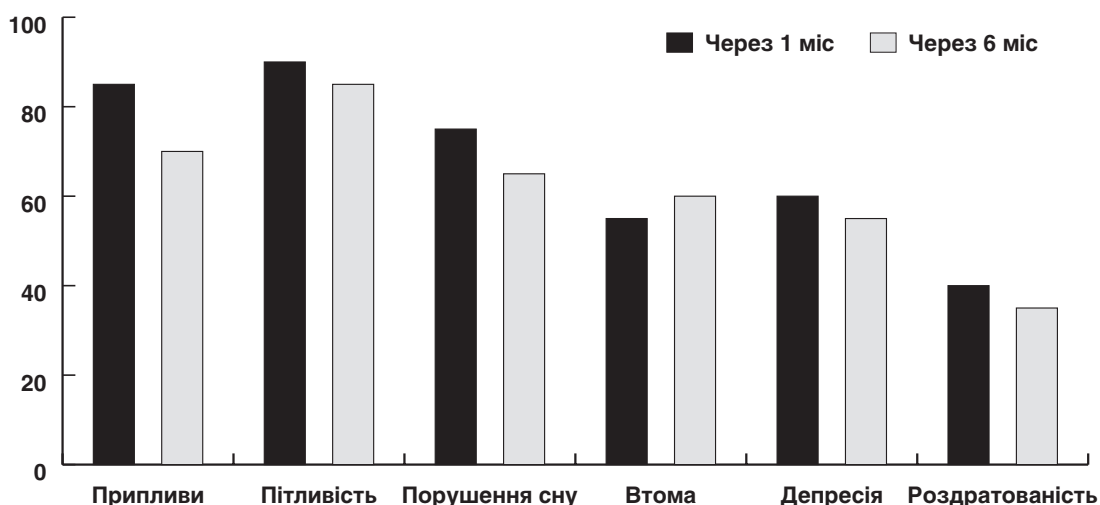


Рис. 2. Вираженість симптомів постгістеректомічного синдрому у хворих на рак тіла матки контрольної групи через 1 та 6 міс, %

струвало вірогідних відмінностей у динаміці цього показника за час спостереження.

Порівняльний аналіз зазначених вище симптомів у групі контролю не продемонстрував достовірної різниці між першим та шостим місяцем післяопераційного спостереження (рис. 2).

Аналізуючи отримані результати, слід зазначити, що у контрольній групі нами не було отримано достовірного покращення показників якості життя через 6 міс терапії порівняно з такими, що були визначені через 1 міс.

Так, припливи фіксували у 17 (85,0%) та 14 (70,0%) пацієнток через 1 та 6 міс відповідно з часу операції, порушення сну відзначали у 15 (75,0%) та 13 (65,0%) жінок, рясне потовиділення – у 18 (90,0%) та 17 (85,0%), швидку стомлюваність – у 11 (55,0%) та 12 (60,0%), депресію – у 12 (60,0%) та 11 (55,0%), дратівливість – у 8 (40,0%) та 7 (35,0%), зниження або відсутність лібідю – у 12 (60,0%) та 14 (70,0%), головний біль – у 8 (40,0%) та 6 (30,0%), напади прискороеного серцебиття та біль у серці – у 8 (40,0%) та 8 (40,7%) пацієнток відповідно.

Урогенітальні розлади були виявлені в 11 (55,0%) хворих контрольної групи через 1 міс лікування та у 10 (50,0%) – через 6 міс терапії, що не продемонструвало вірогідних відмінностей у динаміці цього показника за час спостереження.

Ступінь тяжкості ПГС на початку застосування комбінованої фітотерапії також достовірно не відрізнявся між групами: в основній групі індекс Купермана дорівнював $23,6 \pm 3,1$ бала, тоді як у контрольній групі цей показник становив $24,3 \pm 2,9$ бала (рис. 3).

Через 6 міс після операції індекс Купермана достовірно відрізнявся між групами. Так, у групі пацієнток, які отримували Форевія Максї у післяопераційний період, цей показник знизився з $23,6 \pm 3$ бали (до початку лікування) до $4,5 \pm 2,2$ бала ($p < 0,05$).

У контрольній групі (хворі, які не отримували зазначений препарат у післяопераційний період) до-

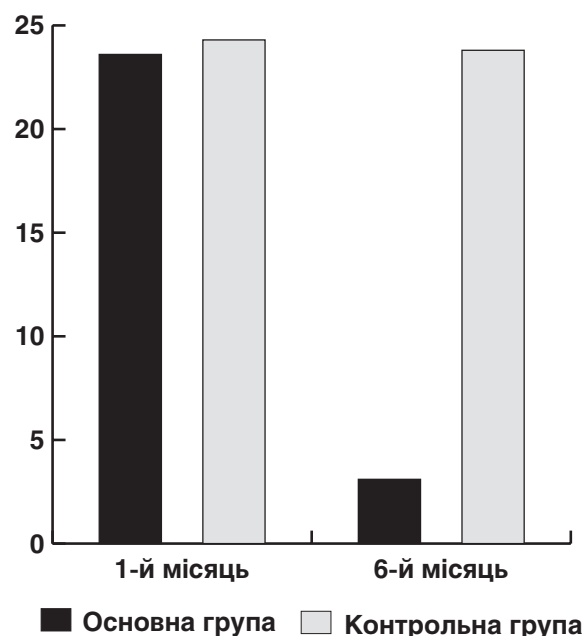


Рис. 3. Динаміка вираженості постгістеректомічного синдрому (індекс Купермана) у хворих на рак тіла матки після оперативного лікування на фоні комбінованої фітотерапії, бали

стовірних змін індексу Купермана не відзначали – $24,3 \pm 2,9$ бала – через 1 міс та $23,8 \pm 3,2$ бала – через 6 міс після оперативного втручання.

Проведене через 6 міс після операції оцінювання якості життя пацієнток обох груп також виявило статистично достовірні відмінності між групами. Так, показники якості життя у групі хворих, які отримували препарат Форевія Максї®, у післяопераційний період були низькими, а якість самого життя – висою.

У контрольній групі показники якості життя, що визначали за даними анкети MENQOL, залишалися

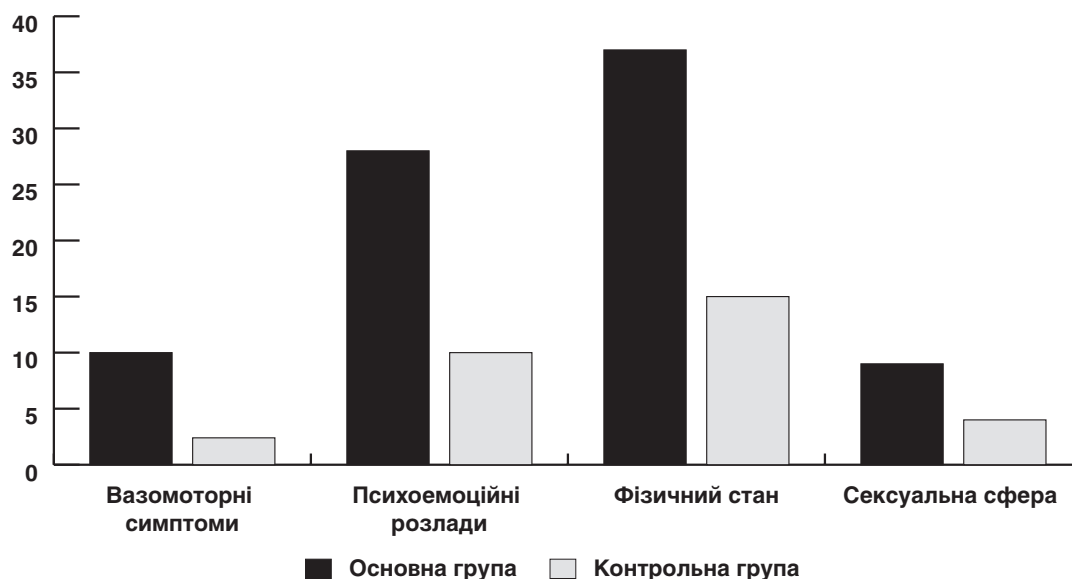


Рис. 4. Якість життя хворих після операції з приводу раку тіла матки (за даними анкети MENQOL) через 6 міс лікування

досить високими за всіма чотирма розділами: вазомоторні симптоми, психоемоційна сфера, фізичний стан, сексуальна сфера (рис. 4).

Результати порівняльного аналізу динаміки скарг пацієнок обох груп засвідчили, що у динаміці скарг у контрольній групі достовірних відмінностей між першим та шостим місяцями спостереження виявлено не було. У той самий час в основній групі відзначали зниження частоти припливів на 63,3%, рясного потовиділення – на 63,4%, порушень сну – на 43,3%, підвищеної стомлюваності – на 40,0%, депресивних розладів – на 36,7% і дратівливості – на 33,3% ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що, за нашими спостереженнями, препарат Форевія Максі® не викликав побічних явищ. У той самий час пацієнтки відзначали покращення сну та настрою, зникнення почуття тривожності і дратівливості. Суб'єктивно жінки, які вживали препарат, відзначали покращення зовнішності і, що дуже важливо, не відзначали збільшення маси тіла.

Отже, на тлі лікування нівелювалися фактори, які за наявності ПГС «виключали» жінку із соціальної сфери

життя, негативно відбивалися на взаємовідносинах у сім'ї та на роботі.

ВИСНОВКИ

1. Найбільш характерними та частими симптомами постгістеректомічного синдрому (ПГС) у хворих на рак тіла матки, що виникають у післяопераційний період, є вегетосудинні та психоемоційні.

2. Форевія® Максі, що містить спеціальний комплекс рослинних екстрактів з різним ступенем доказовості, є ефективним засобом для лікування симптомів ПГС, що розвивається у пацієнок після перенесеної радикальної операції щодо раку тіла матки.

3. Якість життя хворих, які вживали препарат Форевія Максі® у післяопераційний період (через 6 міс після операції), достовірно вище такої у жінок, які не отримували аналогічної терапії ($p < 0,05$).

4. Позитивна переносимість препарату Форевія Максі® і відсутність побічних ефектів дозволяють рекомендувати його як препарат вибору у хворих з ПГС після оперативного лікування з приводу раку тіла матки.

Перспективи подальших досліджень. Слід відзначити, що за останній час значно розширилися уявлення про етіологію та патогенез розвитку віддалених післяопераційних ускладнень у гінекологічних хворих, однак жодна із більшості теорій не дає повного пояснення всіх причин їхнього виникнення. Особливо на широку увагу заслуговувала теорія дисплазії сполучної тканини, згідно з якою наведені ускладнення є окремим проявом поліорганної недостатності сполучної тканини на рівні репродуктивної системи.

І якщо стан нейроендокринного гомеостазу у сучасній літературі висвітлений у досить значній частці робіт, то повідомлення щодо особливостей віддалених наслідків гістеректомії, негативної динаміки сечостатевої дисфункції, прогресування неспроможності тазового дна із оцінюванням якості життя пацієнок залежно від віку жінки на час виконання оперативного втручання та інших чинників є поодинокими та суперечливими.

Із цих позицій представляє особливий інтерес подальше вивчення розвитку цієї патології та розроблення адекватних методів профілактики і лікування віддалених негативних наслідків у даного контингенту жінок, що свідчить про актуальність теми, необхідність комплексного всебічного пошуку нових підходів до дослідження цієї проблеми.

Cimicifuga racemosa – це один з унікальних фітоекстрактів, необхідних для підтримки організму жінки у разі зміни гормонального фону та її наслідків.

КОМПЛЕКСНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ СИМПТОМІВ КЛІМАКТЕРІЇ

АКТУАЛЬНА ПРИ ПРЕМЕНО- ТА МЕНОПАУЗИ

6 фітоекстрактів

+ вітаміни

+ мінерали



ДЛЯ ПІДТРИМКИ ОРГАНІЗМУ
ЖІНКИ НА ФОНІ ВІКОВИХ ЗМІН

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Дієтична добавка до звичайного харчового раціону. ФОРЕВІЯ МАКСІ не є лікарським засобом. Детальну інформацію див. на упаковці та у листку-вкладці.

Виробник. Пракруті Продактс Пвт. Лтд. Індія. Імпортер: ТОВ «ОРГАНОСІН ЛТД», Україна.
Електронна пошта: office@organosyn.com.ua | www.organosyn.com.ua

ORGANOSYN

Відомості про авторів

Бондар Олександр Вадимович – д-р мед. наук, керівник онкологічної служби, проф., кафедра променевої діагностики, терапії, радіаційної медицини і онкології, Одеський національний медичний університет. *E-mail: ovbondar@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8746-1878

Рибін Андрій Ігорович – д-р мед. наук, Головний позаштатний онкогінеколог м. Одеси, проф., кафедра променевої діагностики, терапії, радіаційної медицини і онкології, Одеський національний медичний університет. *E-mail: Andriy.Rybin@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-1145-6690

Замишляк Вікторія Іванівна – інтерн, акушер-гінеколог, Університетська клініка, Одеський національний медичний університет. *E-mail: vikazamishlyak@gmail.com*
ORCID: 0009-0001-1588-182X

Information about the authors

Bondar Oleksandr V. – MD, PhD, DSc, Head of the Oncology Service, Professor, Department of Radiation Diagnostics, Therapy, Radiation Medicine and Oncology, Odessa National Medical University. *E-mail: ovbondar@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8746-1878

Rybin Andrey I. – MD, PhD, DSc, Chief Oncogynecologist of Odesa, Professor, Department of Radiation Diagnostics, Therapy, Radiation Medicine and Oncology, Odessa National Medical University. *E-mail: Andriy.Rybin@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-1145-6690

Zamishlyak Viktoriia I. – Intern in Obstetrics and Gynecology, University Clinic, Odessa National Medical University. *E-mail: vikazamishlyak@gmail.com*
ORCID: 0009-0001-1588-182X

ПОСИЛАННЯ

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer incidence on five continents [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Available from: <http://ci5.iarc.fr/Ci5I-X/Default.aspx>.
2. Bondar OV, Rybin AI, Busel SV. The experience of improving specialized oncology care in the Odessa region: a new platform in the oncology service. In: Proceedings of the XIV congress of oncologists and radiologists of Ukraine; 2021 Sep 30 – Oct 2; Kyiv. Kyiv; 2021, p. 15-6.
3. Dumanskyi YuV, Chehun VF. Oncology in Ukraine: state of the problem and ways of development. *Oncol.* 2022;24(3):1-6. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-24-3-2022-g.10652.
4. Stepula WV, Lukyanchuk OV, Rybin AI. Clinical evaluation of the effectiveness of the Klimadinon drug in the postoperative period in patients with an oncological profile. *Oncol.* 2006;8(2):135-8.
5. Myronyuk I, Slabkyi G, Shcherbinska O, Rozhkova I, Shen Yu. Analysis of the incidence of malignant neoplasms of genital organs and mammary glands in women of Chernihiv region. *Women Reprod Health.* 2023;(1):41-8. doi: 10.30841/2708-8731.1.2023.276248.
6. Fedorenko ZP, editor. Cancer in Ukraine, 2021–2022. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service. Kyiv: Bull of the National Register of Chancery of Ukraine; 2022. 145 p.
7. Stepula WV, Lukyanchuk OV, Rybin AI. Prevention of ovarian-menstrual cycle disorders in women of reproductive age after fractional uterine curettage. *Oncol.* 2006;3(8):264-6.
8. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, 2021.
9. Stepankivska OV, Shcherbina MO. Gynecology: textbook. 4th edition Kyiv: VSV Medicine; 2018. 432 p.
10. Starikov VI, Khodak AS, Galaychuk IY. Oncology: textbook. Englan-Germany: Springer; 2019, p.199-215.
11. Shcherbina IM. Perimenopausal syndrome: monograph. Kyiv: AUS Medicine Publishing; 2021, p. 110-20.
12. Bondarenko NP, Burka OA, Ventskivska IB. Gynecology. Kyiv: All-Ukrainian specialized publishing house Medicine; 2011. 296 p.
13. Ralston SG, Penman YAD, Straken MVJ, Hobson RP. Hobson Medicine according to Davidson: principles and practice: 23rd edition: Vol. 3. Kyiv: All-Ukrainian specialized publishing house Medicine; 2020. 220 p.
14. Proshchenko O, Ventskivska I. The effect of hysterectomy for leiomyoma on the psychological status of a woman. *Women Reprod Health.* 2023;(1):36-40. doi: 10.30841/2708-8731.1.2023.276247.
15. Rybin A. Results of personalized treatment of ovarian cancer in patients with peritoneal carcinomatosis. *Women Reprod Health.* 2022;(7):35-40. doi: 10.30841/2708-8731.7.2022.272470.
16. Hinchytska L, Lasytchuk O, Zhurakivskiy V, Basyuga I, Kurtash N, Pakhareno L. Restoration and preservation of the vaginal ecosystem in women in the postmenopausal period. *Women Reprod Health.* 2021;(6):77-82. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244389.
17. Severin GK, Judge YES, Black YES, Weak VG. Oncological pathology of the genital area in women of the Donetsk region Ukraine. *Healthy Nation.* 2016;40(4):63-6.
18. Thurston RC, Christie IC, Matthews KA. Hot flashes and cardiac vagal control during women's daily lives. *Menopause.* 2012;19(4):406-12.
19. Szmulowicz ED, Manson JE, Rossouw JE, Howard BV, Margolis KL, Greep NC, et al. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women. *Menopause.* 2011;18(6):603-10. doi: 10.1097/gme.0b013e3182014849.
20. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mykhailovych YuY, Horokh YEL, Ryzhov AYU, Sumkina OV, et al. Cancer in Ukraine 2018-2019. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service [Internet]. Bulletin No. 21. Kyiv: National Chancellery-Register of Ukraine; 2020. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm.
21. Stewart EA, Shuster LT, Rocca WA. Reassessing hysterectomy. *Minn Med.* 2012;95(3):36-9.
22. Pulnyi Yu, Panfilova G. Study of the cancer profile of the population of Ukraine according to the data of the national cancer registry. *Grafil Sci.* 2021;(1):474-8. doi: 10.36074/grail-of-science.
23. Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. Activity indicators of the oncology, radiology and radiology service of Ukraine for 2021 [Internet]. Kyiv: Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine; 2021. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXXI.html>.
24. Pines A, Sturdee DW, MacLennan AH. Quality of life and the role of menopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2012;15(3):213-6.
25. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mykhailovych YuY, Horokh YEL, Ryzhov AYU, Sumkina OV, et al. Cancer in Ukraine, 2020-2021. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service [Internet]. Bulletin No. 23. Kyiv: National Chancellery-Register of Ukraine; 2022. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm.
26. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(1):12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.
27. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(1):16-41. doi: 10.1093/annonc/mdv484.
28. Fung J. The Cancer Code: Revolutionary New Understanding of a Medical Mystery. New York: Harper; 2021. 368 p.
29. Tolstanov OK, Didik IV. The breadth of new creations and modern vicissitudes of planting medical aid to help the ailing oncological profile (review of the literature). *Ukr Honey Chasopis.* 2020;112(2):88-92.
30. Zaychenko GV, Karpenko NO, Ravshanov TB. Prospects of Application of the Latest Plant-Vitamin Complex for Prevention and Treatment of Estrogen-Dependent Disorders in Gynecology. *World Sci.* 2022;75(3):1-11. doi: 10.31435/rsglobal_ws/30042022/7800.

Стаття надійшла до редакції 10.06.2024. – Дата першого рішення 14.06.2024. – Стаття подана до друку 18.07.2024

Дослідження структури та функцій плаценти: перспективи для розуміння проблем вагітності

С. І. Жук, Д. Д. Андреїшина

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
КНП «Київський пологовий будинок №2»

Мета дослідження: оцінювання діагностичного значення патогістологічного дослідження плацент у жінок з плацентно-асоційованими ускладненнями.

Матеріали та методи. Досліджено зразки плацент 46 пацієнток, що народжували у КНП «КМПБ №2» у 2023 р. Проведено ретроспективний аналіз патогістологічних результатів дослідження.

Результати. У проведеному дослідженні виявлено, що доношена вагітність спостерігалася у 52,2% пацієнток, передчасні пологи – у 30,4%, а переносна вагітність – у 17,4%. Середній вік обстежених пацієнток – 30–35 років. Плацентарно-плодовий коефіцієнт при передчасних пологах становив $0,14 \pm 0,01$, при доношеній вагітності – $0,13 \pm 0,01$, при переносній вагітності – $0,12 \pm 0,02$.

Ускладнення вагітності за поширеністю поділили на: дистрес плода – 26,09%, преєклампсія – 19,57%, затримка росту плода – 15,22%, антенатальна загибель плода – 13,04%, відшарування плаценти – 13,04% та післяпологова кровотеча – 4,35%. Найпоширеніші характерні зміни у макро- та мікропрепаратах: хоріоамніоніт виявлений у 34,78% випадків, інфаркт плаценти – у 43,48% випадків, гематоми зафіксовані у 6,52% випадків, тромбози – у 4,35%, а крововиливи – у 10,87%. Усі ці зміни, виявлені під час даного дослідження, у 69,77% випадків призвели до хронічної плацентарної дисфункції.

Висновки. Патологічні зміни у плаценті можуть впливати на нормальний перебіг гестації, що призводить до різноманітних ускладнень вагітності, таких, як тромбози, крововиливи та передчасні пологи. Дослідження підтверджує необхідність вчасного виявлення та лікування патологічних процесів у плаценті для запобігання цим ускладненням. Необхідні комплексне обстеження жінок у прегравідарний період, проведення оцінювання внутрішньоутробного стану плода, консультування вагітних суміжними спеціалістами.

Ключові слова: плацентарна дисфункція, вагітність, плацента, плацентно-асоційовані ускладнення.

Research on the structure and functions of the placenta: perspectives for understanding pregnancy issues

S. I. Zhuk, D. D. Andreishina

The objective: to assess the diagnostic value of histopathological examination of placentas in women with placenta-associated complications.

Materials and methods. Placental samples from 46 patients who gave birth at the Municipal Non-Profit Enterprise «City Maternity Hospital No. 2» in 2023 were examined. A retrospective analysis of the histopathological study results was conducted.

Results. The study revealed that full-term pregnancies were observed in 52.2% of patients, preterm labor in 30.4%, and prolonged pregnancies in 17.4%. The average age of the patients was 30-35 years. The placental-fetal ratio (PFR) was 0.14 ± 0.01 for preterm labor, 0.13 ± 0.01 for full-term pregnancies, and 0.12 ± 0.02 for prolonged pregnancies.

Pregnancy complications, by prevalence, included fetal distress (26.09%), preeclampsia (19.57%), fetal growth restriction (15.22%), antenatal fetal demise (13.04%), placental abruption (13.04%), and postpartum hemorrhage (4.35%).

The most common characteristic changes in macro- and micro-preparations were: chorioamnionitis detected in 34.78% of cases, placental infarction – in 43.48% of cases, hematomas were recorded in 6.52% of cases, thromboses – in 4.35%, and hemorrhages – in 10.87%. All these changes, identified during our study, led to chronic placental dysfunction in 69.77% of cases.

Conclusions. Pathological changes in the placenta can affect the normal course of pregnancy, leading to various pregnancy complications such as thromboses, hemorrhages, and preterm labor. The study confirms the necessity of timely detection and treatment of pathological processes in the placenta to prevent these complications.

There is a need for comprehensive examination of women in the pregravid period, assessment of intrauterine fetal status, and consultation with relevant specialists.

Keywords: placental dysfunction, pregnancy, placenta, placenta-associated complications.

Як відомо, плацента відіграє життєво важливу роль у рості та розвитку плода [4]. Плацента – ключовий об'єкт діагностики з високим рівнем інформативності. Інформація, отримана під час аналізу плаценти, необхідна для повного розуміння причин і механізмів розвитку патології вагітності та її наслідків [7–12]. Навіть незначні зміни у плаценті та її кровообігу можуть призвести до захворюваності та

смерті плода, що може мати негайні та довгострокові наслідки [1, 4].

Ці ускладнення включають преєклампсію, затримку внутрішньоутробного розвитку, відшарування плаценти, втрату плода та аномалії розвитку. Згідно з літературними даними, частота виникнення плацентарної дисфункції (ПД) у випадку звичного невиношування становить від 50% до 77%, у випадку преєклампсії цей

показник перевищує 65%, при вагітності на фоні екстрагенітальної патології – від 24% до 45%, у вагітних, які перенесли вірусні або бактеріальні інфекції, – більше ніж у 60% випадків спостережень [2].

Причини наведених станів до кінця не вивчені. Однак очевидно, що формування плаценти та її роль у здоровому перебігу вагітності мають вирішальне значення для уникнення цих ускладнень. У даній статті проведено ретроспективний аналіз патологічних змін у плаценті породіль за 2023 р., які народжували у КНП «КМПБ № 2».

Мета дослідження: оцінювання діагностичного значення патогістологічного дослідження плацент у жінок з плацента-асоційованими ускладненнями.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації мети досліджено 46 плацент, які були відібрані упродовж 2023 р. у КНП «КМПБ №2». Для включення плацент до дослідження встановлено такі критерії:

- вік матері у діапазоні 18–45 років;
- показання до проведення патогістологічного дослідження плаценти згідно з протоколом RCOG (Королівський коледж акушерів та гінекологів Великої Британії);
- відсутність системних захворювань, які можуть впливати на функцію плаценти;
- наявність одного з ускладнень вагітності: дистрес плода, прееклампсія, затримка росту плода, антенатальна загибель плода, відшарування плаценти, післяпологова кровотеча.

Кожна плацента була піддана комплексному аналізу з метою виявлення патологічних змін та їхнього можливого впливу на перебіг вагітності.

Дані були оброблені за допомогою статистичного програмного забезпечення з використанням методів дескриптивної статистики та аналізу варіативності.

Проведення патогістологічного аналізу було одним із ключових етапів дослідження. Щоб оцінити морфофункціональний стан плаценти, були оцінені комплексне макроскопічне і мікроскопічне гістологічне дослідження та органометричний і морфометричний аналіз тканинних зразків послідів.

Морфологічне дослідження плацент виконано на підставі протоколу ф. № 013-1/0, який затверджений наказом МОЗ України № 417 від 19.08.2004 р. «Про удосконалення дитячої патолого-анатомічної служби». Для мікроскопічного та мікроморфометричного дослідження плацент брали шматочки паренхіми розмірами 1×1×1 см, фіксовані у 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали у спиртах висхідної концентрації, заливали у парафінові блоки за традиційною загальноприйнятою методикою. На мікротомі готували гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм з наступним зафарбовуванням гематоксиліном та еозином [26]. Отримані зрізи досліджували під мікроскопом з набором ліцензованих програм.

Патологічні зміни, такі, як хронічна плацентарна дисфункція, хоріоамніоніт, інфаркт плаценти та інші, були виявлені та оцінені кваліфікованим патологом.

Крім того, проводили клінічне обстеження, під час якого оцінювали клінічні дані про вагітність, включаючи перебіг та ускладнення. Це дозволило зв'язати патологічні зміни, виявлені у плаценті, з клінічними проявами у пацієнток.

У дослідженні також було проаналізовано дані про стан плацент, а саме: маса, розмір, структура та інші параметри, які могли впливати на їхню функцію та можливі ускладнення вагітності.

Загальне оброблення отриманих даних включало статистичний аналіз, у якому оцінювали взаємозв'язок між патологічними змінами у плаценті та розвитком ускладнень вагітності. У цілому використання цих методів дослідження дозволило отримати детальне уявлення про патологічні процеси у плаценті та їхній можливий вплив на результат вагітності.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведений мікро- та макроскопічний гістологічний аналіз 46 плацент, отриманих від жінок, що народжували у 2023 р. у КНП «КМПБ №2», зафіксував значний розмах патологічних змін.

У результаті проведеного дослідження виявлено, що серед пацієнток, які відповідають критеріям включення, найбільша частка припадає на доношену вагітність, яка спостерігалася у 52,2% жінок. Ускладненнями вагітності, в основному, стали дистрес плода, прееклампсія та відшарування плаценти.

За частотою на другому місці знаходяться передчасні пологи – 30,4%. У цьому випадку серед ускладнень домінували затримка росту плода, антенатальна загибель плода та передчасне відшарування на тлі пізнього гестозу. Переношені вагітності становили 17,4%, з такими ускладненнями, як дистрес плода та післяпологова кровотеча.

Під час розподілення групи вагітних за віком, відповідно до рис. 1, можна відзначити, що найбільша кількість випадків спостерігається у віці 30–35 років. Вік вагітної – це вагомий чинник у виникненні ускладнень гестації. З віком кількість екстрагенітальних нозологій, що виявляють у жінок, зростає, а отже, і підвищується відсоток ускладнень вагітності.

Результати за методом розродження такі:

- Кесарів розтин: 28 (60,8%) пацієнткам було виконано кесарів розтин:
 - екстрений кесарів розтин: у 23 пацієнток, що становить 50%;
 - плановий кесарів розтин: у 5 пацієнток – 10,8%;
- Природні пологи: у 18 пацієнток, що становить 39,1%.

Під час макроскопічного оцінювання було проаналізовано розміри та масу плаценти, вирахований плацентарно-плодовий коефіцієнт (ППК). Цей показник є об'єктивним морфометричним індикатором циркуляторно-метаболічної рівноваги фетоплацентарної системи і в умовах нормального перебігу вагітності коливається у межах 0,10–0,14 [26]. Відповідно до отриманих результатів оцінювання плацент пацієнток з передчасними пологамі, середні розміри та маса становили 422,8±45,4 см² та 402,0±29,8 г. Було встановле-

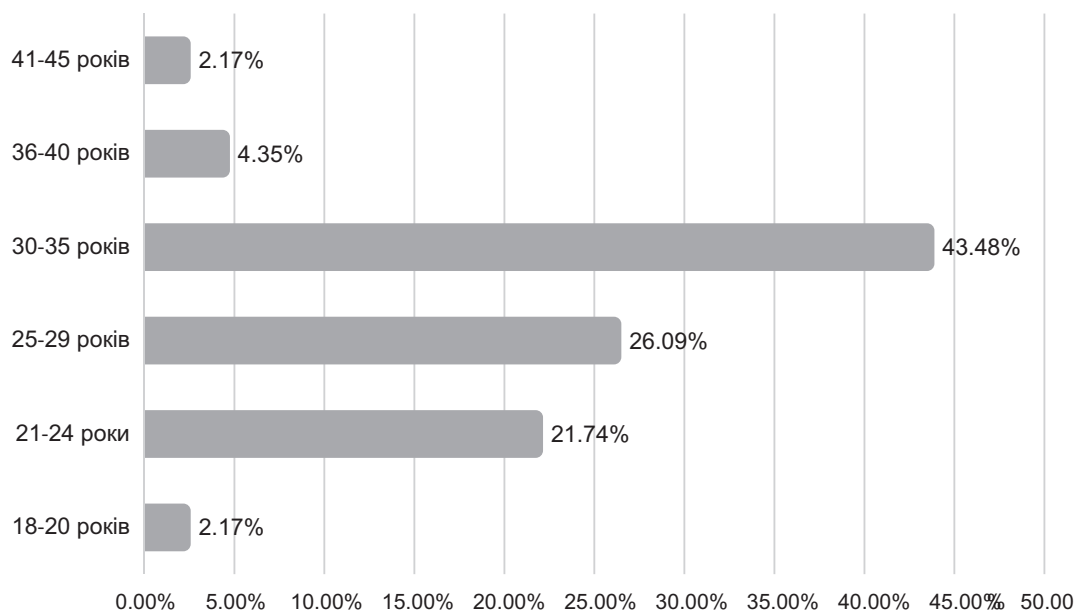


Рис. 1. Розподілення вагітних за віком у відсотковому співвідношенні, %

но діагноз гіпоплазія плаценти у 9 (19,57%) пацієнток, у 5 (10,87%) – гіперплазія плаценти.

Під час оцінювання плацент пацієнток з доношеною вагітністю маса плаценти становила $468,0 \pm 24,4$ г, площа плаценти – $526,7 \pm 51,3$ см². Гіперплазію плаценти мали 16 (34,78%) пацієнток, у 8 (17,39%) пацієнток було встановлено гіпоплазію плаценти.

При перенесеній вагітності середні розміри та маса становили $788,5 \pm 58,4$ см² та $473,2 \pm 39,4$ г відповідно. Діагноз гіпоплазії плаценти встановлено у 4 (8,70%) пацієнток, у 4 (8,70%) – гіперплазію плаценти.

Проведений аналіз плацентарно-плодового коефіцієнта виявив: динамічне зменшення цього коефіцієнта відбувається зі збільшенням терміну гестації (таблиця).

Отже, зі збільшенням терміну гестації, за наявності предикторних факторів розвитку плацентарної дисфункції, виникають структурно-органічні зміни у плаценті, що патогенетично призводять до порушення живлення плода.

Серед досліджуваних 46 плацент найбільше число випадків припало на: дистрес плода – 12 випадків, що становило 26,09%, преєклампсію – 9 (19,57%), затримку росту плода – 7 (15,22%), антенатальну загибель плода – 6 (13,04%), відшарування плаценти – 6 (13,04%), післяпологову кровотечу – 2 (4,35%) (рис. 2).

Серед виявлених змін були інфаркт плаценти, хоріоамніоніт та інші патологічні стани, які можуть впливати на здоров'я вагітної та плода. Використання стандартизованих протоколів для оцінки патологічних змін у

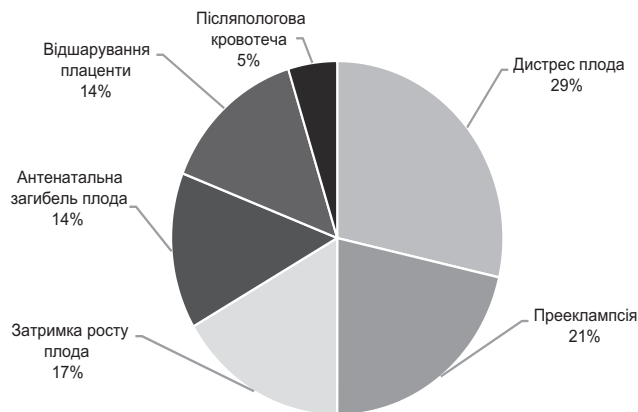


Рис. 2. Розподіл відсоткового співвідношення виявлених ускладнень вагітності, %

плаценті дозволяє уникнути спотворення даних та забезпечує точність в оцінюванні патологічних процесів.

Для цих діагнозів були характерні такі зміни макро- та мікропрепаратів.

Хоріоамніоніт, що був виявлений у 16 (34,78%) випадках (рис. 3), має важливе значення для вагітності.

Він є запальним ураженням плаценти та оболонки плода. Хоріоамніоніт уражає 10% усіх жінок під час пологів, але у випадках передчасних пологів цей показник зна-

Показники маси, площі плацент та ППК у жінок досліджуваної групи

Показник	Передчасні пологи	Доношена вагітність	Перенесена вагітність
Маса плаценти, г	402,0±29,8	468,0±24,4	473,2±39,4
Площа плаценти, см ²	422,8±45,4	526,7±51,3	788,5±58,4
ППК	0,14±0,01	0,13±0,01	0,12±0,02

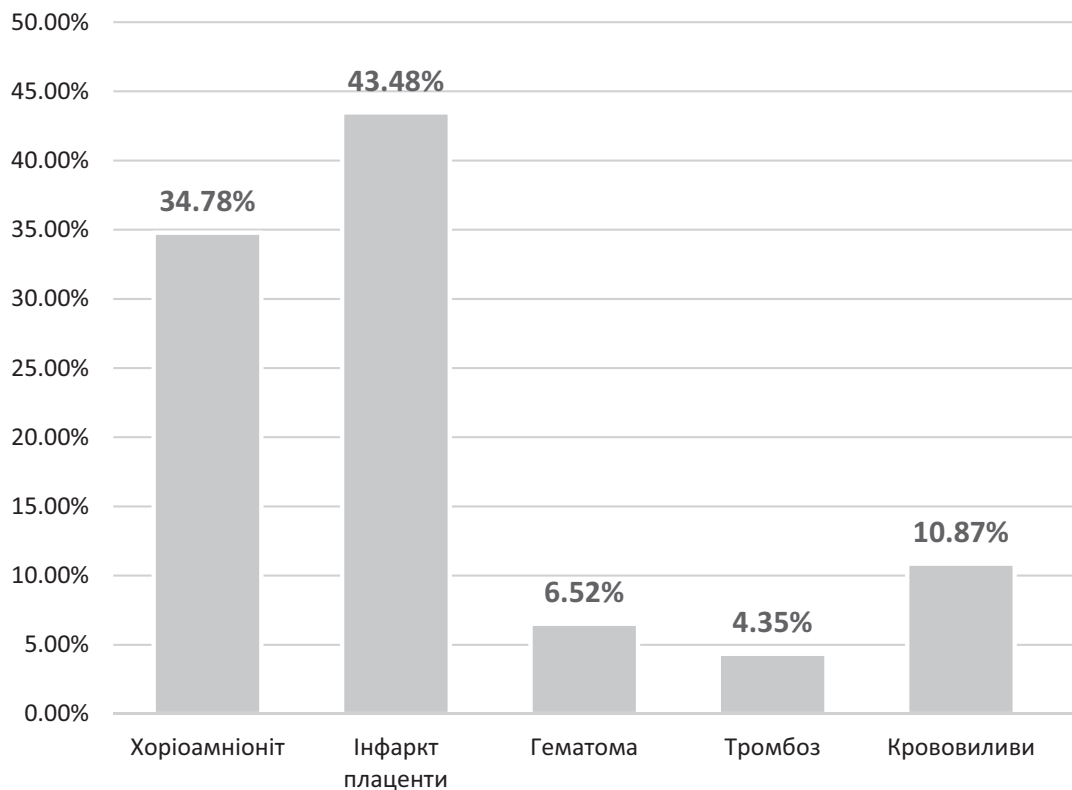


Рис. 3. Розподіл відсоткового співвідношення виявлених ускладнень вагітності, %

чно вищий [5]. Крім того, запальні процеси у плаценті можуть активувати систему згортання крові, що може призвести до розвитку тромбозу та інших ускладнень [15–17]. Цей запальний процес може бути наслідком передчасних пологів, що вимагає своєчасного виявлення та лікування задля збереження здоров'я вагітної і плода [18, 19].

Вогнищевий характер ураження плаценти серед пацієнток із хоріоамніонітом був зафіксований у трьох (18,75%) жінок, слабо виражений – у чотирьох (25%), помірно виражений – у семи (43,75%) та неуточнений – у двох (12,5%).

Потрібно виокремити такі терміни, як «клінічний хоріоамніоніт», що характеризується лихоманкою вагітної, лейкоцитозом, її тахікардією чи плода, та «гістологічний хоріоамніоніт», що перебігає безсимптомно та діагностується лише на патогістологічному дослідженні. Кореляція цих термінів доволі слабка [27].

Під час цього дослідження у контексті терміна «гістологічний хоріоамніоніт» запальна реакція у вагітної розвивалася послідовно у різні стадії відповідно до характеристик інфекційного процесу. Перша стадія проявлялася як гострий децидуохоріодит. Про це свідчила інфільтрація нейтрофільними гранулоцитами парієтальної децидуальної оболонки та хоріона або їхня наявність у субхоріальному просторі. Другій стадії була характерна нейтрофільна інфільтрація хоріальної сполучної тканини та амніона.

До інших патологічних змін, виявлених у дослідженні, належить повне припинення судинної пер-

фузії материнської частини плаценти що призвело до виникнення інфаркту плаценти – 20 випадків, що становило 43,48% (рис. 4).

Великі або множинні дрібні інфаркти, що охоплюють 30% непериферійної частини плаценти, або інфаркти у плацентах від передчасних пологів є маркерами тяжких судинних захворювань вагітної, особливо гіпертензії [27]. Досліджувані плаценти часто мали гіпопластичну структуру та масу, яка була менше 10-го центиля для відповідного терміну вагітності.

Особливості децидуальної артеріопатії, прискороного дозрівання ворсинок та інфаркту плаценти спостерігались під час вагітності з преєклампсією та гестаційною гіпертензією. Мікроскопічно інфаркт тривалістю щонайменше 12 год підтверджувався колапсом ворсинок та наявністю нейтрофільних гранулоцитів, тоді як інфаркт тривалістю понад 36 год супроводжувався каріорексисом нейтрофільних гранулоцитів. При старих інфарктах тривалістю кілька тижнів спостерігались перивілозне відкладення фібрину та повна відсутність ядерної базофілії трофобластів.

Судинна недостатність материнських судин є важливою причиною затримки розвитку плода та передчасних пологів, що може зумовити низьку оцінку за шкалою Апгар, церебральний параліч та перинатальну смерть. Зміни неправильної перфузії судин вагітної починаються на ранніх термінах гестації, але найчастіше проявляються як причина мертвонародження наприкінці II та III триместрів. Це також може свідчити



Рис. 4. Пацієнтка К., 31 рік. Термін гестації 40 тиж і 2 дні. Макропрепарат: інфаркти більшої частини плаценти

про основне захворювання судин вагітної у випадку неочікуваних судом або інсульту у жінки [27, 28].

Ревалентні зміни, які ще виявлено у макро- та мікропрепаратах, це гематоми – 3 випадки, що становило 6,52%, тромбози – 2 (4,35%) випадки та крововиливи – 5 (10,87%) випадків. Ці зміни локалізувались у різних анатомічних структурах. Зокрема фіксували ретроплацентарну гематому, субхоріальну гематому, між-

ворсинчасті тромби та субхоріальні тромби. Як правило, найбільш клінічно значущими є ретроплацентарні гематоми, оскільки відшарування плаценти (рис. 5) є клінічним діагнозом, а дескриптором патології є ретроплацентарна гематома [27].

У досліджуваних плацентах спостерігались скупчення крові на материнській поверхні із застійними явищами та крововиливами всередині або здавленням розміщеної вище паренхіми.

Мікроскопічно спостерігались скупчення крові під децидуальною оболонкою та її розсіченням, а також стиснення розміщеного вище міжворсинчастого простору зі скупченням ворсинок, застійними явищами та крововиливом у ворсинки; також спостерігались плями, що свідчать про ранній коагуляційний некроз ядер синцитіотрофобласта, і блідий вигляд ядер синцитіотрофобласта.

Інші зміни, які необхідно виділити, це згустки крові, що утворились у плацентарній паренхімі. Це призвело до зміщення та стиснення навколишніх ворсин хоріона і утворення міжворсинчастих тромбів.

Усі ці зміни, виявлені під час даного дослідження, у більшості випадків призвели до хронічної плацентарної дисфункції. Хронічна плацентарна дисфункція була діагностована у 30 (69,77%) випадках, з них: 8 (26,67%) були субкомпенсовані, 13 (43,33%) – компенсовані, 3 (10%) – декомпенсовані. Цей стан характеризується недостатнім функціонуванням плаценти, що призводить до недостатнього постачання кисню та поживних речовин до плода [6]. Хронічну плацентарну дисфункцію виявляють у 3–4% здорових жінок з неускладненим перебігом вагітності, а при різних перинатальних патологіях діапазон її частоти становить від 24 до 46%.

Найчастішими причинами виникнення цього ускладнення є екстрагенітальна та акушерська патологія під час вагітності, що призводить до порушень

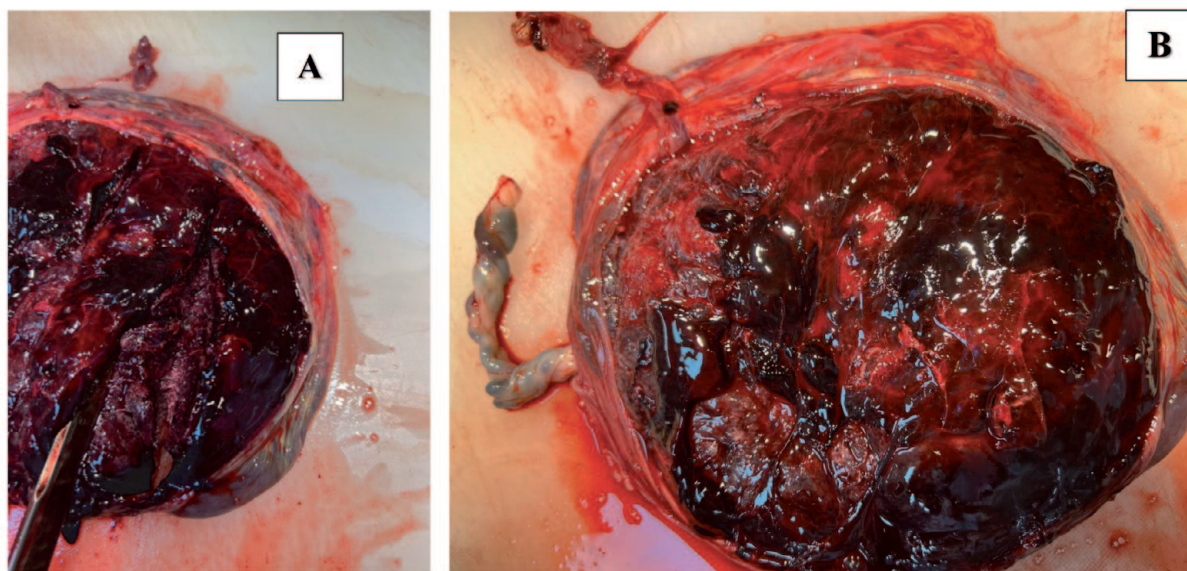


Рис. 5. А. Пацієнтка Н., 27 років. Термін гестації 38 тиж і 3 дні. Макропрепарат: відшарування плаценти у формі ретроплацентарного крововиливу. В. Пацієнтка Д., 30 років. Термін гестації 39 тиж і 6 днів. Макропрепарат: відшарування плаценти у формі ретроплацентарного крововиливу

матково-плацентарного, а згодом – і плодово-плацентарного кровообігу. Завдяки цим змінам розвиваються незворотні морфологічні процеси й порушуються функції плаценти. Це може спричинити різні ускладнення у плода, такі, як гіпоксія, також розлади у системі гемостазу, такі, як зменшення кількості тромбоцитів та порушення згортання крові, що підвищує ризик крововиливів та інших ускладнень вагітності [14].

ВИСНОВКИ

1. Результати дослідження демонструють, що серед пацієнток, що відповідають критеріям включення, найбільше випадків патології плаценти було виявлено у жінок з доношеною вагітністю, що становить 52,2%. Друге місце посідають патології плацент від передчасних пологів – 30,4%, а частота їх випадків у плацентах від переносених вагітностей становить 17,4%.

Крім того, аналіз віку вагітних засвідчив, що найбільша кількість випадків спостерігалася у віці 30–35 років, що підкреслює важливість виконання комплексного обстеження жінок на прегравідарному етапі, консультування суміжних спеціалістів, визначення внутрішньоутробного стану плода та використання сучасних методів моніторингу за станом плода під час пологів.

2. Під час оцінювання макроскопічних параметрів, зокрема розмірів та маси плаценти, а також за показником плацентарно-плодового коефіцієнта (ППК) виявлено, що зі збільшенням терміну гестації зростає рівень патологічних змін. Отже, зі збільшенням терміну гестації, за наявності предикторних факторів розвитку

плацентарної дисфункції, відбуваються структурно-органічні зміни у плаценті, що патогенетично призводять до порушення живлення плода.

3. Ускладнення вагітності, виявлені під час дослідження 46 плацент, за поширеністю становили: дистрес плода – 26,09%, преєклампсія – 19,57%, затримка росту плода – 15,22%, антенатальна загибель плода та відшарування плаценти – по 13,04% і післяпологова кровотеча – у 4,35%. Найпоширенішими характерними змінами макро- та мікропрепаратів були: хоріоамніоніт – виявлений у 34,78% випадків, інфаркт плаценти – у 43,48% випадків, гематоми – зафіксовані у 6,52% випадків, тромбози – у 4,35%, а крововиливи – у 10,87%.

Усі ці зміни в більшості (69,77%) випадків призвели до хронічної плацентарної дисфункції, що тільки підкреслює важливість оцінювання плодового кровотоку і матково-плацентарної гемодинаміки.

Перспективи подальших досліджень. Обговорення цих результатів визначає необхідність подальшого вивчення патологічних процесів у плаценті та їхнього впливу на здоров'я вагітної та плода. Знання цих взаємозв'язків може допомогти у вчасному виявленні та лікуванні плацента-асоційованих ускладнень та покращенні результатів вагітності.

Розуміння механізмів, які лежать в основі патологічних змін у плаценті, допомагає у формуванні нових терапевтичних стратегій. Ці стратегії можуть включати розроблення нових лікарських засобів та методів профілактики для покращання результатів вагітності та зменшення ризику ускладнень.

Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0003-1565-8166

Андреїшина Дарія Джимшерівна – аспірантка, кафедра акушерства, гінекології та медицини плода, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (093) 622-65-57. *E-mail:* 37nazar37.dn@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9783-5498

Information about the authors

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

ORCID: 0000-0003-1565-8166

Andreishyna Dariia D. – MD, PhD-student, Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (093) 622-65-57. *E-mail:* 37nazar37.dn@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9783-5498

ПОСИЛАННЯ

- Singh S, Roy D, Abraham L, Kamath L, Kumar KD. Relationship between Placental Pathology and Birth Weight of Newborns at a Tertiary Care Centre in Central Kerala, India: A Cross-sectional Study. *Ind J Neonatal Med Res.* 2023;11(4):12-6.
- Borzenko IB. Prediction and early diagnosis of placental dysfunction. *Ukr J Med Biol Sport.* 2020;24(2):7-17.
- Us IV, Zhuk SI, Demyanyuk SV. Evaluation of the hemostasis system in pregnant women with placental dysfunction by the method of rotational thromboelastometry. *Reprod Health Woman.* 2022;58(3):6-11.
- Roescher AM, Timmer A, Erwich JJ, Bos AF. Placental pathology, perinatal death, neonatal outcome, and neurological development: a systematic review. *PLoS One.* 2014;9(2):e89419. doi: 10.1371/journal.pone.0089419.
- Charpentier C, McDonald S, Elwood C, Ting J, Grigoriu A, Pylypiuk C, et al. A Survey on Variation in Diagnosis and Treatment of Chorioamnionitis in Tertiary Centres in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 2022;44(1):28-33. doi: 10.1016/j.jogc.2021.06.003.
- van Uden L, Tchirikov M. A Study of the Literature on Intrauterine Treatment Options for Chronic Placental Insufficiency with Intrauterine Growth Restriction Using Intrauterine Intravascular Amino Acid Supplementation. *Life (Basel).* 2023;13(6):1232. doi: 10.3390/life13061232.
- Townsend R, Khalil A. Outstanding clinical and research questions in complex twin and multiple pregnancy. *Prenat Diagn.* 2021;41(12):1482-5. doi: 10.1002/pd.6067.
- Bergman L, Nordlöf-Callbo P, Wikström AK, Snowden JM, Hesselman S, Edstedt Bonamy AK, et al. Multi-Fetal Pregnancy, Preeclampsia, and Long-Term Cardiovascular Disease. *Hypertension.* 2020;76(1):167-75. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14860.
- Lama LD, Das T, Neupane A, Lama R, Pandey R, Karki U. Management of Quadruplet Pregnancy: A Case Report. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2020;222(58):122-4. doi: 10.31729/jnma.4861.
- Legro RS. Superovulation and multiple birth: in search of kryptonite. *Fertil Steril.* 2012;97(4):793-801. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.040.
- Sendeku FW, Beyene FY, Tesfu AA, Bante SA, Azeze GG. Preterm birth and

- its associated factors in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Afr Health Sci.* 2021;21(3):1321-33. doi: 10.4314/ahs.v21i3.43.
12. Cao X, Zu D, Liu Y. Effects of Interaction Between Gestational Hypertension and History of Preterm Birth on the Risk of Preterm Birth: An Analysis Based on the National Vital Statistics System Database. *Med Sci Monit.* 2022;28:e935094. doi: 10.12659/MSM.935094.
13. Andriichuk T, Gavriushov D, Senchuk A, Volodymyr C. Pathomorphological and Ultrastructural Placental Changes in Women with a High Risk of Placental Insufficiency. *Ann Roman Soc Cell Biol.* 2021:84-9.
14. Korostil MO, Drozd OO. The role of genetic polymorphisms associated with disturbances of folate metabolism and hemostasis in the development of fetal growth. In: Conference Proceedings Key issues of education and sciences: development prospects for Ukraine and Poland. Stalowa Wola, Poland 20-21 July 2018. Poland; 2018, p. 63.
15. Romero R, Miranda J, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Martinez A, et al. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques. *J Perinat Med.* 2015;43(1):19-36. doi: 10.1515/jpm-2014-0249.
16. Ramakrishnan S, Anand V, Roy S. Vascular Endothelial Growth Factor Signaling in Hypoxia and Inflammation. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2014;9(2):142-60. doi: 10.1007/s11481-014-9531-7.
17. Ilika V. Pathological anatomy of chorioamnionitis and basal deciduit in iron deficiency anemia of pregnant women [abstract]. Lviv: Lviv. National Uni after Danylo Halyskyi; 2020. 24 p.
18. Gromova A, Lyakhovska T, Ketova O, Mityunina N. Morphofunctional features of the placenta during antenatal fetal death. *Neonatal, Surg, Perinatal Med.* 2019;9(3):101-05.
19. Vorobey L, Gervazyuk O, Fastovec A. Obstetrics and Perinatal Complications in Pregnant Women with Chorioamnionitis. *World Sci.* 2022;3(75):30-04. doi: 10.31435/rsglobal_ws/30042022/7802.
20. Nergiz Y, Devenci E, Sak M, Evsen M, Ekinici C, Nergiz C. Histological changes in the amniotic membrane and placental villous basal lamina in complicated pregnancies. *Int J Health Services Res Policy.* 2019;4(2):124-30. doi: 10.23884/ijh-srp.2019.4.2.06.
21. Ernst LM. Maternal vascular malperfusion of the placental bed. *APMIS.* 2018;126(7):551-60. doi: 10.1111/apm.12833.
22. Redline RW. Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):21-8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056.
23. Yarotska Yu, Zagorodnya O. Morphology of the placenta – from theory to practice. *Reprod Woman Health.* 2021;(9-10):67-72. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252595.
24. Vasilyeva IA. Risks and prevention of venous thrombosis and coagulation disorders during pregnancy, childbirth, and the postpartum period in women with acquired or congenital thrombophilia. *Care Woman.* 2019;95(2):25-31.
25. Duka YuM, Yushchenko MI. Prevention and prediction of the development of placenta-associated complications in a patient with aggravated thrombotic and obstetric anamnesis (clinical case). *Ukr J Health Woman.* 2022;162(5):35-8. doi: 10.15574/HW.2022.162.35.
26. Gromova AM, Berezhna VA, Lyakhovska TY, Ketova OM, Shafarchuk VM. Peculiarities of changes in vascularity, position and morphofunctional state of the placenta in women with inhibition of intrauterine fetal growth. *Curr Probl Daily Med: Bull Ukr Med Dental Acad.* 2021;21(3):11-6. doi: 10.31718/2077-1096.21.3.11.
27. Mittal N, Byard RW, Dahlstrom JE. A practical guide to placental examination for forensic pathologists. *Forensic Sci Med Pathol.* 2020;16:295-312. doi: 10.1007/s12024-019-00214-2.
28. Roescher AM, Timmer A, Erwich JJ, Bos AF. Placental pathology, perinatal death, neonatal outcome, and neurological development: a systematic review. *PLoS One.* 2014;9(2):e89419. doi: 10.1371/journal.pone.0089419.

Стаття надійшла до редакції 11.04.2024. – Дата першого рішення 17.04.2024. – Стаття подана до друку 21.05.2024

Прогностична цінність гематологічних показників при преєклампсії

А. В. Пилипенко

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

Мета дослідження: оцінювання змін гематологічних показників як ранніх предикторів розвитку преєклампсії.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне когортне дослідження за участю 49 вагітних у період з березня 2020 р. по січень 2022 р. Усі жінки спостерігалися у жіночій консультації приватного медичного центру «Лелека».

Вагітні були розподілені на дві групи: основна група – жінки, у яких була діагностована преєклампсія у терміні >20 тиж вагітності (n=20), та контрольна група (n=29) – жінки без преєклампсії під час вагітності.

Кожній жінці було виконано загальний аналіз крові, розраховано індекс системної запальної реакції (systemic inflammatory response index, SIRI), індекс алергізації (allergy index, AI), індекс імунореактивності (immunoreactivity index, II), індекс адаптації (adaptation index, A) у I (до 12 тиж), II (13–27 тиж) та III (з 28 тиж) триместрах вагітності відповідно.

Результати. Вагітні, у яких згодом розвинулась преєклампсія, мали відмінності на статистично значущому рівні таких показників, як рівень лейкоцитів та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), порівняно з контрольною групою.

Індекс AI статистично значуще зменшувався у контрольній групі у II триместрі щодо I триместра (p=0,05), у той самий час в основній групі зміни були статистично незначущі. Медіана показника AI в основній групі знижується на 22,7% у II триместрі, а у III триместрі зростає на 8,9%; у контрольній групі медіана AI зменшується на 12,3% та 7,5% відповідно.

Медіана індексу адаптації в основній групі статистично значуще знижується на 25,7% у II триместрі і зростає на 19,2% у III триместрі. У контрольній групі зростання даного індексу у III триместрі не відбувається.

Висновки. Динаміка основних гематологічних показників та розрахованих індексів може бути корисною для прогнозування розвитку преєклампсії. Проведення загального аналізу крові як широко доступного методу можливе з метою стратифікації індивідуального ризику розвитку преєклампсії у комбінації з іншими загальноприйнятими факторами цього ускладнення.

Високі значення лейкоцитів та ШОЕ на ранніх термінах вагітності у жінок, у яких згодом розвинулась преєклампсія, підтверджує роль запалення як етіопатогенетичного чинника. Зміна інтегральних гематологічних індексів алергізації та адаптації може бути раннім предиктором преєклампсії.

Результати даного дослідження передбачають наявність кластерів преєклампсії, визначення механізмів яких дозволить розширити можливості проведення профілактичних заходів, що потребує підтвердження у широкомасштабних рандомізованих дослідженнях у майбутньому.

Ключові слова: преєклампсія, вагітність, лейкоцити, швидкість осідання еритроцитів, індекс алергізації, індекс імунореактивності, індекс адаптації, індекс системної запальної відповіді.

Prognostic value of hematological indicators in preeclampsia

A. V. Pylypenko

The objective: to evaluate the changes in hematological indicators as early predictors of the development of preeclampsia.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted with the participation of 49 pregnant women in the period from March 2020 to January 2022. All women were observed in the women's consultation of the private medical center "Leleka".

Pregnant women were divided into two groups: the main group – women who were diagnosed with preeclampsia at >20 weeks of pregnancy, n=20), and the control group (n=29) – women without preeclampsia during pregnancy.

Each woman underwent a general blood test, the systemic inflammatory response index (SIRI), allergy index (AI), immunoreactivity index (II), adaptation index (A) in I (up to 12 weeks), II (13–27 weeks) and III (from 28 weeks) trimesters of pregnancy, respectively, were calculated.

Results. Pregnant women, in whom subsequently preeclampsia developed, had statistically significant differences in white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate (ESR) compared to controls.

The AI index decreased statistically significantly in the control group in the II trimester compared to the I trimester (p=0.05), while the changes in the main group were statistically insignificant. The median AI indicator in the main group decreases by 22.7% in the II trimester, and increases by 8.9% in the III trimester; in the control group the median AI decreases by 12.3% and 7.5%, respectively.

The median adaptation index in the main group statistically significantly decreases by 25.7% in the II trimester and increases by 19.2% in the III trimester. In the control group, this index does not increase in the III trimester.

Conclusions. The dynamics of the main hematological indicators and calculated indices can be useful for predicting of preeclampsia development. Carrying out a general blood test as a widely available method is possible in order to stratify the individual risk of preeclampsia development in combination with other generally accepted factors of this complication.

High values of leukocytes and ESR in the early terms of pregnancy in women who subsequently developed preeclampsia confirm the role of inflammation as an etiopathogenetic factor. A change in the integral hematological indices of allergy and adaptation can be an early predictor of preeclampsia.

The results of this study predict the presence of preeclampsia clusters, the determination of the mechanisms of which will allow to expand the possibilities of preventive measures, which needs to be confirmed in large-scale randomized studies in the future.

Keywords: preeclampsia, pregnancy, leukocytes, erythrocyte sedimentation rate, allergy index, immunoreactivity index, adaptation index, systemic inflammatory response index.

Прееклампсія (ПЕ) асоціюється із системною судинною відповіддю та імунною активацією у відповідь на плацентарний синцитіотрофобластний стрес та ішемію, спричинену поєднанням ангіогенних, імунологічних, генетичних факторів та факторів навколишнього середовища [1].

Активні механізми імунної толерантності під час вагітності мають вирішальне значення для запобігання відторгненню плода, що може проявлятися у вигляді ранньої втрати вагітності, передчасних пологів, затримки росту плода або ПЕ. Під час здорової вагітності імунна відповідь збалансована для досягнення успішної імплантації, одночасно захищаючи плід від імунних уражень [2].

Останні дані підтверджують ідею про те, що імунна відповідь на взаємозв'язок мати-плід не пригнічується, а навпаки – перебуває у дуже динамічному стані. Макрофаги посідають друге місце за чисельністю у популяції лейкоцитів у децидуальній оболонці людини (приблизно 20% від загальної кількості лейкоцитів) і є природним кандидатом на внесок у ремодулювання материнсько-фетального інтерфейсу, урахувавши їхні плейотропні функції щодо цього практично в усіх системах органів. Біологія децидуальних макрофагів представляє собою відкриту область дослідження з великими наслідками для здоров'я людини [3,4].

Плацентарний фактор росту (placental growth factor, PlGF) є чинником, що бере участь в імплантації та розвитку плаценти, а також в імунній відповіді, впливаючи як на вроджені, так і на адаптовані імунні клітини. PlGF виробляється ендометрієм людини та виділяється у просвіт матки, подібно до фактора росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor, VEGF).

Крім власних важливих дій, вважається, що PlGF посилює відповідь на VEGF шляхом утворення гетеродимерів VEGF/PlGF, які, як виявилось, є більш активними, ніж гомодимери PlGF, і майже такими ж потужними, як гомодимери VEGF в аналізах мітогенезу [5–8].

Імуноопосередковані механізми здатні регулювати реакцію клітин на ангіогенні фактори росту, і, своєю чергою, ангіогенні фактори росту можуть модулювати поведінку імунних клітин. Крім того, дисбаланс ангіогенного фактора росту PlGF протягом тривалого часу асоціювався з патологічною вагітністю, такою, як невдача імплантації та розвиток ПЕ [9–13].

Циркулюючі фактори, такі, як розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) і VEGF, сприяють ендотеліальній дисфункції, яка зумовлюється надмірною кількістю активних форм кисню (АФК) і оксидантним стресом при ПЕ. VEGF важливий для росту нових кровоносних судин і підтримки здоров'я ендотеліальних клітин. Під час здорової вагітності sFlt-1, який діє як інгібітор VEGF, регулює ангіогенез і васкулогенез.

Однак в умовах гіпоксії розщеплення fms-зв'язаної тирозинкінази-1 (fms related tyrosine kinase-1, Flt-1) збільшується, а підвищення рівня sFlt-1 сприяє ендотеліальній дисфункції. Жінки з ПЕ мають підвищені рівні sFlt-1 порівняно з нормотензивними вагітними. У сукупності антиангіогенні фактори, ендотеліальна дисфункція, оксидантний стрес і хронічне запалення призводять до серцево-судинної дисфункції та гіпертензії, що спостерігається при ПЕ [14, 15].

Дослідження встановили, що вакцинація проти COVID-19 окрім зниження вірусного навантаження має також вплив на ендотеліальну функцію [16].

Важливе значення має той факт, що вакцинація матері стимулює системний імунітет та імунітет слизової оболонки, що суттєво впливає на підтримання імунно-го балансу та адаптаційних механізмів [17].

Було проведено ретроспективне когортне дослідження, що включало всіх жінок, які народжували у норвезьких містах Ставангер (1996–2014 рр.) і Берген (2009–2014 рр.) [18]. Зі 110 064 вагітностей у 2799 розвинулася ПЕ з пізнім початком (2,5%), а у 348 – з раннім початком (0,3%). Прегестаційна алергія підвищувала ризик ПЕ з раннім початком (відносний ризик (ВР) 1,7; 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,3–2,4) і знижувала ризик пізньої ПЕ (ВР 0,8; 95% ДІ: 0,7–0,9). Ці висновки додають цінну інформацію про ПЕ як імунологічне ускладнення вагітності та підтверджують розуміння ранньої та пізньої ПЕ як двох різних форм.

Зв'язок індексів крові, таких, як співвідношення нейтрофільних гранулоцитів до лімфоцитів (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR), співвідношення нейтрофільних гранулоцитів до моноцитів (neutrophil to monocyte ratio, NMR), співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів (platelet to lymphocyte ratio, PLR), співвідношення тромбоцитів до нейтрофільних гранулоцитів (platelet to neutrophil ratio, PNR), індекс відповіді на системне запалення (systemic inflammatory response index, SIRI), індекс загального запалення (pan-immune-inflammation value, PIV) і співвідношення моноцитів до лімфоцитів (monocyte to lymphocyte ratio, MLR), з ПЕ вивчали у різних дослідженнях, але їхнє клінічне застосування у рутинній клінічній практиці є суперечливим.

Більш високі рівні нейтрофільних гранулоцитів, NLR, MLR та більш низькі рівні тромбоцитів, PLR і PNR були зареєстровані у вагітних з ПЕ порівняно з контрольними групами здорових жінок. У ретроспективному дослідженні випадок–контроль було виявлено, що кількість лейкоцитів і нейтрофільних гранулоцитів була найбільшою у групі саме ранньої ПЕ [19].

Було виявлено, що значення середнього об'єму тромбоцитів (mean platelet volume, MPV) і NLR та кількості лімфоцитів у трьох різних триместрах вагітності, а не в одному триместрі, були більш значущими для прогнозування саме тяжкої ПЕ [20].

Значення NLR були суттєво вищими у групі з тяжкою ПЕ порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$) [21].

В одному з досліджень значення NLR у пацієнок з ПЕ було суттєво вищим, ніж у пацієнок з гестаційною гіпертензією (ГГ) ($p = 0,011$). Значення PNR було найбільш статистично значущим показником, що розділяє пацієнок з ПЕ та ГГ ($p < 0,001$). Значення PLR було нижчим у пацієнок з ПЕ порівняно з ГГ, однак статистична значущість була низькою [22].

У нещодавньому дослідженні було продемонстровано, що кількість лейкоцитів, кількість нейтрофільних гранулоцитів та їхній відсоток, NLR, NMR і PLR були значно більші у пацієнок з ПЕ порівняно з вагітними контрольної групи ($p < 0,001$), тоді як відсотки лімфоцитів, моноцитів і PNR були знижені [23, 24].

Формули розрахунку гематологічних показників та діапазон варіацій у вибірці

Показник	Формула для розрахунку	Діапазон варіацій у вибірці
Індекс системної запальної відповіді (SIRI)	$N \times M/L$	10,00 - 39,00
Індекс алергізації (AI)	$(L+10 \times (E+1))/(N+M+B)$	0,40 - 1,00
Індекс імунореактивності (II)	$(L+E)/M$	2,14 - 6,40
Індекс адаптації (A)	L/Ns	0,17 - 0,59

Примітки: N – загальна кількість нейтрофільних гранулоцитів: паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити + сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити, M – моноцити; L – лімфоцити, E – еозинфіли, B – базофіли, Ns – сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити, діапазон варіацій у вибірці: 5-й перцентиль – 95-й перцентиль.

Значення еозинфілів у патогенезі ПЕ є предметом інтересу, і в літературі нещодавно з'явилися дослідження, які демонструють значно нижчі показники кількості еозинфілів у вагітних з ПЕ [25].

Було виявлено, що кількість еозинфілів зменшувалась зі збільшенням тяжкості гіпертензивних розладів у вагітних, аж до того, що вони були майже відсутні у жінок з ПЕ та еклампсією [26].

З маркерів запалення, включаючи NLR, PLR, MLR, SIRI, PIV, оцінених для прогнозування ПЕ, лише SIRI та PIV виявилися ефективними її предикторами. Граничне значення для SIRI становило 1,5 з чутливістю 56,2% і специфічністю 55,6% ($p = 0,012$). Граничне значення для PIV становило 394,4 з чутливістю 55,2% і специфічністю 55% ($p = 0,013$).

У дослідженні, на додаток до запальних показників, рівні асоційованого з вагітністю протеїну плазми А (pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A) були вивчені як потенційний предиктор ПЕ, демонструючи значно нижчі рівні PAPP-A у групі тяжкої ПЕ порівняно з контрольною групою.

Зокрема, у низці досліджень, наприклад S. Y. Ryeon et al., підкреслено потенціал рівнів PAPP-A, зокрема значення менше або дорівнює 0,56 МоМ, як чутливого і специфічного параметра для прогнозування ранньої ПЕ [27]. Співвідношення бета-хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ) до PAPP-A не продемонструвало істотної різниці між контрольною групою та групами з легкою і тяжкою ПЕ і не могло спрогнозувати виникнення ПЕ [28].

Проте наукові знання щодо ролі еозинфілів та інших гематологічних показників периферійної крові під час вагітності, ускладненої прееклампсією, все ще дуже обмежені.

Оцінювання параметрів загального аналізу крові, розрахунок та динаміка інтегральних гематологічних показників під час вагітності можуть бути корисними для прогнозування ризику ПЕ у безсимптомних вагітних.

Мета дослідження: оцінювання інтегральних гематологічних показників як можливих предикторів виникнення ПЕ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективне когортне дослідження за участю 49 вагітних у період з березня 2020 р. по січень 2022 р. Усі жінки спостерігалися у жіночій консультації приватного медичного центру «Лелека». Жінки були розподілені на дві групи: основна група (вагітні, у яких була діагностована ПЕ у терміні >20 тиж вагітності, $n=20$) та контрольна група ($n=29$).

У дослідження включені жінки, які стали на облік до жіночої консультації у терміні до 12 тиж вагітності та не мали клінічних ознак інфекційного процесу на час дослідження загального аналізу крові.

Кожній жінці було виконано загальний аналіз крові у I (до 12 тиж) триместрі, II (13–27 тиж) триместрі та III (з 28 тиж) триместрі вагітності відповідно.

Загальний аналіз крові був проведений за допомогою напівавтоматичного аналізатора Mindray BS 5150.

У двох досліджуваних групах оцінювали такі гематологічні показники: лейкоцити, лімфоцити, швид-

кість осідання еритроцитів (ШОЕ), моноцити, еозинфіли, базофіли, паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити, сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити.

Розрахункові індекси, а саме – індекс SIRI, індекс алергізації (allergy index, AI), індекс імунореактивності (immunoreactivity index, II), індекс адаптації (adaptation index, A) та формула їхнього розрахунку представлені у табл. 1.

Ураховуючи відсутність стандартизованих нормативних значень гематологічних показників та відповідно розрахункових індексів для вагітних, було визначено діапазон варіацій інтегральних гематологічних індексів за триместр для загальної кількості вагітних та загальний аналіз крові виконували в одній установі.

Перед проведенням статистичного дослідження безперервних показників дані перевіряли на відповідність до нормального закону розподілу за критерієм Колмогорова–Смірнова. Для опису використовували медіану (Me) та квартилі ($Q1$, $Q3$). Відмінності між незалежними групами визначали за критерієм Манна–Уїтні (U), динаміку у групах – за критерієм Вілкоксона (W). Діапазон варіацій у вибірці: 5-й перцентиль – 95-й перцентиль. Рівень статистичної значущості (p) прийнято $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 2 наведена динаміка показників лейкоцитів та ШОЕ відповідно до триместра вагітності в обох досліджуваних групах та їхнє порівняння. Видно, що існує статистично значуща різниця між цими показниками у групах саме у I триместрі (лейкоцити $p=0,03$; ШОЕ $p=0,02$).

Вагітні, у яких згодом розвинулась ПЕ, мали підвищені рівні лейкоцитів та ШОЕ порівняно з контрольною групою. Можливо припустити, що це може бути спричинено, з одного боку, аномальною запальною реакцією на вагітність, коли найменший дисбаланс в експресії цитокінів, факторів росту, простагландинів сприятиме одному з патогенетичних механізмів розвитку ПЕ на більш пізніх термінах; з іншого боку, патологічні запальні зміни можуть спричинити місцевий імунний дисбаланс, впливаючи на внутрішньосудинну

Показники лейкоцитів та ШОЕ у кожному триместрі вагітності

Група		Основна, n=20			Контрольна, n=29			Триместр: Р	
Триместр		I	II	III	I	II	III		
Лейкоцити	Q1	6,3	8,1	8,1	5,4	7,4	7,9	I: 0,03; II: 0,06 III: 0,87	
	Me	8,3	11,2	9,5	6,3	8,6	9,2		
	Q3	10,6	11,4	10,8	8,2	9,9	10,6		
I-II, p		0,008			0,0001				-
II-III, p		-	0,78		-	0,01			
ШОЕ	Q1	9,0	20,3	31,0	7,5	22,0	34,5		I: 0,02; II: 0,73; III: 0,11
	Me	12,5	26,5	34,5	9,0	24,0	35,0		
	Q3	20,3	28,5	37,3	12,0	28,5	39,5		
I-II, p		0,004			0,0001			-	
II-III, p		0,001			-	0,0001			

Примітки: ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, Q1, Q3 – квартилі, Me – медіана, p – рівень статистичної значущості.

трофобластичну інвазію та ремоделювання спіральних артерій, що у свою чергу призводить до плацентарної дисфункції.

Загальний аналіз крові – дешевий і легкодоступний тест, що надає цінну інформацію про імунну систему. Повідомлялося, що розподіл різних компонентів клітин крові має значення для оцінювання певних акушерських ускладнень, включаючи ПЕ, передчасні пологи та передчасний розрив оболонок [29].

Значення рівня лейкоцитів у I триместрі як раннього маркера розвитку ПЕ продемонстровано також у дослідженні Kui Wu et al., де кількість лейкоцитів $>10 \times 10^9/\text{л}$ протягом I та II триместрів було незалежно пов'язане з підвищеним ризиком розвитку пізньої ПЕ [30].

Оскільки у дослідженнях було припущення, що одним з патогенетичних механізмів розвитку ПЕ є запальна реакція, останніми роками у багатьох публікаціях оцінюється роль лейкоцитів як у клінічних дослідженнях, так і на тваринних моделях у прогнозуванні ПЕ [31, 32].

Показник «лейкоцити» у контрольній групі статистично значуще зростає за триместрами, що цілком логічно зумовлено фізіологічними змінами під час вагіт-

ності. Проте у групі з ПЕ динаміка зростання показника відрізняється – швидке підвищення у II триместрі та статистично незначне зниження у III триместрі. Виникає питання, з чим пов'язані такі зміни? Це наштовхнуло на думку розрахувати індекси SIRI, AI, A та II.

Порівняння груп засвідчило, що різниця у показниках інтегральних гематологічних індексів не досягла рівня статистичної значущості. Проте динаміка індексів AI та A у групах відрізнялася.

Виявилось, що має значення не стільки величина індексу, скільки його динаміка відповідно до триместра вагітності.

Привертає увагу те, що індекс AI статистично значуще знизився у контрольній групі у II триместрі ($p=0,05$), у той самий час в основній групі зміни були статистично не значущими. Однак медіана показника AI в основній групі знижується на 22,7% у II триместрі, а у III триместрі зростає на 8,9%; у контрольній групі медіана індексу алергізації знижується на 12,3% та 7,5% відповідно. Можна припустити, що жінки можуть бути сенсифіковані до специфічного антигену (певні продукти харчування, солі тяжких металів, екологічні та генетичні фактори тощо), що може бути про-

Таблиця 3

Динамічні зміни розрахункових індексів гематологічних показників

Індекс	Триместр	Основна група, n=20			I-II; II-III P	Контрольна група, n=29			I-II; II-III P
		Триместр				Триместр			
		I	II	III	I	II	III		
SIRI	Q1	14,60	15,46	18,81	0,003 0,37	13,08	17,70	16,18	0,009 0,41
	Me	16,68	23,67	21,30		15,43	21,00	23,13	
	Q3	21,74	26,82	26,22		22,09	26,67	26,93	
AI	Q1	0,50	0,45	0,49	0,13 0,22	0,56	0,49	0,47	0,05 0,13
	Me	0,66	0,51	0,56		0,65	0,57	0,53	
	Q3	0,74	0,71	0,65		0,75	0,68	0,63	
II	Q1	3,74	3,00	2,63	0,05 0,85	3,37	3,17	3,07	0,01 0,61
	Me	4,29	3,60	3,43		4,80	3,80	3,71	
	Q3	5,00	4,67	4,00		5,40	4,31	4,40	
A	Q1	0,26	0,23	0,26	0,003 0,05	0,30	0,23	0,23	0,001 0,49
	Me	0,35	0,26	0,31		0,35	0,28	0,28	
	Q3	0,43	0,34	0,34		0,44	0,36	0,33	

Примітки: SIRI – індекс системної запальної відповіді, AI – індекс алергізації, II – індекс імунореактивності, A – індекс адаптації, p – рівень статистичної значущості, Q1, Q3 – квартилі, Me – медіана.

явом IV типу гіперчутливості, дія якої опосередкована Т-лімфоцитами, та порушувати клітинний імунітет.

Індекс адаптації оцінює реактивність організму і є показником збалансованості реакції клітин крові у відповідь на фактори впливу. Установлено, що зміни імунного реагування у вагітних мають різноспрямований характер. Імунітет, будучи одним з основних регуляторів гомеостазу, виконує важливу функцію у процесах адаптації організму.

Система кровотворення є однією з гомеостатичних систем організму та відіграє найважливішу роль у формуванні компенсаторних реакцій. У цьому лейкоцитарна формула є інтегральним показником змін. Причиною лейкоцитарних перебудов часто є загальна мобілізація захисних механізмів, що може бути використано з метою оцінювання неспецифічної реакції адаптації.

Медіана індексу адаптації в основній групі статистично значуще знижується на 25,7% у II триместрі і зростає на 19,2% у III триместрі. У контрольній групі зростання індексу у III триместрі не відбувається. Зниження індексу адаптації свідчить про пригнічення клітинної та гуморальної ланок імунітету, зростання індексу – про відновлення клітинної та гуморальної реакції імунітету. Аналіз даних свідчить про існування імунного дисбалансу, що проявляється активацією одних та пригніченням інших ланок імунітету.

Зниження індексу є негативною тенденцією до можливої неспроможності адаптаційних реакцій, у тому числі з боку імунної системи, але не у випадку вагітності. Є гіпотеза, що у разі вагітності відбувається пригнічення клітинного імунітету та активація гуморального, що, можливо, й спостерігається.

Під час фізіологічної вагітності розвивається імунологічна толерантність материнського організму до антигенів плода батьківського походження, забезпечена низкою факторів. Імунологічні взаємини системи мати–плід та плаценти забезпечують умови для нор-

мального розвитку плода, порушення фізіології процесу призводить до розвитку ускладнень вагітності.

Зміну динаміки індексу адаптації можна розглянути з того боку, що під час перебігу вагітності відбувається трансформація імунної реакції та імунної відповіді, можливо, порушуються певні регуляторні механізми, до яких належать регуляторні Т-клітини (Treg). Їхня дія надзвичайно важлива для врегулювання відторгнення плода імунними клітинами матері, що, не виключено, може бути однією з патогенетичних ланок виникнення саме пізньої ПЕ.

Отримані результати спонукають до глибокого аналізу імунологічного аспекту плацентарної дисфункції, а також окреслюють важливість наукових досліджень щодо імунореагування під час вагітності з метою розроблення фармакологічної стратегії корекції за допомогою спрямованої імуносупресії.

ВИСНОВКИ

1. Динаміка основних гематологічних показників та розрахункових індексів може бути корисною для прогнозування преєклампсії (ПЕ).
2. Проведення загального аналізу крові як широко доступного методу можливе з метою стратифікації індивідуального ризику розвитку ПЕ у комбінації з іншими загальноприйнятими факторами цього ускладнення.
3. Рівень лейкоцитів у вагітних, у яких згодом розвинулась ПЕ, статистично значуще вище у I та II триместрах, причому у II триместрі відбувається значне підвищення показника на 30% з подальшим його зниженням у III триместрі.
4. Зростання індексу алергізації та індексу адаптації у III триместрі може бути предиктором розвитку ПЕ.
5. Результати даного дослідження передбачають наявність кластерів ПЕ, виявлення механізмів яких дозволить розширити можливості проведення профілактичних заходів, що потребує підтвердження у широкомасштабних рандомізованих дослідженнях у майбутньому.

Відомості про автора

Пилипенко Анастасія Володимирівна – аспірантка, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м.Київ; тел.: (044) 205-48-07. E-mail: PylypenkoNastya@ukr.net
ORCID: 0000-0001-6830-0040

Information about the author

Pylypenko Anastasiia V. – MD, PhD-Student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 205-48-07. E-mail: PylypenkoNastya@ukr.net
ORCID: 0000-0001-6830-0040

ПОСИЛАННЯ

1. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094-112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
2. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(8):469-82. doi: 10.1038/nri.2017.64.
3. Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu. Rev. Immunol.* 2013;31:387-411. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-100003.
4. Schumacher A, Sharkey DJ, Robertson SA, Zenclussen AC. Immune Cells at the Fetomaternal Interface: How the Microenvironment Modulates Immune Cells To Foster Fetal Development. *J Immunol.* 2018;201:325-34. doi: 10.4049/jimmunol.1800058.
5. Albonici L, Giganti MG, Modesti A, Manzari V, Bei R. Multifaceted Role of the Placental Growth Factor (PlGF) in the Antitumor Immune Response and Cancer Progression. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2970. doi: 10.3390/ijms20122970.
6. Binder NK, Evans J, Salamonson LA, Gardner DK, Kaitu'u-Lino TJ, Hannan NJ. Placental Growth Factor Is Secreted by the Human Endometrium and Has Potential Important Functions during Embryo Development and Implantation. *PLoS ONE.* 2016;11:e0163096. doi: 10.1371/journal.pone.0163096.
7. Newell LF, Holtan SG, Yates JE, Pereira L, Tyner JW, Burd I, et al. PlGF enhances TLR-dependent inflammatory responses in human mononuclear phagocytes. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78:e12709. doi: 10.1111/aji.12709.
8. Yoo SA, Kim M, Kang MC, Kong JS, Kim KM, Lee S, et al. Placental growth factor regulates the generation of TH17 cells to link angiogenesis with autoimmunity. *Nat Immunol.* 2019;20:1348-59. doi: 10.1038/s41590-019-0456-4.
9. Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. *J Exp Med.* 2018;215:21-33. doi: 10.1084/jem.20171773.

10. Rambaldi MP, Weiner E, Mecacci F, Bar J, Petraglia F. Immunomodulation and preeclampsia. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2019;60:87-96. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.06.005.
11. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhIRE Study. *Hypertension.* 2018;71:306-16. doi: 10.1161/HYPERTENSI.ONAHA.117.10182.
12. Sarween N, Drayson MT, Hodson J, Knox EM, Plant T, Day CJ, et al. Humoral immunity in late-onset Pre-eclampsia and linkage with angiogenic and inflammatory markers. *Am J Reprod Immunol.* 2018;80:e13041. doi: 10.1111/aji.13041.
13. Zeisler H, Lurba E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: Ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53:367-75. doi: 10.1002/uog.19178.
14. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol.* 2014;5:372. doi: 10.3389/fphys.2014.00372.
15. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111(5):649-58. doi: 10.1172/JCI17189.
16. Mohamed K, Rzymiski P, Islam MS, Makuku R, Mushtaq A, Khan A, Ivanovska M, et al. COVID-19 vaccinations: The unknowns, challenges, and hopes. *J Med Virol.* 2022;94(4):1336-49. doi: 10.1002/jmv.27487.
17. Shanes ED, Otero S, Mithal LB, Mupanomunda CA, Miller ES, Goldstein JA. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccination in pregnancy: measures of immunity and placental histopathology. *Obstet Gynecol.* 2021;138:281-3. doi: 10.1097/AOG.0000000000004457.
18. Sande AK, Torkildsen EA, Ragnar KS, Morken N-H. Maternal allergy as an isolated risk factor for early-onset preeclampsia: An epidemiological study. *J Reprod Immunol.* 2018;127:43-7. doi: 10.1016/j.jri.2018.04.004.
19. Örgül G, Aydın HD, Özten G, Fadiloğlu E, Tanacan A, Beksaç MS. First trimester complete blood cell indices in early and late onset preeclampsia. *Turk J Obstet Gynecol.* 2019;16(2):112-7. doi: 10.4274/tjod.galenos.2019.93708.
20. Bulbul M, Uckardes F, Karacor T, Nacar MC, Kaplan S, Kırıcı P, et al. Can complete blood count parameters that change according to trimester in pregnancy be used to predict severe preeclampsia? *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(8):1192-8. doi: 10.1080/01443615.2020.1854697.
21. Kirbas A, Ersoy AO, Daglar K, Dikici T, Biberoglu EH, Kirbas O, et al. Prediction of Preeclampsia by First Trimester Combined Test and Simple Complete Blood Count Parameters. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(11):QC20-3. doi: 10.7860/JCDR/2015/15397.6833.
22. Jeon Y, Lee WI, Kang SY, Kim MH. Modified Complete Blood Count Indices as Predicting Markers of Preeclampsia from Gestational Hypertension: Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio, and Platelet to Neutrophil Ratio. *Clin Lab.* 2017;63(11):1897-902. doi: 10.7754/Clin. Lab.2017.170705.
23. Liao D, Chen L, Li Q, Liu G, Wang W, Li J, et al. Predictive Value of the Peripheral Blood Parameters for Preeclampsia. *Clin Lab.* 2022;68(3). doi: 10.7754/Clin. Lab.2021.210726.
24. Wang J, Zhu QW, Cheng XY, Liu JY, Zhang LL, Tao YM, et al. Assessment efficacy of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2019;132:29-34. doi: 10.1016/j.jri.2019.02.001.
25. Gelaw Y, Asrie F, Walle M, Getaneh Z. The value of eosinophil count in the diagnosis of preeclampsia among pregnant women attending the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia, 2021. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):557. doi: 10.1186/s12884-022-04892-9.
26. Mtali YS, Lyimo MA, Luzzatto L, Massawe SN. Hypertensive disorders of pregnancy are associated with an inflammatory state: evidence from hematological findings and cytokine levels. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):237. doi: 10.1186/s12884-019-2383-7.
27. Pyeon SY, Kwon BS, Kim YS, Lee YJ. Diagnostic efficacy of aneuploidy markers correlated with early onset preeclampsia. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(50):e32319. doi: 10.1097/MD.00000000000032319.
28. Seyhanli Z, Bayraktar B, Baysoz OB, Karabay G, Sucu ST, Ulusoy CO, et al. The role of first trimester serum inflammatory indexes (NLR, PLR, MLR, SIL, SIRI, and PIV) and the β -hCG to PAPP-A ratio in predicting preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2024;162:104190. doi: 10.1016/j.jri.2023.104190.
29. Tzur T, Weintraub AY, Sergienko R, Sheiner E. Can leukocyte count during the first trimester of pregnancy predict later gestational complications? *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(3):421-7. doi: 10.1007/s00404-012-2603-0.
30. Wu K, Gong W, Ke HH, Hu H, Chen L. Impact of elevated first and second trimester white blood cells on prevalence of late-onset preeclampsia. *Heliyon.* 2022;8(11):e11806. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e11806.
31. Banerjee S, Huang Z, Wang Z, Nakashima A, Saito S, Sharma S, et al. Etiological Value of Sterile Inflammation in Preeclampsia: Is It a Non-Infectious Pregnancy Complication? *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:694298. doi: 10.3389/fcimb.2021.694298.
32. Zeng H, Han X, Zhu Z, Yu S, Mei S, Cheng X, et al. Increased uterine NLRP3 inflammasome and leucocyte infiltration in a rat model of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2021;86(6):e13493. doi: 10.1111/aji.13493.

Стаття надійшла до редакції 29.04.2024. – Дата першого рішення 06.05.2024. – Стаття подана до друку 06.06.2024

Сучасний підхід до лікування інфекцій сечових шляхів під час вагітності

**В. О. Бенюк¹, В. Ф. Олешко¹, Т. В. Ковалюк¹, С. В. Бенюк¹, І. А. Усевич¹,
Н. Г. Корнієць², В. О. Половинка¹**

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

²ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне

Інфекції сечових шляхів (ІСШ) є вкрай поширеною патологією серед вагітних і породіль, маніфестація яких відбувається саме під час вагітності. Фізіологічні зміни в організмі жінки створюють оптимальний фон для інфікування або активації агресії власних мікробних середовищ – мікрофлори, що колонізує періуретральну ділянку і належить здебільшого до сімейства ентеробактерій та стафілококів.

Клінічні прояви ІСШ у період вагітності є вкрай варіабельними і не завжди відповідають звичайному перебігу захворювання, що зумовлює пошук сучасних підходів до діагностики та лікування. Також ІСШ є одним з провідних факторів, що провокують тяжкі ускладнення вагітності і можуть призводити до несприятливих акушерських наслідків.

Мета дослідження: оцінювання ефективності сучасного етіопатогенетичного підходу до лікування ІСШ під час вагітності.

Матеріали та методи. У дослідженні, яке розпочалося у 2022 році і триває по даний час, залучено 1615 вагітних у термінах гестації 6-37 тижнів з клінічною маніфестацією ІСШ. Дана робота демонструє результати анкетування 615 вагітних з ІСШ в термінах гестації від 20 до 28 тижнів напередодні та через місяць після призначення лікування. Спостереження цих жінок під час вагітності проходило в жіночих консультаціях комунальних некомерційних підприємств в усіх областях України.

На етапі призначення лікування обстежуваних жінок розподілено на дві групи. До основної групи увійшли 374 вагітні з встановленими діагнозами гострого уретриту, гострого циститу, гестаційного пієлонефриту (ГП) та безсимптомної бактеріурії (ББУ), яким з метою лікування пропонували антибактеріальні та уросептичні засоби відповідно до діючих клінічних настанов у поєднанні з рослинним уроантисептиком, що містить 120 мг екстракту ягід журавлини та по 36 мг екстрактів золототисячника, кореня любистку, розмарину, а також допоміжні речовини. До групи порівняння включено 241 вагітну з встановленими діагнозами гострого уретриту, гострого циститу, ГП та ББУ, яким з метою лікування проявів ІСШ пропонували виключно антибактеріальні та уросептичні засоби.

Ефективність методів лікування було оцінено на підставі розробленої анкети з інформацією про основні симптоми, що є характерними для захворювань сечовидільної системи, до та через місяць після призначеного лікування.

Результати. На фоні додавання до основної антибактеріальної, уросептичної терапії рослинного уроантисептика, що містить 120 мг екстракту ягід журавлини та по 36 мг екстрактів золототисячника, кореня любистку, розмарину, а також допоміжні речовини вже через місяць від початку лікування у більшості вагітних основної групи відзначали відсутність скарг, пов'язаних з частим сечовипусканням – 354 (94,6%) (група порівняння – 208 (86,3%); $p < 0,05$), необхідністю термінового сечовипускання – 374 (99,1%) (група порівняння – 232 (96,3%); $p < 0,05$), відчуттям неповного спорожнення сечового міхура – 348 (93,3%) (група порівняння – 202 (83,9%); $p < 0,05$),

з боєм: при сечовипусканні – 369 (98,7%) (група порівняння – 231 (95,9%); $p < 0,05$), у нижній частині живота, не асоційованим із сечовипусканням, – 366 (97,9%) (група порівняння – 230 (95,9%); $p < 0,05$), у попереку – 369 (98,7%) (група порівняння – 229 (95,1%); $p < 0,05$),

з виділеннями із сечівника, не пов'язаними з сечовипусканням, – 374 (100,0%) (група порівняння – 233 (96,7%); $p < 0,05$).

Висновки. На фоні призначення рослинного уроантисептика, що містить 120 мг екстракту ягід журавлини та по 36 мг екстрактів золототисячника, кореня любистку, розмарину, а також допоміжні речовини, як доповнення до основної антибактеріальної та уросептичної терапії у вагітних основної групи у достовірно більшій кількості випадків відзначено відсутність скарг, пов'язаних з проявами інфекцій сечових шляхів.

Застосування рослинного уроантисептика, що містить 120 мг екстракту ягід журавлини та по 36 мг екстрактів золототисячника, кореня любистку, розмарину, є безпечним і створює сприятливі передумови для перебігу вагітності та подальшого розродження за рахунок потенціювання ефектів антибактеріальної і уросептичної терапії та ефективної профілактики рецидивів інфекцій сечових шляхів.

Ключові слова: безсимптомна бактеріурія, вагітність, інфекції сечових шляхів, лікування.

Modern approach to the treatment of urinary tract infections during pregnancy

V. O. Beniuk, V. F. Oleshko, T. V. Kovaliuk, S. V. Beniuk, I. A. Usevych, N. G. Korniets, V. O. Polovynka

Urinary tract infections (UTIs) are an extremely common pathology among pregnant women and women in labor, the manifestation of which occurs during pregnancy. Physiological changes in a woman's organism form an optimal background for infection or activation of the aggression of one's own microbial environments – the microflora that colonizes the periurethral area and mostly belongs to the family of enterobacteria and staphylococci.

Clinical manifestations of UTIs during pregnancy are extremely variable and do not always correspond to the usual course of the disease, which necessitates the search for modern approaches to diagnosis and treatment. Also, UTI is one of the leading factors that provoke severe pregnancy complications and can lead to adverse obstetric outcomes.

The objective: to evaluate the effectiveness of the modern etiopathogenetic approach to the treatment of UTIs during pregnancy.

Materials and methods. In the study, which began in 2022 and is ongoing, 1615 pregnant women at gestational ages 6-37 weeks with clinical manifestations of urinary tract infections (UTIs). This work presents the survey results of 615 pregnant women with UTIs at gestational ages from 20 to 28 weeks, both before and one month after treatment initiation. These women were monitored during their pregnancies in prenatal care clinics of municipal non-commercial enterprises across all regions of Ukraine.

At the stage of prescribing treatment the examined women are divided into two groups. The main group included 374 pregnant women with established diagnoses of acute urethritis, acute cystitis, gestational pyelonephritis (GP) and asymptomatic bacteriuria (ABU), who have received antibacterial and uroaseptic agents for treatment in accordance with current clinical guidelines in combination with a herbal uroantiseptic containing 120 mg of cranberry berry extract and 36 mg each of extracts of goldenseal, lovage root, rosemary, as well as auxiliary substances. The comparison group included 241 pregnant women with established diagnoses of acute urethritis, acute cystitis, GP and ABU, who were treated exclusively with antibacterial and uroaseptic agents for UTIs manifestations.

The effectiveness of treatment methods was evaluated on the basis of a developed questionnaire with information on the main symptoms characteristic of diseases of the urinary system, before and one month after the prescribed treatment.

Results. On the background of addition to the main antibacterial and uroaseptic therapy the herbal uroantiseptic, containing 120 mg of cranberry berry extract and 36 mg each of extracts of yarrow, lovage root, rosemary, as well as auxiliary substances already a month after the start of treatment, the absence of complaints was found in the majority of pregnant women in the main group, related:

with frequent urination – 354 (94.6%) (comparison group – 208 (86.3%); $p < 0.05$), the need for urgent urination – 374 (99.1%) (comparison group – 232 (96.3%); $p < 0.05$), the feeling of incomplete emptying of the bladder – 348 (93.3%) (comparison group – 202 (83.9%); $p < 0.05$),

with pain: during urination – 369 (98.7%) (comparison group – 231 (95.9%); $p < 0.05$), in the lower abdomen, not associated with urination – 366 (97.9%) (comparison group – 230 (95.9%); $p < 0.05$), in the lower back – 369 (98.7%) (comparison group – 229 (95.1%); $p < 0.05$),

with discharge from the urethra not related to urination – 374 (100.0%) (comparison group – 233 (96.7%); $p < 0.05$).

Conclusions. On the background of the prescribing of a herbal uroantiseptic containing 120 mg of cranberry extract and 36 mg of extracts of yarrow, lovage root, and rosemary, as well as auxiliary substances, additionally to the main antibacterial and uroaseptic therapy in pregnant women of the main group, in a significantly greater number of cases the absence of complaints, which are associated with manifestations of urinary tract infections, was determined.

The use of the herbal uroantiseptic, containing 120 mg of cranberry berry extract and 36 mg of extracts of yarrow, lovage root, and rosemary, is safe and creates favorable conditions for the course of pregnancy and further childbirth due to the potentiation of the effects of antibacterial and uroaseptic therapy and the effective prevention of recurrences of urinary tract infections.

Keywords: asymptomatic bacteriuria, pregnancy, urinary tract infections, treatment.

На сьогодні інфекції сечових шляхів (ІСШ) є вкрай поширеною патологією серед вагітних і породіль [1]. За даними літературних джерел, на ІСШ під час вагітності страждає кожна п'ята жінка, а частота виявлення даного патологічного стану має тенденцію до стрімкого підвищення [2, 3].

У переважній більшості жінок маніфестація ІСШ відбувається саме під час вагітності, що пов'язано зі змінами гормонального фону, фізіологічної імуносупресією і розвитком імунологічної толерантності у вагітної і майбутнього новонародженого, зниженням тону сечових шляхів під впливом прогестерону, компресією сечоводів збільшеною у розмірах маткою у II та III триместрах [4].

Саме ці передумови створюють оптимальний фон для інфікування або активації агресії власних мікробних середовищ – мікрофлори, що колонізує періуретральну ділянку і належить здебільшого до сімейства ентеробактерій та стафілококів. На сьогодні одним з провідних збудників ІСШ вважають *Escherichia coli* (до 80%), на другому місці – *Staphylococcus saprophyticus* (до 10%). Значно рідше збудниками ІСШ є *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, а також грампозитивна флора [5–7].

Розвиток запального процесу у сечовивідному тракті вагітної розвивається здебільшого висхідним шляхом – від сечівника до сечового міхура з розвитком циститу, і далі, внаслідок міхурово-сечовідно-мискового рефлюксу, відбувається інфікування ниркової миски з адгезією збудника до її епітелію і, як наслідок, – розвиток пієлонефриту [8–10].

Клінічні прояви ІСШ у період вагітності є вкрай варіабельними і не завжди відповідають звичайному перебігу за-

хворювання, що зумовлює пошук сучасних підходів до діагностики та лікування. Найбільш частим ускладненнями з боку сечовивідної системи під час вагітності є безсимптомна бактеріурія (ББУ), що характеризується бактеріальною колонізацією сечових шляхів без явних клінічних симптомів і спостерігається у 2–15% вагітних [11, 12].

Критерієм встановлення діагнозу ББУ є наявність росту у посіві середньої порції сечі однакового виду бактерій у кількості $\geq 10^5$ колонієутворювальних одиниць (КУО)/мл у двох послідовних зразках з інтервалом понад 24 год. ББУ у 20–40% випадків трансформуються у гостру симптомну ІСШ з вираженою симптоматикою. За відсутності належного та своєчасного лікування у 20–40% вагітних розвивається пієлонефрит.

Частота гестаційного пієлонефриту (ГП) або загострення хронічного пієлонефриту серед вагітних становить від 1% до 10% [13, 14]. У той самий час за даними статистики у 10–30% вагітних відзначають рецидиви захворювання після проведеної етіотропної терапії. При рецидивному пієлонефриті протягом вагітності епізоди бактеріурії спостерігаються у 20–30% випадків, повторні загострення пієлонефриту – у 20–25% випадків.

Протягом I триместра вагітності пієлонефрит діагностують відносно рідко (до 5%), у більшості випадків його розвиток характерний для II і в III триместрів (65–80%) або у післяпологовий період (до 25% випадків), при цьому у 65–75% випадків уражується права нирка [15, 16].

ІСШ є одним з провідних факторів, що провокують значні ускладнення вагітності і можуть призводити до несприятливих акушерських наслідків: передчасних пологів, передчасного вилиття навколоплідних вод, хоріоамніоніту, плацентарної дисфункції, народження дітей

з низькою масою тіла, синдрому затримки внутрішньо-утробного розвитку плода, а також дистресу плода, що достовірно погіршує перинатальні результати [1, 2, 20].

Крім того, гостра ІСШ під час вагітності є одним з провідних факторів розвитку гіпертензивних розладів, а також сприяє розвитку ІСШ у майбутньому. На сьогодні доведений факт впливу ІСШ на виникнення внутрішньоутробних вад розвитку у плода, формування затримки розумового розвитку та дитячого церебрального паралічу у новонароджених [17–20].

Ураховуючи прогресивне збільшення числа ІСШ серед вагітних, вкрай актуальним є розроблення сучасних та патогенетично зумовлених підходів до лікування і профілактики даних патологічних станів, спрямованих, перш за все, на попередження інфікування. Беручи до уваги факт, що своєчасне лікування та профілактика ББУ під час вагітності є запорукою попередження розвитку циститу та пієлонефриту у майже 80% випадків, стає беззаперечною необхідність пошуку сучасного, безпечного та високоефективного фармакологічного засобу, здатного допомогти ефективно подолати перешкоди, зумовлені ІСШ, на шляху до омріяного багьківства [21, 22].

Мета дослідження: оцінювання ефективності сучасного етіопатогенетичного підходу до лікування ІСШ під час вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження, яке розпочалося у 2022 р. і триває до сьогодні, залучено 1615 вагітних у термінах гестації 6–37 тиж з клінічною маніфестацією ІСШ. Ця робота демонструє результати анкетування 615 вагітних, які з приводу вагітності спостерігались у жіночих консультаціях комунальних некомерційних підприємств в усіх областях України у термінах гестації від 20 до 28 тиж і яким на підставі скарг, даних анамнезу та у результаті проведених дообстежень встановлено такі діагнози: гострий уретрит, гострий цистит, ГП та ББУ відповідно до стандарту медичної допомоги «Нормальна вагітність» № 1437 та Настанови № 00232 «Інфекції сечовивідних шляхів» [23, 24].

Усіх жінок під час даної вагітності обстежено відповідно до стандарту медичної допомоги «Нормальна вагітність» № 1437. На час обстеження клінічні прояви аномальних вагінальних виділень у вагітних були відсутні. Заздалегідь розроблена нами анкета вмщувала відомості про основні симптоми, що характерні для захворювань сечовидільної системи: наявність частого та термінового сечовипускання, болю під час сечовипускання, болю у нижній частині живота, не асоційованого з сечовипусканням, у попереку, а також відчуття неповного спорожнення сечового міхура та виділень із сечівника, не пов'язаних із сечовипусканням, напередодні та через один місяць від початку лікування.

Кожний з наведених вище симптомів оцінювався вагітною від 0 до 3 балів, де 3 бали – значно виражена симптоматика, 0 – відсутність симптоматики.

На етапі призначення лікування обстежуваних жінок розподілено на:

- основну групу – 374 вагітні з встановленими діагнозами гострого уретриту, гострого циститу, ГП та ББУ, яким з метою лікування пропонували антибактеріальні та уросептичні засоби відповідно до діючих клінічних настанов у поєднанні з рослинним уроантисептиком

Уродозін (System Pharm), що містить 120 мг екстракту ягід журавлини та по 36 мг екстрактів золототисячника, кореня любистку, розмарину, а також допоміжні речовини, і який можна призначати жінкам та вагітним як додатковий засіб під час лікування та нормалізації функції сечовидільної системи при запальних захворюваннях та ІСШ по 1 капсулі 2 рази на добу протягом місяця;

- групу порівняння – 241 вагітна з встановленими діагнозами гострого уретриту, гострого циститу, ГП та ББУ, яким з метою лікування пропонували виключно антибактеріальні та уросептичні засоби відповідно до діючих клінічних настанов.

Курс призначення антибактеріальної терапії становив 3–5 днів, уросептичної – 2–3 тиж відповідно до загальноприйнятих рекомендацій.

Дослідження не містило ризику для обстежуваних і виконувалося відповідно до науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця: «Обґрунтування ролі сучасних лікувально-діагностичних технологій у забезпеченні якості життя жінок репродуктивного та перименопаузального віку» (державний реєстраційний номер: 0124U001136). У всіх жінок напередодні дослідження отримували поінформовану згоду.

Статистичне оброблення результатів виконували з використанням критеріїв Фішера. Обчислення здійснювали за допомогою програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 13.0. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$. Оформлення рисунків проводили з використанням пакета програм «Microsoft Office-2013» для Windows 10.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежуваних жінок становив $27,4 \pm 3,4$ року. У структурі соматичної захворюваності визначали хвороби: серцево-судинної системи – 70 (11,4%), дихальної системи – 65 (10,6%), опорно-рухової системи – 40 (6,5%), травного тракту та гепатобіліарної системи – 75 (12,2%), щитоподібної залози – 55 (8,9%), отоларингологічні – 57 (9,2%), очей – 80 (13,0%) та ожиріння – 76 (12,3%). У достовірній більшості жінок випадок ІСШ під час даної вагітності виявився первинним – 395 (64,2%), у той час як решта – 220 (35,8%) вже мали епізоди ІСШ під час даної вагітності ($p < 0,05$).

Більшість жінок були першовагітними – 436 (70,9%), в той час як серед жінок, які вже мали пологи в анамнезі, – 179 (29,1%; $p < 0,05$) переважали вагітні, які очікували другі пологи – 105 (58,6%; $p < 0,05$).

Вагітним на підставі скарг, даних анамнезу та у результаті проведених дообстежень встановлено такі діагнози: гострий уретрит – 126 (20,5%) випадків, гострий цистит – 213 (34,6%) випадків та ГП – 70 (11,4%) випадків. Діагноз ББУ встановлювали у 206 (33,5%) випадках під час проведення планового загального аналізу сечі.

Під час первинного анкетування (табл. 1) встановлено, що достовірна більшість вагітних – 260 (42,3%) та 289 (47,0%) оцінювали наявну симптоматику частого сечовипускання та відчуття неповного спорожнення сечового міхура в 1 бал відповідно. Практично кожна третя – 160 (26,0%) і кожна четверта – 91 (14,8%) – у 2 бали ($p < 0,05$).

Кожна третя вагітна скаржилась на необхідність термінового сечовипускання – 546 (33,9%) та біль: під час сечовипускання – 208 (33,8%), у нижній частині живота, не асоційованого із сечовипусканням, – 228 (37,1%), у попереку – 221 (35,9%), оцінюючи наявну симптоматику в 1 бал. Для майже кожної десятої вагітної виявилось характерним оцінювання наявної симптоматики у 2 бали: необхідність термінового сечовипускання – 73 (11,9%) та болю: під час сечовипускання – 107 (17,4%), у нижній частині живота, не асоційованого із сечовипусканням, – 37 (6,0%), у попереку – 46 (7,5%); $p < 0,05$. Приблизно десять відсотків вагітних – 59 (9,6%) відзначали наявність виділень із сечівника, не пов'язаних із сечовипусканням, оцінюючи їхню кількість в 1 бал.

На фоні додавання до основної антибактеріальної та уросептичної терапії рослинного уроантисептика Уродозін (System Pharm) вже через місяць від по-

чатку лікування у більшості вагітних основної групи (табл. 2) відзначали відсутність скарг, пов'язаних:

- з частим сечовипусканням – 354 (94,6%) (група порівняння – 208 (86,3%); $p < 0,05$),
- з необхідністю термінового сечовипускання – 374 (99,1%) (група порівняння – 232 (96,3%); $p < 0,05$),
- з відчуттям неповного спорожнення сечового міхура – 348 (93,3%) (група порівняння – 202 (83,9%); $p < 0,05$),
- з болем:

під час сечовипускання – 369 (98,7%) (група порівняння – 231 (95,9%); $p < 0,05$),

у нижній частині живота, не асоційованим із сечовипусканням, – 366 (97,9%) (група порівняння – 230 (95,9%); $p < 0,05$),

у попереку – 369 (98,7%) (група порівняння – 229 (95,1%); $p < 0,05$),

- з виділеннями із сечівника, не пов'язаними із сечовипусканням, – 374 (100,0%) (група порівняння – 233 (96,7%); $p < 0,05$).

Слід відзначити, що у майже кожної десятої вагітної групи порівняння через місяць від початку лікування повторно з'являлись скарги на часте сечовипускання – 33 (13,7%) (основна група – 20 (5,4%); $p < 0,05$) та відчуття неповного спорожнення сечового міхура – 39 (16,1%) (основна група – 26 (6,7%); $p < 0,05$), які оцінювались вагітними в 1 бал.

Достовірно кращі результати терапії ІСШ серед жінок основної групи, з нашого погляду, зумовлені включенням до лікувального комплексу рослинного уроантисептика Уродозін (System Pharm) і реалізуються завдяки дії його компонентів: 120 мг екстракту журавлини та по 36 мг екстрактів золототисячника, кореня любистку та розмарину.

До основних лікувальних ефектів екстракту журавлини відносять перешкоджання адгезії мікроорганізмів до уроепітеліальних клітин, що сприяє реалізації швидкого лікувального ефекту та високому профілю профілактики рецидивів ІСШ, а також забезпечення кислотності сечі за рахунок органічних кислот, що входять до її складу (саліцилова, хінна, бензойна, лимонна, щавлева кислоти).

Проантоціанідини, що містяться у журавлині, є корисними активними сполуками, які здатні до профілактики та лікування проявів ІСШ, особливо у жінок із їхніми рецидивами в анамнезі. Також доведений факт здатності проантоціанідинів до перешкоджання впливу на експресію генів, відповідальних за набуття заліза, *Candida albicans* та її адгезії у біоплівках сечі.

Екстракт трави золототисячника звичайного чинить виражену антибактеріальну, протизапальну та діуретичну дію, перешкоджає утворенню каменів, а також сприяє виведенню піску. Завдяки наявним у ньому гексазаміщених ксантонів, монотерпенових глікозидів, ефірної олії та флавоноїдів відбувається пригнічення росту бактерій, перешкоджання їхньому проростанню із сечоводів до нирок, а також запобігання зворотному всмоктуванню води та солей натрію, що забезпечує діуретичний ефект.

Екстракти кореня любистку та розмарину чинять виражену спазмолітичну та протизапальну дію, усуваючи неприємні відчуття та полегшуючи сечовипус-

Таблиця 1

Результати первинного опитування вагітних з симптомами ІСШ, абс. число (%)

Симптом	Обстежені вагітні, n=615
Часте сечовипускання:	
• 3 бали	74 (12,0)
• 2 бали	160 (26,0)
• 1 бал	260 (42,3)
• 0 балів	121 (19,7)
Термінове сечовипускання:	
• 3 бали	20 (3,3)
• 2 бали	73 (11,9)
• 1 бал	208 (33,8)
• 0 балів	314 (51,0)
Біль під час сечовипускання:	
• 3 бали	35 (5,7)
• 2 бали	107 (17,4)
• 1 бал	223 (36,3)
• 0 балів	250 (40,6)
Відчуття неповного спорожнення сечового міхура:	
• 3 бали	14 (2,3)
• 2 бали	91 (14,8)
• 1 бал	289 (47,0)
• 0 балів	221 (35,9)
Біль у нижній частині живота, не асоційований із сечовипусканням:	
• 3 бали	16 (2,6)
• 2 бали	37 (6,0)
• 1 бал	228 (37,1)
• 0 балів	334 (54,3)
Біль у попереку:	
• 3 бали	7 (1,1)
• 2 бали	46 (7,5)
• 1 бал	221 (35,9)
• 0 балів	341 (55,5)
Виділення із сечівника (не сечовипускання):	
• 3 бали	0 (0,0)
• 2 бали	9 (1,5)
• 1 бал	59 (9,6)
• 0 балів	547 (88,9)

Результати опитування вагітних з симптомами ІСШ залежно від призначеного лікування через один місяць, абс. число (%)

Симптом	Основна група, n=374		Група порівняння, n=241	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Часте сечовипускання: • 3 бали • 2 бали • 1 бал • 0 балів	46 (12,3) 97 (25,9) 158 (42,3) 74 (19,8)	0 (0,0) 0 (0,0) 20 (5,4) * 354 (94,6) *	28 (11,6) 63 (26,1) 102 (42,3) 47 (19,5)	0 (0,0) 0 (0,0) 33 (13,7) * 208 (86,3) *
Термінове сечовипускання: • 3 бали • 2 бали • 1 бал • 0 балів	12 (3,2) 45 (12,0) 127 (33,9) 191 (51,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 3 (0,8) * 371 (99,1) *	8 (3,3) 28 (11,9) 81 (33,6) 123 (51,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 9 (3,7) * 232 (96,3) *
Біль під час сечовипускання: • 3 бали • 2 бали • 1 бал • 0 балів	22 (5,8) 65 (17,4) 136 (36,4) 153 (40,9)	0 (0,0) 0 (0,0) 5 (1,3) * 369 (98,7) *	13 (5,4) 42 (17,4) 87 (36,1) 97 (40,6)	0 (0,0) 0 (0,0) 10 (4,1) * 231 (95,9) *
Відчуття неповного спорожнення сечового міхура: • 3 бали • 2 бали • 1 бал • 0 балів	9 (2,4) 56 (14,9) 176 (47,1) 135 (36,1)	0 (0,0) 0 (0,0) 26 (6,7) * 348 (93,3) *	5 (2,1) 35 (14,5) 113 (46,9) 86 (35,7)	0 (0,0) 0 (0,0) 39 (16,1) * 202 (83,9) *
Біль у нижній частині сечового міхура, не асоційований із сечовипусканням: • 3 бали • 2 бали • 1 бал • 0 балів	10 (2,7) 22 (5,9) 138 (36,9) 203 (54,3)	0 (0,0) 0 (0,0) 8 (2,1) * 366 (97,9) *	6 (2,6) 15 (6,2) 90 (37,4) 131 (54,4)	0 (0,0) 0 (0,0) 11 (4,6) * 230 (95,9) *
Біль у попереку: • 3 бали • 2 бали • 1 бал • 0 балів	4 (1,1) 28 (7,5) 135 (36,1) 207 (55,4)	0 (0,0) 0 (0,0) 5 (1,3) * 396 (98,7) *	3 (1,2) 18 (7,5) 86 (35,7) 134 (55,6)	0 (0,0) 0 (0,0) 12 (4,9) * 229 (95,1) *
Виділення із сечівника (не сечовипускання): • 3 бали • 2 бали • 1 бал • 0 балів	0 (0,0) 6 (1,6) 36 (9,6) 333 (89,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 374 (100,0) *	0 (0,0) 3 (1,2) 23 (9,5) 214 (88,8)	0 (0,0) 0 (0,0) 8 (3,3) * 233 (96,7) *

Примітки: * – достовірні відмінності між значенням показників вагітних основної групи ($p < 0,05$);

x – достовірні відмінності між значенням показників вагітних групи порівняння ($p < 0,05$);

· – достовірні відмінності між показниками вагітних основної групи та групи порівняння після лікування ($p < 0,05$).

кання завдяки наявності в екстракті кореня любистку фталідів, а в екстракті ромарину – розмаринової кислоти та флавоноїдів [25, 26].

ВИСНОВКИ

Достовірно більшу кількість звернень з приводу інфекцій сечових шляхів становили: безсимптомна бактеріурія – 206 (33,5%) випадків, гострий уретрит – 126 (20,5%) випадків, гострий цистит – 213 (34,6%) випадків та гестаційний пієлонефрит – 70 (11,4%) випадків. Серед патологічних проявів з боку сечовивідної системи переважали наявність частого і термінового сечовипускання, біль під час сечовипускання, біль у нижній частині живота, не асоційований із сечовипусканням, біль у попереку, а також відчуття неповного спорожнення сечового міхура та виділень із сечівника, не пов'язаних із сечовипусканням.

На фоні призначення рослинного уроантисептика Уродозін (System Pharm) у якості доповнення до основної антибактеріальної та уросептичної терапії у вагітних основної групи у достовірно більшій кількості випадків відзначено відсутність скарг, пов'язаних з частим та терміновим сечовипусканням, бодем під час сечовипускання, бодем у нижній частині живота, не асоційованим із сечовипусканням, бодем у попереку, а також з відчуттям неповного спорожнення сечового міхура та наявністю виділень із сечівника, не пов'язаних із сечовипусканням.

Застосування рослинного уроантисептика Уродозін (System Pharm) є безпечним у період гестації і створює сприятливі передумови для перебігу вагітності та подальшого розродження за рахунок потенціювання ефектів антибактеріальної і уросептичної терапії та ефективної профілактики рецидивів інфекцій сечових шляхів.


СИСТЕМНИЙ ПІДХІД ПРИ ІНФЕКЦІЯХ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ





УРОДОЗІН – рослинний уроантисептик у високому дозуванні, посилений журавлиною

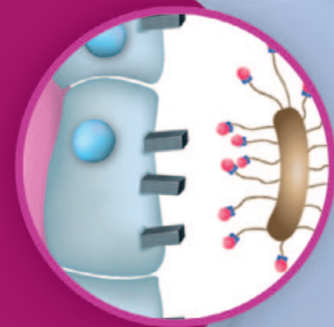
Полегшення симптомів та посилення дії антибіотиків при ІСШ*

Склад (1 капсула): екстракт ягід журавлини (стандартизований, РАС 10%) – 120 мг, екстракт золототисячника – 36 мг, екстракт кореня любистка – 36 мг, екстракт розмарину – 36 мг

 дорослим по 1 капсулі

 2-3 рази на добу


 курс в середньому 1 місяць





ПЕТАГМА – європейська серратіопептидаза

Зменшення запалення та набряку, підвищення ефективності антибіотиків

Склад (1 таблетка): серратіопептидаза 10 мг

 по 1 таблетці

 1-3 рази на добу через 2 години після вживання


 курс прийому призначається індивідуально




ФЛОРЕКСІЯ – високодозовий вагінальний пробіотик з молочною кислотою з Італії

Ефективне відновлення вагінального біоценозу

Склад (1 супозиторій): Lactobacillus crispatus 1x10⁸, Lactobacillus rhamnosus 1x10⁸, Lactobacillus acidophilus 1x10⁸, молочна кислота

 вагінально по 1 супозиторію

 1-2 рази на добу

 протягом 7-14 днів



*Інфекції сечовидільних шляхів

ТУ У 10.8-40386419-001:2017. «Уродозин», «Петагма», ТУ У 20.4-42265734-004:2022 «Флорексія».

Детальна інформація про характеристики, лікувальні властивості і можливі побічні ефекти дієтичних добавок Уродозин, Петагма, Флорексія для професійної діяльності медичних і фармацевтичних представників міститься в повній інструкції для медичного застосування. Цей матеріал призначений лише для фахівців охорони здоров'я.

Більш детальна інформація за QR-кодом або на сайті systempharm.com.ua


system pharm

Відомості про авторів

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

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

Ковалюк Тетяна Володимирівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: tatyannah7@meta.ua*
ORCID: 0000-0001-9339-881X

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

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

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

Половинка Владислав Олександрович – канд. мед. наук, доц., кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0002-5893-5402

Information about the authors

Beniuk Vasyly O. – MD, PhD, DSc, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Obstetrics and Gynecology Department N3, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: beniukdoc@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5984-3307

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

Kovaliuk Tetiana V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 3, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: tatyannah7@meta.ua*
ORCID: 0000-0001-9339-881X

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

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

Korniets 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

Polovynka Vladyslav O. – PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0002-5893-5402

ПОСИЛАННЯ

- Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, Athanasiadis A, Kalogiannidis I. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(4):448-53. doi: 10.1080/01443615.2017.1370579.
- Allen SR. Urinary tract infections in pregnancy. In: *Clinical Maternal-Fetal Medicine.* CRC Press; 2021, p. 1-7. doi: 10.1201/9781003222590-67.
- El-kashif MML. Urinary tract infection among pregnant women and its associated risk factors: A cross-sectional study. *Biomed Pharmacol J.* 2019;12(4):2003-10. doi: 10.13005/bpj/1832.
- Johnson CY, Rocheleau CM, Howley MM, Chiu SK, Arnold KE, Ailes EC. Characteristics of Women with Urinary Tract Infection in Pregnancy. *J Womens Health (Larchmt).* 2021;30(11):1556-64. doi: 10.1089/jwh.2020.8946.
- Naumchyk OM. Modern aspects of treatment and prevention of acute and recurrent urinary tract infections. *Obstet, Gynecol, Reprod.* 2021;46(5):18-9.
- Urinary Tract Infections in Pregnant Individuals. *Obstet Gynecol.* 2023;142(2):435-45. doi: 10.1097/AOG.0000000000005269.
- Habak PJ, Carlson K, Griggs, Jr RP. Urinary Tract Infection in Pregnancy [Internet]. In: *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.* Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537047/>.
- Czajkowski K, Broś-Konopielko M, Teliga-Czajkowska J. Urinary tract infection in women. *Prz Menopauzalny.* 2021;20(1):40-7. doi: 10.5114/pm.2021.105382.
- Chu CM, Lowder JL. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(1):40-51. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.231.
- Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol Clin North Am.* 2015;42(4):547-60. doi: 10.1016/j.ucl.2015.05.004.
- Balachandran L, Jacob L, Al Awadhi R, Yahya LO, Catroon KM, Soundararajan LP, et al. Urinary Tract Infection in Pregnancy and Its Effects on Maternal and Perinatal Outcome: A Retrospective Study. *Cureus.* 2022;14(1):e21500. doi: 10.7759/cureus.21500.
- Sheppard M, Ibiebele I, Nippita T, Morris J. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2023;63(5):696-701. doi: 10.1111/ajo.13693.
- Baer RJ, Nidey N, Bandoli G, Chambers BD, Chambers CD, Feuer S, et al. Risk of Early Birth among Women with a Urinary Tract Infection: A Retrospective Cohort Study. *AJP Rep.* 2021;11(1):e5-e14. doi: 10.1055/s-0040-1721668.
- US Preventive Services Task Force; Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, et al. Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2019;322(12):1188-94. doi: 10.1001/jama.2019.13069.
- Curtiss N, Meththananda I, Duckett J. Urinary tract infection in obstetrics and gynaecology. *Obstet, Gynaecol Reprod Med.* 2017;27(9):261-5. doi: 10.1016/j.ogrm.2017.06.006.
- Obeagu EI, Ofodile A, Okwuana-so CB. A review of urinary tract infections in pregnant women: Risks factors. *J Pub Health Nutri.* 2023;6(1):26-35.

17. Heytens S, De Sutter A, Coorevits L, Cools P, Boelens J, Van Simaey L, et al. Women with symptoms of a urinary tract infection but a negative urine culture: PCR-based quantification of *Escherichia coli* suggests infection in most cases. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(9):647-52. doi: 10.1016/j.cmi.2017.04.004.
18. Sheerin NS, Glover EK. Urinary tract infection. *Med.* 2019;47(9):546-50. doi: 10.1016/j.mpmed.2019.06.008.
19. Kaur R, Kaur R. Symptoms, risk factors, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *Postgrad Med J.* 2021;97(1154):803-12. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139090.
20. Zhabchenko IA, Tertychna-Telyuk SV, Korniets NG. Clinical and statistical aspects of the course of urinary system infections during pregnancy (retrospective analysis). *Mozhaev Ukr J Extreme Med.* 2017;36-43.
21. Kushnirenko S. Urinary tract infections in women. *Reprod Women Health.* 2021;(9-10):28-32. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252582.
22. Schneeberger C, Erwich JJHM, van den Heuvel ER, Mol BWJ, Ott A, Geerlings SE. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infection in pregnant women with and without diabetes: Cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;222:176-81. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.12.013.
23. Ministry of Health of Ukraine. Standard of medical care «Normal pregnancy» [Internet]. Order No. 1437. 2022 Aug 9. 45 p. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/normalna-vagitnist/>.
24. Wuorela M. Infections of the urinary tract. In: *Guidelines on the principles of evidence-based medicine* [Internet]. Created by DUODECIM Medical Publications, Ltd. Instruction No. 00232; May 22, 2017. 14 p. Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00232&format=pdf>.
25. Gupta P, Song B, Neto C, Camesano TA. Atomic force microscopy-guided fractionation reveals the influence of cranberry phytochemicals on adhesion of *Escherichia coli*. *Food Funct.* 2016;7(6):2655-66. doi: 10.1039/c6fo00109b.
26. Zaitsev VI. Cranberry vs Antibiotics for Urinary Tract Infections: Are There Chances of Winning? [Internet] *Kidney J.* 2021;10(2). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/50797>.

Стаття надійшла до редакції 05.06.2024. – Дата першого рішення 12.06.2024. – Стаття подана до друку 17.07.2024

The current state of the problem, clinical-pathogenetic approaches to the diagnosis and management tactics of fetal growth restriction

V. A. Puchkov, V. G. Siusiuka, O. V. Deinichenko, M. Yu. Sergiyenko, N. Yu. Boguslavska, O. V. Babinchuk
Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

Fetal growth restriction is a common complication of pregnancy with a complex etiology and limited possibilities of diagnosis and treatment. The relevance of this difficult obstetric problem is determined by various published diagnostic criteria, relatively low detection rates, and limited options for prevention and treatment.

Fetal growth restriction is defined as the inability of the fetus to reach its genetically determined growth potential, most often due to abnormal placentation. Forms of fetal growth restriction with early or late onset are distinguished based on the gestational age determined during prenatal ultrasound diagnosis. According to most recommendations, the 32nd week of pregnancy is set as the cut-off point for distinguishing between early and late onset fetal growth restriction.

The definition underlying this classification is based on differences between these two phenotypes of fetal growth restriction in severity, natural history, Doppler findings, association with hypertensive complications, placental features, and management. It is important to distinguish two separate conditions: fetal growth restriction and small-for-gestational fetus, which differ in short-term and long-term perinatal outcomes.

A fetus is defined as small for gestational age if the estimated weight or weight of the fetus at birth is below the 10th percentile. Fetal growth restriction is diagnosed if the estimated fetal weight is below the 3rd percentile or a combination of pathological blood flow in the umbilical arteries and/or uterine arteries in fetuses with an estimated weight below the 10th percentile. It can also occur in fetuses and newborns with a body weight above the 10th percentile.

The need to distinguish between fetal growth restriction and small-for-gestational-age fetus is related to the fact that fetal growth restriction is the main cause of stillbirth, neonatal death, higher perinatal morbidity, as well as increased risk of diseases in adulthood. The article analyzes the approaches to differentiating fetal growth restriction from small growth retardation in terms of fetal gestation period and further increasing the accuracy of diagnosis, as well as the modern concept of pathogenesis, with an emphasis on oxidant stress as a key molecular mechanism of adverse outcomes. Appropriate interventions during pregnancy to reduce perinatal complications should include antenatal monitoring and drug therapy.

Keywords: fetal growth restriction, perinatal outcome, oxidant stress, antioxidants.

Сучасний стан проблеми, клініко-патогенетичні підходи до діагностики і тактики ведення затримки росту плода

V. A. Пучков, В. Г. Сюсюка, О. В. Дейніченко, М. Ю. Сергієнко, Н. Ю. Богуславська, О. В. Бабінчук

Затримка росту плода належить до поширеного ускладнення вагітності зі складною етіологією та обмеженими можливостями діагностики та лікування. Актуальність цієї непрості акушерської проблеми зумовлена різними опублікованими діагностичними критеріями, відносно низькими показниками виявлення та обмеженими варіантами профілактики і лікування.

Затримка росту плода визначається як нездатність плода досягти свого генетично зумовленого потенціалу росту, частіше за все внаслідок аномальної плацентації. На підставі гестаційного віку, визначеного під час пренатальної ультразвукової діагностики, виділяють форми затримки росту плода з раннім або пізнім початком. Згідно з більшістю рекомендацій, 32-й тиждень вагітності встановлено як граничну точку для розмежування раннього та пізнього початку затримки росту плода.

Визначення, що лежить в основі цієї класифікації, ґрунтується на відмінностях між цими двома фенотипами затримки росту плода у тяжкості, природному перебігу захворювання, результатах доплерографії, зв'язку з гіпертензивними ускладненнями, плацентарними ознаками та лікуванням. Важливо виділяти два окремі стани: затримка росту плода та малий щодо терміну гестації плід, які відрізняються за короткостроковими та довгостроковими перинатальними наслідками.

Малий щодо терміну гестації плід визначають, якщо розрахункова маса або маса плода при народженні нижче 10-го перцентиля. Затримку росту плода діагностують, якщо розрахункова маса плода нижче 3-го перцентиля або поєднання патологічного кровотоку в артеріях пуповини та/або маткових артеріях у плодів з розрахунковою масою нижче 10-го перцентиля. Також може бути у плодів та новонароджених з масою тіла вище 10-го перцентиля.

Необхідність розрізняти затримку росту плода та малий щодо терміну гестації плід пов'язана з тим, що затримка росту плода є основною причиною мертвородження, неонатальної смерті, більш високої перинатальної захворюваності, а також підвищеного ризику захворювань у дорослому віці.

У статті проаналізовано підходи до диференціації затримки росту плода від малого щодо терміну гестації плода та подальшого підвищення точності діагностики, а також сучасну концепцію патогенезу, з акцентом на оксидантний стрес як ключового молекулярного механізму несприятливих наслідків. Відповідні заходи під час вагітності, які сприятимуть зменшенню перинатальних ускладнень, повинні включати антенатальний моніторинг та медикаментозну терапію.

Ключові слова: затримка росту плода, перинатальний результат, оксидантний стрес, антиоксиданти.

The purpose of the work: based on the data of the world literature, to conduct an analysis of the current state of the problem of fetal growth retardation, as well as approaches to prevention, diagnosis and management tactics depending on the period of pregnancy and taking into account the links of pathogenesis.

According to the 2020 Human Capital Index, Ukraine has one of Europe's worst indicators of life. An alarming trend in the 21st century is a decrease in the number of newborns in Ukraine from 387,890 in 2000 to 260,502 in 2021, which was accompanied by a negative trend of the objective criterion of a healthy start of the progeny – an increase in the frequency of low-weight and premature children, which are characterized by morphological, physiological and metabolic features, neurological disorders, somatic and immune status, increased risk of neonatal morbidity and mortality [1]. The greatest risk of perinatal morbidity, mortality, and long-term adverse consequences is for new-borns with a very low birth weight of less than 1500 g.

Fetal growth restriction (FGR) refers to a common complication of pregnancy [2–6], which is the main cause of stillbirth, neonatal mortality, short-term and long-term neonatal morbidity worldwide [7–9]. The relevance of this complex obstetric problem is due to various published diagnostic criteria, relatively low detection rates and limited options for prevention and treatment [3, 10–13]. The prevalence of FGR varies between countries, populations, and races and increases with increasing gestational age [5, 12, 14].

In high-income countries such as the United States and Australia, the incidence of FGR is approximately 11%, but in low- and middle-income countries, approximately 32.5 million infants are born with FGR, and the majority of these infants are estimated to be 53% (16.8 million) were born in South Asia [12, 15, 16]. The frequency of preterm delivery varies among populations, also due to the rate of concomitant preterm birth (from 7 to 13%). Both FGR and premature birth are more common in countries with limited resources [17, 18].

Currently, the rate of FGR is the highest in the last 20 years and is likely to increase further due to the increase in the number of cases of infertility treatment, multiple pregnancies, occupational workload, older mothers, and exposure to factors that cause FGR, such as stress, nicotine, malnutrition [19]. Half of stillbirths are due to fetal growth restriction, and perhaps a quarter of live births in low- and middle-income countries are due to fetal growth restriction [13]. More than 80% of neonatal deaths occur in small-for-gestational-age (SGA) newborns, of which two-thirds are preterm and one-third are full-term with SGA [20].

According to Blencowe H. et al., in 2015, 20.5 million newborns were born with low body weight for gestational age [21]. The birth rate of low-weight fetuses in low- and middle-income countries is six times higher than in highly developed countries. In Ukraine, according to various authors, the frequency of this pregnancy complication ranges from 3% to 24% among full-term infants, and from 18% to 46% among premature newborns [22].

The high frequency of a negative trend of low-birth-weight newborns in recent years is maintained due to this category of newborns' higher share and growth rate. It should be noted that the change in the structure of births by body

weight was accompanied by a stable excess of the number of low-weight children over the number of premature ones, which reflects the disadvantage of women's reproductive health and quality of life at the population level [2]. Fetal growth restriction is a problem that obstetrician-gynecologists face almost every day, and the American College of Obstetricians and Gynecologists considers FGR as “the most pressing and complex problem in modern obstetrics” [4].

Today, there are several classifications of FGR in the world. According to the nature of changes in fetometric parameters, symmetric and asymmetric forms of pregnancy are distinguished, and according to the term of formation - early and late. Until recently, the most common and well-known division was based on the anthropometric data of the fetus during ultrasound fetometry [2, 23, 24].

Depending on the mass and the mass-growth index, it was proposed to classify the fetal growth retardation syndrome based on the regularity of the normal development of the fetus. The classification is based on the ratio of head circumference to abdominal circumference to distinguish symmetric, or proportionally small, fetuses from asymmetric fetuses, i.e., with disproportionately slower growth, and classifies FGR into types I (asymmetric), II (symmetric), and III (mixed) [2, 24–26].

Traditionally, the symmetry of the proportions of the fetal body was considered the main sign of the etiology of FGR. Moreover, symmetric FGR was considered associated with fetal aneuploidy, and progressive asymmetric FGR indicated placental insufficiency. However, it has been found that fetal aneuploidy can lead to an asymmetric FGR, and placental insufficiency can lead to a symmetric FGR. In addition, the symmetry of body proportions by itself is not a consistent prognostic indicator.

Therefore, today it is considered that the terms «symmetric form», and «asymmetric form» of FGR do not provide additional information regarding the etiology and prognosis of the state of the fetus, therefore it is not advisable to use them in clinical practice [24].

Recently, most specialists have divided the forms of FGR, considering the pathophysiological mechanisms of their development [2, 5, 11, 12]. This clinical classification of FGR is based on a normal fetal growth trajectory, which is based on the time of occurrence. It is this classification that has greater clinical applicability, as it provides both management tactics and the prognosis of fetal development [1–6, 24].

In 2016, with the aim of better defining the population of FGR, a consensus definition of FGR was developed [26]. Items evaluated for inclusion in the definition included measures of placental function (Doppler velocity measurement, size percentile reduction, and serum biomarkers), in addition to fetal biometric measurements/size. This led to the inclusion of abnormal Doppler blood flow profiles and growth trajectory (50-percent percentile reduction in predicted fetal weight) in the definition, in addition to the biometrics used historically.

Thus, this definition makes it possible to diagnose FGR both in fetuses with SGA and fetuses with appropriate gestational weight. In addition, the proposed definition criteria distinguish between very small (less than the 3rd percentile) and small (between the 3rd and 10th percentile) fetuses. Fetal size less than the third percen-

tile is the isolated criterion for defining SGA at any gestational age, as these fetuses have the highest risk of stillbirth and neonatal problems such as hypothermia and hypoglycemia, regardless of the cause of the low birth weight.

It is also considered that small fetuses from the 3rd to the 10th percentile can be healthy in the absence of other signs indicating placental insufficiency [3, 5, 8]. Since then, this very definition has been adopted at the international level [3–6]. Based on the gestational age determined during prenatal ultrasound diagnosis, forms of FGR with early or late onset are distinguished [2, 13, 19].

According to most recommendations [3, 5, 6, 8, 10], the 32nd week of pregnancy is set as the cut-off point for distinguishing between early and late onset of FGR. The definition underlying this classification is based on the differences between these two phenotypes of FGR in severity, natural history, Doppler findings, association with hypertensive complications, placental features, and treatment [27–29].

The early form of FGR makes up 20–30% of all cases of FGR, the manifestation of which occurs before 32 weeks of gestation. It has a prevalence of 0.5–1% of the total number of births in the population [27]. As a rule, it is more severe, in contrast to the late-onset FGR, and is more likely to be associated with abnormal umbilical artery Doppler. Early FGR is mostly associated with impaired blood supply to the placenta, abnormal transformation of the spiral arteries of the uterus, pathological features of the placental villi, and multifocal infarctions.

Chronic ischemia of placental villi impairs placental growth factor (PlGF) secretion and leads to excessive release of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) by syncytial nodules. This is manifested in the form of an increase in the ratio of sFlt-1/PlGF, which is characteristic of a high risk of developing preeclampsia (PE), and also, probably, of an early form of FGR [30–32].

The underlying placental pathology is often similar to that seen in cases of early PE, which explains the close association of early-onset FGR with PE. A significant disturbance in the implantation of the placenta, which manifests itself in an increase in the resistance of the uterine artery, leads to an increased risk of developing PE (with PE with an early onset, FGR is diagnosed in more than 90% of cases) [12, 33–35].

The rate of change in blood flow in the umbilical cord arteries from high to low resistance reflects the rate of fetal deterioration. During a Doppler examination, it is expressed as a low blood flow rate in the umbilical artery, zero or reverse blood flow in the ductus venosus. These changes precede or occur in parallel with a low value of short-term variability (Short Term Variation – STV), the appearance of decelerations according to cardiotocography (CTG), and violations of the fetal biophysical profile (BPF) [36].

High rates of perinatal morbidity and mortality are inherent in the early form of FGR [5, 35, 37–39]. Thus, early-onset FGR is usually easier to detect, and the natural course tends to follow a predictable sequence of Doppler changes in the umbilical artery and ductus venosus [5, 6, 36, 37].

The late form of FGR makes up 70–80% of all cases of FGR and manifests itself after 32 weeks of gestation. Late-onset FGR is more common than early-onset FGR with a prevalence of 5–10%. With this form of FGR, there is a slight degree of placental disturbance, which leads to mild hypoxia and requires minor adaptation of the fetal cardiovascular system. It is less likely to be associated with maternal hypertensive disorders and usually has less extensive placental histopathological findings of insufficient perfusion.

This form is caused to a greater extent by violations of the maturation of the villi than by a decrease in their surface area, as a result of which gas exchange and the exchange of nutrients between the mother and the fetus become difficult. As a result of the greater prevalence of villous diffusion anomalies and the lesser degree of perfusion anomalies of late-onset FGR, blood flow disturbances in umbilical cord arteries are not often observed [38–40].

However, the degree of tolerance to hypoxia is low. Cardiovascular adaptation in fetuses with late-onset FGR is usually limited to cerebral circulation and is associated with normal umbilical artery Doppler [15, 41, 42]. Unlike the early form of FGR, the fetus cannot withstand this oxygen deficiency for a long time [43]. The main problem associated with the late onset of FGR is early diagnosis since the results of umbilical artery Doppler in most cases will be normal, thereby masking the disease [5, 6, 9, 10, 43].

Fetuses with late FGR are at risk of acute hypoxia before delivery, as evidenced by the increased frequency of antenatal death in late pregnancy and neonatal acidosis. The low percentage of diagnosis of late FGR in the antenatal period leads to an increase in the frequency of antenatal death of the fetus in the late stages of pregnancy [42, 43].

Despite the different course of early and late FGR, both forms are associated with adverse pregnancy outcomes and diseases of the cardiovascular system, renal system, and metabolic disorders in the future in a child born with a diagnosis of FGR [5, 8, 18, 19, 44–46].

Under optimal conditions, the fetus grows according to its internal growth potential, which is determined by genetic and epigenetic factors. The fetus may be small compared to the standard population but meets its internal growth potential. However, the greater the deviation from the normal threshold, the greater the probability that the observed smallness is the basis of a pathological process [11, 18, 47].

Many terms are described in the literature, among which the term «intrauterine growth retardation» was most often used over a long period. However, since «intrauterine» refers to the location, and not to the fetus, which is affected by the pathological condition, and the fact that «retardation» indicates that there is a possibility of «catch-up» of growth, FGR is considered today to be a more accurate term [3, 6, 19].

FGR is a frequent complication of pregnancy with a complex etiology and limited treatment options [7, 13, 48, 49], and is defined as the failure of the fetus to reach its genetically determined growth potential, resulting in

increased short- and long-term risks of severe complications [3, 12, 14, 19]. Clinically, this is reflected by a decrease in fetal size percentiles during gestation. However, fetal growth potential is difficult to determine, and serial assessments of fetal size to detect a decrease in fetal weight percentile are usually not available [3, 6].

This is why the identification of stunted fetuses is often a challenging task, as fetal growth cannot be assessed by a single biometric assessment of fetal size, and growth potential is a hypothetical definition [2, 6, 8]. In addition, fetal growth is a dynamic process, and its assessment requires multiple observations of fetal size over some time. The current measurements focus on the nutritional component of fetal deprivation as it is derived from measurements of size.

By using the term FGR, it is implied that the food component of deprivation is the greatest threat. However, the most important consequences, which is perinatal mortality, are caused exclusively by insufficient oxygen status of the fetus, and not by starvation. Unfortunately, it is currently impossible to measure the oxygen level in fetal serum [48]. Therefore, early prenatal identification of fetuses with growth retardation is extremely important for the health of the child.

The accurate identification and treatment of cases of FGR should be key to reducing mortality and morbidity. In practice, currently, more than 50% of cases of FGR go undiagnosed even in high-income countries [50], and more than 70% of children with FGR who die before birth are not diagnosed at all [51]. They are first recognized only at very late stages of pregnancy or at birth [39, 40], which leads to a lack of adequate short- and long-term follow-up of these newborns [7, 9, 52].

In addition, even if the FGR is correctly defined, there are only limited tools to monitor the severity of fetal hypoxia and thus attempt to balance the risks of stillbirth or fetal malformation [53, 54]. A quarter of live births with FGR occur in low- and middle-income countries [13], making FGR screening a cornerstone strategy to reduce fetal loss before delivery [12]. Unfortunately, only a small part of newborns with FGR are suspected of having this pathology before birth [13]. Almost half of all stillbirths are associated with FGR [46].

The goal of the clinical approach in the diagnosis of FGR is, first of all, the need to find out whether the fetus is affected by placental insufficiency with an increased risk of morbidity or mortality. To establish a diagnosis, it is important to first check that the gestational age has been correctly calculated, as this is key to interpreting the appropriateness of fetal size. In high-income countries, a reliable date of delivery can often be determined by routine ultrasound in the first trimester [48].

In early pregnancy, fetal size is assessed by measuring the length of the caudal-parietal dimension of the fetus using ultrasound. Later, head circumference, biparietal diameter, abdominal circumference, and fetal femur length are measured [48, 55]. If the gestational age is reliably established, further ultrasound examination determines the degree of fetal size lag. It is important to understand that the size of the fetus is the result of its previous growth. Therefore, after 18 weeks of pregnancy,

to determine the nature of fetal growth, it is advisable to include the results of all previous ultrasounds in the assessment [47].

The detection of FGR is based on the identification of a fetus, the size of which is smaller than expected, using a physical examination, namely, measuring the height of the uterine fundus (UFH) or conducting ultrasound biometry [6]. Measurement of UFH using a centimeter tape is a simple, inexpensive, and widely used screening strategy for FGR [56]. Measurements are performed in a lying position using an inelastic centimeter tape after the woman has emptied her bladder.

To reduce interobserver variability, a standardized measurement technique should be followed. UFH is defined as the distance from the upper edge of the pubic symphysis to the upper part of the uterine fundus. UFH, measured in centimetres between 24 and 38 weeks of pregnancy, approximately corresponds to gestational age. However, the accuracy of UFH measurement in predicting FGR is limited, and no randomized controlled trials are comparing UFH measurement with serial ultrasound assessment of fetal biometry.

In a meta-analysis of 34 observational studies [6], UFH was reported to have a sensitivity of 58% and a specificity of 87% for predicting birth weight below the 10th percentile. It is important to recognize that factors such as maternal obesity, uterine leiomyoma, and polyhydramnios may further limit the accuracy of UFH as a screening tool. Despite this, in the majority of foreign clinical recommendations, the measurement of UFH, as before, remains in the list of diagnostic measures [2, 6, 10].

Ultrasound biometry is currently the most accurate method of diagnosis of FGR. Fetal size is determined by biometric assessment of head circumference, biparietal diameter, abdominal circumference, and femur length and/or derivation of estimated fetal weight calculated by various formulas [14, 10, 24]. Several studies have compared the accuracy of different equations. Most studies have concluded that equations based on 3–4 biometric parameters provide the most consistent and accurate results.

A recent systematic review found that the Hadlock equation based on three indices: head circumference (HC), abdominal circumference (AC) and femur length (FL): $\text{Log}_{10} \text{ weight} = 1.326 - 0.00326 \cdot \text{AC} \cdot \text{FL} + 0.0107 \cdot \text{HC} + 0.0438 \cdot \text{AC} + 0.158 \cdot \text{FL}$, provided the greatest accuracy [57].

Identification of FGR in utero and even after birth is often a difficult task, with an indicator such as estimated fetal weight often used as a surrogate indicator. The probability of FGR is associated with the degree of expressiveness of the body weight deficit of newborns before the gestation period. For example, 30% of infants with a birth weight < 10th percentile is considered SGA, while 70% of infants with a birth weight < 3rd percentile is considered SGA [58].

Therefore, in clinical practice, the term «small size for gestational age», which is associated with the probability of FGR, is most often used when FGR is suspected. A fetus is considered SGA if its size (biometric assessment) falls below a pre-set threshold for its gestational age. The most common definition of SGA is an estimated fetal

weight or fetal abdominal circumference below the 10th percentile based on reference range data [3–6].

However, other thresholds have been described, such as the 5th and 3rd percentile (the latter approaching 2 SD) or a Z-score of -2 [3, 44, 59]. SGA is determined by the statistical deviation of the size of the fetus concerning the control population. Thus, SGA describes a change in size rather than an abnormal condition. In addition, fetal size is often used as a misnomer for fetal growth. The size at a certain point in time (static) is the result of the (dynamic) process of past growth. Importantly, risk stratification is an essential task for prenatal care [53].

The attractiveness of using the SGA is its ease of application, as it is a purely statistical deviation of fetal size that is linked to a control chart for the determination of growth abnormality [10].

The birth of children with low gestational weight is a serious challenge for the health care system in every country because it is associated with several serious, both short-term [12, 17, 44, 60] and long-term health consequences. Newborns with FGR at any period of life [15, 58]. Low birth weight infants are associated with an increased risk of adverse perinatal outcomes [9, 44, 60].

For fetuses at any gestational age with a weight below the 10th percentile, the stillbirth rate is approximately 1.5%, which is twice the rate for fetuses with a normal weight for gestational age. If the fetal weight is below the 5th percentile, the stillbirth rate can be as high as 2.5% [4, 6], but fetuses with a birth weight below the ≤ 3 rd percentile have the highest risk of stillbirth [3]. Currently, a birth weight < 10 th percentile, either by population or by special charts, is the most accepted definition for SGA infants [9, 14].

This mathematical threshold was chosen because of the increased neonatal mortality observed in this group compared to those born between the 10th and 90th percentiles [53, 59]. However, several researchers [60–63] have expressed concern that some of these infants are «constitutionally small» and are not at higher risk of (neonatal) adverse outcomes even at a lower cut-off for SGA such as ≤ 5 [19], ≤ 3 or even ≤ 2 percentile.

However, little is known about the long-term final health indicators of «constitutionally small» newborns [17]. Thus, the 10th percentile seems to be the most acceptable threshold for both epidemiological and clinical purposes [3, 4]. SGA babies are divided into two main groups: constitutionally normal SGA babies and SGA babies due to growth restriction with a birth weight lower than the expected optimal weight – the actual FGR.

Constitutionally normal babies have a birth weight of less than the 10th percentile, which is normal for them due to such inherent factors as the mother's height and weight, and ethnicity [47]. Many babies with SGA have signs of FGR, and many babies with FGR also have SGA. However, SGA cannot be used as a marker for FGR, as some infants with FGR will have a birth weight that exceeds the 10th percentile for gestational age [48].

The still frequent interchangeability of the terms «fetal growth restriction» and «small size for gestational age» complicates the interpretation of some studies that may cover both categories of infants and consider

as FGR also newborns who are usually constitutionally small [31, 38, 59, 61]. Understanding that newborns with SGA and FGR differ in terms of condition and status allows us to realize that the most adverse consequences are inherent in children diagnosed with FGR.

These newborns have an increased risk of such neonatal complications as asphyxia during childbirth, emergency cesarean delivery, meconium aspiration, persistent pulmonary hypertension, hypothermia, hypoglycemia, polycythemia, jaundice, feeding difficulties, necrotizing enterocolitis, late sepsis, and neonatal mortality [9, 50, 59].

In most guidelines, a fetus with FGR is diagnosed in cases of expected weight below the 10th percentile before the corresponding gestational age in combination with ultrasound markers of impaired placental function [2–4, 12, 62]. It is important to realize that any size threshold that does not consider the pattern of fetal growth carries the risk of losing fetuses whose growth trajectory slows down, and who are therefore at risk of an adverse outcome, even if their absolute size exceeds the 10 percentiles [24, 63]. In addition, using the definition of SGA as an FGR, only one-third of infants who are stillborn at or near term would be considered stunted [40, 50, 51, 54].

Over the decades, national and international societies, as well as experts, have proposed numerous definitions of FGR [2, 36]. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [4], and the Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) [10] define FGR as a predicted fetal weight less than the 10th percentile. The Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) uses fetal abdominal circumference or predicted fetal weight < 10 th percentile for the diagnosis of fetal FGR [26].

Other authors have proposed a cut-off at the 3rd percentile level to identify pregnancies with an increased risk of adverse outcomes [3, 33]. Small fetal size, as a single marker, does not make it possible to adequately distinguish between fetuses or newborns that are constitutionally small but healthy, and fetuses or newborns that are small due to placental, maternal, or fetal abnormalities and underlying growth impairment [3, 4, 48].

With any cut-off value, on any control table, small fetuses or neonates who are constitutionally small will be misclassified as having an FGR [62, 64]. This can lead to unnecessary monitoring and intervention. On the other hand, fetuses or neonates above the 10th percentile may have risks associated with placental insufficiency and fail to reach their individual growth potential. This group will remain undiagnosed because the fetuses or newborns in it are within the limits of normal sizes [57, 64].

Because of this, FGR should be attributed to fetuses with pathologically small dimensions caused by an underlying functional problem, and therefore a definition that includes not only biometric cut-off but also Doppler indices of fetoplacental function is currently agreed upon by most fetal medicine societies [26, 63].

At present, additional biophysical parameters are needed to distinguish FGR from SGA [3, 65, 66]. For better risk stratification, in addition to redefining estimated fetal weight for very small (weight < 3 rd percentile) and small (> 3 rd to < 10 th percentile) babies and assessing maternal comorbidities, additional assessment variables

include placental, umbilical, and fetal blood flow, fetal heart blood flow velocity analysis, fetal biophysical profile assessment, longitudinal growth trajectories, and diagnostic and/or prognostic biochemical markers [14, 26, 67, 68].

Doppler measurements help to depict the pathophysiological sequence of events that occur in the placenta and the fetus in cases of FGR [26, 39, 69]. The rationale for using Doppler to assess fetal growth is that it can identify uteroplacental function by assessing the nature of blood flow in the uterine and umbilical arteries. Uteroplacental insufficiency is likely mediated by maladaptation of the spiral artery and changes in the villous vascular tree. From the side of the fetus, dopplerometry makes it possible to evaluate the middle cerebral artery (MCA) and the ductus venosus, as the adaptation of the fetal cardiovascular system progresses from hypoxia to acidemia [3].

It should be noted that the results of dopplerometry of the umbilical artery may be normal in the early stages of FGR. Thus, a normal Doppler study of the umbilical artery does not rule out placental dysfunction, and therefore consistent monitoring is recommended in all cases of suspected FGR [6, 63, 68]. The Doppler index of pulsation (PI) of the uterine artery (UtA) mainly takes place in the identification of inadequate trophoblastic invasion of spiral arteries, which is reflected in the form of blood circulation with high vascular resistance. A persistently elevated uterine artery pulsatility index (above the 95th percentile) is associated with placental insufficiency and placental vascular malperfusion [70, 71].

Thus, it is most useful as a diagnostic tool for early-onset FGR. However, UtA PI can provide useful information throughout pregnancy. Uterine artery Doppler in the first trimester is important in predicting pre-eclampsia and FGR [32, 72]. Although uterine artery Doppler is promising, especially for predicting early-onset FGR, current evidence does not support routine screening with uterine artery Doppler for FGR in low- or high-risk pregnancies [73, 74].

During the physiological course of pregnancy, the reference values of PI of the umbilical artery gradually decrease with the progression of pregnancy. An increase in the PI of the umbilical artery (above the 95th percentile) indicates an abnormally high resistance in the vessels and corresponds to a progressive decrease in the placental surface area available for gas and nutrient exchange, as well as an increase in the resistance of the compensatory mechanisms of the fetus after the load associated with the placental vascular insufficiency. In particular, in fetuses with an index below the 10th percentile or fetuses with slow growth, a high PI of the umbilical artery may indicate placental insufficiency [7, 26].

In early FGR, the PI of the umbilical artery usually increases due to the loss of the diastolic component: absence of end-diastolic blood flow (AEDF) and reversible end-diastolic blood flow (REDF). The average time between the appearance of AEDF and REDF and the sharp deterioration of the fetal condition is, on average, three and two weeks, respectively.

The PI of the umbilical artery becomes abnormal when more than half of the placenta ceases to function. At full-term pregnancy, the fetus does not have so much placental

reserve, therefore, in the late form of FGR, PI of the umbilical artery is not very discriminatory [14, 26, 31, 75].

Fetal distress in late pregnancy may be evident by decreased fetal movements, abnormal CTG, or death before worsening Doppler blood flow, in part because the indication for measuring blood flow patterns is often only small in fetal size [46, 52, 62].

A decrease in the middle cerebral artery pulsatility index is a consequence of vasodilation, the so-called «brain-sparing» effect. This is a hemodynamic response to fetal hypoxemia due to the direct effect of oxygen tension on vessels in the cerebral circuit [76]. In other vascular channels, the subsequent redistribution of cardiac output of the fetus occurs mainly in the direction of the coronary arteries and adrenal glands [3].

A reduced PI of the MCA is considered a late manifestation of FGR and is valuable for predicting adverse perinatal outcomes, especially in the late onset of FGR. The cerebroplacental ratio (CPR) (ratio of PI MCA and UmbA PI) is a measure of brain preservation and improves the sensitivity of Doppler monitoring, as it increases even when its two components are still within normal limits [3, 6, 10, 27, 76].

An early response to placental insufficiency is the redistribution of blood flow in the fetal circulation. Blood flow is selectively redirected to the most important organs, including the heart, brain and, in utero, the adrenal glands. Other organs can be selectively deprived of blood flow, such as the renal arteries, which explains the phenomenon of oligohydramnios.

Asymmetric measurements of size indicate that brain growth (biparietal diameter, head circumference) is less affected than measurements of other organs (abdominal circumference, femur length). The growth of the abdominal cavity is strongly influenced by the size of the liver, which is the main place for storing the energy of the fetus. In energy-deficient situations, the liver will consequently grow less rapidly, and the abdominal circumference will tend to be smaller compared to the size of the brain [47].

Biophysical tools, such as ductus arteriosus flow pattern, BPF assessment, and CTG assessment of STV, are not used as diagnostic criteria for FGR but are relevant for monitoring and management of pregnancies with the established diagnosis of FGR [3].

Although scientific evidence is still scarce, it is believed that the identification of fetal growth retardation can help identify a fetus at risk of morbidity and mortality by differentiating between a fetus with FGR (often due to placental insufficiency) and a small but healthy SGA fetus [68, 72, 75].

An example of the definition of fetal growth retardation is a decrease in abdominal circumference or estimated fetal weight of more than 20 or 50 percentiles between two measurements in the third trimester, as suggested by the Prediction of Pregnancy Outcome trial [77] and the IRIS trial [78].

Clear and well-defined diagnostic criteria for FGR due to placental insufficiency are important for two broad reasons, namely early detection of FGR in infants who are at significantly increased risk of neonatal complications, and early identification of infants with FGR

who would benefit from intervention to improve neonatal outcomes [51].

Thus, early-onset FGR is defined when: (i) predicted fetal weight and/or abdominal girth is less than the 3rd percentile or (ii) absent diastolic blood flow in the umbilical artery detected by Doppler. Early-onset FGR can also be diagnosed if two of the following three parameters are present: (1) estimated fetal weight and/or abdominal circumference < 10th percentile, (2) uterine artery PI > 95th percentile, and (3) PI umbilical cord > 95th percentile [3, 4].

Late-onset FGR is defined by only one parameter, namely: estimated fetal weight and/or abdominal circumference < 3rd percentile. A diagnosis of late-onset FGR can also be made if two of the following three parameters are present: (1) estimated fetal weight and/or abdominal girth < 10th percentile, (2) fetal growth retardation by two «quartiles» during fetal monitoring, and (3) CPR < 5th percentile [3, 11, 17, 33].

Although the Delphi procedure [26] reached a consensus on the definition, classification, and diagnosis of FGR, it is now recognized that accurate identification of FGR and thus risk determination requires a broader set of measures suggested by the criteria of this consensus [14, 26]. Implementation of this definition is limited by the lack of guidance on which growth chart should be used to define the 10th and 3rd percentiles for calculated fetal weight and fetal abdominal circumference [3, 6, 48, 57]. Furthermore, further studies are needed to correlate this definition with adverse perinatal outcomes [6, 13].

FGR has long been associated with oxidative stress caused by an increase in reactive oxygen species (ROS) and/or a lack of antioxidant availability and activity. Both in cases of FGR with and without abnormal Doppler findings, e.g., due to maternal malnutrition, maternal and neonatal plasma concentrations of antioxidants have been shown to be relatively low, whilst oxidant concentrations are relatively high [79].

Oxidative stress is generally high in the placenta due to its high mitochondrial activity, which leads to endogenous ROS production. A large amount of the proteins differentially expressed in placentas of late-onset FGR pregnancies are involved in the oxidative stress response [80]. The exact origin of oxidative stress in the placenta remains unknown. It is thought to be largely due to inadequate perfusion and metabolic disorders [81].

More recently, a cohort study comparing term and preterm FGR infants with their controls at birth showed increased serum levels of reactive oxidative metabolites in SGA infants. Moreover, the amount of oxidative stress was inversely correlated with the severity of growth restriction [82]. In addition, environmental factors may aggravate oxidative stress. It is well known that smoking is a major risk factor for the development of FGR. Recently, it has been shown that altered antioxidant defense mechanisms might contribute to this observation [83]. Similarly, air pollution has been shown to induce oxidative stress in the placenta and alter placental function [84].

Since oxidative stress has increasingly been recognized as a major pathomechanism in the development of FGR, the question of appropriate prevention approaches arises.

Intervention strategies aiming to reduce oxidative stress whenever it is reaching a pathological threshold have been studied [79]. A large meta-analysis has recently shown that antioxidant therapy might reduce the risk of FGR when administered after diagnosis of preeclampsia [85].

However, the studies included in this analysis were very heterogeneous using different antioxidant compounds. In addition, the studies partially contradict each other, with some showing a beneficial effect of one substance, whilst others show no effect of the same substance [86].

Antioxidants might be a therapeutic option to avoid oxidative stress in pregnancy, but this needs further study to allow for successful implementation in the clinical setting [79].

Based on the above data, it is important to understand that FGR is a biological continuum. The time of the onset of the development of FGR is an important variable. About 20–30% of cases of FGR have an early onset (onset < 32 weeks of pregnancy) [49, 57, 65, 67]. These fetuses have a much higher risk of mortality and morbidity [15, 20, 28, 44]. Late FGR (≥ 32 weeks) is still associated with a risk of adverse perinatal events and outcomes, including late preterm birth, sudden fetal distress, hypoxia, and stillbirth [18, 47, 49, 68, 75].

Further work is needed to better risk stratify pregnancies at risk for placental insufficiency and stillbirth. So far, no consensus has been reached yet as to the properties, timing, and dosage of antioxidant therapy.

CONCLUSIONS

Fetal growth retardation remains a common complication of pregnancy all over the world today, despite the significant amount of data that has been collected to study the features of pathogenesis, diagnosis, and clinical course. Although a consensus has been reached in the last decade in the diagnostic criteria for fetal growth retardation, differences remain in the recommended management of pregnancies.

Today, the main controversial issues that need to be agreed on are the diagnostic criteria for fetuses with suspected FGR in low-risk pregnant women, the use of Doppler parameters for monitoring fetuses with diagnosed FGR, and decision-making about delivery dates. The data of recent studies that were focused on the study of oxidative stress as the leading pathogenetic mechanism for the development of placental aetiology FGR identified new targets that can be used as targets for cytoprotective therapy. Further research strategies should be focused on the search for biological markers to predict complications in fetuses and newborns with FGR and transfer these approaches to clinical practice.

Regarding the prevention strategy, pregnant women with a high risk of placental insufficiency should be given prophylactic antioxidant therapy. In the near future, it is desirable to obtain practical markers for a reliable assessment of the prenatal state of the fetus and the risk of both short- and long-term perinatal complications.

Conflicts of interest. Authors have no conflict of interest to declare.

Information about the authors

Puchkov Volodymyr A. - MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: docpva1972@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4393-5079

Siusiuka Volodymyr G. - 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

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

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

ORCID: 0000-0001-6795-769X

Boguslavskaya Nataliya Yu. - MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: bohoslavskaya@i.ua*

ORCID: 0000-0001-5401-3999

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

ORCID: 0000-0002-2774-1162

Відомості про авторів

Пучков Володимир Анатолійович – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: docpva1972@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4393-5079

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

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

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

Богуславська Наталія Юріївна – канд. мед. наук, асистентка, кафедра акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: bohoslavskaya@i.ua*

ORCID: 0000-0001-5401-3999

Бабінчук Олена Василівна – канд. мед. наук, асистентка, кафедра акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: babinchukov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2774-1162

REFERENCES

- Antypkin YuG, Narushko RV, Dudina OO, Bondarenko NY. Modern features of the injury of children of the first year of life: regional aspects. *Modern Pediatr Ukr.* 2022;5(125):50-9. doi: 10.15574/SP2022.125.50.
- Giouleka S, Tsakiridis I, Mamopoulos A, Kalogiannidis I, Athanasiadis A, Dagklis T. Fetal Growth Restriction: A Comprehensive Review of Major Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2023;78(11):690-708. doi: 10.1097/OGX.0000000000001203.
- Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(2):298-312. doi: 10.1002/uog.22134.
- Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol.* 2021;137(2):e16-e28. doi: 10.1097/AOG.0000000000004251.
- Pels A, Beune IM, van Wassenaer-Leemhuis AG, Limpens J, Ganzevoort W. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(2):153-66. doi: 10.1111/aogs.13702.
- 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.
- Rodriguez-Sibaja MJ, Mendez-Piña MA, Lumbrales-Marquez MI, Acevedo-Gallegos S, Velazquez-Torres B, Ramirez-Calvo JA. Intended delivery mode and neonatal outcomes in pregnancies with fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36(2):2286433. doi: 10.1080/14767058.2023.2286433.
- Pritchard N, Lindquist A, Siqueira IDA, Walker SP, Permezel M. INTERGROWTH-21st compared with GROW customized centiles in the detection of adverse perinatal outcomes at term. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(6):961-6.
- Cortez Ferreira M, Mafra J, Dias A, Santos Silva I, Taborda A. Impact of early-onset fetal growth restriction on the neurodevelopmental outcome of very preterm infants at 24 months: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):533. doi: 10.1186/s12887-023-04361-y.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):2-17. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.010.
- Vieira MC, Relph S, Muruet-Gutierrez W, Elstad M, Coker B, Moitt N, et al. Evaluation of the Growth Assessment Protocol (GAP) for antenatal detection of small for gestational age: The DESIGN cluster randomised trial. *PLoS Med.* 2022;19(6):e1004004. doi: 10.1371/journal.pmed.1004004.
- Lee AC, Kozuki N, Cousens S, Stevens GA, Blencowe H, Silveir MF, et al. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with IN-TERGROWTH-21st standard: analysis of CHERG datasets. *BMJ.* 2017;358:j3677. doi: 10.1136/bmj.j3677.
- Leite DFB, Cecatti JG. Fetal Growth Restriction Prediction: How to Move beyond. *Sci World J.* 2019;2019:1519048. doi: 10.1155/2019/1519048.
- Beune IM, Bloomfield FH, Ganzevoort W, Embleton ND, Rozance PJ, Gordijn SJ. Consensus Based Definition of Growth Restriction in the Newborn. *J Pediatr.* 2018;196:71-6.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.059.
- Hertling E, Herling L, Lindqvist PG, Wiberg-Itzel E. Importance of antenatal identification of small for gestational age fetuses on perinatal and childhood outcomes: A register-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024;103(1):42-50. doi: 10.1111/aogs.14697.
- Jensen EA, Foglia EE, Dysart KC, Simmons RA, Aghai ZH, Cook A, et al. Adverse effects of small for gestational age differ by gestational week among very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(2):192-8. doi: 10.1136/archdischild-2017-314171.

17. Ohuma EO, Villar J, Feng Y, Xiao L, Salomon L, Barros FC, et al. Fetal growth velocity standards from the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(2):208.e1-208.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.054.
18. Pritchard N, Lindquist A, Siqueira IDA, Walker SP, Permezel M. INTERGROWTH-21st compared with GROW customized centiles in the detection of adverse perinatal outcomes at term. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(6):961-6. doi: 10.1080/14767058.2018.1511696.
19. Lees CC, Romero R, Stampalija T, Dall'Asta A, DeVore GA, Hecher K. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(3):366-78. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1357.
20. Jensen EA, Foglia EE, Dysart KC, Simmons RA, Aghai ZH, Cook A, et al. Adverse effects of small for gestational age differ by gestational week among very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(2):192-8. doi: 10.1136/archdischild-2017-314171.
21. Blencowe H, Krasevec J, de Onis M, Black RE, An X, Stevens GA. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Global Health.* 2019;7(7):849-60. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30565-5.
22. Hromova AM, Berezna VA. Obstetric and antenatal risk factors for intrauterine growth retardation. *Zaporizhzhya Med J.* 2020;22(3):395-401. doi: 10.14739/2310-1210.2020.3.204949.
23. Mascherpa M, Pegoire C, Meroni A, Minopoli M, Thilaganathan B, Frick A, et al. Prenatal prediction of adverse outcome using different charts and definitions of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024;63(5):605-12. doi: 10.1002/uog.27568.
24. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, 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.
25. Rodriguez-Sibaja MJ, Villa-Cueva A, Ochoa-Padilla M, Rodriguez-Montenegro MS, Lumberras-Marquez MI, Acevedo-Gallegos S, et al. Abdominal circumference growth velocity as a predictor of adverse perinatal outcomes in small-for-gestational-age fetuses. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36(2):2262077. doi: 10.1080/14767058.2023.2262077.
26. Khalil A, Gordijn SJ, Beune IM, Wynia K, Ganzevoort W, Figueras F, et al. Essential variables for reporting research studies on fetal growth restriction: a Delphi consensus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(5):609-14. doi: 10.1002/uog.19196.
27. Aviram A, Sherman C, Kingdom J, Zaltz A, Barrett J, Melamed N. Defining early vs late fetal growth restriction by placental pathology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(3):365-73. doi: 10.1111/aogs.13499.
28. Lin L, Guo YN, Xu X, Huang LP, Yang QP, Yan JY. Analysis of maternal and fetal outcomes and establishment of prediction model of vaginal delivery in pregnant women with pre-eclampsia complicated with fetal growth restriction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(20):9947-54. doi: 10.26355/eurrev.202310.34173.
29. Hromadnikova I, Kotlabova K, Krofta L. First trimester prediction models for small-for-gestational age and fetal growth restricted fetuses without the presence of preeclampsia. *Mol Cell Probes.* 2023;72:101941. doi: 10.1016/j.mcp.2023.101941.
30. Papastefanou I, Nobile Recalde A, Silva Souza Y, Syngelaki A, Nicolaides KH. Evaluation of angiogenic factors in prediction of growth-related neonatal morbidity at term and comparison with competing-risks model. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024;63(4):457-65. doi: 10.1002/uog.27533.
31. Wu M, He J, Chen Y, Wan F, Tang H, Yin C, et al. Biomarkers for Diagnosing and Treating Fetal Growth Restriction. *Curr Med Chem.* 2023. doi: 10.2174/0109298673258444231019104656.
32. Zhu S, Liu N, Gong H, Liu F, Yan G. Identification of biomarkers and sex differences in the placenta of fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023;49(9):2324-36. doi: 10.1111/jog.15735.
33. Pylypenko A, Medved V. To the question of the clinical predictive value of the sFlt-1 ratio is related to the placental dysfunction. *Reprod Health Women.* 2022;(7):21-9.
34. Pels A, Derks J, Elvan-Taspinar A, van Drongelen J, de Boer M, Duvekot H, et al. Dutch STRIDER Trial Group. Maternal Sildenafil vs Placebo in Pregnant Women With Severe Early-Onset Fetal Growth Restriction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e205323. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5323.
35. Bujorescu DL, Ratiu AC, Motoc AGM, Citu IC, Sas I, Gorun IF, et al. Placental pathology in early-onset fetal growth restriction: insights into fetal growth restriction mechanisms. *Rom J Morphol Embryol.* 2023;64(2):215-24. doi: 10.47162/RJME.64.2.12.
36. Lees C, Stampalija T, Hecher K. Diagnosis and management of fetal growth restriction: the ISUOG guideline and comparison with the SMFM guideline. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(6):884-7. doi: 10.1002/uog.23664.
37. Bruin C, Damhuis S, Gordijn S, Ganzevoort W. Evaluation and Management of Suspected Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(2):371-85. doi: 10.1016/j.ogc.2021.02.007.
38. Schlembach D. Fetal Growth Restriction - Diagnostic Work-up, Management and Delivery. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020;80(10):1016-25. doi: 10.1055/a-1232-1418.
39. Dall'asta A, Cagninelli G, Galli L, Frusca T, Ghi T. Monitoring fetal well-being in labor in late fetal growth restriction. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021;73(4):453-61. doi: 10.23736/S2724-606X.21.04819-X.
40. Oronzii L, D'Antonio F, Tinari S, D'Amico A, Di Sebastiano F, Di Mascio D, et al. Induction of labor in late FGR. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021;73(4):490-3. doi: 10.23736/S2724-606X.21.04820-X.
41. Choi ES, Lee H, Lee SJ, Jung YM, Kim HY, Lee SM, et al. Ultrasonographic assessment of abnormal fetal growth related to uteroplacental-fetal biometrics and Doppler (U-AID) indices: Protocol for multicenter retrospective cohort study trial. *PLoS One.* 2024;19(2):e0298060. doi: 10.1371/journal.pone.0298060.
42. Lakhno I, Martinenko O, Raimondi J, Shulgina V. The significance of various indicators of heart rate variability in the diagnosis of impaired fetal growth. *Women's Reprod Health.* 2023;(6):63-7. doi: 10.30841/2708-8731.6.2023.289998.
43. Meler E, Mazarico E, Eixarch E, Gonzalez A, Peguero A, Martinez J, Figueras F. Ten-year experience of protocol-based management of small-for-gestational-age fetuses: perinatal outcome in late-pregnancy cases diagnosed after 32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(1):62-9. doi: 10.1002/uog.23537.
44. Deinichenko OV, Siusiuka VG, Krut' YY, Pavlyuchenko MI, Puchkov VA. Clinical and pathogenetic mechanisms of formation of fetal growth retardation. *Women's Reprod Health.* 2023;(3):24-8. doi: 10.30841/2708-8731.3.2023.283320.
45. Alda MG, Holberton J, MacDonald TM, Charlton JK. Small for gestational age at preterm birth identifies adverse neonatal outcomes more reliably than antenatal suspicion of fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36(2):2279017. doi: 10.1080/14767058.2023.2279017.
46. Kamphof HD, van Roekel M, Henrichs J, de Vreede H, Verhoeven CJ, Franx A, et al. Predictive value of fetal growth trajectory from 20 weeks of gestation onwards for severe adverse perinatal outcome in low-risk population: secondary analysis of IRIS study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;62(6):796-804. doi: 10.1002/uog.26250.
47. Bruin C, Damhuis S, Gordijn S, Ganzevoort W. Evaluation and Management of Suspected Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(2):371-85. doi: 10.1016/j.ogc.2021.02.007.
48. Kamphof HD, Posthuma S, Gordijn SJ, Ganzevoort W. Fetal Growth Restriction: Mechanisms, Epidemiology, and Management. *Matern Fetal Med.* 2022;4(3):186-96.
49. 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.
50. Wu BA, Chand KK, Bell A, Miller SL, Colditz PB, Malhotra A, Wixey JA. Effects of fetal growth restriction on the perinatal neurovascular unit and possible treatment targets. *Pediatr Res.* 2024;95(1):59-69. doi: 10.1038/s41390-023-02805-w.
51. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:55. doi: 10.3389/fendo.2019.00055.
52. Pacora P, Romero R, Jung E, Gudicha DW, Hernandez-Andrade E, Musilova I, et al. Reduced fetal growth velocity precedes antepartum fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(6):942-52. doi: 10.1002/uog.23111.
53. Powel JE, Zantow EW, Bialko MF, Farley LG, Lawlor ML, Mullan SJ, et al. Predictive index for adverse perinatal outcome in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(3):367-76. doi: 10.1002/uog.26044.
54. Lausman A, Kingdom J. How and when to recommend delivery of a growth-restricted fetus: A review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;77:119-28. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.09.006.
55. Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Association between adverse pregnancy outcome and placental biomarkers in the first trimester: A prospective cohort study. *BJOG.* 2024;131(6):823-31. doi: 10.1111/1471-0528.17691.
56. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):97-109. doi: 10.1097/AOG.0000000000003070.
57. Abuhamad A, Martins JG, Biggio JR. Diagnosis and management of fetal growth restriction: the SMFM guideline and comparison with the ISUOG guideline. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(6):880-3. doi: 10.1002/uog.23663.
58. Heazell AE, Hayes DJ, Whitworth M, Takwoingi Y, Bayliss SE, Davenport C. Biochemical tests of placental function versus ultrasound assessment of fetal size for stillbirth and small-for-gestational-age infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5(5):CD012245. doi: 10.1002/14651858.CD012245.pub2.

59. Sacchi C, Marino C, Nosarti C, Vieno A, Visentin S, Simonelli A. Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020;174(8):772-81. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1097.
60. Piro E, Serra G, Schierz IAM, Giuffrè M, Corsello G. Fetal growth restriction: a growth pattern with fetal, neonatal and long-term consequences. *EuroMedi-terr Biomed J.* 2019;14(09):38-44.
61. Korpysz A, Szałeki M. What's new in IUGR from the endocrinological point of view? Co nowego w IUGR w aspekcie endokrynologicznym?. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2019;25(4):188-93. doi: 10.5114/pedm.2019.9.1547.
62. Nohuz E, Rivière O, Coste K, Venditelli F. Prenatal identification of small-for-gestational age and risk of neonatal morbidity and stillbirth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):621-8. doi: 10.1002/uog.20282.
63. Kennedy LM, Tong S, Robinson AJ, Hiscock RJ, Hui L, Dane KM, et al. Reduced growth velocity from the mid-trimester is associated with placental insufficiency in fetuses born at a normal birthweight. *BMC Med.* 2020;18(1):395. doi: 10.1186/s12916-020-01869-3.
64. Ganzevoort W, Thilaganathan B, Baschat A. Point. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(1):74-82. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.007.
65. Lees CC, Romero R, Stampalija T, Dall'Asta A, DeVore GA, Prefumo F. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(3):366-78. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1357.
66. Sun L. The Update of Fetal Growth Restriction Associated with Biomarkers. *Matern Fetal Med.* 2022;4(3):210-7. doi: 10.1097/FM9.000000000000156.
67. Ganzevoort W, Thornton JG, Marlow N, Thilaganathan B, Arabin B, Prefumo F, et al. TRUFFLE Study Group. Comparative analysis of 2-year outcomes in GRIT and TRUFFLE trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(1):68-74. doi: 10.1002/uog.20354.
68. Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Peguero A, Sotiriadis A, Figueras F. Diagnostic performance of third-trimester ultrasound for the prediction of late-onset fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(5):449-59.e19. doi: 10.1016/j.ajog.2018.09.043.
69. 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.
70. Sato Y. Endovascular trophoblast and spiral artery remodeling. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;503:110699. doi: 10.1016/j.mce.2019.110699.
71. 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.
72. Ravikumar G, Mascarenhas D, Suman Rao PN, Crasta J. Fetal vascular malperfusion (FVM): diagnostic implications and clinical associations. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(23):4526-33. doi: 10.1080/14767058.2020.1854215.
73. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(5):275-89. doi: 10.1038/s41581-019-0119-6.
74. Deinichenko O, Siusiuka V, Krut Y, Pavlyuchenko M, Kyryliuk O, Boguslavskaya N. Prediction of the development of fetal growth retardation in pregnant women with chronic arterial hypertension. *Reprod Health Women.* 2022;(7):14-20.
75. Araujo Júnior E, Zamarian AC, Caetano AC, Peixoto AB, Nardoza LM. Physiopathology of late-onset fetal growth restriction. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021;73(4):392-408. doi: 10.23736/S2724-606X.21.04771-7.
76. Fleiss B, Wong F, Brownfoot F, Shearer IK, Baud O, Walker DW, Tolcos M. Knowledge Gaps and Emerging Research Areas in Intrauterine Growth Restriction-Associated Brain Injury. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:188. doi: 10.3389/fendo.2019.00188.
77. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet.* 2015;386(10008):2089-97. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00131-2.
78. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613-22. doi: 10.1056/NEJMoa1704559.
79. Nüsken E, Appel S, Saschin L, Kuiper-Makris C, Oberholz L, Schömig C, et al. Intrauterine Growth Restriction: Need to Improve Diagnostic Accuracy and Evidence for a Key Role of Oxidative Stress in Neonatal and Long-Term Sequelae. *Cells.* 2024;13(6):501. doi: 10.3390/cells13060501.
80. Geça T, Stupak A, Nawrot R, Goździcka-Józefiak A, Kwaśniewska A, Kwaśniewski W. Placental proteome in late onset of fetal growth restriction. *Mol Med Rep.* 2022;26(6):356. doi: 10.3892/mmr.2022.12872.
81. Hebert JF, Myatt L. Placental mitochondrial dysfunction with metabolic diseases: Therapeutic approaches. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021;1867(1):165967. doi: 10.1016/j.bbdis.2020.165967.
82. Ashina M, Kido T, Kyono Y, Yoshida A, Suga S, Nakasone R, et al. Correlation between Severity of Fetal Growth Restriction and Oxidative Stress in Severe Small-for-Gestational-Age Infants. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(20):10726. doi: 10.3390/ijerph182010726.
83. Hoch D, Majali-Martinez A, Bankoglu EE, Stopper H, Glasner A, Desoye G, et al. Maternal Smoking in the First Trimester and its Consequence on the Early Placenta. *Lab Invest.* 2023;103(5):100059. doi: 10.1016/j.labinv.2022.100059.
84. Juan-Reyes SS, Gómez-Oliván LM, Juan-Reyes NS, Islas-Flores H, Dublán-García O, Orozco-Hernández JM, et al. Women with preeclampsia exposed to air pollution during pregnancy: Relationship between oxidative stress and neonatal disease – Pilot study. *Sci Total Environ.* 2023;871:161858. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.161858.
85. Alves PRMM, Fragoso MBT, Tenório MCS, Bueno NB, Goulart MOF, Oliveira ACM. The role played by oral antioxidant therapies in preventing and treating preeclampsia: An updated meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2023;33(7):1277-92. doi: 10.1016/j.numecd.2023.02.003.
86. Mesdaghinia E, Naderi F, Bahmani F, Chamani M, Ghaderi A, Asemi Z. The effects of zinc supplementation on clinical response and metabolic profiles in pregnant women at risk for intrauterine growth restriction: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(9):1382-8. doi: 10.1080/14767058.2019.1637847.

Стаття надійшла до редакції 05.06.2024. – Дата першого рішення 12.06.2024. – Стаття подана до друку 17.07.2024

Біомаркери дисфункції плаценти. Клінічний досвід

В. Г. Марічереда, О. М. Надворна, Н. М. Рожковська

Одеський національний медичний університет

Мета дослідження: визначення діагностичної цінності біомаркерів дисфункції плаценти на різних термінах гестації.
Матеріали та методи. Дослідження виконане у 2015–2022 рр. на базі комунального некомерційного підприємства «Пологовий будинок №5» Одеської міської ради.

Проаналізовані перебіг та клінічні наслідки вагітностей у 118 жінок (основна група), у яких під час вагітності на різних термінах гестації виникла та встановлена дисфункція плаценти (ДП). До контрольної групи увійшли 78 здорових жінок, вагітності яких перебігали на тлі відсутності ДП.

У жінок обох груп оцінювали частоту виявлення чинників ризику ДП за допомогою аналізу вмісту у сироватці крові біомаркерів плацентарного фактора росту (placenta growth factor – PIGF), розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (Soluble fms-like tyrosine kinase-1 – sFlt-1), асоційованого з вагітністю протеїну А-плазми (Pregnancy-Associated Plasma Protein A – PAPP-A) та β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну (ХГТ).

Затримку розвитку плода визначали за відхиленнями фетометричних показників (обвід живота, голови, біпарієтальний розмір, довжина стегна, передбачувана маса плода) нижче 10-го перцентилля.

Статистичне оброблення одержаних результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення Statistica 14.0 (ТІВСО, США).

Результати. Серед обстежених жінок обох груп переважали випадки, коли вагітність настала у віці 30 років або більше та була першою вагітністю, яка не закінчилася абортom. Середній вік жінок основної групи становив $33,4 \pm 2,3$ року, контрольної групи – $29,3 \pm 1,4$ року.

В основній групі було більше жінок з множинними абортom в анамнезі (відношення шансів (ВШ)=5,6, 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,9–18,8). Порушення менструального циклу в анамнезі виявлені у 39 (33,1%) жінок основної групи і у 18 (23%) жінок контрольної групи (ВШ=1,6, 95% ДІ: 0,9–3,2). Супутні гінекологічні захворювання були представлені міомою матки – у 16 (13,6%) вагітних основної та у 8 (10,2%) жінок контрольної групи (ВШ=1,4, 95% ДІ: 0,6–3,4), доброякісними пухлинами яєчників – у 13 (11,0%; ВШ=20,1, 95% ДІ: 1,2–343,1), мастопатією – у 19 (16,1%; ВШ=30,8, 95% ДІ: 1,8–517,6) жінок основної групи.

У значної кількості жінок основної групи констатований гіпертрофічний аліментарний статус – індекс маси тіла (ІМТ) на час настання вагітності у середньому становив $26,7 \pm 0,9$ кг/м², жінки контрольної групи були представлені нормотрофічним типом (ІМТ – $22,2 \pm 0,3$ кг/м²), у 4 жінок показник перевищував 30 кг/м².

У переважній більшості вагітних (68 – 57,6%) основної групи ознаки мальперфузії плаценти реєстрували у терміні до 34 тиж. У 12 (10,2%) випадках встановлено первинну ДП.

Вміст PIGF у жінок основної групи на 20-у тижні вагітності знижувався до 83 ± 4 пг/мл, що значно менше референсних значень (≥ 100 пг/мл). Натомість у контрольній групі вміст PIGF становив 147 ± 8 пг/мл ($p < 0,05$). Вміст sFlt-1 в основній групі відповідав рівню 3395 ± 62 пг/мл. Отже, співвідношення sFlt-1/PIGF дорівнювало $40,8 \pm 0,4$, що є прогностично несприятливим.

Показник PAPP-A за даними моніторингу на 20-у тижні вагітності становив $0,77 \pm 0,08$ МОД/л. У вагітних з більш низькими значеннями у подальшому ДП виникла у більш ранні терміни. Щодо показників β -субодиниці ХГТ, то рівні цього гормону у більшості випадків відповідали нормативним значенням, становлячи у середньому $4,7 \pm 0,1$ МО/л за вагітності плодом чоловічої статі та 8133 ± 21 МО/л – за вагітності плодом жіночої статі.

У 22 (18,6%) вагітних основної групи були виявлені ознаки прееклампсії. Значення співвідношення sFlt-1/PIGF у цих вагітних перевищувало 50,0.

Висновки. У переважній більшості вагітних основної групи (68 – 57,6%) ознаки мальперфузії плаценти реєстрували у терміні до 34 тиж. У 22 (18,6%) вагітних з дисфункцією плаценти (ДП) були виявлені ознаки прееклампсії, розвиток якої збільшується при співвідношенні sFlt-1/PIGF більше 50, починаючи з II триместра вагітності, що є раннім біомаркером ДП.

Ключові слова: дисфункція плаценти, біомаркери, діагностика, прогнозування.

Biomarkers of placental dysfunction. Clinical experience

V. G. Marichereda, O. M. Nadvorna, N. M. Rozhkovska

The objective: to determine the diagnostic value of biomarkers of placental dysfunction at different stages of gestation.

Materials and methods. The research was carried out in 2015–2022 on the basis of the municipal non-commercial enterprise “Maternity House No.5” of the Odesa City Council.

We analyzed the course and clinical outcomes of pregnancies in 118 women (the main group) who developed and established placental dysfunction (PD) during pregnancy at different stages of gestation. The control group included 78 healthy women whose pregnancies occurred without PD.

In women of both groups the frequency of detection of risk factors for PD was assessed by analyzing the content of placental growth factor (PIGF), soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) biomarkers in blood serum, Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) and β -subunit of chorionic gonadotropin (hCG).

Fetal growth retardation was determined by deviations of fetal metric indicators (abdominal circumference, head circumference, biparietal size, thigh length, estimated fetal weight) below the 10th percentile.

Statistical processing of the obtained results was carried out using Statistica 14.0 software (TIBCO, USA).

Results. Among the examined women of both groups, cases where the pregnancy occurred at the age of 30 years or more and was the first pregnancy that did not end in abortion prevailed. The average age of women in the main group was 33.4 ± 2.3 years, the control group – 29.3 ± 1.4 years.

The main group had more women with a history of multiple abortions (odds ratio (OR)=5.6, 95% confidence interval (CI): 1.9–18.8). Disorders of the menstrual cycle in history were found in 39 (33.1%) women of the main group and in 18 (23%) women of the control group (OR=1.6, 95% CI: 0.9–3.2). Concomitant gynecological diseases were represented by uterine fibroids – in 16 (13.6%) pregnant women of the main group and in 8 (10.2%) women of the control group (OR=1.4, 95% CI: 0.6–3.4), benign ovarian tumors – in 13 (11.0%); OR=20.1, 95% CI: 1.2–343.1), mastopathy – in 19 (16.1%; OR=30.8, 95% CI: 1.8–517.6) women of the main group.

A significant number of women in the main group had a hypertrophic nutritional status – the body mass index (BMI) at the time of pregnancy was on average 26.7 ± 0.9 kg/m², women in the control group were represented by the normotrophic type (BMI – 22.2 ± 0.3 kg/m²), in 4 women the indicator was more 30 kg/m².

In the vast majority of pregnant women (68 persons – 57.6%) of the main group the signs of placental malperfusion were registered up to 34 weeks. In 12 (10.2%) cases a primary PD was established.

The content of PIGF in women of the main group at the 20th week of pregnancy decreased to 83 ± 4 pg/ml, which is significantly less than the reference values (≥ 100 pg/ml). On the other hand, in the control group the PIGF concentration was 147 ± 8 pg/ml ($p < 0.05$). The sFlt-1 amount in the main group corresponded to the level of 3395 ± 62 pg/ml. Therefore, the ratio of sFlt-1/PIGF was equal to 40.8 ± 0.4 , which is prognostically unfavorable.

The PAPP-A indicator, according to monitoring data at the 20th week of pregnancy, was 0.77 ± 0.08 mU/l. In pregnant women with lower values in the future PD occurred earlier. As for the indicators of the β -subunit of hCG, the levels of this hormone in most cases corresponded to the normative values, amounting to an average of 4.7 ± 0.1 IU/l in a pregnancy with a male fetus and 8133 ± 21 IU/l in a pregnancy with a female fetus.

Signs of preeclampsia were determined in 22 (18.6%) pregnant women of the main group. The value of the sFlt-1/PIGF ratio in these pregnant women exceeded 50.0.

Conclusions. In the vast majority of pregnant women of the main group (68 – 57.6%) the signs of placental malperfusion were found up to 34 weeks. In 22 (18.6%) pregnant women with placental dysfunction (PD) the signs of preeclampsia were detected, the development of which increases when the sFlt-1/PIGF ratio exceeds 50, starting from the II trimester of pregnancy, which is an early biomarker of PD.

Keywords: placental dysfunction, biomarkers, diagnosis, prognosis.

Однією з основних причин репродуктивних втрат є дисфункція плаценти. З нею тісно пов'язані випадки прееклампсії та затримки росту плода, тромбоемболічних ускладнень [1, 2]. Оцінювання стану функціональної спроможності плаценти на різних термінах гестації проводять з використанням біомаркерів, які можна розділити на групи [3]:

- фізикальні (висота стояння дна матки, артеріальний тиск),
- клініко-лабораторні (мікроальбумінурія, протеїнурія, протеїн-А плазми, асоційований з вагітністю, – PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein A), N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону NT pro-BNP (N-terminal pro-b-type Natriuretic Peptide), плацентарний фактор росту – PIGF (Placental Growth Factor),
- клініко-інструментальні (біофізичний профіль плода, оцінка фетоплацентарного кровотоку).

Деякі автори визначають окремі фенотипи, схильні до виникнення дисфункції плаценти (ДП) [4].

Наявність коморбідного фону може значно обтяжити перебіг вагітності [1, 5, 6]. ДП є більш частим явищем у вагітних, що страждають на ожиріння, цукровий діабет, інші ендокринні захворювання, хронічні захворювання нирок, кардіоваскулярну та ревматологічну патологію. Наявність психосоматичних станів та хронічний стрес також збільшують ймовірність виникнення ДП [5, 7, 8]. Окремою проблемою є посттравматичний стресо-

вий розлад, який у довоєнний час переважно діагностували у жертв домашнього насильства, а після 2022 р. він став реалією для всіх жінок України [7].

За прогресуючої ДП хронічна гіпоксія може збільшуватися до рівня, коли плід більше не зможе адаптуватися, або можуть виникати гострі гіпоксичні явища [1, 2, 9, 10]. Виявлення та ефективний моніторинг прогресування ДП має вирішальне значення для ведення ускладненої вагітності, щоб збалансувати ризик збільшення дефіциту кисню плода внутрішньоутробно та наслідків ятрогенних передчасних пологів.

Поточні методи спостереження включають часте ультразвукове доплерівське дослідження плода та моніторинг його серцевого ритму [11]. Однак майже половину випадків затримки розвитку плода (ЗРП) не виявляють вчасно, і звичайне спостереження не запобігає підвищенню частки мертвонароджень [1, 11, 12, 27].

Порушена перфузія судин плацентарного ложа є найпоширенішою плацентарною причиною, пов'язаною із синдромом ЗРП [11, 13, 14]. Вона може виникати внаслідок різноманітних аномалій плаценти, які можуть бути взаємопов'язані, – від гіпоплазії плаценти до інфарктів та уражень.

Так, порушення інвазії екстраворсинчастого цитотрофобласта призводить до змін у структурі плаценти та неадекватного ремоделювання спіральних артерій [11]. Унаслідок цього погіршується перфузія, що призводить до зміни судинного опору, появи внутрішньо-

плацентарних судинних уражень та зменшує площу поверхні для обміну між вагітною та плодом.

Крім того, порушення плацентаци пов'язане з деякими вторинними факторами, які також змінюють плацентарну перфузію, такими, як артеріальна гіпертензія вагітної та прееклампсія [15]. У той час як невеликі дисфункціональні плаценти є основою ЗРП із раннім початком, порушення структури та функції плаценти є основою для ЗРП з пізнім початком [16,17]. Різниця у часі виникнення ДП є питанням ступеня ЗРП, а не різних причинно-наслідкових механізмів як таких [17]. Пізній початок ЗРП може бути пов'язаний із підвищенням частоти фіброзу та зниженням васкуляризації плаценти [16,18].

Мета дослідження: визначення діагностичної цінності біомаркерів ДП на різних термінах гестації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконане у 2015–2022 рр. на базі комунального медичного підприємства «Пологовий будинок №5» Одеської міської ради.

Проаналізовані перебіг та клінічні наслідки вагітностей у 118 жінок, у яких під час гестації на різних термінах виникла та встановлена ДП (основна група). До контрольної групи увійшли 78 здорових жінок, вагітності яких перебігали на тлі відсутності ДП.

У жінок обох груп оцінювали частоту виявлення чинників ризику ДП: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, аутоімунне захворювання або попередня вагітність, ускладнена гіпертензією, прееклампсією, HELLP-синдромом, еклампсією та/або пов'язаними з цими порушеннями з боку плода, включаючи ЗРП, мертвородження, відшарування плаценти.

Також детально аналізували акушерсько-гінекологічний анамнез, регулярність відвідування лікаря у жіночій консультації під час вагітності, повноту обстеження під час візитів, наявність ускладнень вагітності будь-якої етіології.

Протокол дослідження було схвалено локальною етичною комісією, усі пацієнтки підписували інформовану згоду на участь у дослідженні [19].

У жінок основної групи ДП з раннім початком визначали як опосередковані плацентою ускладнення, діагностовані до 34-го тижня гестації, у тому числі ЗРП, прееклампсія/еклампсія з раннім початком, прееклампсія у поєднанні з синдромом HELLP (гемоліз, підвищений рівень ферментів печінки та низький рівень тромбоцитів) та відшарування плаценти. Пізню ДП визначали як прееклампсію (ПЕ) або спричинену вагітністю гіпертензію, діагностовану після 34 тиж вагітності [1, 20].

ПЕ визначали згідно з рекомендаціями ISSHP (The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) [21]. У нормотензивних жінок на початковому етапі ПЕ визначали як розвиток гіпертензії з протеїнурією. За підозри на артеріальну гіпертензію артеріальний тиск (АТ) реєстрували протягом 30 хв з інтервалом 3 хв за допомогою напівавтоматичного тонометра у положенні напівсидячи.

Середні значення з 9 наступних записів було використано для аналізу (якщо жінка знаходилась у стаціонарі). Для підтвердження наявності гіпертензії АТ ви-

мірювали у стані спокою (без емоційного навантаження) кожні дві години мінімум 3 рази (жінка самостійно вимірювала АТ, знаходячись вдома).

Наявність артеріальної гіпертензії констатували, якщо середній систолічний АТ дорівнював або перевищував 140 мм рт.ст. та/або діастолічний АТ дорівнював або був вищий за 90 мм рт.ст. Діагноз протеїнурії встановлювали за наявністю позитивного аналізу сечі та за співвідношенням альбумін/креатинін, що перевищувало 30 мг/ммоль, без ознак інфекції сечових шляхів.

Хронічну гіпертензію підтверджували за наявністю задокументованого факту артеріальної гіпертензії та/або тривалого застосування антигіпертензивної медикаментозної терапії. У хворих на хронічну артеріальну гіпертензію ПЕ визначали як новий епізод протеїнурії під час поточної вагітності [21].

Ризик ДП визначали за допомогою аналізу вмісту у сироватці крові біомаркерів PlGF, sFlt-1, PAPP-A та β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну (ХГТ) на 20–22-у тижні гестації [3]. Для аналітичних потреб використовували електрохемілюмінесцентний (СІІА) метод з реактивами Creative Biolabs (США) на аналізаторі MAGICL 6000i (Китай, 2020) [22].

ЗРП визначали за відхиленнями фетометричних показників (обвід живота, голови, біпаріетальний розмір, довжина стегна, передбачувана маса плода) нижче 10-го перцентилі [3,23]. Під час ультрасонографічного дослідження також оцінювали ехоструктуру та перфузію плаценти [24]. Терміни проведення ультрасонографічного скринінгу – 10–14, 20–22 та 30–32 тиж гестації.

Після пологів тканини посліду підлягали морфологічному дослідженню [25].

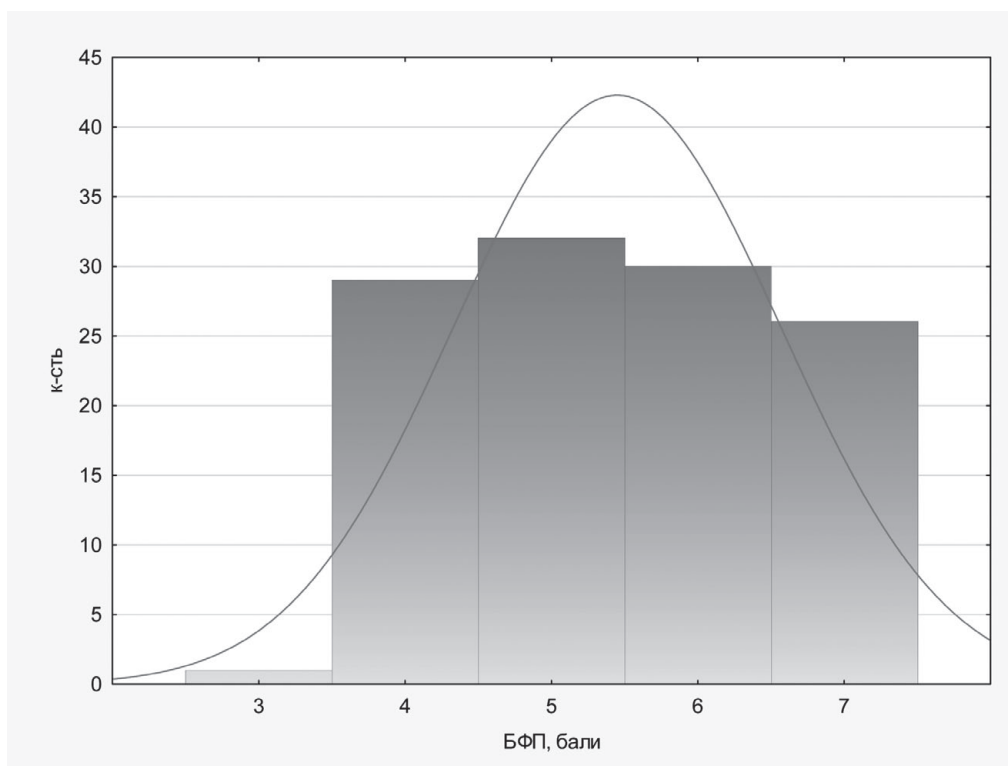
Статистичне оброблення одержаних результатів виконано методами дисперсійного та кореляційного аналізу за допомогою програмного забезпечення Statistica 14.0 (TIBCO, США) [26]. Під час оцінювання шансів настання події наведено значення відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В обстежених жінок обох груп переважали випадки, коли вагітність настала у віці 30 років або більше та була першою вагітністю, яка не закінчилася абортom. Середній вік жінок основної групи становив $33,4 \pm 2,3$ року, контрольної групи – $29,3 \pm 1,4$ року. Один штучний аборт в анамнезі був у 21 (17,8%), два – у 17 (14,4%), три або більше – у 8 (6,8%) жінок основної групи; у 6 (7,7%) випадках один аборт виявляли у жінок контрольної групи та у 4 жінок – 2 аборти в анамнезі (2,6%). Отже, множинні аборти в анамнезі значно збільшують ризик виникнення ДП (ВШ=5,6; 95% ДІ: 1,9–18,8).

Раннє менархе було у 22 (18,6%) вагітних і у 12 (15,3%) жінок контрольної групи, пізнє – у 14 (11,9%) жінок основної групи. Порушення менструального циклу в анамнезі були виявлені у 39 (33,1%) жінок основної групи і у 18 (23%) жінок контрольної групи (ВШ=1,6% 95% ДІ: 0,9–3,2).

У значній кількості вагітних спостерігався виражений коморбідний фон. Супутні гінекологічні захворювання



Значення БФП у жінок з ДП (основна група) у терміні гестації більше 30 тиж

були представлені міомою матки – у 16 (13,6%) вагітних основної групи та у 8 (10,2%) жінок контрольної групи (ВШ=1,4; 95% ДІ: 0,6–3,4), доброякісними пухлинами яєчників – у 13 (11,0%; ВШ=20,1; 95% ДІ: 1,2–343,1), мастопатією – у 19 (16,1%; ВШ=30,8; 95% ДІ% 1,8–517,6) жінок основної групи.

Серед екстрагенітальних захворювань переважали випадки:

- гіпертонічної хвороби (у 36 (30,5%) жінок основної групи, у жінок контрольної групи не спостерігались),
- остеохондрозу хребта (37,3% – в основній групі, у контрольній групі – в 11,5%),
- метаболічного синдрому (у 19 (16,1%) жінок основної групи),
- цукрового діабету 1-го типу (у 6 (5,1%) жінок в основній групі),
- ожиріння спостерігалось у 8 (6,8%) жінок основної групи та у 3 (3,8%) жінок контрольної групи,
- варикозної хвороби нижніх кінцівок (у 12 (10,2%) жінок основної групи та у 6 (7,7%) жінок контрольної групи),
- хронічного пієлонефриту (у 13 (11,0%) жінок основної групи),
- хронічного гастродуоденіту (у 17 (14,4%) жінок в основній групі),
- хронічного панкреатиту (у 5 (4,2%) жінок в основній групі),
- жовчкама'яної – у 9 (7,6%) жінок та сечокам'яної хвороби – у 7 (5,9%) жінок основної групи.

У декількох жінок основної групи реєстрували випадки ХОЗЛ, ревматоїдного артрити, псоріазу та епізодичної мігрени без аури.

У значній кількості жінок основної групи констатований гіпертрофічний аліментарний статус – ІМТ (індекс маси тіла) на час настання вагітності у середньому становив $26,7 \pm 0,9$ кг/м², жінки контрольної групи були представлені нормотрофічним типом (ІМТ у середньому – $22,2 \pm 0,3$ кг/м²). У 4 жінок основної групи показник ІМТ перевищував 30 кг/м².

Під час дослідження особливостей виникнення ДП встановлено, що у переважної більшості вагітних (68, або 57,6%) основної групи ознаки мальперфузії плаценти реєстрували у термін до 34 тиж. Було зареєстровано 12 (10,2%) випадків первинної ДП (у термін до 16 тиж гестації); пацієток з ранньою ДП було 12%, з пізньою – 88%.

Під час аналізу вмісту біомаркерів ДП виявлено, що вміст PlGF у жінок основної групи на 20-у тижні вагітності знижувався до 83 ± 4 пг/мл, що значно менше референсних значень (≥ 100 пг/мл). Натомість у контрольній групі вміст PlGF становив 147 ± 8 пг/мл ($p < 0,05$).

Вміст sFlt-1 в основній групі відповідав рівню 3395 ± 62 пг/мл. Отже, співвідношення sFlt-1/PlGF дорівнювало $40,8 \pm 0,4$, що є прогностично несприятливим. У контрольній групі це співвідношення становило $25,5 \pm 0,3$.

Показник PAPP-A за даними моніторингу на 20-у тижні вагітності становив $0,77 \pm 0,08$ МОД/л. У 68 вагітних з більш низькими значеннями (менше 0,55 МОД/л) у подальшому ДП виникла у термін до 34 тиж гестації. Щодо рівня β -субодиниці ХГТ, то рівні цього гормону у більшості випадків відповідали нормативним значенням, становлячи у середньому $4,7 \pm 0,1$ МО/л за вагітності плодом чоловічої статі та 8133 ± 21 МО/л – за вагітності плодом жіночої статі в основній групі та $4,6 \pm 0,2$ МО/л і 8152 ± 44 МО/л відповідно у контрольній групі.

Середні значення біофізичного профілю плода (БФП) відповідали діапазону $5,4 \pm 0,1$ бала (рисунок).

У жінок контрольної групи БФП становив 8–9 балів.

У 22 (18,6%) вагітних основної групи були визначені ознаки ПЕ. При цьому у вагітних були наявні ознаки протеїнурії та артеріальної гіпертензії (середні значення систолічного АТ – 154 ± 3 мм рт.ст., діастолічного – 97 ± 2 мм рт.ст.).

Значення співвідношення sFlt-1/PlGF у цих вагітних перевищувало 50,0 (цей показник визначали після 20 тиж гестації один раз).

Під час ультразвукового дослідження плаценти у вагітних з проявами ДП визначали ознаки дистрофічних змін, у тому числі передчасне дозрівання плаценти або патологічну незрілість плаценти, набряк плаценти, невідповідність товщини плаценти терміну гестації у формі гіпо- або гіперплазії, наявність гіперплазії базальної мембрани або гіпоехогенної зони під хоріальною пластинкою, починаючи з 20-го тижня гестації.

В усіх випадках клінічний діагноз ДП був підтверджений під час морфологічного дослідження посліду. Хронічна ДП характеризувалася патологічною незрілістю плаценти, що виражалось дисоційованим розвитком ворсинчастого хоріона, інволютивно-дистрофічними процесами, дисциркуляторними розладами з редукцією судинного русла і наявністю вогнищ хаотично склерозованих ворсин.

Мальперфузія судин вагітної є найпоширенішою плацентарною причиною, пов'язаною із ЗРП плода. Вона може виникати внаслідок різноманітних аномалій плаценти, що можуть бути взаємопов'язаними, починаючи від гіпоплазії плаценти і до інфарктів та уражень [15].

Порушення інвазії екстраворсинчастого цитотрофобласта, що призводить до змін у структурі плаценти та неадекватного ремоделювання спіральних артерій (материнських артерій, які безпосередньо постачають плаценту), наприклад, погіршує перфузію, що призводить до зміни судинного опору, внутрішньоплацентарні судинні ураження та зменшення площі поверхні для обміну між вагітною та плодом [9, 10, 26].

Крім того, порушення плацентації пов'язане з вторинними факторами, які змінюють плацентарну перфузію, такими як артеріальна гіпертензія та прееклампсія. У той час, як невеликі дисфункціональні плаценти є основою ЗРП із раннім початком і більш тяжкою ЗРП, порушення структури та функції плаценти також є основою для ЗРП з пізнім початком. Різниця є питанням ступеня порушень, а не різних причинних механізмів.

Основним неінвазивним методом діагностики цих станів було ультразвукове дослідження у досліджуваних термінах під час вагітності та гістологічне післяпологове дослідження плацент.

Дисбаланс між про- та антиангіогенними факторами (тобто збільшення співвідношення sFlt-1/PlGF) призводить до чистого антиангіогенного стану та зумовлює розвиток ПД. Такі фактори, як sFlt-1, PlGF та sEng (розчинний ендоглін), є важливими біомаркерами для ПД *per se* [27–31]. Пізній початок ЗРП може бути пов'язаний із підвищенням частоти фіброзу та зниженням васкуляризації плаценти.

Поточний «золотий стандарт» діагностики ПЕ ґрунтується на спостереженні уперше виявленої гіпертензії та протеїнурії протягом другої половини вагітності та характеризується низькою здатністю щодо передбачення несприятливих наслідків, пов'язаних з ПЕ. Натомість співвідношення sFlt-1/PlGF разом із стандартним клінічним обстеженням дозволяє визначити ризик ПЕ на більш ранніх термінах гестації.

ВИСНОВКИ

1. У переважної більшості вагітних основної групи (68, або 57,6%) ознаки мальперфузії плаценти реєстрували у термін до 34 тиж, що відповідає ранній дисфункції плаценти (ДП).

2. У 22 (18,6%) вагітних з ДП були визначені ознаки прееклампсії, ризик розвитку якої збільшується при співвідношенні sFlt-1/PlGF більше 50, починаючи з II триместра гестації.

Конфлікт інтересів відсутній.

Відомості про авторів

Надворна Ольга Миколаївна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології, Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 710-67-57. *E-mail: olga.nadvorna@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4732-0653

Рожковська Наталя Миколаївна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 764-63-50. *E-mail: nrozhkovska@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-7860-3272

Марічерда Валерія Геннадіївна – д-р мед. наук, проф., перший проректор, кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет; тел.: (066) 794-42-42. *E-mail: vaimar@i.ua*

ORCID: 0000-0002-1611-3654

Information about the authors

Nadvorna Olga M. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University; tel.: (067) 710-67-57. *E-mail: olga.nadvorna@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4732-0653

Rozhkovska Natalia M. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University; tel.: (067) 764-63-50. *E-mail: nrozhkovska@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-7860-3272

Marichereda Valery G. – MD, PhD, DSc, Professor, First Vice-Rector, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University; tel.: (066) 794-42-42. *E-mail: vaimar@i.ua*

ORCID: 0000-0002-1611-3654

ПОСИЛАННЯ

- Boychuk AV, Ovcharuk W, Khlivovska OI. Diagnosis and correction of disorders in pregnant women with placental dysfunction. *Obstet. Gynecol Genetics*. 2017;3(2):5-7.
- Schneider H. Placental Dysfunction as a Key Element in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Dev Period Med*. 2017;21(4):309-16. doi: 10.34763/dev-periodmed.20172104.309316.
- Hong J, Kumar S. Circulating biomarkers associated with placental dysfunction and their utility for predicting fetal growth restriction. *Clin Sci (Lond)*. 2023;137(8):579-95. doi: 10.1042/CS20220300.
- Kadife E, Harper A, Chien K, Lino TK, Brownfoot FC. Novel genes associated with a placental phenotype in knockout mice also respond to cellular stressors in primary human trophoblasts. *Placenta*. 2023;139:68-74. doi: 10.1016/j.placenta.2023.05.012.
- Zaigham M, Gisselsson D, Sand A, Wikström AK, von Wowern E, Schwartz DA, et al. Clinical-pathological features in placentas of pregnancies with SARS-CoV-2 infection and adverse outcome: case series with and without congenital transmission. *BJOG*. 2022;129(8):1361-74. doi: 10.1111/1471-0528.17132.
- Schlichting LE, Insaft TZ, Zaidi AN, Lui GK, Van Zutphen AR. Maternal Comorbidities and Complications of Delivery in Pregnant Women With Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(17):2181-91. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.069.
- Rozhkovska NM, Nadvorna OM, Zhelezov DM. Dysfunction of the placenta in pregnant women with post-traumatic stress disorder. *Curr Issues Pediatr, Obstet Gynecol*. 2023;1(1):44-7. doi: 10.11603/24116-4944.2023.1.13939.
- Bronson SL, Bale TL. The Placenta as a Mediator of Stress Effects on Neurodevelopmental Reprogramming. *Neuropsychopharmacol*. 2016;41(1):207-18. doi: 10.1038/npp.2015.231.
- Markin LB, Fartushok TV. Prevention of disorders of functional differentiation of the placenta. *Curr Issues Pediatr, Obstet Gynecol*. 2021;(2):106-10. doi: 10.11603/24116-4944.2020.2.11847.
- Wardinger JE, Ambati S. Placental Insufficiency [Internet]. In: *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563171/*.
- Graupner O, Kuschel B, Axt-Fliedner R, Erzenberger C. New Markers for Placental Dysfunction at Term - Potential for More. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2022;82(7):719-26. doi: 10.1055/a-1761-1337.
- Liu D, Gao Q, Wang Y, Xiong T. Placental dysfunction: The core mechanism for poor neurodevelopmental outcomes in the offspring of preeclampsia pregnancies. *Placenta*. 2022;126:224-32. doi: 10.1016/j.placenta.2022.07.014.
- Beharier O, Kajiwara K, Sadowsky Y. Ferroptosis, trophoblast lipotoxic damage, and adverse pregnancy outcome. *Placenta*. 2021;108:32-8. doi: 10.1016/j.placenta.2021.03.007.
- Lean SC, Heazell AEP, Dilworth MR, Mills TA, Jones RL. Placental Dysfunction Underlies Increased Risk of Fetal Growth Restriction and Stillbirth in Advanced Maternal Age Women. *Sci Rep*. 2017;7(1):9677. doi: 10.1038/s41598-017-09814-w.
- 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.
- Aviram A, Sherman C, Kingdom J, Zaltz A, Barrett J, Melamed N. Defining early vs late fetal growth restriction by placental pathology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;(98):365-73. doi: 10.1111/aogs.13499.
- Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):790-802.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.003.
- Griffin M, Heazell AEP, Chappell LC, Zhao J, Lawlor DA. The ability of late pregnancy maternal tests to predict adverse pregnancy outcomes associated with placental dysfunction (specifically fetal growth restriction and pre-eclampsia): a protocol for a systematic review and meta-analysis of prognostic accuracy studies. *Syst Rev*. 2020;9(1):78. doi: 10.1186/s13643-020-01334-5.
- Zaporozhan VM, Aryaev ML. *Bioethics Biosafety Kyiv: Health; 2013. 456 p.*
- Kravchenko OV. Algorithm of diagnosis and treatment of primary placental dysfunction in pregnant women at risk. *Reprod Endocrinol*. 2022;6(5):33-8.
- International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. *Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice [Internet]. 2018. Available from: https://isshp.org/isshp-guidelines-for-hypertensive-disorders-of-pregnancy-published/*.
- Brnjarchevska BT, Skeparovska K, Ismaili B, Sibinovska O, Kirias M, Milanovski G, et al. Comparison of elisa and chemiluminescence immunoassay methods for quantification of human placental growth factor in serum. *Mol Experimental Biol Med*. 2019;2(2):57-61.
- Ministry of Health of Ukraine. On the approval of clinical protocols for obstetric and gynecological care [Internet]. 2005. Order No. 782; 2005 Dec 29. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0782282-05#Text>.
- Wladimiroff JW, Eik-Nes SH. *Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology (European Practice in Gynaecology and Obstetrics)*. 1st Ed. Elsevier; 2009. 324 p.
- Khong TYee, Mooney EE, Nikkels Peter GJ, Morgan TK, Gordijn SJ. *Pathology of the Placenta: A Practical Guide*. Springer; 2019. 395 p.
- Fetisov VS. Package of statistical data analysis STATISTICA. Nizhyn: NSU Gogol; 2018. 114 p.
- Burton GJ, Jauniaux E. Development of the Human Placenta and Fetal Heart: Synergic or Independent. *Front Physiol*. 2018;(12):9:373. doi: 10.3389/fphys.2018.00373.
- Oshovskiy V, Nikolenko M, Polyakova E. Pregnancy outcomes in patients with an extremely high sFlt-1/PlGF ratio: a series of clinical cases. *Reprod Women's Health*. 2021;(1):17-20. doi: 10.30841/2708-8731.1.2021.229703.
- Kuzmin N. Levels of TNF- α , IL-1, IL-1 β and calciferol and their relationship as markers of endothelial dysfunction in pregnant women with preeclampsia. *Reprod Women's Health*. 2021;(9-10):88-93. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252600.
- Us I, Zhuk S, Demyanyuk S. Evaluation of the hemostasis system in pregnant women with placental dysfunction by the method of rotational thromboelastometry. *Reprod Women's Health*. 2022;(3):6-11. doi: 10.30841/2708-8731.3.2022.262365.
- Pylypenko A, Medved V. To the question of the clinical predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio for predicting placental dysfunction. *Reprod Women's Health*. 2022;(7):21-9. doi: 10.30841/2708-8731.7.2022.272468.

Стаття надійшла до редакції 20.05.2024. – Дата першого рішення 24.05.2024. – Стаття подана до друку 28.06.2024

Поширеність запального процесу у плацентах від передчасних пологів у різні гестаційні терміни

В. О. Ткаліч¹, В. В. Біла^{1,2}, О. С. Загородня¹

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

²КНП «Перинатальний центр м. Києва»

Передчасні пологи (ПП) – пологи у терміні менше 37 тиж, що можуть мати спонтанне та ятрогенне походження, частота їх сягає 10% від усіх пологів. Патогенез передчасної пологової діяльності має в основі запальну реакцію хоріона, амніона та децидуальної оболонки, однак походження запальної реакції є різним залежно від гестаційного терміну.

Мета дослідження: вивчення поширеності запальної реакції у зразках послідів від дуже ранніх передчасних, ранніх передчасних та своєчасних пологів.

Матеріали та методи. Обстежено зразки плацент від 203 породіль з пологам у гестаційному терміні 22–27 тиж – дуже ранні ПП (I група – 101 породілля з передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО), II група – 102 породілля з початком пологів на тлі інтактних оболонок) та 202 породіль з пологам у терміні 28–34 тиж – ранні ПП (III група – 100 породіль з ПРПО та IV група – 102 породілля з початком пологів на тлі інтактних плодових мембран) та 60 породіль зі своєчасними пологам.

Для оцінювання поширеності запального процесу та його порівняння між групами було застосовано імуногістохімічне виявлення антигену CD8, CD3 та CD14 у ворсинах.

Результати. У 56,7% плацент від своєчасних пологів маркерів вілузиту не виявлено, ще у третини випадків було відзначено легку форму вілузиту. Породілля з початком пологів між 28-м та 34-м тижнями на тлі цілих плодових оболонок у 54,9% мали ознаки вілузиту, у 33,3% – його легкі прояви. У разі допологового розриву оболонок поширеність вілузиту сягнула 65%, частіше спостерігали тяжкі його форми.

Натомість у групах дуже ранніх ПП лише 14,9 та 15,7% плацент не мали ознак вілузиту, кожна п'ята плацента з цих груп мала вогнищевий чи дифузний вілузит тяжкого ступеня. У групі ранніх ПП на тлі цілих амніотичних оболонок третина плацент демонструвала ізолювано маркер лімфоцитів CD3, жодного антигену не було виявлено у 47,1% плацент, і лише у кожній десятій плаценті виявлено антигени макрофагів плодового походження. Подібний розподіл виявлено у плацентах від ранніх ПП з ПРПО.

У плацентах від дуже ранніх ПП відзначено найвищу частоту виявлення CD14 – кожна друга плацента містила цей маркер ізолювано та у 22,5% – у комбінації з маркерами материнських лімфоцитів. У групі дуже ранніх ПП на тлі ПРПО домінували плаценти з позитивним тестом на CD14 – 31,7% ізолювано та 45,5% у комбінації з CD3.

Висновки. 1. У плацентах від передчасних пологів (ПП) у терміні 28–34 тиж вілузит було виявлено у 54,9% випадків на тлі інтактних амніотичних мембран та у 65,0% – на тлі допологового розриву оболонок, від дуже ранніх ПП – у 85,1% та 83,3% відповідно. Плаценти від пологів з допологовим розривом плодових оболонок частіше мали ознаки тяжкого вілузиту – у 21% випадків у терміні 28–34 тиж та у 20,6% – у терміні 22–27 тиж.

2. У плацентах від ранніх ПП антиген макрофагів плодового походження виявлено у 22% випадків на тлі допологового розриву плодових оболонок та у 21,6% випадків пологів та тлі інтактних мембран; у цих зразках домінувала інфільтрація лімфоцитами материнського походження. Натомість посліди від дуже ранніх ПП та з розривом плодових оболонок у 77,2% випадків містили антиген плодових макрофагів і у 71,6% випадків початку пологів на тлі інтактних мембран.

Такі результати свідчать про плодове походження запального процесу при дуже ранніх ПП.

Ключові слова: передчасні пологи, екстремально передчасні пологи, передчасний розрив плодових оболонок, вілузит, клітини CD3, CD8, CD14.

The prevalence of inflammatory process in placentas from premature births in different gestational periods

V. O. Tkalych, V. V. Bila, O. S. Zahorodnya

Premature birth (PB) is the birth in less than 37 weeks, which can be spontaneous and iatrogenic, its frequency reaches 10% of all births. The pathogenesis of premature labor is based on the inflammatory reaction of the chorion, amnion and decidua membrane, but the origin of the inflammatory reaction is different depending on the gestational age.

The objective: to study the prevalence of the inflammatory response in placenta samples from very early preterm, early preterm and term births.

Materials and methods. Placenta samples from 203 parturient women who gave birth in the gestational period of 22–27 weeks – very early PB (I group – 101 parturient women with premature rupture of membranes (PROM), II group – 102 parturient women with the onset of labor with intact membranes) and 202 parturient women were examined with deliveries in the period of 28–34 weeks – early PB (III group – 100 women in labor with PROM and IV group – 102 women in labor with the onset of labor with intact fetal membranes) and 60 women in labor with term deliveries.

Immunohistochemical detection of CD8, CD3 and CD14 antigens in villi was used to assess the prevalence of the inflammatory process and compare it between groups.

Results. In 56.7% of placentas from term deliveries no markers of villousitis were detected, a mild form of villousitis was found in another third of cases. In placentas of woman with the onset of labor between the 28th and 34th weeks with intact fetal membranes there were signs of villousitis in 54.9%, and its mild manifestations in 33.3%. In the case of premature rupture of the membranes, the prevalence of villousitis reached 65%, its severe forms were more often observed.

On the other hand, in the groups of very early PB only 14.9 and 15.7% of placentas had no signs of vilouisitits, one in five placentas from these groups had severe focal or diffuse villousitis. In the group of early PB and intact amniotic membranes, one third of the placentas demonstrated an isolated CD3 lymphocyte marker, no antigen was detected in 47.1% of placentas, and only in every tenth placenta antigens of macrophages of fetal origin were determined. A similar distribution was found in placentas from early PB with PROM.

In placentas from very early PB the highest frequency of CD14 detection was found – every second placenta contained this marker in isolation and in 22.5% – in combination with maternal lymphocyte markers. In the group of very early PB on the background of PROM placentas with a positive CD14 test dominated – 31.7% isolated and 45.5% in combination with CD3.

Conclusions. 1. In placentas from premature births (PB) at 28–34 weeks, villousitis was detected in 54.9% of cases against the background of intact amniotic membranes and in 65.0% – on the background of premature rupture of the membranes, from very early PBs – in 85.1% and 83.3%, respectively. Placentas from deliveries with premature rupture of the fetal membranes more often had signs of severe villousitis – in 21% of cases at 28–34 weeks and in 20.6% at 22–27 weeks.

2. In placentas from early PB, macrophage antigen of fetal origin was detected in 22% of cases in the cases of premature rupture of the fetal membranes and in 21.6% of cases of childbirth with intact membranes; these samples were dominated by infiltration by lymphocytes of maternal origin. On the other hand, placentas from very early PB and ruptured fetal membranes in 77.2% of cases contained antigen of fetal macrophages and in 71.6% of cases of onset of labor with intact membranes.

Such results indicate the fetal origin of the inflammatory process in very early PB.

Keywords: premature birth, extremely premature birth, premature rupture of membranes, villousitis, CD3, CD8, CD14 cells.

Передчасні пологи (ПП) – спонтанне розродження у терміни 22–36 тиж та 6 днів гестації, вони є поліетіологічним синдромом, що ускладнює від 5 до 10% усіх вагітностей [5]. Передчасне розродження є провідною причиною смертності дітей віком до 5 років, що становить 1 млн дитячих смертей щороку. [22].

Як патогенетичні чинники передчасної пологової діяльності розглядають передчасний розрив плодових оболонок, істміко-цервікальну недостатність, тромбофілічні стани, гостру та хронічну реакцію на інфекцію. Описано детальні механізми індукції пологової діяльності на тлі інфекційного процесу – активація синтезу простагландинів, зменшення еластичності амніотичних мембран та щільності колагену, що формує шийку матки.

Спільною патогенетичною ланкою для більшості патогенетичних механізмів передчасної пологової діяльності є поширення амніотично-хоріально-децидуальної запальної реакції, що провокує запуск каскаду простагландинів у хоріоні та децидуальній оболонці [4, 19].

M. Castello-Castrejon et al. вивчали здатність чистої культури лімфоцитів хоріона та периферійної крові синтезувати фактори прозапальної дії [3]. В експерименті вони продемонстрували, що хоріональні лімфоцити більш активно, ніж периферійного кровообігу, експресують фактор некрозу пухлин та інтерлейкін (ІЛ)-6, різні типи металопротеїнази. При порівнянні лімфоцитів хоріона від передчасних та від своєчасних пологів, то саме при ПП прозапальна активність була більш вираженою [7].

Макрофаги плодового кровообігу утворюються з клітин Гофбауера, вони доступні для виявлення з 10-го дня вагітності [9,13]. Застосування методу секвестрації рибонуклеїнової кислоти дозволяє виявляти їх з більшою чутливістю та відкрило нові можливості вивчення їхньої ролі у патогенезі акушерських ускладнень [20].

Про плодове походження частини макрофагів у плаценті ще у 1967 р. написав R. Wynn, довівши це виявленням у них Y-хромосоми, тобто належність клітини до плода чоловічої статі [23].

У структурі ПП особливе значення мають дуже ранні ПП – пологи у гестаційний термін від 22 до 28 тиж, частка яких не перебільшує 10%, але вони мають тяжкі наслідки через екстремальну недоношеність новонародженого. Дослідженнями встановлено, що пологи у гестаційний термін менше 28 тиж мають особливі риси патогенезу, а саме – домінування хоріональної запальної реакції над системною материнською [1, 25].

Мета дослідження: вивчення поширеності запальної реакції у зразках послідів від дуже ранніх передчасних, ранніх передчасних та своєчасних пологів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено зразки плацент від:

- 203 породіль з пологам у гестаційному терміні 22–27 тиж – дуже ранні ПП (I група – 101 породіль з передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО), II група – 102 породіль з початком пологів на тлі інтактних оболонок);
- 202 породіль з пологам у терміні 28–34 тиж – ранні ПП (III група – 100 породіль з ПРПО та IV група – 102 породіль з початком пологів у ці терміни на тлі інтактних плодових мембран); 60 породіль зі своєчасними нормальними одноплідними пологам (група контролю – ГК).

Усі пологи відбулись у комунальному некомерційному підприємстві «Перинатальний центр м. Києва» протягом 2020–2023 рр.

Для дослідження після народження посліду відбирали фрагмент тканини плаценти розмірами 5 5 см. Для оцінювання поширеності запального процесу та його порівняння між групами було застосовано імуногістохімічне виявлення антигенів у CD8, CD3 та CD14 у ворсинах. Для виявлення антигену вивчали оптичну щільність цитоплазми методом зондової мікроденситометрії із застосуванням комп'ютерної програми ImageJ (версія 1.48v, вільна ліцензія, W. Rasband, National Institute of Health, США, 2015).

За кількістю ворсин, що мали позитивний результат виявлення CD8, та дифузійною процесу виявлення антигену визначали ступінь тяжкості вілузиту.

Так, легким вілузитом вважали ураження не більше 10 ворсин у полі зору, що може бути фокальним (при виявленні уражених ворсин в одній площині) та мультифокальним (при виявленні уражених ворсин у кількох зрізах). Тяжким вілузитом вважали виявлення понад 10 ворсин з антигенами CD8 у полі зору, яке теж є вогнищевим у разі ураження менше 5% ворсин та дифузним – за ураження понад 5% ворсин.

Ураховуючи різне походження імунокомпетентних клітин при запаленні у плаценті, було проаналізовано частоту виявлення антигенів CD3 та CD14 у плацентах залежно від гестаційного терміну розродження та від передчасного розриву плодових оболонок.

Статистичне оброблення отриманих результатів виконано за допомогою критерію Стьюдента (для визначення відмінностей частоти кожного явища у групі, $p \leq 0,05$ свідчило про вірогідність відмінностей) та методу Шапіро–Уїлка (для оцінювання статистичної відмінності розподілу груп за ознакою, $p \leq \alpha_2$ свідчило про нерівномірність розподілу).

Дизайн дослідження погоджено на засіданні комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень НМУ імені О. О. Богомольця протокол № 185 від 27.05.2024 р.),

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Материнська частина плаценти складається з decidua basalis, яка безпосередньо пов'язана з маткою та створює тісний зв'язок між вагітною та плодом, що розвивається, оскільки плодові оболонки складаються з екстраворсинчастих трофобластів. Плодова частина вкрита амніоном, який бере участь у вилитті навколоплідних вод. Під амніоном знаходиться хоріон, мембрана, яка проходить безперервно з вистиланням стінки матки, необхідна для постачання поживних речовин плоду та запобігання відторгненню плода імунною системою вагітної [6].

Плацента характеризується наявністю імунної системи, яка підтримує імунну толерантність до плода та здатність вагітної запобігати інфекціям. Імунна система плаценти складається з природних клітин-кілерів (NK), макрофагів (20%), Т-клітин (~10–20%) і більш рідкісних типів клітин, таких, як дендритні клітини, В-клітини, НКТ-клітини і тучні клітини [2, 14].

Якщо розглядати запальний процес у ворсинах хоріона як патогенетичний чинник та наслідок передчасної пологової діяльності водночас, то важливо було оцінити поширеність процесу у плацентах від ПП з різним гестаційним терміном та з різним варіантом початку. У першу чергу слід розглянути плаценти від неускладнених своєчасних пологів. У 56,7% таких плацент маркерів вілузиту не виявлено, ще у третини були виявлені зміни, властиві легкій формі ураження (табл. 1).

Плаценти від ранніх ПП за характером поширення вілузиту відрізнялись між собою. Породіллі з початком пологів між 28-м та 34-м тижнями на тлі цілих плодових оболонок мали поширеність вілузиту, подібну до групи контролю, – 54,9% плацент не мала ознак запального процесу, 33,3% – його легкі прояви (фокальний або мультифокальний).

У плацентах від ранніх ПП антиген макрофагів плодового походження виявлено у 21 (22%) випадку на тлі ПРПО та у 17 (21,6%) випадках пологів та тлі інтактних мембран – у цих зразках домінувала інфільтрація лімфоцитами материнського походження. Натомість 78 (77,2%) послідів від дуже ранніх ПП з ПРПО та розривом плодових оболонок містили антиген плодових макрофагів та 73 посліди (71,6%) від пологів з початком на тлі інтактних мембран. Такі результати свідчать про плодове походження запального процесу при дуже ранніх ПП.

У групі ранніх ПП на тлі ПРПО було виявлено інший розподіл тяжкості вілузиту – відсутні його прояви були лише у 35 (35,0%) плацентах, у 65 (65,0%) послідах він виявлений у тому чи іншому прояві. Двадцять одна плацента, тобто кожне п'яте спостереження (21,0%), мала вогнищеві або дифузні прояви тяжкого ступеня поширення інфільтрації лімфоцитами. Таку значну поширеність запального процесу можна пояснити тривалим періодом між розривом оболонок та розродженням, тобто вторинним його характером.

Натомість у групах дуже ранніх ПП лише 14,9 та 16,7% плацент не мали ознак вілузиту, що значно менше, ніж у решті груп. Вісімдесят шість (85,1%) плацент від пологів, ускладнених ПРПО, мала певний ступінь тяжкості вілузиту, у групі пологів на тлі інтактних оболонок – 85 (83,3%). Кожна п'ята плацента (21 (20,8%) – у I групі та 22 (21,6%) – у II групі з цих груп мала вогнищевий чи дифузний вілузит тяжкого ступеня, що не перевищувало частоту у групах ранніх ПП. Значно вищою у них була поширеність легкого вілузиту – у 34,7% та 33,3% фокального та у 29,7% і 28,4% – мультифокального, в інших групах частота такого явища була значно нижчою.

Таблиця 1

Поширеність вілузиту в плацентах від передчасних та своєчасних пологів, n (%)

Вілузит	I група, n=101 ^{ає}	II група, n=102 ^{ає}	III група, n=100 ^а	IV група, n=102	ГК, n=60
Відсутній	15 (14,9)**	17 (16,7)**	35 (35,0)*	56 (54,9)	34 (56,7%)
Легкий фокальний	35 (34,7) *	34 (33,3)*	24 (24,0)	21 (20,6)	10 (16,7%)
Легкий мультифокальний	30 (29,7)**	29 (28,4)**	20 (20,0)	13 (12,7)	9 (15,0%)
Тяжкий вогнищевий	12(11,9)	16 (15,7)	15 (15,0)	11 (10,8)	6 (10,0%)
Тяжкий дифузний	9 (8,8)	6 (5,9)	6 (6,0)	1 (1,0)	1 (1,6%)

Примітки: * – $p \leq 0,05$ порівняно із ГК; ° – $p \leq 0,05$ порівняно з IV групою; ° – $p \leq \alpha_2$ порівняно з ГК; £ – $p \leq \alpha_2$ порівняно з IV групою

Імуногістохімічне виявлення антигенів імунних клітин у плацентах від передчасних та своєчасних пологів, n (%)

Показник	I група, n=101 ^{ае}	II група, n=102 ^{ае}	III група, n=100 ^а	IV група, n=102 ^а	ГК, n=60
CD3	8 (7,9%)	12 (11,8%)	43 (43,0%)*	33 (32,3%)*	9 (15,0%)
CD14	32 (31,7%)**	50 (49,0%)*	8 (8,0%)	10 (9,8%)	14 (23,3%)
Жодного антигену	15 (14,9%)*	17 (16,7%)*	35 (35,0%)*	48 (47,1%)	34 (56,7%)
Обидва антигену	46 (45,5%)**	23 (22,5%)*	14 (14,0%)*	11 (10,8%)*	3 (5,0%)

Примітки: * – $p \leq 0,05$ порівняно із ГК; ° – $p \leq 0,05$ порівняно з IV групою; ° – $p \leq \alpha_2$ порівняно з ГК; ° – $p \leq \alpha_2$ порівняно з IV групою

Вілузит – особлива форма ураження плаценти, що полягає в інфільтрації стромі ворсин імунокомпетентними клітинами [18]. Саме у стромі ворсини відбувається експресія антигенів гістосумісності плода, зокрема клітинами Гофбауера [17].

S. Lager et al. вивчали поширеність вілузиту у плацентах від вагітностей, ускладнених передчасною пологовою діяльністю та затримкою росту плода. Критерієм вілузиту було виявлення імуногістохімічним методом антигенів CD8, CD14 та CD79. Автори продемонстрували, що імуногістохімічні критерії вілузиту супроводжували 21,4% послідів від ускладнених вагітностей та 14,3% – від фізіологічних вагітностей [11].

Інфільтрація ворсин у динаміці запального процесу відбувається з двох джерел – материнської частини Т-лімфоцитами, з плодової – макрофагами [12]. Для вивчення походження хоріонального запалення було вивчено рівень інфільтрації хоріона імунними клітинами різного походження. У разі імуногістохімічного виявлення антигену CD3 оцінювали інфільтрацію плацентарної тканини Т-лімфоцитами материнського походження, за виявлення CD14 – макрофагами плодового походження.

Результати аналізу наведено у табл. 2.

У плацентах від нормальних пологів у 56,7% не виявлено жодного антигену при імуногістохімічному дослідженні, у 15% – антиген CD3, у 23,3% – антиген CD14. Обидва антигени було виявлено лише у 5% випадків.

У групі ранніх ПП на тлі цілих амніотичних оболонок жодного антигену не було виявлено у 47,1% плацент, а третина плацент демонстрували ізолювано маркер лімфоцитів CD3, лише у кожній десятій плаценті (9,8%) виявлено антигени макрофагів плодового походження ізолювано, ще у 10,8% – у комбінації з CD3 (усього 21,6%). Загалом 202 (49,9%) плаценти з 405 містили антиген CD3.

Подібний розподіл спостерігаємо у плацентах від ранніх ПП з ПРПО. Маркер макрофагів плодового походження виявляли лише у 22% плацент (ізолювано або у комбінації з CD14), жодного антигену – у третині випадків. Частіше, ніж у групі пологів на тлі цілих амніотичних оболонок, спостерігаємо інфільтрацію CD3 у 43% випадків – ізолювано у 43% плацент та у комбінації з CD14 – у 14%. Це можна пояснити вторинним запаленням хоріону внаслідок тривалого часу, що минув між розривом оболонок та розродженням.

У плацентах від дуже ранніх ПП на тлі інтактних мембран відзначено найвищу частоту виявлення CD14, тобто інфільтрації макрофагами плодового походження. У менше третини плацент виявляли маркер

CD3 – 11,9% ізолювано та у 22,5% – у комбінації з CD14. Лише у 16,7% плацент цієї групи не виявляли в імуногістохімічному дослідженні жодного антигену.

Натомість плаценти від дуже ранніх ПП на тлі ПРПО мали певні відмінності. Так само серед них домінували плаценти з позитивним тестом на CD14 – 32 (31,7%) посліди ізолювано та 46 (45,5%) – у комбінації з CD3, тобто 78 (77,2%) цих плацент містили маркер макрофагів плодового походження. Отже, і інфільтрація материнськими лімфоцитами в цих плацентах була більш поширеною, ніж у плацентах від пологів на тлі інтактних мембран.

Тривалий час від розриву плодових оболонок до розродження сприяв поширенню запального процесу материнського походження на хоріон, що вже інфільтрований макрофагами плодового походження.

Інфільтрація лімфоцитами CD3 на ранніх термінах вагітності має важливе значення для нормального процесу імплантації, саме їхнє накопичення навколо ворсин хоріона перешкоджає безпосередньому контакту плода з материнською кров'ю [8, 10]. Макрофаги плодового походження у плаценті покликані регулювати синтез про- та протизапальних цитокінів [7].

S. Vondra et al. вивчали поширеність антигену плодових макрофагів у базальних та парієтальних фрагментах децидуальної оболонки. Вони встановили, що поширеність антигенів плодового походження є більшою у разі акушерських ускладнень [21]. F. Yang et al. в імуногістохімічних дослідженнях виявили, що насиченість інфільтрації плодовими макрофагами є сталою протягом всієї вагітності [24].

На проліферацію макрофагів у плаценті впливають прозапальні цитокіни [16], а самі макрофаги плодового походження беруть участь у реалізації антибактеріального захисту [15]. J. Kim et al. поінформували, що інфільтрація макрофагами супроводжується порушенням архітекtonіки ворсин. Це може лежати в основі всіх поширених гестаційних ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. У плацентах від передчасних пологів (ПП) у терміни 28–34 тиж вілузит було виявлено у 54,9% випадків на тлі інтактних амніотичних мембран та у 65,0% – на тлі допологового розриву оболонок, від дуже ранніх ПП – у 85,1% та 83,3% відповідно. Плаценти від пологів з допологовим розривом плодових оболонок частіше мали ознаки тяжкого вілузиту – у 21% випадків в терміни 28–34 тиж та у 20,8% – у терміни 22–27 тиж.

2. У плацентах від ранніх ПП антиген макрофагів плодового походження виявлено у 22% випадків на тлі допологового розриву плодових оболонок та у 21,6% випадків – та тлі інтактних мембран. У цих зразках домінувала інфільтрація лімфоцитами материнського походження.

Натомість посліди від дуже ранніх ПП з розривом плодових оболонок у 77,2% випадків містили антиген плодових макрофагів та у 71,6% випадків – на тлі інтактних мембран. Такі результати свідчать про плодове походження запального процесу при дуже ранніх ПП.

Відомості про авторів

Ткаліч Василь Олексійович – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 252-87-48

ORCID: 0000-0002-3635-0243

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

ORCID: 0000-0002-3139-2313

Загородня Олександра Сергіївна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, тел.: (044) 252-87-48. E-mail: gyner2007@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0424-8380

Information about the authors

Tkalych Vasyl O. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 252-87-48

ORCID: 0000-0002-3635-0243

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

ORCID: 0000-0002-3139-2313

Zahorodnia Olesandra S. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 252-87-48. E-mail: gyner2007@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0424-8380

ПОСИЛАННЯ

- Zagorodnya O, Motsiuk Y, Amerkhanova T. Labor as a manifestation of a systemic inflammatory response (Literature review). *Reprod Health Women*. 2023;(4):79-84. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285769.
- Bulmer JN, Morrison L, Johnson PM, Meager A. Immunohistochemical localization of interferons in human placental tissues in normal, ectopic, and molar pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1990;22(3-4):109-16. doi: 10.1111/j.1600-0897.1990.tb00652.x.
- Castillo-Castrejon M, Meraz-Cruz N, Gomez-Lopez N, Flores-Pliego A, Beltrán-Montoya J, Viveros-Alcaráz M, et al. Chorionic decidua cells from term human pregnancies show distinctive functional properties related to the induction of labor. *Am J Reprod Immunol*. 2014;71(1):86-93. doi: 10.1111/aji.12179.
- de Castro Silva M, Richardson LS, Kechichian T, Urrabaz-Garza R, da Silva MG, Menon R. Inflammation, but not infection, induces EMT in human amnion epithelial cells. *Reproduction*. 2020;160(4):627-38. doi: 10.1530/REP-20-0283.
- Dawes L, Groom K, Jordan V, Waugh J. The use of specialised preterm birth clinics for women at high risk of spontaneous preterm birth: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):58. doi: 10.1186/s12884-020-2731-7.
- Gobert M, Lafaille JJ. Maternal-fetal immune tolerance, block by block. *Cell*. 2012;150(1):7-9. doi: 10.1016/j.cell.2012.06.020.
- Houser BL, Tilburgs T, Hill J, Nicotra ML, Strominger JL. Two unique human decidua macrophage populations. *J Immunol*. 2011;186(4):2633-42. doi: 10.4049/jimmunol.1003153.
- Huhn O, Ivarsson MA, Gardner L, Hollinshead M, Stinchcombe JC, Chen P, et al. Distinctive phenotypes and functions of innate lymphoid cells in human decidua during early pregnancy. *Nat Commun*. 2020;11(1):381. doi: 10.1038/s41467-019-14123-z.
- Kim JS, Romero R, Kim MR, Kim YM, Friel L, Espinoza J, et al. Involvement of Hofbauer cells and maternal T cells in villitis of unknown aetiology. *Histopathology*. 2008;52(4):457-64. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.02964.x.
- Bai K, Li X, Zhong J, Ng EHY, Yeung WSB, Lee CL, et al. Placenta-Derived Exosomes as a Modulator in Maternal Immune Tolerance During Pregnancy. *Front Immunol*. 2021;12:671093. doi: 10.3389/fimmu.2021.671093.
- 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.
- Menon R. Fetal inflammatory response at the fetomaternal interface: A requirement for labor at term and preterm. *Immunol Rev*. 2022;308(1):149-67. doi: 10.1111/immr.13075.
- Mezour S, Katsogiannou M, Ben Amara A, Bretelle F, Mege JL. Placental macrophages: Origin, heterogeneity, function and role in pregnancy-associated infections. *Placenta*. 2021;103:94-103. doi: 10.1016/j.placenta.2020.10.017.
- Mezour S, Vitte J, Gorvel L, Ben Amara A, Desnues B, Mege JL. Mast Cell Cytokines as a Defense Mechanism against *Coxiella burnetii*. *mBio*. 2019;10(2):e02669-18. doi: 10.1128/mBio.02669-18.
- Pudney J, He X, Masheeb Z, Kindelberger DW, Kuohung W, Ingalls RR. Differential expression of toll-like receptors in the human placenta across early gestation. *Placenta*. 2016;46:1-10. doi: 10.1016/j.placenta.2016.07.005.
- Ramhorst R, Grasso E, Paparini D, Hauk V, Gallino L, Calo G, et al. Decoding the chemokine network that links leukocytes with decidua cells and the trophoblast during early implantation. *Cell Adh Migr*. 2016;10(1-2):197-207. doi: 10.1080/19336918.2015.1135285.
- Redline RW. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Hum Pathol*. 2007;38(10):1439-46. doi: 10.1016/j.humpath.2007.05.025.
- Tamblyn J, Lissauer D, Powell R. The immunological basis of villitis of unknown etiology – review. *Placenta*. 2013;34(10):846-55. doi: 10.1016/j.placenta.
- Vajpai R, Gagare S, Chatterjee S. Epidemiology and pathogenesis of Preterm labor: Review. *Indian J Basic Appl Med Res*. 2022;11(2):86. doi: 10.36855/IJBAMR/2022/50215.55598.
- Vento-Tormo R, Eremova M, Botting RA, Turco MY, Vento-Tormo M, Meyer KB, et al. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans. *Nature*. 2018;563(7731):347-53. doi: 10.1038/s41586-018-0698-6.
- Vondra S, Höbner AL, Lackner AI, Raffetseder J, Mihalic ZN, Vogel A, et al. The human placenta shapes the phenotype of decidua macrophages. *Cell Rep*. 2023;42(1):111977. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111977.
- Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):31-3. doi: 10.1002/ijgo.13195.
- Wynn RM. Derivation and ultrastructure of the so-called Hofbauer cell. *Am J Obstet Gynecol*. 1967;97(2):235-48. doi: 10.1016/0002-9378(67)90546-7.
- Yang F, Zheng Q, Jin L. Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface. *Front Immunol*. 2019;10:2317. doi: 10.3389/fimmu.2019.02317.
- Xiong Y, Wintermark P. Therapeutic interventions for fetal inflammatory response syndrome (FIRS). *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(4):101112. doi: 10.1016/j.siny.2020.101112.

Стаття надійшла до редакції 10.06.2024. – Дата першого рішення 14.06.2024. – Стаття подана до друку 18.07.2024

Lactofem®

ДЛЯ ІНТИМНОГО ЗДОРОВ'Я

Зволожуючий крем

БЕЗ ГОРМОНІВ

ДЛЯ ДОГЛЯДУ
ТА УСУНЕННЯ
СУХОСТІ ПІХВИ

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

+ високий вміст води + молочна кислота



Супозиторії

ДЛЯ ПІДТРИМКИ
ТА ВІДНОВЛЕННЯ
ПРИРОДНОГО РІВНЯ pH

2-х компонентна основа:
МОЛОЧНА КИСЛОТА
+ натрію лактат



mib
Company of the Dermapharm Group

Згідно сертифікату відповідності № PR 823-19 на медичний виріб Lactofem зволожуючий крем та Lactofem супозиторії вагінальні з молочною кислотою. Дата останнього перегляду інструкції для застосування – квітень 2021. Виробник: Антон Хюбнер GmbH & Co. KG, 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.....



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



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- релізинг гормони. Код АТХ N01C S54. **Показання.** Препарат Рієко показаний для лікування помірних та тяжких симптомів міоми матки у дорослих жінок репродуктивного віку. **Противопоказання:** 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 злязкісні 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 діяльності: N-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19–21, Угорщина. Посилання на повний текст інструкції: <https://compendium.com.ua/dea/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, симпозиумах із медичної тематики. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.



Рієко

релуголікс, естрадіол і норетистерону ацетат

ЯКІСТЬ ЇЇ ЖИТТЯ – ЦЕ НАШЕ ДОСЯГНЕННЯ