

Reproductive health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



Репродуктивне здоров'я жінки

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№7 (78) '2024

of Woman

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

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТКАНИНИ
ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК
З БЕЗПЛІДДЯМ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ
КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ 8

РОЗБІЖНОСТІ У ПОКАЗНИКАХ
РОТАЦІЙНОЇ ТРОМБОЕЛАСТОМЕТРІЇ
ПУПОВИННОЇ КРОВІ
У НЕДОНОШЕНИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ ПІСЛЯ
РІЗНИХ ВИДІВ ТОКОЛІТИЧНОЇ
ТЕРАПІЇ 32

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ
ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦІЄНТОК
З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ
КІСТАМИ ЯЄЧНИКА 60

РЕПРОДУКТИВНІ НАСЛІДКИ
СТРЕСУ ВОЄННОГО ЧАСУ
ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХНЬОЇ
КОРЕКЦІЇ 65

ІСТМОЦЕЛЕ: СУЧАСНІ АСПЕКТИ
ДІАГНОСТИКИ, ТЕРАПІЇ ТА
ПРОФІЛАКТИКИ УСКЛАДНЕНЬ 73



БАЛАНС, ЯКИЙ ЇЙ ПОТРІБЕН

ЗАРАДИ ЖИТТЯ, ПРО ЯКЕ ВОНА МРІЄ

НАСТАВ ЧАС

для лікування симптомної міоми матки, в якому збалансовані ефект і безпека

НАСТАВ ЧАС

для лікування міоми матки, яке значно зменшує менструальну кровотечу і біль

НАСТАВ ЧАС

для лікування, яке значно покращує якість життя і підтримує здоровий стан кісток

НАСТАВ ЧАС

для щоденного прийому 1 таблетки, що допоможе їй стати жінкою її мрії

НАСТАВ ЧАС ДЛЯ РІЄКО, ТОМУ ЩО.....



Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рієко

Склад: Діючі речовини: релуголікс, естрадіол (у вигляді естрадіолу гемігідрату), норетистерону ацетат; 1 таблетка містить релуголіксу 40 мг, естрадіолу (у вигляді естрадіолу гемігідрату) 1 мг та норетистерону ацетату 0,5 мг. **Лікарська форма:** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою від світло-жовтого до жовтого кольору, з тисненням "415" на одному боці та з гладкою поверхнею на іншому. Фармакотерапевтична група: Гіпофізарні, гіпоталамічні гормони та їхні аналоги. Антигонадотропін- 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.



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.geodeonrichter.com



Рієко

релуголікс, естрадіол і норетистерону ацетат

ЯКІСТЬ ЇЇ ЖИТТЯ – ЦЕ НАШЕ ДОСЯГНЕННЯ

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

7 (78)/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 17.10.2024 № 4386 «Про введення в дію рішень
вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 16.10.2024»

Підписано до друку 31.10.2024.

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 за письмового дозволу редакції.
При передруці посилання на журнал
«REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN» обов'язкове.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Україна, 03039, м. Київ, а/с 61

ТЕЛЕФОНИ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦЯ

Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91
E-mail: alexandra@professional-event.com

З питань передплати або придбання журналу звертатися 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. Хажиленко
Р. Хомбург (Великобританія)
О.С. Шаповал
С.О. Шурпяк
О.М. Юзько

РЕДАКЦІЙНА РАДА

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

ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

І.М. Лукавенко

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

О.О. Попільнюк

РЕКЛАМА

О.М. Бондар, В.М. Коршук, К.О. Панова

ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

Н.О. Вікторова

КОРЕКТОР

Л.В. Сухих

ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

А.О. Бондаренко, В.М. Семак

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

7 (78)/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 October 17, 2024 No. 4386 «On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from October 16, 2024»

Passed for printing 31.10.2024.

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.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 61

EDITORIAL AND PUBLISHER TELEPHONES

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. Zhyuka
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, V. M. Semak

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 Хайбер ГМБХ & Ко.КГ, Шлош-трассе, 11-17, 79238 Еренкірхен, Німеччина. Уповноважений представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./Факс: (044) 254-39-36.

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

ЗМІСТ 7 (78)/2024

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Морфологічні зміни тканини ендометрія у жінок з безпліддям, які перенесли коронавірусну хворобу
І. С. Головчак, О. Г. Бойчук,
В. М. Мацькевич, І. М. Купчак 8

Особливості клінічного перебігу захворювання та психоемоційний стан жінок з лейоміомою матки та аденоміозом, які зазнали впливу чинників військової агресії
А. Г. Корнацька, О. В. Трохимович,
Г. В. Чубей, О. О. Ревенько, А. О. Калюта,
О. М. Полуянова, М. В. Зінченко 16

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Correlation between melatonin and vitamin D3 deficiency in Iraqi female patients with polycystic ovarian syndrome
E. J. Jamel..... 22

Механізми забезпечення акушерської служби медичними засобами відповідно до Національного класифікатора медичних виробів НК 024:2023
Ю. П. Вдовиченко, Г. О. Слабкий,
О. С. Щербінська, Р. Л. Картавцев 27

АКУШЕРСТВО

Розбіжності у показниках ротаційної тромбоеластометрії пуповинної крові у недоношених новонароджених після різних видів токолітичної терапії
С. Ст. Леуш, Д. О. Говсеєв,
М. В. Процик..... 32

ГІНЕКОЛОГІЯ

Формування генітоуринарних розладів у жінок на етапі менопаузального переходу
О. В. Ромащенко, В. М. Григоренко,
С. М. Мельников, В. В. Білоголовська 37

Evaluation of salivary total antioxidant capacity and malondialdehyde in pre-menopausal and post-menopausal women
A. Kh. Adhab, M. F. Almelan 46

Трансдермальна контрацепція та якість життя
О. В. Горбунова 51

РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клініко-анамнестичні характеристики пацієнок з функціональними кістами яєчника (Ретроспективне дослідження)
В. І. Пирогова, М. Ференц..... 60

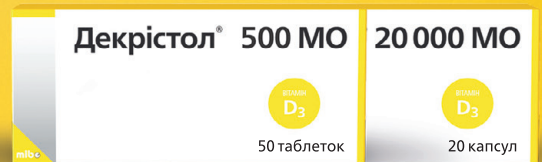
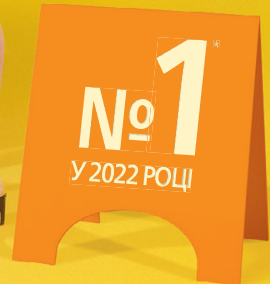
ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

Репродуктивні наслідки стресу воєнного часу та можливості їхньої корекції (Огляд літератури)
І. А. Жабченко, Н. Г. Корнієць, І. С. Ліщенко,
Т. М. Коваленко, О. М. Бондаренко,
О. О. Сивура..... 65

Істмоцеле: сучасні аспекти діагностики, терапії та профілактики ускладнень (Огляд літератури)
О. В. Голяновський, І. В. Ключко,
І. А. Губар, А. В. Скютнева,
Д. С. Федоренко 73

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

D³ Декрістол®



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

Certificate of Free Sale Декрістол® D3 – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО – 14 серпня 2017 р.; 4000 МО – 4 грудня 2017 р.; 5600 МО – 14 серпня 2017 р.
Інструкції для медичного застосування Декрістол® 500 МО. Крутілі, біла або жовтувата таблетка 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 (пошковова форма)) 12,5 мг, що відповідає 500 МО вітаміну D₃. Показання. Профілактика рахіту та остеомаляції у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із виваленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали б змогу оцінити частоту, не проводилися. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія відпуску. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № 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 АТС S ринку А11С05 колекальциферол та дериватів колекальциферолу та дериватів колекальциферолу та дериватів колекальциферолу за підсумками 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзнялися від оригінальних упаковок, що представлені в афільних мережах України.

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

Декрістол® 20 000 МО. Крутілі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіпервітаміноз D. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Ніркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Неясно (від 1/1000 до < 1/100); гіперкальціємія та гіперкальціємія. 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 повним текстом інструкції.



TABLE OF CONTENTS 7 (78)/2024

TOPICAL ISSUES

Morphological changes of endometrial tissue in women with infertility who suffered from coronavirus disease anamnesis
I. S. Golovchak, O. H. Boychuk,
V. M. Matskevych, I. M. Kupchak 8

Characteristics of the clinical course and psycho-emotional condition of women with uterine leiomyoma and adenomyosis affected by military intervention
A. H. Kornatska, O. V. Trokhymovych,
G. V. Chubei, O. O. Revenko, A. O. Kaliuta,
O. M. Poluianova, M. V. Zinchenko 16

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Correlation between melatonin and vitamin D3 deficiency in Iraqi female patients with polycystic ovarian syndrome
E. J. Jamel..... 22

Mechanisms for providing obstetric service with medical supplies in accordance with the National classifier of medical devices NK 024:2023
Yu. P. Vdovychenko, G. O. Slabkiy,
O. S. Shcherbinska, R. L. Kartavtsev 27

OBSTETRICS

Discrepancies in the indicators of rotational thromboelastometry of umbilical cord blood in premature newborns after different types of tocolytic therapy
S. S. Leush, D. O. Govseiev, M. V. Protsyk...32

GYNECOLOGY

Formation of urogenital disorders in women at the stage of menopausal transition
O. V. Romashchenko, V. M. Grygorenko,
S. M. Melnykov, V. V. Biloholovska..... 37

Evaluation of salivary total antioxidant capacity and malondialdehyde in pre-menopausal and post-menopausal women
A. Kh. Adhab, M. F. Almelan 46

Transdermal contraception and quality of life
O.V. Gorbunova..... 51

RETROSPECTIVE STUDY

Clinical and anamnestic characteristics of patients with functional ovarian cysts (Retrospective study)
V. I. Pyrohova, M. Ferents 60

LECTURES AND REVIEWS

Reproductive effects of wartime stress and possibilities of their correction (Literature review)
I. A. Zhabchenko, N. G. Korniets,
I. S. Lishchenko, T. M. Kovalenko,
O. M. Bondarenko, O. O. Syvura 65

Isthmotselle: modern aspects of diagnosis, therapy and prevention of complications (Literature review)
O. V. Golyanovskiy, I. V. Klyuzko,
I. A. Gubar, A. V. Skutnieva,
D. S. Fedorenko 73

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

- це перша публікація
- стаття не передавалася для публікації в інші редакції
- оформлення виконано відповідно до вимог щодо оформлення наукових статей нашого видання.

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

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

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

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

Титул

1. УДК (Універсальна десятинна класифікація)
2. ПІБ автора
3. Назва статті
- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйняті скорочення,
- у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовується неперекладний сленг.
4. Місце роботи автора/авторів.

Основний текст

1. Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
2. У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Абревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
3. Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
4. У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

Додатки до основного тексту

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

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

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

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

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

тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.

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

Резюме

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

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

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

Список літератури

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. **Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.**
- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Ванкуверський) **англійською мовою.**
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У список літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації, на текст з 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 61, Видавничий Дім «Професіонал-Івент». <http://repro-health.com.ua/>
Тел.: (044) 257-27-27

Морфологічні зміни тканини ендометрія у жінок з безпліддям, які перенесли коронавірусну хворобу

I. С. Головчак, О. Г. Бойчук, В. М. Мацькевич, І. М. Купчак
Івано-Франківський національний медичний університет

Мета дослідження: встановлення морфологічних змін у зразках ендометрія в жінок з діагнозом безпліддя та перенесеним постковідним синдромом.

Матеріали та методи. Обстежено 80 жінок, у яких діагностовано безпліддя з анамнезом перенесеного постковідного синдрому, а також 40 жінок з безпліддям без перенесеного COVID-19.

У всіх пацієнток проведено забір зразків ендометрія в середній проліферативній та середній секреторній фазах (у різних менструальних циклах) шляхом пайпель-біопсії або під час офісної гістероскопії з наступним проведенням гістологічного та імуногістохімічного дослідження. Для імунотипуювання використано антитіла до ангіотензинперетворювального фермента-2 (angiotensin-converting enzyme-2 – ACE2), SARS-CoV-2, CD138, CD56.

Результати. У жінок з безпліддям та анамнезом постковідного синдрому під час вивчення зразків ендометрія середньої проліферативної фази частіше виявляють плазматичні клітини ($p = 0,027$), лімфогістіоцитарну інфільтрацію ($p = 0,003$), ділянки фіброзованої стромы ($p = 0,031$), а в біозразках середньої секреторної фази – слабо розвинену строму ($p = 0,033$), плазматичні клітини ($p = 0,029$). При проведенні імуногістохімічного дослідження в обох когортах відзначали підвищення експресії білка ACE2 у середній секреторній фазі.

У зрізах слизової оболонки матки, як проліферативної, так і секреторної фази, у пацієнток обох когорт відзначали експресію імуномаркера CD138, але в середній секреторній фазі частіше виявляли ознаки експресії ендометріальних гранулоцитів у жінок, у яких діагностовано безпліддя з анамнезом перенесеного постковідного синдрому ($p=0,032$). Не спостерігалось експресії антитіл до SARS-CoV-2 у зразках ендометрія пацієнток, які перехворіли на коронавірусну хворобу.

Висновки. Для жінок з безпліддям та перенесеним постковідним синдромом основними морфологічними ознаками у відібраних зразках ендометрія були наявність плазматичних клітин в обох фазах менструального циклу, лімфогістіоцитарна інфільтрація стромы, ділянки фіброзу стромального компонента в середній проліферативній фазі, порушення децидуалізації та експресія ендометріальних гранулоцитів у середній секреторній фазі, а також відсутність експресії імуномаркера SARS-CoV-2.

Ключові слова: безпліддя, COVID-19, морфологія ендометрія, постковідний синдром, SARS-CoV-2, імуногістохімічне дослідження.

Morphological changes of endometrial tissue in women with infertility who suffered from coronavirus disease anamnesis

I. S. Golovchak, O. H. Boychuk, V. M. Matskevych, I. M. Kupchak

The objective: to determine the morphological changes in endometrial samples in women with infertility and post-COVID syndrome.

Materials and methods. 80 women with infertility and a history of post-COVID syndrome were examined, as well as 40 women with infertility without having experienced COVID-19.

In all patients, endometrial samples were collected in the middle proliferative and middle secretory phases (in different menstrual cycles) by pipel biopsy or during office hysteroscopy, followed by histological and immunohistochemical examination. Antibodies to angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2, CD138, CD56 were used for immunotyping.

Results. In women with infertility and a history of post-COVID syndrome plasma cells ($p = 0.027$), lymphohistiocytic infiltration ($p = 0.003$), areas of fibrotic stroma ($p=0.031$) are more often detected during the study of endometrial samples in the middle proliferative phase, and in biosamples of the middle secretory phase – weakly developed stroma ($p = 0.033$), plasma cells ($p = 0.029$). When conducting an immunohistochemical study in both cohorts an increase in ACE2 protein expression was found in the middle secretory phase.

In the mucous membrane of the uterus in both proliferative and secretory phase, in patients of both cohorts the expression of the CD138 immunomarker was detected, but in the middle secretory phase the signs of the expression of endometrial granulocytes were more often found in women who were diagnosed with infertility and a history of post-CIVOD syndrome ($p=0.032$). No expression of antibodies to SARS-CoV-2 was observed in the endometrial samples of patients who had coronavirus disease.

Conclusions. In women with infertility and post-COVID syndrome the main morphological features in the selected endometrial samples were the presence of plasma cells in both phases of the menstrual cycle, lymphohistiocytic infiltration of the stroma, areas of fibrosis of the stromal component in the middle proliferative phase, impaired decidualization and expression of endometrial granulocytes in the middle secretory phase, and as well as the lack of expression of the SARS-CoV-2 immunomarker.

Keywords: infertility, COVID-19, endometrial morphology, post-COVID syndrome, SARS-CoV-2, immunohistochemistry.

Коронавірусна хвороба (coronavirus disease-2019, COVID-19) може спричинювати не лише фатальні наслідки під час її гострого періоду у людей з групи ризику, але й мати негативний віддалений вплив на функціонування органів і систем, особливо у пацієнтів з розвитком постковідного синдрому (ПКС). Визначення останнього досі не є однозначним.

Так, за тлумаченням Н. С. Maltezou et al. (2021), ПКС – це симптоми, які тривають більше 3 тиж після встановлення діагнозу COVID-19 і не пояснюються альтернативним діагнозом [1], тоді як К. М. Antoniou et al., опираючись на спільні рекомендації Національного інституту охорони здоров'я та медичного обслуговування, Шотландської мережі міжвузівських рекомендацій та Королівського коледжу лікарів загальної практики Великої Британії, визначають тривалість ПКС понад 12 тиж [2].

Незважаючи на суперечності щодо однозначності термінів та найменувань ПКС, значний інтерес до цього стану, якому навіть присвоєно код за Міжнародною класифікацією хвороб-10 (U09.9 – стан після COVID-19, неуточнений), невпинно зростає внаслідок неочікуваних ускладнень у людей навіть з легкою формою COVID-19 в анамнезі.

Оскільки вивчення як COVID-19, так і його пролонгованих наслідків ще тривають, тому і встановлення часового діапазону відтермінованих симптомів може ще змінюватись, але є декілька споріднених гіпотез, які висувуються зараз науковцями щодо патогенезу ПКС. І хоча остаточно всі ланки цього процесу невідомі, але тривале мультисистемне запалення, дисбаланс про- та протизапальних реакцій, розвиток тривалої імуносупресії відіграє ключову роль у розвитку ПКС [3].

Ендотеліальна дисфункція та гіпоксія можуть бути причиною не лише запуску процесів пошкодження органів дихання, кровообігу, порушення згортальної функції крові, що призводить до летальних випадків [4, 5], але й до дисрегуляції гормонального фону. Це може спричинювати ураження тканини яєчок у чоловіків [6] та порушення дозрівання яйцеклітини, синтезу стероїдів, регенерації ендометрія у жінок [7–9]. Досі залишається без відповіді питання, чи може модулювати вірус SARS-CoV-2 довготермінову мікрокоагулопатію, яка в подальшому негативно відіб'ється на жіночій фертильності [10, 11].

Потребує подальшого ґрунтовного вивчення питання часового інтервалу для застосування допоміжних репродуктивних технологій у жінок, які перехворіли на COVID-19, оскільки, як відомо, у яєчниках міститься значна кількість ангіотензинперетворювального фермента-2 (Angiotensin-converting enzyme-2, ACE2), що робить їх потенційними мішенями для ураження вірусом SARS-CoV-2 [12]. Ураховуючи, що ACE2 визначено також у залозистому епітелії та стромі ендометрія, особливо в секреторній фазі, не виключено здійснення негативного впливу COVID-19 на імплантацію ембріона [13–15].

На сьогодні відомим є дослідження ендометрія секреторної фази I. Henarejos-Castillo et al., відтворене методом комп'ютерного моделювання, в якому автори передбачили, що п'ять генів, важливих для імплантації ембріона, постраждали від COVID-19, та припустили, що, отже, вірус SARS-CoV-2 впливає на гени сприйнятливості ендометрія та може спричинювати дисфункцію імунної системи з

активацією цитокінів, порушення утилізації вільних радикалів, необхідні для інвазії бластоцисти в слизову оболонку матки та підтримки раннього розвитку ембріона [16].

Ураховуючи таку широку проблематику, що охоплює потенційний ризик виникнення репродуктивних ускладнень після затяжного COVID-19, необхідна значна кількість подальших досліджень у цьому напрямку.

Мета дослідження: встановлення морфологічних змін у зразках ендометрія у жінок з діагнозом безпліддя та перенесеним ПКС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Упродовж періоду з липня 2021 р. по березень 2024 р. на базі ДЗ «Прикарпатський Центр репродукції людини» МОЗ України було обстежено 80 жінок, у яких діагностовано безпліддя з анамнезом перенесеного ПКС (дослідна група), а також 40 жінок з безпліддям без перенесеного COVID-19 (контрольна група). Для обох груп безпліддя визначали як відсутність настання вагітності більше 12 міс регулярного незахищеного статевого життя, а також виключали чоловічий фактор безпліддя для поточного дослідження.

Критеріями включення жінок до дослідної групи були вік від 25 до 42 років з наявним в анамнезі підтвердженим шляхом полімеразно-ланцюгової реакції виявлення вірусної РНК діагнозом COVID-19 та тривалим затяжним ПКС (наявність підтверджуючих записів у медичній документації та даних опитувальника).

Критеріями включення до контрольної групи були аналогічний, як у дослідній групі, вік та відсутність інфекції SARS-CoV-2 згідно з медичною документацією та опитуванням пацієнок.

Медичні діагностичні процедури пацієнткам обох вибірок здійснювали згідно з Наказом МОЗ України № 787 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» від 09.09.2013 р. [17], діагноз безпліддя був встановлений відповідно до рекомендацій до використання МОЗ України Протоколів, заснованих на засадах доказової медицини, а саме: Настанови 00567 «Безпліддя» від 2017 р. [18], а для дослідної групи додатково керувались Додатком 2 до Протоколу надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з COVID-19 та реконвалесцентам згідно з Наказом МОЗ України від 20.04.2021 р. № 771 [19].

Обидві когортки пацієнок статистично достовірно не відрізнялись за віком та супутніми патологіями.

Критеріями виключення для усіх пацієнок були: носійство вірусу імунodefіциту людини, вірусу гепатиту В і С, інших неспецифічних та специфічних бактеріальних інфекцій, що передаються статевим шляхом, наявність зляканої патології незалежно від локалізації та стадії, психічних розладів, що ускладнюють процес комунікації та ставлять під сумнів дієздатність надання інформованої згоди на дослідження. Пацієнтки, з якими було втрачено контакт на будь-якому етапі дослідження, або ті, які виявили бажання відмовитись від участі в дослідженні на будь-якому етапі, були виключені з когорт.

Для дослідної групи критерієм включення було повне соматичне відновлення після ПКС на час дослідження (відсутність підвищеної температури тіла, кашлю, задишки, головного болю, м'язової слабкості та ін-

ших симптомів, що супроводжували ПКС). Додатково для контрольної групи виключенням було виявлення вірусу SARS-CoV-2 впродовж поточного дослідження.

Застосовані методи обстеження схвалені комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (Протокол № 131/22 від 24.11.2022 р.) та проведені згідно з письмовою згодою учасниць і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Усі обстеження пацієнток проводили після отримання їхньої письмової інформованої згоди, базуючись на етичних принципах добровільної участі та конфіденційності оброблення даних.

Поточне дослідження є частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології ім. І. Д. Ланового «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (№ державної реєстрації 0121U109269).

Після загальноклінічних обстежень у всіх жінок було проведено забір біологічних зразків тканин ендометрія в середній проліферативній та середній секреторній фазах шляхом пайпель-біопсії або під час офісної гістероскопії (вибір оптимального методу забору було розглянуто індивідуально для кожної пацієнтки). Забір тканин у кожній фазі відбувався з інтервалом не менше одного циклу між виконаними процедурами.

Усі зразки були направлені у відділення патологічної анатомії КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», де виготовлено блоки та проведено рутинне патогістологічне дослідження із забарвленням гематоксиліном та еозином, надалі блоки було відправлено в ТОВ «Гістологія» для проведення імуногістохімічного дослідження (ІГХ).

Увесь біологічний матеріал для патогістологічного та імуногістохімічного дослідження було заготовлено за стандартизованою технікою, а саме: вміщено в нейтральний забуферений 10% формалін для фіксації на добу, пропущено через спирти зростаючої концентрації та залито в парафін. Надалі готові парафінові блоки вміщували у водяну баню за температури 42 °С. Потім зрізи, розташовані на предметному склі, розкладали на теплій плиті за температури 37 °С протягом доби для їхньої подальшої фіксації та нумерації. Забарвлення зрізів проводили за рутинною технікою фарбування гематоксиліном та еозином.

Методами гістологічного дослідження проводили датування ендометрія за R. W. Noues [20], визначали залозисто-стромальне співвідношення, наявність чи відсутність мітозів в епітелії залоз у зразках відповідного дня циклу, наявність секреторної активності залоз, морфологію спіральних артерій та їхню кількість на 1 мм² у десяти полях зору, характеристику стромального компонента, лімфоплазмодитарну інфільтрацію.

ІГХ виконували із тих самих парафінових блоків з дотриманням усіх етапів стандартного імуногістохімічного протоколу виготовлення зрізів та із використанням моноклональних первинних антитіл SARS-CoV-2 (Mouse Monoclonal клон BSB-134, Bio SB, Inc.),

ACE2 (Mouse Monoclonal клон BSB-135, Bio SB, Inc.), CD56, CD138 (Thermo Scientific Inc.).

CD56, що знаходяться на мембранах маткових НК-клітин, у стромі були оцінені за напівкількісною шкалою, рекомендованою S. Ekemel et al., як відсоток клітин стромы ендометрія, де було встановлено відсікаюче значення – 6% (<6% – негативний результат, ≥6% – позитивний) [21].

Для оцінювання CD138 (відомого як синдекан-1 на мембранах плазмодитів) згідно з методикою N. S. Herlihy et al. оцінювали все предметне скло і весь зріз стромы при збільшенні 400 і наявність однієї плазматичної клітини в полі зору вважали позитивним значенням [22].

Для визначення експресії ACE2 в клітинах ендометрія використовували значення H-score за S. B. Chadchan et al., де ≤5 забарвлених клітин – це низька інтенсивність, а >5 – висока інтенсивність [23].

Для перевірки наявності експресії з антитілом до SARS-CoV-2 у тканинах ендометрія проводили контрольне фарбування з свідомо позитивними та негативними зразками. З дослідження були виключені зрізи з артефактами фонового та краєвого посилення забарвлення задля уникнення хибнопозитивних результатів. Вивчення та фотофіксацію усіх препаратів тканин слизової оболонки тіла матки здійснювали під світловим мікроскопом Nikon Eclipse Ci-S (фотокамера SIGETA Industrial Color Digital Camera M3CMOS 8500 8,5MP з оптичним адаптером), збільшення – 40, 100, 400.

Дані, отримані в дослідженні, обробляли за допомогою програми Microsoft 365, на яку отримано закладом (Івано-Франківський національний медичний університет), де проведено дослідження, цифрову ліцензію із використанням функцій програми Excel. Виявлені ознаки у когортах пацієнток відображались в абсолютних значеннях виявлених випадків та у відсотковому представленні частки від загальної кількості у кожній з груп.

Величину вірогідності *p* вираховували за допомогою точного тесту Фішера. Групи вважали достовірно відмінними за критичного рівня значущості *p* < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час вивчення зрізів, зафарбованих гематоксиліном та еозином, спільною патогістологічною, змінною картиною зразків ендометрія у проліферативній фазі для обох вибірок були: помірна звивистість залоз, що не відповідало дню менструального циклу, лімфоцитарна вогнищева інфільтрація стромы (рис.1).

На рис. 1А представлено фрагменти ендометрія поліподібною форми із відносно нерівномірним розташуванням малих дрібного та середнього калібру округлої форми. Співвідношення залоз до стромы становить 1:3. Залози вистелені однорядним призматичним епітелієм із базально розташованими ядрами, окремі – багаторядним епітелієм.

На рис. 1В ядра округлої форми із помірно вираженою мітотичною активністю та гіперхроматозом. Атипових мітозів не виявлено. Субнуклеарна вакуолізація відсутня. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення в межах норми і становить 1:2. Апікальний край клітин рівний, без ознак секреторної активності. Просвіти залоз порожні. Візуалізуються плазматичні клітини, що потребують

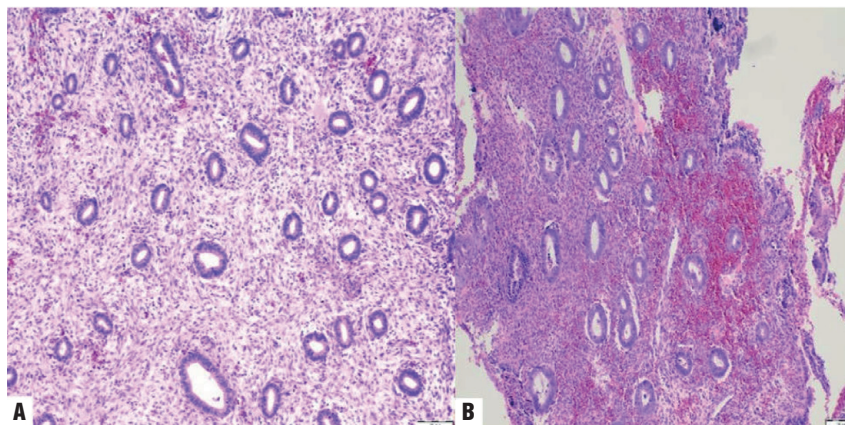


Рис. 1. Гістологічні зрізи зразків ендометрія середньої проліферативної фази, зафарбовані гематоксилином та еозином (збільшення: 100). А. Зразок тканини слизової оболонки матки пацієнтки контрольної групи. В. Зразок тканини слизової оболонки матки пацієнтки дослідної групи

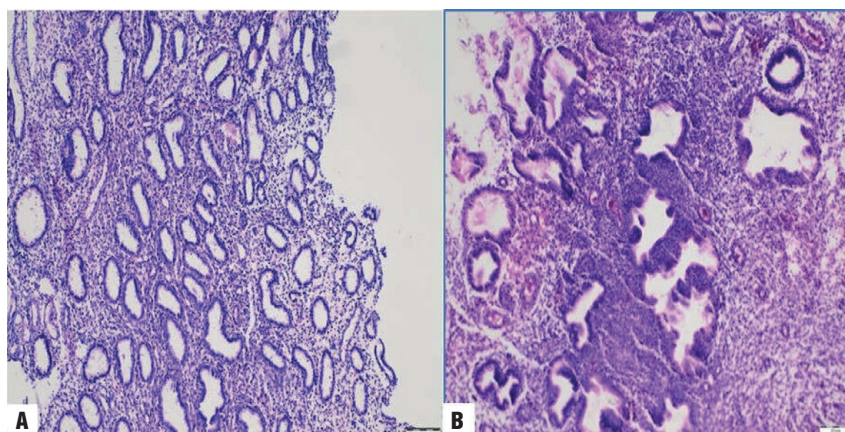


Рис. 2. Гістологічні зрізи зразків ендометрія середньої секреторної фази, зафарбовані гематоксилином та еозином (збільшення: 100). А. Зразок тканини слизової оболонки матки пацієнтки контрольної групи. В. Зразок тканини слизової оболонки матки пацієнтки дослідної групи

імуногістохімічної верифікації. Строма нерівномірної щільності, клітинна, зі слабким набряком, з лімфоцитарною інфільтрацією. Спіральні артерії поодинокі.

Слід враховувати також, що невідповідність дню циклу може бути пов'язана у деяких випадках з неточними відомостями, поданими пацієнтками щодо дня початку менструації. У тих зразках ендометрія середньої секреторної фази, де відзначено дисхроноз, спостерігався невиражений набряк стромального компонента і порушення децидуалізації. Псевдодецидуальна реакція у середній секреторній фазі спостерігалась в 1 (2,5%) жінки контрольної групи та у 3 (3,8%) жінок дослідної групи, відзначали зміни веретеноподібних клітин, стромальні структурні порушення. Товщина залозистого епітелію з тенденцією до зменшення, ядра деяких війчастих клітин з центральною локалізацією.

Потовщення стінок спіральних артерій, ущільнені та оточені гіпотрофічно зміненою, фібропластично перебудованою стромою з вогнищевою інфільтрацією лімфоцитами виявляли у 12 (30%) жінок контрольної групи та 27 (33,8%) жінок дослідної групи. Гіпотрофію залоз та слабку секреторну активність відзначали у 17 (42,5%) пацієнток контрольної групи і у 33 (41,3%) пацієнток з перенесеним ПКС (рис. 2).

На рис. 2А фрагменти ендометрія правильної будови із рівномірним розташуванням залоз середнього та великого калібру звивистої форми, просвіт зірчастий, містить секрет. Співвідношення залоз до стромы становить 1:1. Залози вистелені однорядним призматичним епітелієм із базально розташованими ядрами. Ядра округлої форми із легким гіперхроматозом та помірно вираженою мітотичною активністю. Атипових мітозів не виявлено. Субнуклеарна вакуолізація клітин відсутня. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення в межах норми і становить 1:2.

Апікальний край клітин нерівний, із ознаками вираженої секреторної активності. Просвіти залоз містять гомогенний секрет та еритроцити. Строма набрякла, повнокровна з помірно вираженою децидуалізацією довкола судин. Візуалізуються клубки спіральних артерій. Вогнищева лейкоцитарна інфільтрація.

На рис. 2В просвіти залоз містять зменшену кількість гомогенного секрету та еритроцити. Візуалізуються плазматичні клітини, що потребують імуногістохімічної верифікації. Строма слабо набрякла і з слабо вираженою децидуалізацією довкола судин, ділянками склерозу. Клубки спіральних артерій значно звивисті, оточені ущільненою стромою.

Патогістологічні ознаки змін ендометрія



Рис. 3. Гістограма виявлених морфологічних змін ендометрія методом зафарбовування зрізів гематоксиліном та еозином (представлені числові значення: відносні величини – відсоткова кількість пацієнток, %)

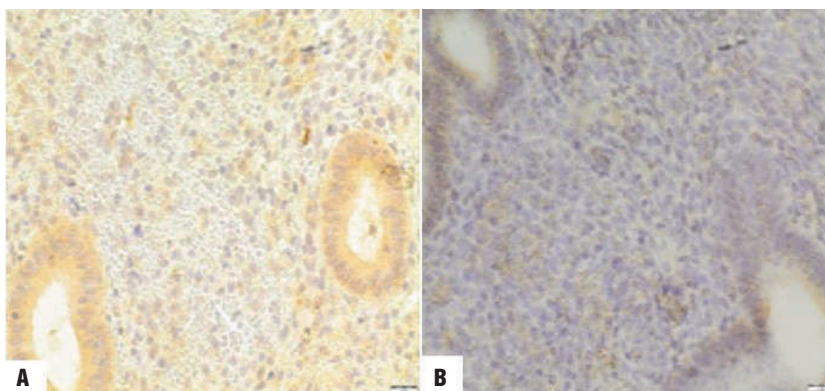


Рис. 4. Імуногістохімічне фарбування зразків ендометрія пацієнтки дослідної групи: А. Експресія ACE2 в середній проліферативній фазі (збільшення: 400). В. Відсутність експресії SARS-CoV-2 в середній секреторній фазі (збільшення: 400)

Детальніше виявлені патоморфологічні зміни зразків ендометрія обох когорт представлено на рис. 3.

Отже, основними відмінними патогістологічними знахідками у зразках ендометрія, зафарбованого гематоксиліном та еозином, у середній проліферативній фазі були: плазматичні клітини ($p = 0,027$), лімфогістіоцитарна інфільтрація ($p = 0,003$), ділянки фіброзованої строми ($p = 0,031$); у середній секреторній фазі: слабо розвинена строма ($p = 0,033$), плазматичні клітини ($p = 0,029$).

При проведенні імунотипуювання з моноклональними первинними антитілами до ACE2 не відзначено достовірної різниці між групами, хоча слід зазначити, що для обох когорт характерною була низька експресія ACE2 в середній проліферативній фазі та висока експресія в середній секреторній фазі (9 (22,5%) пацієнток контрольної групи та 14 (17,5%) пацієнток дослідної групи). Усі зразки були негативними при проведенні ІГХ-реакції з моноклональним первинним антитілом до SARS-CoV-2 (рис. 4).

Хоча більшість досліджень свідчать про відсутність вірусу SARS-CoV-2 в ендометрії та відносно низьку експресію ACE2 порівняно з респіраторною системою [24], але все ж підвищення експресії цього білка у проміжку імплантаційного вікна робить ендометрій

мішенню для вірусного ураження, особливо враховуючи важливу роль ACE2 у децидуалізації строми [25].

Другим шляхом патологічного впливу є непряма дія COVID-19 через зміну експресії генів, що кодують правильну роботу ендометрія та розвиток таких станів, як гіперкоагуляція, підвищення рівнів цитокінів, зміна гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі, а відповідно – й зміна балансу прогестерону та андрогенів, що теж є фактором порушення імунної відповіді [26].

Оцінюючи результати ІГХ-дослідження з використанням антитіл до CD138, діагноз хронічного неспецифічного ендометриту був встановлений у 18 (45,0%) жінок контрольної групи та в 41 (51,3%) жінки дослідної групи ($p = 0,565$), а показники експресії ендометріальних гранулоцитів (із застосуванням антитіла до CD56) були значно вищими в дослідній групі ($p = 0,032$) в середній секреторній фазі (16 (20,0%) випадки позитивних результатів), ніж у контрольній групі (2 (5,0%) випадки позитивних результатів). Ураховуючи те, що зразки оцінювали у двох фазах циклу, у встановленні діагнозу та вивченні експресії CD138 акцент робили на середню проліферативну фазу, а експресії CD56 – на середню секреторну фазу (рис. 5, 6).

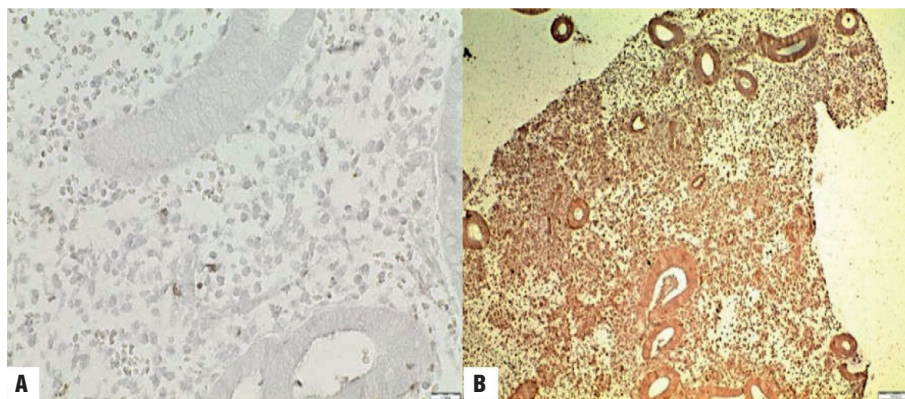


Рис. 5. Імуногістохімічне фарбування зразків ендометрія пацієнтки дослідної групи у середній проліферативній фазі: А. Позитивна експресія CD56 (збільшення: 400). В. Позитивна експресія CD138 (збільшення: 100)

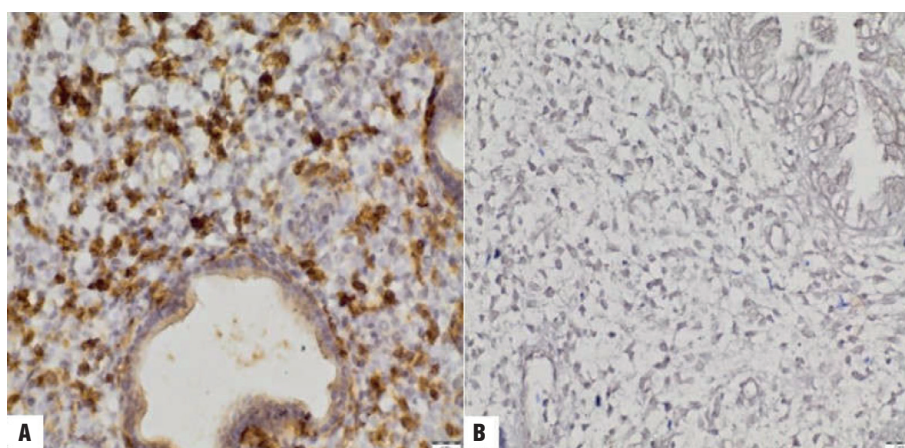


Рис. 6. Імуногістохімічне фарбування зразків ендометрія пацієнтки дослідної групи у середній секреторній фазі: А. Позитивна експресія CD56 (збільшення: 400). В. Позитивна експресія CD138 (збільшення: 400)

Отримані результати корелюють з поперечним обсерваційним дослідженням І. Іагова, у якому виявлено зв'язок між безпліддям жінок віком понад 30 років та позитивною реакцією CD138 у зразках їхнього ендометрія [27], а також з дослідженнями Т Романенко та співавторів [28], Н. Косей та співавторів [29], А. Сафарова [30].

Досі немає єдиного критерію щодо фази менструального циклу, в якій оптимально оцінювати наявність плазматичних клітин та яку їхню кількість вважати достатньою для встановлення діагнозу хронічного ендометриу.

S. L. Margulies et al. оцінює варіабельність критеріїв у трактуванні цього діагнозу різними морфологами – майже половина опитаних патологів розглядають можливість підтвердження хронічного ендометриу тільки у проліферативній фазі менструального циклу, третя частина всіх опитуваних патологів діагностує хронічне запалення слизової оболонки матки за наявності однієї плазматичної клітини [31].

У ретроспективному когортному дослідженні E. Ryan et al. спробували визначити оптимальну фазу циклу, яка була б релевантна для встановлення діагнозу хронічного ендометриу згідно з виявленими плазматичними клітинами. За їхніми висновками, останні частіше наявні під час ранньої фолікулярної фази порівняно з пізньою чи з лютеїною фазами, але незва-

жаючи на такі твердження, самі ж автори наголошують на необхідності подальших досліджень для визначення оптимального періоду забору біопсійного матеріалу ендометрія для стандартизації діагнозу [32].

Щодо можливого посиленого зв'язку між перенесеним COVID-19 (особливо за його тривалого перебігу) та зміною рецептивності, функції і морфоструктурою ендометрія, то R. Weinerman висуває гіпотезу, що в основі патомеханізму лежить каскад посиленої запальної реакції з переважанням прозапальної активації, хоча до остаточного твердження щодо розвитку аутоімунного процесу слід все таки ставитись обережно й очікувати результатів рандомізованих багатоцентрових досліджень [33].

Цікавою є перспектива дослідження ролі ендометріальних природних кілерів у можливому порушенні фертильності під час ПКС, оскільки, з одного боку, до пандемії COVID-19 були проведені дослідження, що заперечували зв'язок між кількістю імуногістохімічно виявлених цих клітин та безпліддям [34], а з іншого боку – ПКС є маловивченим новим станом організму, який може залучати інші шляхи аутоімунної активації, не притаманні раніше відомим захворюванням.

Отже, перспективою подальших досліджень є розширене імуногістохімічне вивчення зразків ендометрія, як проліферативної, так і секреторної фаз із використан-

ням імуномаркерів, які допомогли б додатково визначити стан ангіогенезу, рецептивності слизової оболонки матки до гормонів та порушень процесу децидуалізації стромы, а також електронно-мікроскопічне дослідження, яке дасть можливість оцінити ультраструктурні клітинні зміни.

ВИСНОВКИ

Для жінок з безпліддям та перенесеним постковідним синдромом основними морфологічними ознаками у відібраних зразках ендометрія були наявність плазматичних клітин в обох фазах менструального циклу, лімфоцитотитарна інфільтрація стромы, ділянки фіброзу стро-

мального компонента в середній проліферативній фазі, порушення децидуалізації та ознаки експресії ендометріальних гранулоцитів у середній секреторній фазі, а також відсутність експресії імуномаркера SARS-CoV-2.

Подяка. Колектив авторів висловлює подяку відділенню патологічної анатомії КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» та ТОВ «Гістологія» за надання допомоги в інтерпретації та фотофіксації морфологічних зображень.

Конфлікт інтересів: конфлікт інтересів відсутній.

Відомості про авторів

Головчак Ігор Степанович – канд. мед. наук, доц., Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (034) 275-08-64. E-mail: generrep@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8076-0506

Бойчук Олександра Григорівна – д-р мед. наук, проф., Івано-Франківський національний медичний університет

ORCID: 0000-0003-4439-3099

Мацькевич Вікторія Миколаївна – канд. мед. наук, доц., Івано-Франківський національний медичний університет

ORCID: 0000-0003-2663-9702

Купчак Ірина Маноліївна – канд. мед. наук, доц., Івано-Франківський національний медичний університет

ORCID: 0000-0002-4833-7134

Information about the authors

Golovchak Igor S. – MD, PhD, Associate Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (034) 275-08-64. E-mail: generrep@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8076-0506

Boychuk Oleksandra H. – MD, PhD, DSc, Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0003-4439-3099

Matskevych Viktoriya M. – MD, PhD, Associate Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0003-2663-9702

Kupchak Iryna M. – MD, PhD, Associate Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0002-4833-7134

ПОСИЛАННЯ

1. Maltezos HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines*. 2021;(9):497. doi: 10.3390/vaccines9050497.
2. Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, Andrejak C, Crestani B, Delcroix M, et al. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *Eur Respiratory J*. 2022;60:2102174. doi: 10.1183/13993003.02174-2021.
3. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;64:66-74. doi: 10.1007/s12016-021-08848-3.
4. Kindrativ EO, Vasylyk VM, Matskevych VM, Kostyuk VM, Semchenko VA, et al. Retrospective analysis of coronavirus disease lethal cases. *Physiol J*. 2021;67:76-85. doi: 10.15407/fz67.04.076.
5. Matskevych V, Kamyshnyi O, Vasylyk VM, Grynowska MB, Lenchuk T, Fishchuk R, et al. Morphological prediction of lethal outcomes in the evaluation of lung tissue structural changes in patients on respiratory support with COVID-19: Ukrainian experience. *Pathol Res Pract*. 2023;245:154471. doi: 10.1016/j.prp.2023.154471.
6. Mytsyk Y. 2019-nCoV pandemic: impact on reproductive health. *Proc Shevchenko Scie Soc*. 2020;59:82-4. doi: 10.25040/ntsh2020.01.13.
7. Ostafichuk S, Prudnikov P, Motsyuk Y. Impact of COVID-19 on clinical symptoms in women with genital endometriosis. *Perinatol Reprodol: Res Pract*. 2022;(2):50-7. doi: 10.52705/2788-6190-2022-01-5.
8. Turyanytsia SM, Loya NO, Korchynska OO, Sabova AV, Malayr W. COVID-19 as a multidisciplinary problem: impact on reproductive health (Literature review). *Reprod Health Woman*. 2023;(7):74-9. doi: 10.30841/2708-8731.7.2023.292604.
9. Zhabchenko IA, Lishchenko IS, Bondarenko OM, Kovalenko TM. The influence of the coronavirus disease transmitted during pregnancy on the course of gestation and changes in the main biotopes of a woman's organism. *Reprod Health Woman*. 2023;(5):20-7. doi: 10.30841/2708-8731.5.2023.286765.
10. Szukiewicz D, Wojdasiewicz P, Watroba M, Szewczyk G. Mast Cell Activation Syndrome in COVID-19 and Female Reproductive Function: Theoretical Background vs. Accumulating Clinical Evidence. *J Immunol Res*. 2022;1-22. doi: 10.1155/2022/9534163.
11. Batiha GES, Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Welson NN. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective. *Virology*. 2022;(19):158. doi: 10.1186/s12985-022-01891-2.
12. Lee W, Mok A, Chung JP. Potential effects of COVID-19 on reproductive systems and fertility; assisted reproductive technology guidelines and considerations: a review. *Hong Kong Med J*. 2021;118-26. doi: 10.12809/hkmj209078.
13. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod*. 2020;(26):367-73. doi: 10.1093/molehr/gaaa030.
14. Smruthi CR, Rekha R, Manjula B, Prashanth S, Lepakshi BG. COVID-19: Maternal deaths in the tertiary health care center. *Reprod Health Woman*. 2023;(3):7-12. doi: 10.30841/2708-8731.3.2023.283318.
15. Savchuk TV. Pathomorphological changes of the placenta in antenatal asphyxia of the fetus associated with the coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women. *Reprod Health Woman*. 2023;(3):44-51. doi: 10.30841/2708-8731.3.2023.283322.
16. Henarejos-Castillo I, Devesa-Peiro A, de Miguel-Gomez L, Sebastian-Leon P, Romeu M, Aleman A, et al. Predicted COVID-19 molecular effects on endometrium reveal key dysregulated genes and functions. *Mol Hum Reprod*. 2022;28. doi: 10.1093/molehr/gaac035.
17. Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Procedure for the use of assisted reproductive technologies in Ukraine [Internet]. 2013. Order № 787; 2013 Sep 09. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text>.
18. Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocols [Internet]. 2016. Order № 1422; 2016 Dec 29. Available from: https://guidelines.moz.gov.ua/?fbclid=IwAR3Lz_a3yd8Y0r9a-HV-Vb7M33U1emjSh_VJ9gFcp17BUCgAin-luSSEPTie0.
19. Ministry of Health of Ukraine. Protocol for providing rehabilitation care to patients with COVID-19 and convalescents [Internet]. 2021. Order № 771; 2021 Apr 20. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_771_covid19_rehabilit.pdf.
20. Kliman HJ, Noyes, Hertig, and Rock revisited. *F S Rep*. 2020;1(1):2-4. doi: 10.1016/j.xfre.2020.04.004.

21. Ekemen S, Comunoglu C, Kayhan CK, Bilir E, Cavusoglu I, Etiler N, et al. Endometrial Staining of CD56 (Uterine Natural Killer), BCL-6, and CD138 (Plasma Cells) Improve Diagnosis and Clinical Pregnancy Outcomes in Unexplained Infertility and Recurrent IVF Failures: Standardization of Diagnosis with Digital Pathology. *Diagnostics*. 2023;(13):1557. doi: 10.3390/diagnostics13091557.
22. Herlihy NS, Klimczak AM, Titus S, Scott C, Hanson BM, Kim JK, et al. The role of endometrial staining for CD138 as a marker of chronic endometritis in predicting live birth. *J Assisted Reprod Gen*. 2022;39:473-9. doi: 10.1007/s10815-021-02374-z.
23. Chadchan SB, Popli P, Maurya VK, Kommagani R. The SARS-CoV-2 receptor, angiotensin-converting enzyme 2, is required for human endometrial stromal cell decidualization. *Biol Reprod*. 2020;104:336-43. doi: 10.1093/biolre/toaa211.
24. de Miguel-Gómez L, Sebastián-León P, Romeu M, Pellicer N, Faus A, Pellicer A, et al. Endometrial gene expression differences in women with coronavirus disease 2019. *Fertility Sterility*. 2022;118:1159-69. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.09.013.
25. Haouzi D, Entezami F, Tuailon E, Gala A, Ferrières-Hoa A, Brouillet S, et al. SARS-CoV-2 and Implantation Window: Gene Expression Mapping of Human Endometrium and Preimplantation Embryo. *Life*. 2021;(11):1378. doi: 10.3390/life11121378.
26. Rageh KEA, Farag EA, Behery MA, Badreldin MA, Ali EA. The Impact of Previous Exposure to COVID-19 on the Outcome of ICSI Cycles. *JBRA Assisted Reprod*. 2023;27(3):367-72. doi: 10.5935/1518-0557.20220063.
27. Iarova I. The role of CD138 immunohistochemical marker in the diagnosis of chronic endometritis: causes of female infertility. *Futurity Med*. 2024;3(1):27-37. doi: 10.57125/FEM.2024.03.30.03.
28. Romanenko TG, Haiduk AD. Immunomorphological signs of chronic endometritis in patients after failed attempts of auxiliary reproductive technologies. *Reprod Health Woman*. 2022;(3):27-33. doi: 10.30841/2708-8731.3.2022.262368.
29. Kosei NV, Tatarchuk TF, Vetokh NV, Vasylychenko LA. Current global trends in the study of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic endometritis. *Reprod Health Woman*. 2023;(5):7-12. doi: 10.30841/2708-8731.5.2023.286763.
30. Safarova AF. The features of endometrial receptivity in women underwent in vitro fertilization procedure. *Reprod Health Woman*. 2024;(3):104-8. doi: 10.30841/2708-8731.3.2024.305505.
31. Margulies SL, Dhingra I, Flores V, Hecht JL, Fadare O, Pal L, et al. The Diagnostic Criteria for Chronic Endometritis: A Survey of Pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2020;(40):556-62. doi: 10.1097/PGP.0000000000000737.
32. Ryan E, Tolani AT, Zhang J, Cruz GI, Folkins AK, Lathi RB. The menstrual cycle phase impacts the detection of plasma cells and the diagnosis of chronic endometritis in endometrial biopsy specimens. *Fertil Steril*. 2022;118:787-94. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.011.
33. Weinerman R. COVID-19 and the endometrium: inflammation as understanding. *Fertil Steril*. 2022;118:1170-1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.10.034.
34. Muller M, Kalmeier G, Eyal P, De Bruin A, Pool R, Du Rant C, et al. An endometrial histomorphometric study of CD56+ natural killer cells in women with unexplained infertility. *South African J Obst Gynaecol*. 2017;23:51-5. doi: 10.7196/sajog.1145.

Стаття надійшла до редакції 09.07.2024. – Дата першого рішення 15.07.2024. – Стаття подана до друку 16.08.2024

Особливості клінічного перебігу захворювання та психоемоційний стан жінок з лейоміомою матки та аденоміозом, які зазнали впливу чинників військової агресії

А. Г. Корнацька, О. В. Трохимович, Г. В. Чубей, О. О. Ревенько, А. О. Калюта, О. М. Полуянова, М. В. Зінченко

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

З одного боку, в умовах війни сильний психологічний стрес зумовлює погіршення стану репродуктивної системи жінок, збільшення кількості запальних захворювань та новоутворень статевої системи. З іншого боку, вже наявні захворювання, такі, як лейоміома та ендометріоз матки, є факторами, що поглиблюють стрес, спричинюють дистрес та призводять до зниження якості життя.

Мета дослідження: вивчення особливостей клінічного перебігу лейоміоми матки та аденоміозу на тлі психоемоційних порушень у жінок репродуктивного віку, що зазнали впливу чинників військової агресії.

Матеріали та методи. Проведено оцінювання клінічного перебігу наявних захворювань та психоемоційного стану у 110 жінок репродуктивного віку з аденоміозом та лейоміомою матки.

Залежно від тяжкості впливу чинників військової агресії пацієнтки були розподілені на три групи: 1-а група – 37 жінок, що перебували на окупованих територіях (обстеження даної групи пацієнток проводили після деокупації територій), 2-а група – 35 хворих, які перебували від впливом чинників збройного конфлікту, проте не зазнали безпосереднього вторгнення окупантів, 3-я група – 38 пацієнток, внутрішньо переміщених під час збройного конфлікту. Для визначення психоемоційного стану використовували опитувальник Спілбергера–Ханіна та шкалу депресії Бека-2.

Результати. Серед скарг переважали порушення менструального циклу (75,5%) та больовий синдром (40,0%). Найчастіше у всіх групах діагностували тяжкі менструальні кровотечі (54,1%, 65,7% та 65,8% відповідно по групах), перименструальні кров'яністі виділення (13,5%, 22,9% та 26,3% випадків відповідно). Аномальні маткові кровотечі достовірно частіше виявляли у жінок, що перебували на окупованих територіях (10,8% у 1-й групі проти 2,9% у 2-й та 2,6% у 3-й групах; $p < 0,05$).

Середній показник ситуативної тривожності, що пов'язана безпосередньо з впливом небезпечних умов, свідчить про високий рівень тривожності у жінок 1-ї (45,9±1,0 бала) та 3-ї (45,2±1,2 бала) груп. Середній показник у пацієнток 2-ї групи відповідав помірному рівню (44,1±0,8 бала).

Рівень особистісної тривожності був найвищий у 3-й групі (45,3±1,3 бала), у 2-й групі у жінок відзначали помірну особистісну тривожність (43,7±1,0 бала), а у 1-й групі – низьку (29,6±0,9 бала).

Найнижчий рівень депресії встановлено у жінок 3-ї групи (8,9±0,8 бала). У 2-й групі середній показник депресивних проявів становив 10,9±0,6 бала, що відповідало нормальному емоційному стану. У 1-й групі середній показник депресії становив 12,1±0,5 бала.

Висновки. Негативні наслідки впливу чинників військової агресії виявлено у пацієнток з аденоміозом та лейоміомою матки. На першому місці з частоти розладів репродуктивного здоров'я були порушення менструальної функції (від 78,9% до 85,7%) без відмінностей по групах. Найчастіше виявляли тяжкі менструальні кровотечі (від 54,1% до 65,8%).

Значно важче переносили стресові події жінки, які перебували у місцях безпосереднього вторгнення, про що свідчать високі показники ситуативної тривожності. Жінки, які перебували під впливом чинників збройного конфлікту, проте не зазнали безпосереднього вторгнення окупантів, більш схильні до переживань соціального характеру. У тимчасово переміщених осіб спостерігались певні тенденції до адаптації, вони були більше стурбовані наявною хворобою та мали найвищий рівень особистісної тривожності.

Ключові слова: військова агресія, репродуктивне здоров'я, психоемоційний стан, лейоміома матки, аденоміоз.

Characteristics of the clinical course and psycho-emotional condition of women with uterine leiomyoma and adenomyosis affected by military intervention

А. Н. Kornatska, О. V. Trokhymovych, G. V. Chubei, О. О. Revenko, А. О. Kaliuta, О. М. Poluianova, М. V. Zinchenko

On the one side, in the conditions of war, strong psychological stress leads to the disorders of the reproductive system of women, the increased number of inflammatory diseases and neoplasms of the reproductive system. On the other hand, pre-existing conditions such as leiomyoma and endometriosis of the uterus are the factor that deepens stress, causes distress and leads to a decrease in quality of life.

The objective: to study the characteristics of the clinical course of uterine leiomyoma and adenomyosis in the context of psycho-emotional changes in women of reproductive age affected by military intervention.

Materials and methods. The clinical course of diseases and the psycho-emotional state of 110 women of reproductive age with adenomyosis and uterine leiomyoma were evaluated.

Depending on the severity of the influence of the factors of military aggression, the patients were divided into three groups: the 1st group – 37 women who were in the occupied territories (the examination of this group of patients was carried out after the deoccupation of the territories), the 2nd group – 35 patients who were under the influence factors of the armed conflict, but were not directly invaded by the occupiers, the 3d group – 38 female patients who were internally displaced during the armed conflict. The Spielberger–Khanin questionnaire and the Beck Depression Scale-2 were used to determine the psycho-emotional state.

Results. Disorders of the menstrual cycle (75.5%) and pain syndrome (40.0%) prevailed among the complaints. Heavy menstrual bleeding (54.1%, 65.7%, and 65.8%, respectively, by group), perimenstrual bleeding (13.5%, 22.9%, and 26.3% of cases, respectively) were most often diagnosed in all groups. Abnormal uterine bleeding was detected significantly more often in women who were in the occupied territories (10.8% in the 1st group versus 2.9% in the 2nd and 2.6% in the 3d groups; $p < 0.05$).

The average score of situational anxiety, which is directly related to dangerous conditions, indicates a high anxiety level in women of the 1st (45.9 ± 1.0 points) and 3d (45.2 ± 1.2 points) groups. The average score of patients in the 2nd group corresponded to a moderate anxiety level (44.1 ± 0.8 points).

The level of personal anxiety was the highest in the 3d group (45.3 ± 1.3 points), in the 2nd group women had moderate personal anxiety (43.7 ± 1.0 points), and in the 1st group – low one (29.6 ± 0.9 points).

The lowest level of depression was found in women of the 3d group (8.9 ± 0.8 points). In the 2nd group, the average score of depressive manifestations was 10.9 ± 0.6 points, which corresponded to a normal emotional state. In the 1st group, the average depression score was 12.1 ± 0.5 points.

Conclusions. Negative outcomes of military aggression were found in patients with adenomyosis and uterine leiomyoma. In the first place in the frequency of reproductive health disorders was ranked by menstrual disorders (from 78.9% to 85.7%) without differences by group. Most often, heavy menstrual bleeding was detected (from 54.1% to 65.8%).

Women who were in places of direct war invasion had a much harder time enduring stressful events, as evidenced by high levels of situational anxiety. Women who were under the influence of the factors of the armed conflict, but were not directly invaded by the occupiers, are more prone to experiences of a social nature. Temporarily displaced persons showed certain tendencies towards adaptation, they were more concerned about the existing illness and had the highest level of personal anxiety.

Keywords: military aggression, reproductive health, psycho-emotional condition, uterine leiomyoma, adenomyosis.

Військова агресія супроводжується не тільки виникненням суттєвих соціально-економічних проблем, але й створює умови для значного погіршення здоров'я населення, у тому числі негативно впливає на стан репродуктивного здоров'я жінок [1–5]. Проживання жінок у зоні інтенсивних військових дій може ускладнювати доступ до продовольства, чистої води та збільшує ризик виникнення інфекційних хвороб, підвищує частоту психічних порушень та депресивних станів [6–9].

Зміна пріоритетів у зв'язку з військовою агресією, зокрема зниження рівня турботи про здоров'я, і неможливість вчасного отримання медичної допомоги зумовлює значне зниження частоти або відсутність профілактичних оглядів і обстежень, що призводить до виявлення захворювань на пізніх стадіях у за давних станах [3]. Через психоемоційне напруження, спричинене війною, хвороби, які мали вікову структуру, будуть діагностувати на 10–15 років раніше, ніж до війни. Це матиме довгострокові демографічні наслідки [10, 11].

При цьому доведено, що великі фізичні і психологічні навантаження жіночий організм переносить значно гірше [12]. Тоді як чоловіки відкрито реагують на гостру стресову ситуацію, жінки більш схильні до психосоматичних реакцій [13].

Гострий значний стрес може пригнічувати секрецію гонадотропіну та зменшувати виділення стероїдів яєчниками, у результаті чого можна очікувати захисного ефекту. Однак хронічний стрес може зумовити дуже різні гормональні ефекти [14]. Отримані С. D. Lynch та співавторами (2014) результати дослідження продемонстрували, що у жінок з високим рівнем альфа-амілази у слині (лабораторний маркер стресу) спостерігалось зниження фертильності на 29% та зростання ризику безплідності у 2 рази [15].

Основні механізми, за допомогою яких стрес може бути пов'язаний з наявністю лейоміоми матки, обговорюються [16]. У дослідженні в жінок племені майя більш високі добові рівні кортизолу в сечі (наявність хронічного стресу) передбачали вищий рівень гонадотропінів протягом менструального циклу та збільшення вмісту прогестину під час фолікулярної фази, що може бути можливим фактором патологічного шляху [17–19].

У дослідженні первинних культур клітин лейоміоми матки людини було виявлено, що агоністи адренергічних рецепторів модулюють рецептор естрогену та рецептор прогестерону, васкулярний ендотеліальний фактор росту і фактори росту фібробластів, впливаючи на проліферацію клітини [20]. Крім того, продукт гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі норадреналін сприяє синтезу прозапальних цитокінів, таких, як інтерлейкін-6 (ІЛ-6), ІЛ-1 β , ІЛ-10 та фактора некрозу пухлини- α , які беруть участь у патогенезі лейоміоми матки [16].

Наразі більшість досліджень вивчали роль стресу як фактора ризику розвитку лейоміоми матки, а не як його наслідок. Проте діагноз лейоміоми матки, ендометріозу сам по собі може вважатися відповідним психосоціальним стресором [19]. Пацієнтки з лейоміомою матки мають вищий рівень глобального сприйняття стресу та менструального дистресу порівняно зі здоровими [21, 22]. Жінки з найвищим рівнем стресу мали надмірну крововтрату і тяжку дисменорею [23, 24]. Саме менструальна кровотеча значно впливає на якість життя, ніж інші симптоми [25].

Отже, з одного боку, неналежні умови проживання, недоступність ефективної медичної допомоги в умовах війни, сильний психологічний стрес зумовлюють погіршення стану репродуктивної системи жінки та збільшення кількості запальних захворювань і новоутворень статевої системи. З іншого, вже наявні захо-

рювання, такі, як лейоміома матки та ендометріоз матки, є факторами, що поглиблюють стрес, спричиняють дистрес та призводять до зниження якості життя.

Втручання, спрямовані на зменшення хронічного психологічного стресу, можуть бути корисними для зниження поширеності доброякісних захворювань матки, що набуває особливої актуальності в умовах сьогоденних реалій.

Мета дослідження: вивчення особливостей клінічного перебігу лейоміоми матки та аденоміозу на тлі психоемоційних порушень у жінок репродуктивного віку, що зазнали впливу чинників військової агресії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження 110 жінок репродуктивного віку з аденоміозом та лейоміомою матки. Дослідження виконано на базі відділень медичних проблем планування сім'ї та реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» протягом 2022–2024 рр.

Дослідження проведено з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біометричних досліджень та повноважень GCH ICH (1996 р.), згідно з біометричними нормами із дотриманням принципів конфіденційності та етики (витяг з протоколу № 3 за рішенням комісії з питань біоетики від 26.05.2022 р. ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'яновича НАМН України»).

Діагноз лейоміоми матки встановлювали згідно зі «Стандартами медичної допомоги «Лейоміома матки», затвердженими Наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 25 січня 2023 р. № 147, а діагноз аденоміозу – згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Тактика ведення пацієнок з генітальним ендометріозом», затвердженим Наказом МОЗ України від 6 квітня 2016 р. № 319.

Залежно від тяжкості впливу чинників військової агресії пацієнтки були розподілені на три групи.

До 1-ї групи увійшли 37 жінок, що перебували на окупованих територіях, в основному мешканки Київської області (м. Ірпінь, м. Буча). Їх обстеження проводили після деокупації зазначеного регіону.

До 2-ї групи включено 35 хворих, які перебували під впливом чинників збройного конфлікту, проте не зазнали безпосереднього вторгнення окупантів (м. Київ).

До 3-ї групи включено 38 пацієнок, внутрішньо переміщених під час збройного конфлікту, які на час окупації Київської області перебували за її межами.

Серед обстежених жінок 1-ї групи у 18 (48,6%) хворих встановлено наявність лейоміоми матки, у 24 (64,9%) жінок – аденоміозу, у 5 (13,2%) пацієнок – поєднання зазначених захворювань. У 2-й групі лейоміому матки діагностовано у 19 (54,3%) жінок, аденоміоз – у 22 (62,9%) хворих, а поєднану патологію – у 6 (17,1%) пацієнок. Серед внутрішньо переміщених осіб (3-я група) діагноз лейоміоми матки встановлено у 16 (42,1%) пацієнок, аденоміоз – у 30 (78,9%) хворих, поєднання лейоміоми та ендометріозу матки – у 8 (21,1%) жінок.

Усім пацієнткам проводили повне клінічне обстеження згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, яке включало вивчення характеру скарг, анамнезу хвороби, репродуктивного анамнезу, терапії, що проводилась. Гінекологічне обстеження виконували за загальними схемами.

Для визначення психоемоційного стану обстежених жінок використовували опитувальник Спілбергер–Ханіна та шкалу депресії Бека-2.

Для визначення ступеня проявів тривожності було сформовано чисельні показники та розділено ситуативну (тривожність, що пов'язана безпосередньо з впливом небезпечних умов) і особистісну тривожність (була характерна для пацієнок до початку бойових дій та пов'язана з особистими або побутовими переживаннями). Відповідно менше 30 балів – низький рівень тривожності, 31–45 балів – помірна тривожність, 45 балів та вище – високий рівень тривожності.

У чисельних показниках рівень депресивних розладів оцінювали таким чином: 0–13 балів – нормальний рівень емоційного стану; 14–19 балів – легкий ступінь проявів зниження емоційного стану; 20–28 балів – помірні прояви зниження емоційного стану; 29 і вище балів відповідали різкому зниженню емоційного стану та потребували дообстеження для підтвердження клінічної депресії.

Статистичне оброблення даних проводили у програмі Medstat з використанням можливих порівнянь за допомогою критерію хі-квадрат. Відмінності вважали вірогідними за рівня значущості (p) менше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За віком обстежені хворі не відрізнялися. Так, середній вік обстежених жінок становив 40,2±1,0 року у 1-й групі, 41,4±0,5 року у 2-й та 37,1±1,9 року у 3-й групі. Розподіл хворих залежно від віку наведено в таблиці.

Слід зазначити, що найчастіше лейоміому матки та аденоміоз діагностували у жінок 40–44 років у 1-й (14 хворих – 37,9%) та 3-й (10 жінок – 26,3%) групах. Тоді

Розподіл обстежених жінок за віком по групах, абс. число (%)

Група обстежених жінок	Усього, п	Вік, роки				
		До 30	30-34	35-39	40-44	45-49
1-а	37	1 (2,7)	6 (16,2)	7 (18,9)	14 (37,9)	9 (24,3)
2-а	35	1 (2,9)	3 (8,6)	9 (25,7)	10 (28,6)	12 (34,2)
3-а	38	10 (26,3)**	4 (10,5)	6 (15,8)	10 (26,3)	8 (21,1)

Примітки: * - різниця достовірна порівняно з 1-ю групою (p<0,05); # - різниця достовірна порівняно з 2-ю групою (p<0,05).

як серед жінок, що знаходились під впливом чинників військової агресії, найбільше жінок з цими діагнозами було віком 45–49 років, а саме 12 (34,2%) осіб. Привертає до себе увагу велика кількість жінок до 30 років із групи внутрішньо переміщених: 10 (26,3%) хворих проти по одній жінці у 1-й (2,7%) та у 2-й (2,9%) групах ($p < 0,05$). Це пояснюється більшою мобільністю молодих незаміжніх жінок або наявністю в них маленьких дітей, яких вони евакуювали. В інших вікових групах достовірних відмінностей не виявлено.

Серед скарг переважали порушення менструального циклу: у 30 (81,1%) жінок 1-ї групи, у 27 (77,1%) хворих 2-ї групи та у 26 (68,4%) пацієнток 3-ї групи. А також больовий синдром – по 16 пацієнток в 1-й та 2-й групах (43,2% та 45,7% відповідно) та у 12 (31,6%) хворих 3-ї групи без достовірної різниці по групах, проте дещо менше в 3-й групі.

На виділення зі статевих шляхів скаржились 14 (37,8%) жінок 1-ї групи, 12 (34,3%) хворих 2-ї групи і більше половини пацієнток 3-ї групи (20 (52,6%) жінок). Менше обстежених пацієнток турбували порушення функції тазових органів: 1 (2,7%) жінку з 1-ї групи і по 5 хворих у 2-й (14,3%) та 3-й (13,2%) групах. Про сексуальні розлади зазначали 5 (13,5%) пацієнток з 1-ї групи, 1 (2,9%) жінка у 2-й та 2 (5,3%) хворі у 3-й групах.

Щодо менструальної функції, обстежені хворі не відрізнялися за середнім віком менархе: $12,9 \pm 0,2$ року в 1-й групі, $13,4 \pm 0,3$ року в 2-й групі та $13,6 \pm 0,2$ року в 3-й групі. Менструальний цикл у більшості хворих був регулярним і в середньому становив $26,8 \pm 0,6$ доби в 1-й групі, $27,1 \pm 0,5$ доби у 2-й групі та $27,8 \pm 0,6$ доби у 3-й групі. Тривалість менструації не відрізнялась по групах і в середньому становила $6,0 \pm 0,3$ доби в 1-й групі, $5,9 \pm 0,3$ доби у 2-й групі і $5,7 \pm 0,4$ доби у 3-й групі.

У переважній більшості обстежених менструальна крововтрата була надмірною, часто зі згустками: по 26 жінок у 1-й (70,3%) та 2-й (74,2%) групах та у 22 (57,9%) хворих 3-ї групи. Дисменорею виявлено у 14 (37,8%) хворих 1-ї групи, у 21 (60,0%) жінки в 2-й групі та у 26 (68,4%) хворих 3-ї групи.

На час обстеження порушення менструальної функції спостерігались у переважній більшості хворих усіх груп без достовірної різниці по групах: у 31 (83,8%) жінки в 1-й групі та по 30 пацієнток у 2-й (85,7%) та 3-й (78,9%) групах. Найчастіше у всіх групах виявляли тяжкі менструальні кровотечі: в 20 (54,1%) жінок у 1-й групі, у 23 (65,7%) хворих у 2-й групі та у 25 (65,8%) пацієнток у 3-й групі. А також перименструальні кров'янисті виділення – у 5 (13,5%) жінок 1-ї групи, у 8 (22,9%) хворих 2-ї групи та в 10 (26,3%) пацієнток 3-ї групи, що свідчило про частоту аденоміозу по групах.

Слід зазначити, що аномальні маткові кровотечі достовірно частіше діагностували у жінок, які перебували на окупованих територіях (у 4 (10,8%) хворих у 1-й групі проти по одній жінці у 2-й (2,9%) та 3-й (2,6%) групах; $p < 0,05$).

Безплідність діагностували в 14 (37,8%) жінок 1-ї групи, у 10 (28,6%) хворих 2-ї групи та у 12 (31,6%) пацієнток 3-ї групи, дещо частіше первинну в усіх групах без достовірної різниці. У середньому жінки інформують про тривалість безплідності від $3,5 \pm 0,2$ року в 3-й групі до $4,9 \pm 0,6$ року в 2-й та $5,8 \pm 0,3$ року в 1-й групах.

Слід зазначити високу частоту репродуктивних втрат, особливо в жінок 3-ї групи: у 20 хворих із 26, які мали вагітності, що становило 76,9% проти 11 (44,0%) жінок у 1-й та 10 (40,0%) жінок у 2-й групах. Серед репродуктивних втрат переважали завмерлі вагітності (28,0%, 16,0% та 46,2% відповідно по групах) та мимовільні викидні (по 12,0% у 1-й та 2-й групах і 23,7% у 3-й групі). Привертає увагу висока частота штучних абортів у кожній третій жінки: 7 (28,0%) жінок у 1-й групі та по 8 хворих у 2-й (32,0%) та 3-й (30,8%) групах.

Щодо тривалості захворювання, то у кожній третій жінки (32,4% в 1-й, 34,3% у 2-й та 31,6% у 3-й групах) вона становить майже рік, і пацієнтки пов'язують початок захворювання саме з впливом чинників військової агресії. А також у кожній групі є більше 10% жінок (10,8% в 1-й, 14,3% у 2-й та 13,2% у 3-й групах), які хворіють на ендометріоз та лейоміому матки більше 10 років, проте на сьогодні відзначають погіршення перебігу захворювання, частіше у формі порушень менструального циклу – від аномальних маткових кровотеч до тяжких менструальних кровотеч.

Із загальної кількості опитаних 37 (33,6%) жінок зазначили втрату (смерть) члена родини внаслідок бойових дій. Відповідно у 1-й групі – 13 (35,1%) жінок, у 2-й – 15 (42,9%) хворих, у 3-й – 9 (23,7%) жінок зазнали втрати. Втрату чоловіка внаслідок ворожої агресії відзначили 7 (6,4%) осіб, зокрема 4 (10,8%) постраждали в 1-й групі, 2 (5,7%) жінки у 2-й групі та 1 (2,6%) пацієнтка у 3-й групі.

Тривожність спостерігалася певною мірою в усіх опитаних жінок. Ситуативна тривожність у жінок 1-ї групи була в межах від 28 до 72 балів, а середній показник групи сягав $45,9 \pm 1,0$ бала, що свідчило про високий рівень тривожності, яка пов'язана саме з військовими діями.

Середній показник у пацієнток 2-ї групи становив $44,1 \pm 0,8$ бала, що відповідало помірному рівню ситуативної тривожності, при цьому найнижчий показник цієї групи – 27 балів, найвищий – 73 бали. Тобто певна кількість жінок, що перебували під загрозою ракетних ударів, але не мали безпосереднього контакту з окупантами, все одно мали дуже високий рівень ситуативної тривожності.

У 3-й групі жінок середній показник становив $45,2 \pm 1,2$ бала, що на межі високого рівня ситуативної тривожності.

Рівень особистісної тривожності був найвищий у 3-й групі та становив $45,3 \pm 1,3$ бала. У 2-й групі у жінок відзначали помірну особистісну тривожність – $43,7 \pm 1,0$ бала. Низький рівень особистісної тривожності було виявлено у жінок 1-ї групи – $29,6 \pm 0,9$ бала.

Найнижчий рівень особистісної тривожності спостерігався в 1-й групі, жінки якої безпосередньо зіштовхувались з окупантами. Припустимо вважати, що це відбулося через зниження побутової тривожності внаслідок надзвичайного стресу та актуалізації ситуативної тривожності у жінок цієї групи. У цілому рівень ситуативної тривожності в усіх групах був дещо підвищений, при цьому можна відзначити лише поодинокі випадки низького рівня тривожності.

Також було проведено опитування пацієнток щодо симптомів депресії. Середній показник рівня депресії у 1-й групі становив $12,1 \pm 0,5$ бала. При цьому найнижчий рівень депресії спостерігався у жінок з лейоміомою матки (3–9 балів), що відповідало нормі. Найвищі показники рівня депресії мали жінки з діагнозами «аденоміоз», «вिकидень, що не відбувся», «трубна вагітність», що відпо-

відало 26–27 балам за шкалою депресії. Це свідчило про помірне зниження емоційного фону.

У 2-й групі жінок середній показник депресивних проявів становив $10,9 \pm 0,6$ бала, що відповідало нормальному емоційному стану. Середній показник рівня депресії у жінок 3-ї групи був ще нижчий, ніж у 1-ї та 2-ї групах, і становив $8,9 \pm 0,8$ бала.

Отже, в усіх групах спостерігається рівний емоційний фон, лише поодинокі випадки помірного зниження фіксували у 1-ї групі. Але треба врахувати, що обидва випадки були пов'язані із втратою вагітності.

Під час дослідження стресостійкості пацієнток з гіперпроліферативною патологією матки були виявлені певні тригерні події, що негативно впливали на психоемоційний стан пацієнток. Серед таких подій було зазначено розлучення, звільнення з роботи, фінансові проблеми, хвороба.

Через розлучення страждали по 4 пацієнтки в кожній групі, що відповідно становило 10,8% в 1-ї, 11,4% у 2-ї та 10,5% у 3-ї групах. Звільнення з роботи визначили в 1-ї групі 8 (21,6%) обстежених, у 2-ї групі – 10 (28,6%) жінок та в 3-ї групі – 7 (18,4%) осіб. Фінансові проблеми турбували 7 (18,9%) осіб у 1-ї групі, 12 (34,3%) пацієнток у 2-ї групі та 8 (21,1%) жінок у 3-ї групі. Наявність хвороби, що впливає на психоемоційний стан, відзначили 13 (35,1%) осіб 1-ї групи, 9 (25,7%) жінок 2-ї групи та 20 (52,6%) осіб з 3-ї групи.

Отримані результати співпадають з даними інших дослідників про те, що стрес негативно впливає на жіночу репродуктивну систему та проявляється порушенням менструального циклу, аномальними матковими кровотечами або функціональною гіпоталамічною аменореєю [26, 27]. А з огляду на підґрунтя у вигляді лейоміоми матки та аденоміозу, такі жінки більш схильні саме до надмірних кровотеч та рясних менструацій. Проте ця тема ще мало висвітлена в літературі і потребує подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

Отже, проведений аналіз клінічного перебігу лейоміоми та ендометріозу матки у жінок репродуктивного віку залежно від тяжкості впливу чинників військової агресії засвідчив наявність негативних наслідків у всіх пацієнток

незалежно від того, де вони перебували під час війни, чи знаходились безпосередньо на окупованих територіях, чи були евакуйовані.

На першому місці з частоти розладів репродуктивного здоров'я були порушення менструальної функції: у 83,8% жінок, що знаходились на окупованих територіях, у 85,7% пацієнток, що зазнали впливу військової агресії, та у 78,9% в групі внутрішньо переміщених осіб без достовірної різниці по групах.

Найчастіше діагностували тяжкі менструальні кровотечі, відповідно по групах – 54,1%, 65,7% та 65,8%.

Аномальні маткові кровотечі достовірно частіше діагностували у жінок, що перебували на окупованих територіях (10,8%; $p < 0,05$).

Значно важче переносили вплив чинників військової агресії жінки, які перебували у місцях безпосереднього вторгнення, про що свідчать високі показники ситуативної тривожності та комбінація факторів зміни умов життя (розлучення, фінансові проблеми та ін.). Тим не менш, рівні особистісної тривожності та депресії у цій групі були доволі низькі, що, можливо, відбулось за рахунок збільшення загрози ззовні, перебування у небезпечних умовах та дезактуалізації побутових переживань.

Жінки, які знаходились від впливом чинників збройного конфлікту, проте не зазнали безпосереднього вторгнення окупантів, більш схильні до переживань соціального характеру через фінансові проблеми, звільнення з роботи, при цьому власна хвороба турбувала жінок цієї групи менше, ніж жінок інших груп.

У тимчасово переміщених осіб спостерігались певні тенденції до адаптації, вони були більше стурбовані наявною хворобою порівняно з хворими інших груп, при цьому мали найвищий рівень особистісної тривожності та дещо нижчий рівень ситуативної тривожності порівняно з жінками, які були під окупацією.

Загалом можна зробити висновок, що незалежно від того, де перебувала жінка під час військової агресії, відзначався негативний вплив тривалого стресу на репродуктивне здоров'я, що призводило до посилення клінічної симптоматики гіперпроліферативної патології матки.

Відомості про авторів

Корнацька Алла Григорівна – д-р мед. наук, проф., ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 923-80-77. *E-mail: alla.kornatska@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6638-6426

Трохимович Ольга Віталіївна – д-р мед. наук, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (099) 411-22-00. *E-mail: o.trohimovych@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7423-5281

Чубей Галина Валеріївна – канд. мед. наук, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-38-61. *E-mail: chubey.galina@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5425-6739

Ревенько Олег Олександрович – д-р мед. наук, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-38-61. *E-mail: revoleg71@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5784-3477

Калюта Аліна Олександрівна – канд. мед. наук, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-38-61. *E-mail: alina5kaliuta@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-0765-7027

Полуянова Оксана Михайлівна – канд. мед. наук, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-38-61. *E-mail: lusuchka1985@gmail.com*

ORCID: 0009-0003-9323-6388

Зінченко Максим Вікторович – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-38-61. *E-mail: m.v.zinchenko@hotmail.com*

ORCID: 0009-0000-4542-7372

Information about the authors

- Kornatska Alla H.** – MD, PhD, DSc, Professor, State Institution «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 923-80-77. *E-mail: alla.kornatska@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6638-6426
- Trokhymovych Olha V.** – MD, PhD, DSc, State Institution «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (099) 411-22-00. *E-mail: o.trokhymovych@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-7423-5281
- Chubei Galyna V.** – MD, PhD, State Institution «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-38-61. *E-mail: chubey.galina@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-5425-6739
- Revenko Oleh O.** – MD, PhD, DSc, State Institution «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-38-61. *E-mail: revoleg71@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5784-3477
- Kaliuta Alina O.** – MD, PhD, State Institution «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-38-61. *E-mail: alina5kaliuta@gmail.com*
ORCID: 0009-0001-0765-7027
- Poluianova Oksana M.** – MD, PhD, State Institution «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-38-61. *E-mail: lusuchka1985@gmail.com*
ORCID: 0009-0003-9323-6388
- Zinchenko Maksym V.** – State Institution «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-38-61. *E-mail: m.v.zinchenko@hotmail.com*
ORCID: 0009-0000-4542-7372

ПОСИЛАННЯ

- Hedström J. Militarized social reproduction: woman labour and parastate armed conflict. *Crit Mil Stud.* 2020;8(1):58-76. doi: 10.1080/23337486.2020.1715056.
- Druez T, Browne L, Bicaba F, Mitchell MI, Bicaba A. Effects of terrorist attacks on access to maternal healthcare services: a national longitudinal study in Burkina Faso. *BMJ Glob Health.* 2020;5(9):e002879. doi: 10.1136/bmjgh-2020-002879.
- Mironyuk IS, Slabkiy GO, Shcherbinska OS, Bilak-lukianchuk VJ. Consequences of the war with the Russian Federation for the public health of Ukraine. *Reprod Health Woman.* 2022;8(63):26-31. doi: 10.30841/2708-8731.8.2022.273291.
- Bolouki A, Zal F. Impact of war on fertility and infertility. *Arch Iran Med.* 2020;23(4):16-22. doi: 10.34172/aim.2020.s4.
- Bendavid E, Boerma T, Akseer N, Langer A, Malembaka EB, Okiro EA, et al. The effects of armed conflict on the health of women and children. *Lancet.* 2021;397(10273):522-32. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00131-8.
- Lurin IA, Khomenko IP, Nazarenko OY, Deiniuk KD. The reproductive and somatic health of servicewomen and those who are in the military area in armed conflict. *Reprod Endocrinol.* 2019;5(49):78-83. doi: 10.18370/2309-4117.2019.49.78-83.
- Schulz P, Kreft A. Accountability for Conflict-Related Sexual Violence [Internet]. *Oxford Research Encyclopedia of International Studies.* 2022. Available from: <https://oxfordre.com/internationalstudies/view/10.1093/acrefore/9780190846626.001.0001/acrefore-9780190846626-e-702>.
- Burlaka O, Vahnier V. Menstrual disorders in the aspect of stress-associated disorders of reproductive health of female military servicemen in the ATO/JFO zones. *PMGP.* 2023;6(2):e0602290.
- Carpiniello B. The Mental Health Costs of Armed Conflicts-A Review of Systematic Reviews Conducted on Refugees, Asylum-Seekers and People Living in War Zones. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(4):2840. doi: 10.3390/ijerph20042840.
- Slovo i dilo. PCR and the sharpening of chronic breads: how does it affect the health of Ukrainians [Internet]. 2022. Available from: <https://www.slovoaido.ua/2022/11/01/infografika/suspilstvo/ptsr-ta-zahostrennya-xronichnyx-xvorobyak-vijna-vplyne-zdorovya-ukrayinciv>.
- Kulu H, Christison S, Liu C, Mikolai J. The war, refugees, and the future of Ukraine's population. *Population, Space Place.* 2023;29:e2656. doi: 10.1002/psp.2656.
- Frankova I, Chaban O, Burlaka O, Lahutina S, Fedotova Z. Hendermi osoblyvosti stres-asotsiiovanykh rozladiv u viiskovoslužbovtiv v umovakh viiny v Ukraini. *PMGP.* 2019;4(3):0403-04214.
- Hrytsiuk IM. Fundamentals of psychosomatics: methodological materials for students majoring in Practical Psychology. *Lutsk: Vezha-druk;* 2016. 27 p.
- Vines AI, Nguyen TTX, Ta M, Esserman D, Baird DD. Self-Reported Daily Stress, Squelching of Anger and the Management of Daily Stress and the Prevalence of Uterine Leiomyomata: The Ultrasound Screening Study. *Stress Health.* 2011;27(3):188-94. doi: 10.1002/smi.1360.
- Lynch CD, Sundaram R, Maisog JM. Preconception stress increases the risk of infertility: results from a couple-based prospective cohort study – the LIFE study. *Hum Reprod.* 2014;29(5):1067-75. doi: 10.1093/humrep/deu032.
- Qin H, Lin Z, Vásquez E, Xu L. The association between chronic psychological stress and uterine fibroids risk: a meta-analysis of observational studies. *Stress Health.* 2019;35:585-94. doi: 10.1002/smi.2895.
- Nepomnaschy PA, Welch K, McConnell D, Strassmann BI, England BG. Stress and female reproductive function: A study of daily variations in cortisol, gonadotrophins, and gonadal steroids in a rural Mayan population. *Am J Hum Biol.* 2004;16(5):523-32. doi: 10.1002/ajhb.20057.
- Baird DD, Kesner JS, Dunson DB. Luteinizing hormone in premenopausal women may stimulate uterine leiomyomata development. *J Soc Gynecol Investig.* 2006;13(2):130-5. doi: 10.1016/j.jsgi.2005.12.001.
- Laughlin-Tommaso SK, Lu D, Thomas L, Diamond MP, Wallace K, Wegienka G, et al. Short-term quality of life after myomectomy for uterine fibroids from the COMPARE-UF Fibroid Registry. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(4):345.e1-345.e22. doi: 10.1016/j.ajog.2019.09.052.
- Xia T, Li S, Ma R, Guan S, Li J, Li H, et al. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology Effects of liver depression and psychological stress on human uterine leiomyoma cells by an AR e cAMP e PKA signal transduction pathway. *Taiwan J Obstet Gynecol Elsevier Ltd.* 2017;56:291-301. doi: 10.1016/j.tjog.2017.04.005.
- Go VAA, Thomas MC, Singh B, Prenatt S, Sims H, Blanck JF, et al. A systematic review of the psychosocial impact of fibroids before and after treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(5):674-708.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.044.
- Vannuccini S, Rossi E, Cassioli E, Cirone D, Castellini G, Ricca V, et al. Menstrual Distress Questionnaire (MEDI-Q): a new tool to assess menstruation-related distress. *Reprod Biomed Online.* 2021;43(6):1107-16. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.08.029.
- Ghant MS, Sengoba KS, Recht H, Cameron KA, Lawson AK, Marsh EE. Beyond the physical: a qualitative assessment of the burden of symptomatic uterine fibroids on women's emotional and psychosocial health. *J Psychosom Res.* 2015;78(5):499-503. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.12.016.
- Kornatska AG, Flakseberg MA, Chubei GV, Brazhuk MV. Uterine leiomyoma at women of reproductive age: frequency and structure of concomitant pathology (retrospective analysis). *Reprod Health Woman.* 2020;5(5):42-7. doi: 10.30841/2708-8731.5.2021.224496.
- Vannuccini S, Clemenza S, Cassioli E, Rossi E, Castellini G, Ricca V, et al. Uterine Fibroids, Perceived Stress, and Menstrual Distress: a Key Role of Heavy Menstrual Bleeding. *Reprod Sci.* 2023;30(5):1608-15. doi: 10.1007/s43032-022-01126-3.
- Lovkina OL, Masibroda NG, Muntyan OA, Klivak WV, Vozniuk AV. The impact of today's chronic stress on a woman's menstrual function. *Rep Vinnytsia Nat Med Uni.* 2023;27(2):331-5. doi: 10.31393/reports-vnmedic-2023-27(2)-26.

Стаття надійшла до редакції 29.07.2024. – Дата першого рішення 01.08.2024. – Стаття подана до друку 09.09.2024

Correlation between melatonin and vitamin D3 deficiency in Iraqi female patients with polycystic ovarian syndrome

E. J. Jamel

College of Nursing Science, University of Kirkuk, Kirkuk, Iraq

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common hyperandrogenic disorder in women and one of the leading causes of anovulatory infertility. Depletion of vital hormones in the organism, such as in the case of PCOS, has been identified as one factor contributing to poor pregnancy outcomes and associated issues in women. Vitamin D level in PCOS patients regulates fertility through membrane-bound receptors in oocytes, regulating luteinizing hormone (LH), and progesterone surges.

The objective. To examine the correlation between melatonin and vitamin D3 deficiency in Iraqi pregnant women with PCOS under the age of 40.

Material and methods. Two hundred women were recruited for the study and divided into two groups: patients with PCOS (n=100) and healthy females without PCOS (n=100). All participants were administered medical questionnaires, and their body mass index (BMI) was determined. Blood samples from participants were obtained for biochemical analysis to assess follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), anti-Müllerian hormone (AMH), melatonin, and vitamin D levels.

Results. The results revealed that 65% of PCOS patients were between 20 and 30 years old and healthy control persons did not show any variations based on age. Patients with PCOS had significantly ($p<0.001$) higher levels of LH and FSH (1.98 ± 0.07 nmol/mL and 11.15 ± 0.25 mIU/L, respectively) compared with healthy controls (1.06 ± 0.02 nmol/mL and 6.67 ± 0.25 mIU/L, respectively).

The PCOS group had significantly ($p\leq 0.01$) reduced mean vitamin D3 level related to the control group. There was no significant correlation between vitamin D3 and melatonin levels in the PCOS group.

The study showed that BMI was significantly higher in women with PCOS compared to healthy women. The study also found a positive relationship between BMI and AMH concentration, as well as between FSH and vitamin D3 levels in women with PCOS. However, there was no association between vitamin D3 and melatonin or BMI.

Conclusion: The study found that D3 deficiency is a significant component in female PCOS patients that might be a new biomarker for PCOS in Iraqi women.

Keywords: polycystic ovary syndrome, vitamin D3, anti-Müllerian hormone, melatonin.

Кореляція між дефіцитом мелатоніну та вітаміну D3 у пацієнток із синдромом полікістозних яєчників в Іраку

E. J. Jamel

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є найпоширенішим гіперандрогенним розладом у жінок і однією з основних причин безпліддя, пов'язаного з ановуляцією. Недостатність життєво важливих гормонів в організмі, яка відзначається при СПКЯ, визначено як один із факторів, що зумовлює негативні результати вагітності та пов'язані з цим проблеми у жінок. Рівень вітаміну D у пацієнток із СПКЯ регулює фертильність через мембранозв'язані рецептори в ооцитах, регулюючи рівень лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і підвищення вмісту прогестерону.

Мета дослідження: вивчення кореляції між мелатоніном і дефіцитом вітаміну D3 у жінок із СПКЯ віком до 40 років в Іраку.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 200 жінок, які були розподілені на дві групи: пацієнтки з СПКЯ (n=100) і здорові жінки без СПКЯ (контрольна група, n=100). В усіх учасниць дослідження проведено медичне анкетування та визначено індекс маси тіла (ІМТ). У крові визначали концентрації фолікулостимулювального гормону (ФСГ), ЛГ, антимюллерова гормону (АМГ), мелатоніну та вітаміну D3.

Результати. Установлено, що 65% пацієнток із СПКЯ були у віці від 20 до 30 років, що не відрізнялось від вікових показників здорових жінок. Пацієнтки з СПКЯ мали значно ($p<0,001$) вищі рівні ЛГ і ФСГ ($1,98\pm 0,07$ нмоль/мл і $11,15\pm 0,25$ мМО/л відповідно) порівняно зі здоровими особами ($1,06\pm 0,02$ нмоль/мл і $6,67\pm 0,25$ мМО/л відповідно). Група пацієнток із СПКЯ мала значно ($p\leq 0,01$) знижену середню концентрацію вітаміну D3 порівняно з контрольною групою. Не було суттєвої кореляції між рівнями вітаміну D3 і мелатоніну у групі СПКЯ.

Дослідження продемонструвало, що ІМТ був значно вищий у жінок із СПКЯ порівняно зі здоровими жінками. Виявлено також позитивний зв'язок між ІМТ та рівнями АМГ, а також між рівнями ФСГ і вітаміну D3 у жінок із СПКЯ. Однак зв'язку між вмістом вітаміну D3 і мелатоніну або ІМТ не виявлено.

Висновки. Отже, встановлено, що дефіцит D3 є важливим показником у пацієнток з СПКЯ, який може бути новим біомаркером СПКЯ в іракських жінок.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, вітамін D3, антимюллерів гормон, мелатонін.

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a common gynaecological illness that mostly affects women and is connected with a variety of chronic health issues. The dangers include hyperandrogenemia, insulin resistance, and obesity, which may have an impact on both pregnancy outcomes and the woman's long-term health. An earlier search strategy revealed a clear relationship between obesity, PCOS, and long-term risks for type 2 diabetes [1].

PCOS is highly prevalent obesity-related comorbidity, that develops in girls and women who are genetically predisposed to its development. PCOS affects between 6–10% of reproductive-age women and often develops in young woman less than 40 [2–5].

While vitamin D insufficiency affects around 67–85% of people with PCOS condition [6]. Vitamin D is required for the maintenance and management of calcium levels in the body, thus, a lack of it raises the risk of developing several chronic diseases. Vitamins are fat-soluble hormones that regulate calcium levels and bone mineralization. Vitamin D exhibits remarkable metabolic and physiological properties. Humans rely on endogenous syntheses, activated by ultraviolet light exposure, to provide approximately 90% of the vitamin D (D2 and D3) required for human metabolic activities [7].

Obesity, PCOS, and pregnancy increase the need for vitamin D. Therefore, vitamin D insufficiency is more common in these populations and may be more severe than in healthy people [8]. Vitamin D receptors are found in both male and female reproductive tissues, cells, and organs, supporting the notion that vitamin D increases fertility. Men's testes, hypophysis, ovaries, endometrium, granulosa cells, placenta, decidua, and spermatogenesis cells all have vitamin D receptors.

Vitamin D receptors are not only in the gut [9], but have been found in the hypothalamic Pit-1 gene promoter. Pit-1 has a role in the development of the front of the pituitary gland and regulates growth hormone and prolactin gene activity. The pituitary gland regulates luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH) receptor, and other ovarian steroid hormone (progesterone, oestradiol, and oestrone) gene expression, as well as follicular maturation and selection. All these are the downstream effects of vitamin D [6], according to human and animal studies [10]. Seasonal fluctuations alter vitamin D and anti-Müllerian hormone (AMH) levels, both of which are markers of ovarian reserve. Winter AMH levels are 18% lower than summer levels [11].

The extent of the decrease in AMH levels reflects the change in pretreatment AMH and vitamin D levels due to the effect of various drugs and treatments on ovarian reserve. Studies have shown that treatments such as oral contraceptives and metformin can lead to a significant reduction in AMH levels [12]. In addition, follicular fluid composition, influenced by vitamin D levels, can affect

AMH levels in infertile patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization [13].

Therefore, the present study aimed to investigate the potential risk associated with the correlation between melatonin and vitamin D deficiency in Iraqi pregnant women under 40 years old with PCOS.

MATERIALS AND METHODS

The study recruited Iraqi women under the age of 40 at the International Hospital in Baghdad/ Iraq between February and December 2022. Two hundred women were recruited for the study and divided into two groups: PCOS female patients (N = 100) and healthy control females without PCOS (N = 100) who were included in the control group. (N means number of participants). Polycystic Ovary Syndrome was diagnosed based on the Rotterdam criteria of 2017, which require at least two of the following criteria: irregular ovulation, hyperandrogenism (clinically or biochemically), and polycystic ovaries as seen on ultrasound (14). The duration of Polycystic Ovary Syndrome in the patient group ranged from 1 to 5 years.

The study excluded healthy control subjects with a positive PCOS family history and excessive hair appearance. All participants provided informed consent before completing a medical questionnaire. An aliquot of 5 mL of blood was drawn from the patient's veins and deposited in a centrifuge tube. After coagulation, serum was isolated from the clotted blood cells by centrifugation at 5,000 rpm for 10 minutes. Before processing, the serum was cooled [15]. The blood samples were subjected to biochemical analysis to determine the levels of biochemical markers.

Serum hormone levels were measured using an automated Mini VIDAS device by applying serum samples to the device and then automatically processing them for 15 minutes. The study also estimated the body mass index (BMI). The following formula was used to compute female patients' BMI from estimated weight, and height. Following the World Health Organization's recommendation, BMI was calculated by dividing individuals' weight in kilograms by their height in meters squared [16], as depicted in Table 1.

Human melatonin levels were estimated using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The procedure was carried out as described in reference [17]. Diluted standard, blank, and sample wells were prepared. There were eight wells in total: seven for the test solutions and one empty. An aliquot of 100 µL standard working solution and samples were introduced into each well. Plate sealant was used to seal each plate. The mixture was incubated at 37 °C for 80 minutes. Each well was subjected to water extraction. The aspirated solution was washed in each well for 1–2 minutes with 200 µL of a stronger wash solution. The plate was then placed on absorbent paper to remove any remaining liquid from the wells. A thorough cleaning process was performed three times. After the last washing step, any residual wash buffer was aspirated or decanted, and the plate was dried by blotting.

The plate was gently flipped and tapped in the opposite direction with a fresh, absorbent paper. The wells were then rinsed five times with 300 µL of wash buffer before being sealed with the plate sealer. Each well was then filled with 100 µL of biotinylated-antibody working solution and incubated for 50 minutes at 37 °C.

Table 1

The body mass index range

BMI levels (kg/m ²)	Range
18.5 to 24.9	Normal weight
25.0 to 29.9	Over-weight
30 or more	Obesity

BMI: body mass index.

The solution was then removed and washed three times, as previously mentioned. An aliquot of 100 µL of streptavidin-HRP working solution was added to each well. The plate was covered and incubated at 37 °C for 50 minutes. Then it was aspirated and washed five times. All wells were treated with 90 µL of TMB (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine) substrate solution. A fresh plate sealer was pre-warmed at 37 °C for 20 minutes.

This caused the TMB substrate solution liquid to appear blue. Fifteen minutes later, the optical density (OD) was measured with a microplate reader at 450 nm wavelength. An aliquot of 50 µL of stop solution was added to each well until the solution turned yellow. The plate side was gently tapped to mix the liquid. TMB substrate solution and stop reagent were added to the well sequentially. The bottom of the plate was then wiped and cleaned so that the water droplets and fingerprints did not leave bubbles in the liquid. For calculations relating to the ELISA procedure, a reader device (human company/Germany) was used for the estimation of absorbance (abs), concentration (conc.), linear equations, and cut-off values.

The competition principle was employed in the present investigation to determine vitamin D levels. The procedure involved three incubation steps [17]. Reagents 1 and 2 were used to dissolve 25-hydroxyvitamin D from the VDBP (Vitamin D binding protein) in a pretreatment step of a 20 mL sample. The preparation was incubated. Then, a pretreatment sample was added to the ruthenylated VDBP conjugate, which led to a chemical reaction during the second incubation.

An antibody against 25-dihydroxyvitamin D can bind to the sample and react in the absence of an antibody. In the third incubation step, unbound ruthenylated vitamin D binding proteins compete with stabilized streptavidin-coated microparticles and biotin-tagged 25-hydroxyvitamin D for binding to the solid phase turntable (streptavidin/biotin) in the presence of 25-hydroxyvitamin D. The reactant mixture was introduced into the measurement chamber. Minuscule foreign granules were arranged in place by the magnetic force of the electrode.

ProCell/ProCell M is an extractor with powerful extraction technology that can produce a wide range of compounds without restriction. A photomultiplier was used to detect chemiluminescence from electrodes at a potential.

The Statistical Analysis System program was used to analyze all the data, and the data were expressed as mean ± SD. Significant statistical comparisons between groups were identified using the t-test, with a p-value of <0.01 or 0.05, indicating significance.

RESULTS AND DISCUSSION

Table 2 shows the demographic distribution of the study groups. The results revealed that 65% of PCOS pa-

tients were between the ages of 20 and 30. Also, 60% of PCOS patients had a positive family history, and 70% had excessive or heavy hair. Healthy control groups did not show any variations based on age. Most PCOS patients were under 40 years old (65%), had a positive family history (60%), and had hirsutism (70%). As a result, PCOS is most likely caused by the complicated interactions of various factors, including age and family history. Women with PCOS are more likely to acquire unattractive facial hair.

Polycystic ovarian syndrome is characterized by a variety of symptoms, including hormonal imbalance, the presence of ovarian cysts, irregular menstrual cycles, hormonal acne, insulin resistance, infertility, excess body hair, and hair loss. This is because it raises the levels of androgen hormones, which induce these symptoms and considered as common causes of infertility [18, 19]. The PCOS group had significantly ($p \leq 0.01$) reduced mean vitamin D levels compared to the control group (Table 4). Another study found that 93.1% of PCOS patients had low serum vitamin D levels (<20 ng/mL) compared to healthy control groups, which was consistent with previous findings [20].

The study also discovered a significant increase in blood LH levels and a drop in serum FSH levels in PCOS patients compared with healthy female controls. Women with PCOS suffer abnormalities in the intact gonadotropin axis, which appear to result in increased LH secretion and decreased FSH secretion [21]. While other studies showed that there is a higher serum vitamin D level in the control group than in PCOS patients, which was statistically significant ($P < 0.001$) [22].

A statistical study utilizing the student's T-test revealed that BMI among PCOS participants was significantly ($p \leq 0.01$) higher than the control group of healthy adults. When considering fertility in women with PCOS, one of the most essential characteristics to consider is BMI. The study also found no correlation between BMI and both LH and FSH. These findings of agreed with recent studies which showed that moderate or less significant correlational relationships between BMI and the LH/FSH ratio. It has also been discovered that BMI is inversely correlated with FSH in obese women [21].

Furthermore, they reported a higher prevalence of hirsutism in obese women than in slim women [21]. The results displayed in Table 3 demonstrated that LH levels were significantly lower in PCOS patients compared to healthy female controls. However, the results in Table 3 highlighted a significant ($p \leq 0.01$) decrease in FSH in PCOS patients compared to the control group.

Serum vitamin D levels were determined in the present study, and the results (Table 4) revealed a significant ($p \leq 0.01$) decrease in serum vitamin D levels in PCOS

Table 2

Demographic distribution in patients and healthy control groups

Groups	Age		Family history		Heavy hair appearance	
	20–30 years old	30–40 years old	Positive	Negative	Positive	Negative
Female with PCOS (n=100)	65 (65.00%)	35 (35.00%)	60 (60.00%)	40 (40.00%)	70 (70.00%)	30 (30.00%)
Healthy female control (n=100)	50 (50.00%)	50 (50.00%)	0 (0.00%)	100 (100%)	0 (0.00%)	100 (100%)
Chi-Square: χ^2 (P-value)	0.0419 *		0.0001 **		0.0001 **	

Notes: * – Significant at ($p \leq 0.05$); ** – Significant at ($p \leq 0.01$); PCOS: polycystic ovarian syndrome.

Table 3

Determination of LH, FSH, and AMH hormone level in Iraqi females with and without polycystic ovarian syndrome groups

Groups	LH μ U/ml	FSH U/L	Vitamin D (ng/dl)
Female with PCOS (n=100)	1.49 \pm 0.04	6.93 \pm 6.93	22.82 \pm 1.53
Healthy female control (n=100)	2.20 \pm 0.12	8.89 \pm 0.18	26.59 \pm 0.94
T-test (P-value)	0.212 ** (0.0001)	0.293 ** (0.0001)	4.949 ** (0.0001)

Note: ** – Significant at ($p \leq 0.01$).

Table 4

Determination of vitamin D, body mass index, and melatonin hormone in Iraqi female groups with and without polycystic ovarian syndrome

Groups	Vitamin D (ng/dl)	Melatonin (mg/dl)	BMI (kg/m ²)
Female with PCOS (n=100)	22.82 \pm 1.53	1.31 \pm 0.20	35.81 \pm 6.48
Healthy female control (n=100)	26.59 \pm 0.94	5.39 \pm 1.85	32.96 \pm 1.72
T-test (P-value)	4.949 ** (0.0001)	2.658 ** (0.0030)	5.208 0.319

Note: ** – Significant at ($p \leq 0.01$).

patients compared to the control group. Generally, these findings showed that the levels of AMH in PCOS patients were not significantly higher than in the control group. In women with PCOS, the correlation coefficient (R) between BMI and AMH levels was zero.

Melatonin levels were significantly lower in PCOS patients than in the control group, with a confidence limit threshold of ≤ 0.01 . Localization of melatonin receptors in particular areas of the ovary and intrafollicular fluid shows that melatonin might modulate sex hormonal agent secretion during ovarian follicular development. Melatonin acts as an antioxidant and free radical scavenger, shielding the follicles from oxidative stress and avoiding apoptosis or atresia. The process enhances the developmental growth of the follicles and also assists the ovary in releasing eggs [24]. Another study also found no significant relationship between vitamin D and melatonin in women with PCOS.

There was a significant increase ($p \leq 0.01$) in BMI in PCOS patients compared to the healthy control group (Table 5). The correlation coefficient in PCOS female patients (Table 4) showed a positive correlation between BMI and AMH levels, as well as a positive proportional correlation

between FSH and vitamin D. The results also showed that there was no significant correlation between vitamin D and melatonin, as well as between vitamin D and BMI.

The correlation coefficient analysis displays a positive association between vitamin D and FSH in the PCOS cases, indicating a good fit between two important markers. It also found a significant increase in vitamin D level in PCOS women than in age- and BMI-matched control women [24–27]. It agreed that vitamin D had crucial effect on PCOS in women [28, 29].

It also demonstrated that vitamin D deficiency in PCOS women was correlated with metabolic risk factors, including vitamin D insufficiency, low High-Density Lipoprotein-C levels, and insulin resistance independent of obesity measures [30, 31]. Thus, it can be inferred that vitamin D deficiency is more prevalent in both ethnic groups.

CONCLUSIONS

Younger women and those with a family history are more likely to have PCOS. Many PCOS patients experience hirsutism. The study found that PCOS women have significantly lower vitamin D levels than healthy women. Vitamin D de-

Correlation coefficient between difference variables in patient groups

Table 5

Female with PCOS		FSH U/L	LH μ U/ml	AMH ng/ml	Vitamin D (ng/dl)	BMI (kg/m ²)	Melatonin (mg/dl)
FSH U/L	Pearson Correlation	-	0.33 **	0.27 *	0.31 *	-0.04 NS	-0.25 NS
	p-value	-	0.0089	0.036	0.0154	0.725	0.0532
LH μ U/ml	Pearson Correlation	-	-	-0.16 NS	0.06 NS	-0.08 NS	0.02 NS
	p-value	-	-	0.201	0.689	0.558	0.987
AMH ng/ml	Pearson Correlation	-	-	-	0.12 NS	0.27 *	-0.16 NS
	p-value	-	-	-	0.334	0.036	0.201
Vitamin D (ng/dl)	Pearson Correlation	-	-	-	-	0.02 NS	0.06 NS
	p-value	-	-	-	-	0.987	0.689
BMI (kg/m ²)	Pearson Correlation	-	-	-	-	-	-0.08 NS
	p-value	-	-	-	-	-	0.558

Notes: * – Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed); ** – Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

iciency may contribute to PCOS in people of all ethnicities. Patients with PCOS have elevated LH and low FSH. Infertility, ovarian cysts, and irregular menstruation can arise from PCOS hormone abnormalities. A positive correlation was found between vitamin D and FSH in PCOS patients. Melatonin and vitamin D were unrelated in PCOS women.

Finally, PCOS patients had far lower melatonin levels than controls. The study concluded that vitamin D deficiency, melatonin, hormonal imbalances, and obesity contribute to PCOS. These findings advance our understanding of PCOS and may influence future research and treatment options.

Information about the author

Jamel Essmat Jamal – Assistant Professor, College of Nursing Science, University of Kirkuk, Kirkuk, Iraq; tel.: 009647701305086. E-mail: dresmat.j.j@gmail.com
ORCID: 0009-0009-2489-0224

REFERENCES

- Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):673-83. doi: 10.1093/humupd/dml036.
- Walley AJ, Blakemore AJ, Froguel P. Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Hum Mol Genet*. 2006;15(2):124-30. doi: 10.1093/hmg/ddl215.
- Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2100-4. doi: 10.1210/jc.2005-1494.
- Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333(13):853-61. doi: 10.1056/NEJM199509283331307.
- Barber TM, Franks S. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Front Horm Res*. 2013;40:28-39. doi: 10.1159/000341682.
- Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(3):343-50. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04434.x.
- Al-Horani H, Abu Dayyih W, Mallah E, Hamad M, Mima M, Awad R, et al. Nationality, Gender, Age, and Body Mass Index Influences on Vitamin D Concentration among Elderly Patients and Young Iraqi and Jordanian in Jordan. *Biochem Res Int*. 2016;2016:8920503. doi: 10.1155/2016/8920503.
- Takács I, Dank M, Majnik J, Nagy G, Szabó A, Szabó B, et al. Hungarian consensus recommendation on the role of vitamin D in disease prevention and treatment. *Orv Hetil*. 2022;163(15):575-84. doi: 10.1556/650.2022.32463.
- Menichini D, Facchinetti F. Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(1):1-5. doi: 10.1080/09513590.2019.1625881.
- Nandi A, Sinha N, Ong E, Sonmez H, Poretsky L. Is there a role for vitamin D in human reproduction? *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2016;25(1):15-28. doi: 10.1515/hmbci-2015-0051.
- Dennis NA, Houghton LA, Jones GT, van Rij AM, Morgan K, McLennan IS. The level of serum anti-Müllerian hormone correlates with vitamin D status in men and women but not in boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2450-5. doi: 10.1210/jc.2012-1213.
- Yin WW, Huang CC, Chen YR, Yu DQ, Jin M, Feng C. The effect of medication on serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in women of reproductive age: a meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*. 2022;22(1):158. doi: 10.1186/s12902-022-01065-9.
- Bednarska-Czerwińska A, Olszak-Wąsik K, Olejek A, Czerwiński M, Tukiendorf AA. Vitamin D and Anti-Müllerian Hormone Levels in Infertility Treatment: The Change-Point Problem. *Nutrients*. 2019;11(5):1053. doi: 10.3390/nu11051053.
- Wang R, Mol BW. The Rotterdam criteria for polycystic ovary syndrome: evidence-based criteria? *Hum Reprod*. 2017;32(2):261-4. doi: 10.1093/humrep/dew287.
- Khalaf ZA. Detection of FOXP3 and IL-10 gene expression and immunological biomarkers in Iraqi hyperthyroidism patients treated with radioiodine. Iraq: College of Biotechnology, AL-Nahrain University; 2020. 231 p.
- Cary N. Statistical analysis system, User's guide. Statistical. Version 9. USA: SAS. Inst. Inc.; 2012. 13 p.
- Swadi AA, Hilal NN, Abdul-Aziz MM. The role of CRP and BODY MASS INDEX (BMI) in Iraqi premenopausal women osteoarthritis patients. *South Asian Res J Pharm Sci*. 2023;5(3):81-6.
- Islam S, Nabi N, Khushbu SA, Ria NJ, Masum AKM. A process of finding common symptoms and diagnosis age among PCOS patients through a survey. In: 12th International Conference on Computing Communication and Networking Technologies (ICCCNT); 2021 July 6-8, Kharagpur. Kharagpur: Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE); 2021, p. 1-7. doi: 10.1109/ICCCNT51525.2021.9580114.
- Zehra B, Khurshed AA. Polycystic ovarian syndrome: symptoms, treatment and diagnosis: a review. *J Pharmacognosy Phytochemistry*. 2018;7(6):875-80.
- Lal L, Bharti A, Perween A. To study the status of LH:FSH ratio in obese and non-obese patients of polycystic ovarian syndrome. *IOSR J Dent Med Sci*. 2017;16(01):20-3. doi: 10.9790/0853-1601012023.
- Alnakash AH, Al-Tae' NK. Polycystic ovarian syndrome: the correlation between the LH/FSH ratio and disease manifestations. *Middle East Fertil Soc J*. 2007;12(1):35-40.
- Eftekhari M, Mirhashemi ES, Molaie B, Pourmasumi S. Is there any association between vitamin D levels and polycystic ovary syndrome (PCOS) phenotypes? *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(1):11-6. doi: 10.20945/2359-399700000177.
- Mahmoudi T, Gourabi H, Ashrafi M, Yazdi RS, Ezabadi Z. Calcitropic hormones, insulin resistance, and the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2010;93(4):1208-14. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.11.031.
- Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Kizuka F, Lee L, et al. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *J Ovarian Res*. 2012;5(5):5. doi: 10.1186/1757-2215-5-5.
- Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2011;60(10):1475-81. doi: 10.1016/j.metabol.2011.03.002.
- Pakharenko L, Zhylyka N, Shcherbinska O, Kravchuk I, Lasytchuk O, Zhurakivskyi V, et al. The modern pathogenetic challenges of polycystic ovary syndrome. *Reprod Health Woman*. 2024;(2):75-80. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304662.
- Syusyuka V, Sergienko M, Makurina G, Yershova O, Chornenka A. Polycystic ovary syndrome: clinical and pathogenetic aspects of a multidisciplinary problem. *Reprod Health Woman*. 2021;(2):7-14. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232513.
- Kim JJ, Choi YM, Chae SJ, Hwang KR, Yoon SH, Kim MJ, et al. Vitamin D deficiency in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med*. 2014;41(2):80-5. doi: 10.5653/cerm.2014.41.2.80.
- Mohlyntyska L. The level of adhesion molecules in polycystic ovary syndrome. *Reprod Health Woman*. 2021;(2):57-63. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232555.
- Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2011;60(10):1475-81. doi: 10.1016/j.metabol.2011.03.002.
- Korchinskaya O, Khasa I, Shumilina T. Modern views on the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Reprod Health Woman*. 2023;(8):64-71. doi: 10.30841/2708-8731.8.2023.297796.

Стаття надійшла до редакції 18.07.2024. – Дата першого рішення 24.07.2024. – Стаття подана до друку 28.08.2024

Механізми забезпечення акушерської служби медичними засобами відповідно до Національного класифікатора медичних виробів НК 024:2023

Ю. П. Вдовиченко², Г. О. Слабкий¹, О. С. Щербінська², Р. Л. Картавцев³

¹Ужгородський національний університет

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

³ДП «Політехмед», м. Київ

Кожна жінка має беззаперечне право на реалізацію репродуктивного здоров'я та забезпечення народження дитини у професійних умовах. Реформа медичної служби України спрямована на забезпечення ефективності та доступності надання медичних послуг кожному громадянину, підвищенню їхньої якості. Окрім підвищення якості координації між різними рівнями медичної допомоги, кваліфікації медичного персоналу, необхідним є забезпечення медичним устаткуванням закладів охорони здоров'я.

З метою приведення в країні нормативної бази у сфері застосування медичних виробів до стандартів міжнародних підходів в Україні гармонізовано класифікацію медичних виробів з міжнародною номенклатурою медичних виробів Global Medical Device Nomenclature.

У статті з використанням бібліосемантичного методу та методу структурно-логічного аналізу представлено механізми забезпечення акушерської служби медичними засобами відповідно до Національного класифікатора медичних виробів України НК 024:2023. Практичне застосування класифікатора забезпечується використанням п'ятизначного цифрового коду класифікатора, який пов'язаний перехресними посиланнями з точним формулюванням терміну медичного засобу, його визначенням, описом українською та англійською мовами.

Практичні механізми забезпечення акушерської служби медичними засобами відповідно до Національного класифікатора медичних виробів України НК 024:2023 полягають у використанні затверджених Міністерством охорони здоров'я України методичних рекомендацій і комп'ютерної програми «Система on-line доступу до класифікатора медичних виробів», які забезпечують методичне та технічне використання зазначеного Національного класифікатора медичних виробів. Використання цих методичних матеріалів дозволяє встановити наявність в Україні необхідного медичного засобу, його виробника, ціну та провайдерів.

Ключові слова: медичні вироби, Національний класифікатор, методичні рекомендації, комп'ютерна програма, акушерська служба, забезпечення, механізми.

Mechanisms for providing obstetric service with medical supplies in accordance with the National classifier of medical devices NK 024:2023

Yu. P. Vdovychenko, G. O. Slabkiy, O. S. Shcherbinska, R. L. Kartavtsev

Every woman has an indisputable right to realize reproductive health and ensure the birth of a child in professional conditions. The reform of the medical service of Ukraine is aimed at ensuring the efficiency and accessibility of the provision of medical services to every citizen, and improving their quality. In addition to improving the quality of coordination between different levels of medical care, the qualification of medical personnel, it is necessary to provide health care facilities with medical equipment.

In order to bring the country's regulatory framework in the field of application of medical devices to international approaches in Ukraine, the classification of medical devices has been coordinated with the international nomenclature of medical devices Global Medical Device Nomenclature.

Mechanisms for providing the obstetric service with medical supplies in accordance with the National Classifier of Medical Devices of Ukraine NC 024:2023 is presented in the article as a result of the study with the application of bibliosemantic method and the method of structural-and-logical analysis. The practical application of the classifier is ensured by the use of a five-digit numerical code of the classifier, which is cross-referenced with the exact wording of the term of the medical device, its definition, and description in Ukrainian and English.

Practical mechanisms for providing the obstetric service with medical supplies in accordance with the National Classifier of Medical Devices of Ukraine NC 024:2023 consist in the use of methodological recommendations approved by the Ministry of Health of Ukraine and the computer program "System of on-line access to the classifier of medical devices", which ensure the methodological and technical use of the specified National Classifier of Medical Devices. The use of these methodological materials makes it possible to establish the availability of the necessary medical device in Ukraine, its manufacturer, price and providers.

Keywords: medical devices, National Classifier, methodological recommendations, computer program, obstetric service, provision, mechanisms.

З метою приведення нормативної бази у сфері застосування медичних виробів до міжнародних стандартів в Україні гармонізовано класифікацію медичних виробів з міжнародною номенклатурою медичних виробів Global Medical Device Nomenclature (GMDN) [1], яку наразі використовує близько 7500 виробників у 70 країнах світу, у тому числі у більшості країн Європейського Союзу та США [2–7].

GMDN – це система загально визнаних міжнародних дескрипторів, що використовуються для ідентифікації медичних виробів; система найменувань продукції, що використовується для діагностики, профілактики, моніторингу, лікування або полегшення перебігу захворювань і травм людини.

Гармонізацію проведено шляхом затвердження Національного класифікатора медичних виробів (НК 024:2023) [8]. Необхідно зазначити, що номенклатура GMDN рекомендована до практичного використання Міжнародним форумом регуляторів медичних виробів, є єдиною платформою ідентифікації медичних виробів та базою міжнародного галузевого обміну інформацією [9].

Основою для запровадження в Україні класифікатора медичних виробів НК 024:2023 стали міжнародні документи [10–13].

Національний класифікатор медичних виробів затверджений з метою уніфікації технічної і економічної інформації та ідентифікації медичних виробів відповідно до системи загальноприйнятих міжнародних дескрипторів. Класифікатор медичних виробів НК 024:2023 – це систематизований та структурований перелік найменувань медичних виробів, кожному з яких присвоєно унікальний код, що застосовується в автоматизованих системах управління та оброблення відповідної інформації.

При цьому об'єктами класифікації є медичні вироби, на які поширюється дія наступних національних законодавчих актів [16]:

- Технічного регламенту щодо медичних виробів, який затверджено Постановою КМУ від 02.10.2013 р. № 753 [14],
- Технічного регламенту щодо медичних виробів для діагностики *in vitro*, який затверджено Постановою КМУ від 02.10.2013 р. № 754 [15],
- Технічного регламенту щодо активних медичних виробів, які імплантують, який затверджено Постановою КМУ від 02.10.2013 р. № 755.

Методологія побудови Національного класифікатора медичних виробів, його значення та використання представлено у наукових працях [17–19].

При цьому у вступі до класифікатора зазначено, що НК 024:2023 може використовуватися у процесі публічних закупівель для опису у договорах (контрактах) щодо предмета публічних закупівель, забезпечення прозорості процедур закупівель медичних виробів за бюджетні кошти, створення ефективного конкурентного середовища у сфері публічних закупівель, сприяння виходу на світовий ринок медичних виробів вітчизняного виробництва.

Практичне використання класифікатора медичних виробів НК 024:2023 забезпечується затвердженими МОЗ України методичними рекомендаціями [20].

Вибір теми цієї статті пов'язаний із впливом акушерської служби на стан збереження репродуктивно-

го здоров'я та поліпшення демографічної ситуації в Україні [21], що неможливо без забезпечення сучасними медичними засобами.

Відповідно до теми статті були досліджені методичні підходи до класифікації медичних виробів у НК 024:2023 для їхнього практичного застосування при забезпеченні акушерської служби виробами медичного призначення.

З використанням бібліосемантичного методу та методу структурно-логічного аналізу були проаналізовані Національний класифікатор медичних виробів НК 024:2023 та затверджені МОЗ України методичні рекомендації і комп'ютерна програма «Система on-line доступу до класифікатора медичних виробів», які забезпечують методичне і технічне практичне використання зазначеного Національного класифікатора медичних виробів.

На початку дослідження було проаналізовано відповідність термінології, що використовується у класифікаторі медичних виробів НК 024:2023, GMDN. У ході дослідження встановлено повну відповідність використаних у класифікаторі термінів медичних виробів НК 024:2023 системі GMDN.

Так, у системі GMDN і НК 024:2023 визначено, що медичний виріб – це будь-який інструмент, апарат, прилад, пристрій, програмне забезпечення, матеріал або інший виріб, що застосовуються як окремо, так і у поєднанні (включаючи програмне забезпечення, передбачене виробником для використання спеціально для діагностичних та/або терапевтичних цілей та необхідне для належного функціонування медичного виробу). Вони призначені виробником для застосування з метою забезпечення діагностики, профілактики, моніторингу, лікування або полегшення перебігу хвороби пацієнта у разі захворювання, діагностики, моніторингу, лікування, полегшення стану пацієнта у разі травми чи інвалідності або їхньої компенсації, дослідження, заміни, видозмінювання або підтримування анатомії чи фізіологічного процесу, контролю процесу запліднення та основна передбачувана дія яких в організмі або на організм людини не досягається за допомогою фармакологічних, імунологічних або метаболічних засобів, але функціонуванню яких такі засоби можуть сприяти.

Наступним кроком дослідження було проведення аналізу методичних підходів до класифікації медичних виробів, що були використані під час розроблення класифікатора медичних виробів НК 024:2023. У вступі зазначено, що Національний класифікатор медичних виробів НК 024:2023 призначений для ідентифікації інструментів, апаратів, приладів, пристроїв, матеріалів або інших медичних виробів. Зазначений класифікатор є адаптованим перекладом частини переліку медичних виробів, включених до номенклатури GMDN, а також доповнений медичними виробами, які не входять до номенклатури GMDN, але при цьому використовуються в Україні.

Проведений аналіз продемонстрував, що кожна позиція класифікатора, яких у ньому 65 352, складається з п'яти частин. Це: код, назва медичного виробу українською мовою, опис медичного виробу українською мовою, назва медичного виробу англійською мовою, опис медичного виробу англійською мовою. Необхідно зазначити, що під час розроблення даного класифікатора використано такі методичні підходи: ієрархічний, порядковий, п'ятизначний.

Фрагмент Національного класифікатора України «Класифікатор медичних виробів НК 024:2023» [10]

Код	Назва українською	Опис українською	Назва англійською	Опис англійською
10484	Нестерильна накладка на соски	Нестерильний пристрій для носіння безпосередньо на грудях/сосках матері-годувальниці, щоб захистити соски від натирання одягом; може бути також призначений поглинати грудне молоко. Зазвичай це або тканина (наприклад, бавовняна підкладка), або куполоподібний гель (наприклад, гідрогель). Виріб зазвичай доступний без рецепта. Це виріб одноразового використання.	Nipple pad, non-sterile	A non-sterile device intended to be worn directly over the breast/nipple of a nursing woman between breast feedings to help protect the nipple from chafing, due to friction from clothing; it may in also be intended to absorb leaking breast milk. It is typically either a fabric pad (e.g., a cotton pad) or a dome-shaped gel (e.g., hydrogel) cover and often referred to as a nursing pad. It is normally available [non-prescription] over-the-counter (OTC). This is a single-use device.
11264	Розширювач фаллопієвої труби	Хірургічний інструмент для механічної аугментації (розтягування і розширення) внутрішнього просвіту фаллопієвої труби під час проведення гінекологічної/ акушерської процедури. Це виріб у вигляді довгого тонкого порожнистого або суцільного стрижня із заокругленим носиком на дистальному кінці; доступні вироби різних розмірів, які виготовляють зазвичай із металу. Це виріб багаторазового використання.	Fallopian tube dilator	A surgical instrument used for the mechanical augmentation (stretching and enlarging) of the internal lumen of the Fallopian tube during a gynaecological/obstetrical procedure. It is a rod-like device with a long, slender, hollow or solid body and a rounded nose at its distal end, that is available in a variety of sizes and typically made of metal. This is a reusable device.
36065	Крісло гінекологічне для огляду/ терапевтичних процедур механічне	Стіл для обстеження й лікування неелектричний з ручним регулюванням, сконструйований у вигляді каркаса для підтримання тіла жінки у відповідних положеннях під час гінекологічного обстеження, наприклад кольпоскопії та інших процедур. Зазвичай без механізму регулювання висоти, має плоску поверхню, на якій лежить пацієнт, і регульовані тримачі для ніг, змонтовані на бічних сторонах стола.	Gynaecological examination/ treatment table, manual	A non-powered, manually adjusted examination/treatment table designed as a framework to support a woman's body in the appropriate positions during gynaecological examinations, e.g., colposcopy, and other procedures. It will typically not have a heightadjustable mechanism, have a flat top upon which the patient lies, and adjustable leg holders mounted to the side rails of the table. It may have a headboard section that can be raised to provide adjustment to the patient's head/neck positioning.
36230	Акушерська інформаційна система	Спеціальний набір пристроїв, призначених для електронного приймання, збирання, зберігання, керування, надання допомоги в аналізуванні, відображенні, виведенні та поширенні даних всередині медичних закладів або між ними, для підтримки адміністративної та клінічної діяльності, пов'язаної з наданням та використанням акушерських послуг. Система складається із спеціального комбінованого устаткування (наприклад, комп'ютерів, терміналів, компонентів мережі) та програмного забезпечення (зазвичай умонтованого).	Obstetrics information system	A dedicated assembly of devices designed to electronically receive, collect, store, manage, assist in analysis of, display, output, and distribute data, within or between healthcare facilities, to support the administrative and clinical activities associated with the provision and utilization of obstetrical services and facilities. The system consists of dedicated combined hardware (e.g., computers, terminals, network components) and software (typically embedded).
46435	Матковий зонд одноразового застосування	Стерильний переносний ручний інструмент для вимірювання та/або дослідження внутрішньої глибини або довжини матки, шийки матки та/або піхви. Це тонкий порожнистий або монолітний циліндричний інструмент, що виготовляють із металу або пластику, зазвичай зі шкалою довжини вздовж робочого кінця. Вироби можуть бути різних розмірів і ступеня гнучкості. Це виріб одноразового використання.	Uterine sound, single-use	A sterile, hand-held manual instrument designed to measure and/or explore the internal depth or length of the uterus, cervix, and/or vagina. It is a slender hollow or solid cylindrical instrument made of metal or plastic typically with graduations of length displayed along its working end. It is typically available in a range of sizes and flexibilities. This is a single-use device.

Так, цифрова інформація про включений до національного класифікатора медичний виріб подається у вигляді п'ятизначного цифрового коду GMDN (Code), і вона пов'язана перехресними посиланнями з точним формулюванням терміну (Term Name) і визначення (Definition).

Наведене можна продемонструвати на такому прикладі: «Код (GMDN Code): 11531. Термін (GMDN Term Name): Набір для біопсії ендометрія. Endometrial biopsy kit. Визначення (GMDN Definition): «Набір стерильних виробів для взяття зразка тканини з вистилки матки (ендометрія). Зазвичай містить аспіраційну кюретку, контейнер для збирання зразків та інші матеріали. Використовують для цитологічних досліджень ендометрія (клітин). Це виріб одноразового використання». «A collection of sterile devices designed for the collection of a tissue sample taken from the lining of the uterus (endometrium). It typically includes an aspirating curette, a specimen container and other materials. It is used in the study of endometrial cytology (cells). This is a single-use device».

Фрагмент Національного класифікатора медичних виробів України представлено у таблиці.

Національний класифікатор НК 024:2023 під час визначення предмета закупівлі використовується разом із національним класифікатором України ДК 021:2015 «Єдиний закупівельний словник» [22].

Практичному використанню Національного класифікатора НК 024:2023 сприяє комп'ютерна програма «Система on-line доступу до класифікатора медичних виробів», яка забезпечує безперервний (on-line) доступ користувачів класифікатора – представників закладів охорони здоров'я, установ, організацій та підприємств – до його інформації.

ВИСНОВКИ

Механізми використання Національного класифікатора медичних виробів НК 024:2023 для забезпечення акушерської служби медичними засобами реалізуються шляхом практичного застосування комп'ютерної програми «Система on-line доступу до класифікатора медичних виробів» та затвердженими МОЗ України методичними рекомендаціями.

Відомості про авторів

Вдовиченко Юрій Петрович – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. Національної академії медичних наук України, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID: 0000-0001-5768-0973

Слабкий Геннадій Олексійович – д-р мед. наук, проф., Ужгородський національний університет; тел.: (050) 171-16-48. E-mail: g.slabkiy@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2308-7869

Щербінська Олена Станіславівна – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 507-27-27. E-mail: 703alena@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5401-7110

Картавцев Ростислав Леонідович – канд. мед. наук, Державне підприємство «Політехмед», м. Київ; тел.: (050) 368-34-09. E-mail: badsantar@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2634-0017

Information about the authors

Vdovychenko Yuriy P. – MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0000-0001-5768-0973

Slabkiy Gennadiy O. – MD, PhD, DSc, Professor, Uzhhorod National University; tel.: (050) 171-16-48. E-mail: g.slabkiy@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2308-7869

Shcherbinska Olena S. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 507-27-27. E-mail: 703alena@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5401-7110

Kartavtsev Rostislav L. – MD, PhD, State Ukrainian Association «Polytechmed», Kyiv; tel.: (050) 368-34-09. E-mail: badsantar@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2634-0017

ПОСИЛАННЯ

1. The Global Medical Device Nomenclature (GMDN). Home – GMDN [Internet]. GMDN; n.d. Available from: <https://www.gmdnagency.org/>.
2. Ventura M, Chambrin PY. The Global Medical Device Nomenclature: a standard nomenclature for medical devices. *Annales Pharmaceutiques Francaises*. 2005;63(4):295-303. doi: 10.1016/s0003-4509(05)82294-1.
3. Anand K, Veermaram C, Saini SK, Singh BK. Global Medical Device Nomenclature: The Concept for Reducing Device-Related Medical Errors. *J Young Pharm*. 2010;2(4):403-9. doi: 10.4103/0975-1483.71637.
4. Yang W, Li J, Li J. The Analysis on Application of Global Medical Device Nomenclature (GMDN). *Chinese J Med Instrumentation*. 2015;39(4):275-8.
5. Yang W, Zheng J, Li J, Huang Y, Zhang C, Li J. The Feasibility Study on the Application of Global Medical Device Nomenclature (GMDN). *Chinese J Med Instrumentation*. 2015;39(5):349-52.
6. Qouhafa M, Benaji B, Lebbar S, Soulaymani A, Nsiri B, El Youssi, et al. reimbursable implant codes in Morocco to the global nomenclature (GMDN) and European (EUDAMED) of medical devices. *Ann Pharm Fr*. 2024;S0003-4509(24)00088-9. doi: 10.1016/j.arma.2024.05.005.
7. Tracol P. Materials vigilance and traceability. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2016;102(1):95-103. doi: 10.1016/j.otsr.2015.05.013.
8. Ministry of Economy of Ukraine. On approval of the national classifier NK 024:2023 and cancellation of the national classifier NK 024:2019 [Internet]. 2023. Order No. 4139; 2023 May 24. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v4139930-23#>.
9. Ministry of Health of Ukraine. Ministry of Health of Ukraine to introduce GMDN-classifier of medical devices [Internet]. Kyiv: MHU; 2018. Available from: <https://moz.gov.ua/article/news/moz-ukraini-zaprovaudit-gmdn-klasifikat-or-medichnih-virobiv>.
10. European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medi-

- cal devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No. 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC [Internet]. 2017. Regulation (EU) № 2017/745; 2017 April 05. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj>.
11. European Parliament and the Council of the European Union. On in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU [Internet]. 2017. Regulation (EU) No. 2017/746; 2017 April 05. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj>.
12. European Parliament and the Council of the European Union. On a reinforced role for the European Medicines Agency in crisis preparedness and management for medicinal products and medical devices [Internet]. Regulation (EU) No. 2022/123; 2022 Jan 25. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2022/123/oj>.
13. Rada of Ukraine. Association Agreement between Ukraine, on the one hand, and the European Union, the European Atomic Energy Community and their Member States, on the other hand [Internet]. 2023. Order No. 984_011; 2023 Nov 30. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/984_011#Text.
14. Cabinet of Ministers of Ukraine. On approval of the Technical Regulations on Medical Devices [Internet]. 2022. Resolution No. 753; 2013 Oct 2. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/753-2013-%D0%BF#Text>.
15. Cabinet of Ministers of Ukraine. On approval of the Technical Regulations on medical devices for in vitro diagnostics [Internet]. 2013. Resolution No. 754; 2013 Oct 02. Available from: <https://www.kmu.gov.ua/npas/246787748>.
16. Cabinet of Ministers of Ukraine. On approval of the Technical Regulation on active implantable medical devices [Internet]. 2013. Resolution No. 755; 2013 Oct 2. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/755-2013-%D0%BF#Text>.
17. Slabkiy GO, Bilak-Lukyanchuk VJ, Kartavtsev RL, Kondratskiy V. Implementation of the classification of medical devices of Ukraine in international approaches. *Wlad Lek.* 2024;77(2):345-7. doi: 10.36740/Wlek 202402123.
18. Slabkiy HO, Kartavtsev RL. Conceptual approaches to the creation of a computer program «System of on-line access to the classifier of medical devices». *Ukraine. Nation's Health.* 2022;70(4):81-4. doi: 10.24144/2077-6594.4.1.2022.277074.
19. Kartavtsev RL, Slaboy GO. Purpose and objectives of the National Classifier of Medical Devices. *Ukraine. Health Nation.* 2023;(4):96-8. doi: 10.32782/2077-6594/2023.4/15.
20. Ministry of Health of Ukraine. On Approval of Methodological Recommendations for the Application of the Technical Regulations on Medical Devices, approved by the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of October 02, 2013 No. 753, Technical Regulations on Medical Devices for In Vitro Diagnostics, approved by the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of October 02, 2013 No. 754 and Technical Regulations on Active Implantable Medical Devices, approved by the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of October 02, 2013 No. 755 [Internet]. 2020. Order No. 142; 2020 Jan 22. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-22012020--142-pro-zatverdzhennja-metodichnih-rekomendacij-iz-zastosuvann-ja-tehnichnogo-reglamentu-schodo-medichnih-virobiv-zatverdzhennogo-postan-ovoju-kabinetu-ministriv-ukraini>.
21. Zhilka N, Shcherbinska O, Hoyda N, Golubchikov M. Influence of national strategies for the preservation of reproductive health on improving the demographic situation in Ukraine. *Reprod Health Women.* 2024;(4):8-15. doi: 10.30841/2708-8731.4.2024.308990.
22. Ministry of Economic Development and Trade of Ukraine. On Approval of the National Classifier of Ukraine DK 021:2015 and Cancellation of the National Classifier of Ukraine DK 021:2007 [Internet]. 2015. Order No. 1749; 2015 Dec 23. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1749731-15#Text>.

Стаття надійшла до редакції 28.08.2024. – Дата першого рішення 01.09.2024. – Стаття подана до друку 04.10.2024

Розбіжності у показниках ротаційної тромбоеластометрії пуповинної крові у недоношених новонароджених після різних видів токолітичної терапії

С. Ст. Леуш, Д. О. Говсєєв, М. В. Процик

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

Хитка рівновага у незрілій кровоспинній системі недоношеного плода й новонародженого може бути легко порушена під дією пов'язаних з пологами стресових чинників, з токолітичною терапією включно.

Мета дослідження: вивчення *in vivo* згортання крові та фібринолізу у новонароджених після токолітичної терапії.

Матеріали та методи. Дослідження виконано у двох клінічних групах новонароджених (термін гестації до 34 тиж) від матерів, що тривалий час до народження отримували токолітичне лікування гексопреналіном (I група, 26 дітей) або ніфедипіном (II група, 22 дитини). Для порівняння взято групу недоношених, народжених без застосування токолізу (III група, 18 дітей), та групу доношених новонароджених – IV група (18 дітей).

Гемостатичний профіль новонародженого *in vivo* визначали за допомогою пристрою ROTEM® delta (Instrumentation Laboratory, ФРН) у порції крові обсягом 300–340 мкл, яку було отримано після народження плода з фрагмента пуповини між двома клемами. Утворення та лізис згустку оцінювали за кінетичними параметрами коагуляції.

Аналіз еластограм виконано програмою з інтерфейсу пристрою. Для аналізу коагуляції використані тест-системи *ex-tem*® та *fib-tem*® (Tem Innovations GmbH, ФРН).

Результати. У разі токолізу гексопреналіном кут α неістотно відрізнявся від показників III та IV груп ($70,8 \pm 9,47^\circ$ проти $76,7 \pm 4,84^\circ$ та $79,9 \pm 4,62^\circ$; $p > 0,05$), а після токолізу ніфедипіном кут α ($54,8 \pm 10,16^\circ$; $p < 0,05$) вірогідно менший за показники III та IV груп, що свідчить про уповільнення утворення згустку крові новонародженого.

Характеристики процесу формування згустку – амплітуда на 5-й та 10-й хвиликах (A5, A10) та максимальна щільність/амплітуда (MCF/MA) після токолізу гексопреналіном (I група) перевищували такі у новонароджених III групи, де не було токолізу, – $14,6 \pm 8,73$; $19,3 \pm 6,20$; $23,4 \pm 6,97$ мм проти $13,2 \pm 3,34$; $15,5 \pm 4,34$; $15,2 \pm 11,37$ мм з вірогідною відмінністю за A10 та MCF/MA ($p < 0,05$) і доношених IV групи за A10 і MCF/MA ($16,0 \pm 7,39$ та $17,4 \pm 7,04$ мм; $p < 0,05$). Зростання амплітуд згустку після токолізу гексопреналіном нагадувало послідовність зростання параметрів доношених новонароджених, відрізняючись кількісно.

У разі токолізу ніфедипіном всі показники амплітуди згустку вірогідно зменшені – $8,2 \pm 3,34$; $10,0 \pm 2,27$; $11,4 \pm 3,03$ мм порівняно з III групою – $13,2 \pm 3,34$; $15,5 \pm 4,34$; $15,2 \pm 11,37$ мм ($p < 0,05$), особливо щодо вже наведених показників IV групи, максимально наближаючись до показників екстремально недоношених новонароджених – $4,6 \pm 1,39$, $8,0 \pm 3,01$, $7,9 \pm 5,56$ мм. Лізис на 30-й хвилині (LI30) відставав від показників контрольних груп ($95,6 \pm 5,50$ та $98,2 \pm 1,33\%$ порівняно з $91,7 \pm 15,28$ ($p > 0,05$) та $85,4 \pm 22,81\%$; $p < 0,05$). Максимальний лізис (ML) мав найменші середні значення поміж всіх недоношених ($3,2 \pm 1,56$; $4,4 \pm 4,25$; $8,1 \pm 2,50\%$; $p > 0,05$), відстаючи від показника доношених новонароджених ($17,1 \pm 2,34\%$; $p < 0,05$).

Висновки. 1. Токоліз із застосуванням гексопреналіну сульфату проявляється у недоношеного новонародженого прискоренням процесу утворення згустку та уповільнення фібринолізу у крові пуповини. Відображення такого впливу на тромбоеластограмі наближене до кінетичних процесів згортання крові у доношених.

2. Після використання для токолітичної терапії ніфедипіну на тромбоеластограмі наявні ознаки уповільненого формування згустку і неупорядкованого фібринолізу, про що свідчить значна дисперсія у показнику максимального лізису ($4,4 \pm 4,25$ мм).

Ключові слова: передчасні пологи, токоліз, гексопреналін, ніфедипін, ротаційна тромбоеластометрія.

Discrepancies in the indicators of rotational thromboelastometry of umbilical cord blood in premature newborns after different types of tocolytic therapy

S. S. Leush, D. O. Govseiev, M. V. Protsyk

The unstable balance in the immature hemostatic system of the premature fetus and newborn can be easily disturbed under the influence of stressful factors associated with childbirth, including tocolytic therapy.

The objective: to study *in vivo* the blood coagulation and fibrinolysis in newborns after tocolytic therapy.

Materials and methods. The study was performed in two clinical groups of newborns (gestational term up to 34 weeks) from mothers who received tocolytic treatment with hexoprenaline (I group, 26 babies) or nifedipine (II group, 22 newborns) for a long time before birth. A group of preterm infants born without tocolysis (III group, 18 children) and a group of full-term infants (IV group, 18 children) were the comparison ones.

The hemostatic profile of the newborn *in vivo* was determined using the ROTEM® delta device (Instrumentation Laboratory, Germany) in a portion of blood with a volume of 300–340 μ l, which was obtained after the birth of the fetus from a fragment of the umbilical cord between two clamps. Clot formation and lysis were assessed by kinetic parameters of coagulation.

The analysis of elastograms is performed by a program from the device interface. For coagulation analysis, the r ex-tem® and fib-tem® test systems (Tem Innovations GmbH, Germany) were used.

Results. In the case of hexoprenaline tocolysis, the α angle was insignificantly different from the values of the III and IV groups ($70.8 \pm 9.47^\circ$ vs. 76.7 ± 4.84 and $79.9 \pm 4.62^\circ$; $p > 0.05$), and after of tocolysis with nifedipine the angle α ($54.8 \pm 10.16^\circ$; $p < 0.05$) is probably smaller than the indicators of the III and IV groups, which indicates the slowing down of blood clot formation in the newborn. The characteristics of the process of clot formation – the amplitude at the 5th and 10th minutes (A5, A10) and the maximal clot firmness/maximal amplitude (MCF/MA) after hexoprenaline tocolysis (I group) exceeded those of newborns of the III group without tocolysis – 14.6 ± 8.73 ; 19.3 ± 6.20 ; 23.4 ± 6.97 mm versus 13.2 ± 3.34 ; 15.5 ± 4.34 ; 15.2 ± 11.37 mm with a significant difference according to A10 and MCF/MA ($p < 0.05$) and term newborns of the IV group according to A10 and MCF/MA (16.0 ± 7.39 and 17.4 ± 7.04 ; $p < 0.05$). The growth of clot amplitudes after tocolysis with hexoprenaline resembled the sequence of growth of the parameters of full-term newborns, differing quantitatively.

In the case of nifedipine tocolysis, all parameters of the clot amplitude are significantly reduced – 8.2 ± 3.34 ; 10.0 ± 2.27 ; 11.4 ± 3.03 mm compared to the III group – 13.2 ± 3.34 ; 15.5 ± 4.34 ; 15.2 ± 11.37 mm ($p < 0.05$), all the more, to the already the indicators of the IV group, as close as possible to the indicators of extremely premature newborns – 4.6 ± 1.39 , 8.0 ± 3.01 , 7.9 ± 5.56 mm.

Lysis index at 30 min (LI 30) lagged behind the indicators of the control groups (95.6 ± 5.50 and $98.2 \pm 1.33\%$ compared to 91.7 ± 15.28 ($p > 0.05$) and $85.4 \pm 22.81\%$; $p < 0.05$). Maximum lysis (ML) had the lowest mean values among all premature infants (3.2 ± 1.56 ; 4.4 ± 4.25 ; $8.1 \pm 2.50\%$; $p > 0.05$), lagging behind the index of full-term newborns ($17.1 \pm 2.34\%$; $p < 0.05$).

Conclusions. 1. Tocolysis with the use of hexoprenaline sulfate is reflected in a premature newborn by the acceleration of the process of clot formation and the slowing down of fibrinolysis in umbilical cord blood. The reflection of this effect on the thromboelastogram is close to the kinetic processes of blood coagulation in full-term infants.

2. After the use of nifedipine for tocolytic therapy, there are the signs of delayed clot formation and disordered fibrinolysis on the thromboelastogram, as indicated by a large variance in the maximal lysis index (4.4 ± 4.25 mm).

Keywords: premature birth, tocolysis, hexoprenaline, nifedipine, rotational thromboelastometry.

Хитка рівновага у системі гемостазу недоношеного плода й новонародженого, у яких ще не завершене дозрівання прокоагулянтних та фібринолітичних елементів [12, 17, 21], може легко зазнати руйнування внаслідок найменших стресових впливів, передчасних пологів зокрема [2, 21].

Токोलітичну терапію, призначену на протидію стресовим передчасним пологам, слід сприймати не менш стресовим чинником. Особливо це стосується токолізу препаратами β_2 -міметичної групи, зв'язок яких із симпатоадреналовою системою поза сумнівом. Прокоагулянтний вплив адреноміметичних засобів також давно відомий, хоч і не зовсім зрозумілий [10, 15].

Розуміння функціональної врівноваженості у системі згортання крові у плода й новонародженого залишається слабким місцем в оцінюванні обсягу надання допомоги недоношеним і потребує подальшого розроблення для покращення клінічних результатів [4, 23, 26].

Усе це спонукало до дослідження процесу гемокоагуляції та лізису згустків у недоношених новонароджених, матері яких отримували тривале лікування токолітичними засобами.

Мета дослідження: вивчення *in vivo* згортання крові та фібринолізу новонароджених після токолітичної терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ретроспективне когортне дослідження проводили у період із листопада 2022 р. по грудень 2023 р. на базі кафедри акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О. О. Богомольця у КНП «Перинатальний центр м. Києва».

Дослідження виконано у двох клінічних групах новонароджених у терміні гестації до 34 тиж від матерів, переведених з початком передчасної пологової діяльності до Перинатального центру з інших установ, де вони отримували токолітичне лікування гексопреналіном (I група, 26 дітей) або ніфедипіном (II група, 22 дитини) понад 48 год. Токоліз виконували з дотриманням дозових приписів згідно з настановами до застосування від виробників.

Гексопреналіну сульфат 10 мкг на добу вводили внутрішньовенно через крапельну або мікроперфу-

зійну систему на 500 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Таблетований ніфедипін по 10 мг використовували у пролонгованій формі (з контрольованим вивільненням діючої речовини) до 6 таблеток на добу трансбукально.

Інші препарати для токолізу не розглядали через їхню низьку з різних причин частоту використання. Для порівняння взято групу недоношених, народжених без застосування токолізу (III група), та групу здорових доношених новонароджених – IV група (по 18 дітей).

Вік роділь становив 18–35 років. Вагітність одноплідна, народжували вперше та не мали соматичних захворювань. Критеріями виключення були: гіпертензивні розлади у вагітних, синдром затримки росту плода, гіпертермія під час пологів, ізоімунний конфлікт, синдроми порушення згортання крові у матері. Цей добір був спрямований на уникнення додаткових впливів на кровоспинну систему новонароджених.

В'язкопружні властивості крові вивчали за допомогою пристрою ROTEM® delta (Instrumentation Laboratory, ФРН). Використана техніка еластометрії дозволяє безпосередньо «біля ліжка хворого» швидко й точно оцінити гемостатичний профіль новонародженого *in vivo* [16, 20]. Вимірювання виконують у невеликій порції крові (300–340 мкл). Це важливий елемент для роботи з кров'ю новонародженого, особливо недоношеного, фізичний стан якого та етичні причини не дозволяють отримати зразок крові обсягом 3,5–4,0 мл для звичайного лабораторного дослідження.

У процесі утворення та лізису згустку вимірюють кінетичні параметри процесу коагуляції, які аналізуються автоматично програмним забезпеченням пристрою і виводяться на друк або дисплей позначеними абрєвіатурами латиницею відповідно до міжнародної термінологічної номенклатури [6]:

- СТ – час згортання крові (clotting time);
- кут α – швидкість полімеризації згустку;
- А5, А10 – амплітуди згустку на 5-й та 10-й хвили-нах, МCF/МА – максимальна щільність згустку/

максимальна амплітуда (maximal clot firmness/ maximal amplitude) – характеристики процесу формування згустку;

- LI 30 – відсоток лізису на 30-й хвилині,
- ML – максимальний лізис.

Зразки крові отримували одразу після народження плода з фрагмента завдовжки близько 20 см між двома клемми, виключаючи можливий вплив на досліджувані показники з боку плацентарної та плодової крові. Для мінімізації наслідків пошкодження ендотелію і контактної активації системи згортання зразки пуповинної крові брали за допомогою поліетиленового катетера до вакутейнера з цитратом натрію 3,2%.

Дослідження виконували з використанням тест-систем для аналізу коагуляції *ex-tem*® та *fib-tem*® (Tem Innovations GmbH, ФРН). Перший призначений для запуску процесу коагуляції по зовнішньому шляху, а другий потрібен для визначення рівня фібриногену, утворення і щільності фібринового згустку без участі тромбоцитарної ланки. Останню умову забезпечує цитохалазин D, елемент реактиву *fib-tem*®, що вибірково інактивує тромбоцити [8, 27].

Статистичний аналіз виконали з використанням програмного комплексу MedStat. Для перевірки нормальності розподілу використали критерій W Шапіро–Уїлка. Для виявлення статистичної вірогідності по групах використовували дисперсійний аналіз – метод множинних порівнянь Шеффе, ранговий однофакторний аналіз Краскела–Уолліса – критерій Данна.

У дослідженні враховано принципи Гельсінської декларації. Протокол дослідження затверджено комітетом з біоетики НМУ. Пацієнтками надано інформовану згоду на участь у його проведенні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пуповинній крові недоношених після тривалого токолізу гексопреналіном були притаманні деякі особливості кінетичних характеристик утворення згустку, що наближали її за цими характеристиками до крові, не обробленої цитохалазином D. У всіх величинах амплітуд (щільності згустку) спостерігалися значення, вищі за відповідні середні у II групі, що наближало їх до розмірностей відповідних параметрів у доношених (таблиця).

Час утворення згустку (СТ) у I групі скорочений вдвічі-втричі, але не має великого діагностичного значення у

тесті *fib-tem*, оскільки оцінювання всіх наступних параметрів відбувається від початку утворення згустку.

Розміри кута α зменшили порівняно з показниками контрольних груп. У разі застосування токолізу гексопреналіном кут α неістотно відрізнявся від показників контрольних груп ($70,8 \pm 9,47^\circ$ проти $76,7 \pm 4,84^\circ$ та $79,9 \pm 4,62^\circ$ відповідно; $p > 0,05$), а після токолізу ніфедипіном кут α вірогідно менший, ніж у групах III, IV ($54,8 \pm 10,16^\circ$; $p < 0,05$). Величина кута α визначається швидкістю формування згустку від початку згортання, тобто, що він більший, то утворення згустку відбувається швидше. Отже, після використання ніфедипіну швидкість утворення згустку у крові новонародженого уповільнена.

Після токолізу гексопреналіном (I група) параметри амплітуд перевищували такі у новонароджених III групи, де не було токолізу, – $14,6 \pm 8,73$; $19,3 \pm 6,20$; $23,4 \pm 6,97$ мм проти $13,2 \pm 3,34$; $15,5 \pm 4,34$; $15,2 \pm 11,37$ мм з вірогідною відмінністю за A10 та MCF/MA ($p < 0,05$) і доношених IV групи за A10 і MCF/MA – $16,0 \pm 7,39$ та $17,4 \pm 7,04$ відповідно ($p < 0,05$). Зростання величин амплітуд згустку у разі токолізу гексопреналіном наближено нагадувало послідовність зростання параметрів доношених новонароджених [18], відрізняючись кількісно. Тобто мова може йти не про повну подібність, але про тенденцію змін.

Протилежна картина спостерігалася при токолiзі ніфедипіном. Усі показники амплітуди згустку вірогідно зменшені – $8,2 \pm 3,34$; $10,0 \pm 2,27$; $11,4 \pm 3,03$ мм порівняно з новонародженими III групи – $13,2 \pm 3,34$; $15,5 \pm 4,34$; $15,2 \pm 11,37$ мм ($p < 0,05$), особливо щодо вже наведених показників IV групи, максимально наближаючись до показників екстремально недоношених новонароджених з нашого попереднього дослідження – $4,6 \pm 1,39$, $8,0 \pm 3,01$, $7,9 \pm 5,56$ мм [18].

Усі варіанти токолітичної терапії мали відображення у кінетиці процесів лізису згустку. Лізис на 30-й хвилині (LI 30) був вкрай слабким, відстаючи від показників контрольних груп ($95,6 \pm 5,50\%$ та $98,2 \pm 1,33\%$ порівняно з $91,7 \pm 15,28\%$ ($p > 0,05$) та $85,4 \pm 22,81\%$; $p < 0,05$). Максимальний лізис (ML) не показовий, з великим розсіюванням, мав найменші середні значення у всіх недоношених ($3,2 \pm 1,56$; $4,4 \pm 4,25$; $8,1 \pm 2,50\%$; $p > 0,05$), істотно відстаючи від показника доношених новонароджених ($17,1 \pm 2,34\%$; $p < 0,05$).

Отже, матеріали з таблиці можна узагальнити на користь максимально можливого скорочення курсу токолітичної терапії. Відмовитися від такої складової

Тромбоеластометричні характеристики крові плодів після токолізу

Показник ROTEM	Токोलiз		Контроль	
	I група, n=26	II група, n=22	III група, n=18	IV група, n=18
СТ, с	19,9±10,13***	66,7±12,11***	52,5±25,03	43,3±21,48
Кут α , °	70,8±9,47*	54,8±10,16***	76,7±4,84	79,9±4,62
A5, мм	14,6±8,73*	8,2±3,34***	13,2±3,34	16,2±3,38
A10, мм	19,3±6,20*	10,0±2,27***	15,5±4,34	16,0±7,39
MCF/MA, мм	23,4±6,97***	11,4±3,03***	15,2±11,37	17,4±7,04
LI 30, %	95,6±5,50#	98,2±1,33***	91,7±15,28	85,4±22,81
ML, %	3,2±1,56***	4,4±4,25***	8,1±2,50#	17,1±2,34

Примітки: * – вірогідна відмінність між групами з різним способом токолізу (I, II), ** – вірогідна відмінність з групою III, # – вірогідна відмінність з групою IV.

надання допомоги у передчасних пологах не можна, оскільки лише у такий спосіб можливо отримати час для профілактики пневмонатії. Але і в разі токолізу внутрішньовенними препаратами, коли відбувається додаткове уведення рідини до об'єму плазми, і в разі трансбукального використання токолітичних засобів, тобто без втручання у плазмовий об'єм, відбувається реакція системи згортання крові і фібринолізу.

Використання для токолітичної терапії ніфедипіну відображається на тромбоеластометричних характеристиках у вигляді уповільненого формування згустку і безсистемного фібринолізу. У показнику ML II групи видно велику дисперсію значень ($4,4 \pm 4,25$ мм), що, ймовірно, може бути пов'язано з піковими насиченнями препаратом плазми при трансбукальному призначенні й завершенням пологів у різний час відносно цих піків.

Зменшення амплітуди щільності згустку може мати таке пояснення: надходження до материнського організму препарату з позитивною хроно- та інотропною дією з інтервалом у 4 год неодмінно приводить до транзитного прискорення ЧСС також і у плода. На тлі такого прискорення відбувається формування неповноцінних, недостатньої щільності згустків крові, які у подальшому легше піддаються лізису.

Тобто, виходячи з відомих фізико-хімічних та фармакологічних властивостей ніфедипіну (молярна маса 346 г/моль, початок терапевтичної дії – через 20 хв, час максимального насичення плазми крові – з 30-ї до 90-ї хвилини й тривалість дії – близько 4 год), щільність згустку та його руйнування невдовзі після вживання таблетованого ніфедипіну і через 2–3 год буде очікувано різною. Здатність похідних дигідропіридину (у цьому випадку – ніфедипіну) чинити фібринолітичну дію відома кардіологам і невропатологам і переважно ними ж вивчається [3, 9, 24, 25].

Так само, як ніфедипін, гексопреналін з його молярною масою 420,5 г/моль легко долає плацентарний бар'єр, швидко потрапляючи до плода. Проте, на противагу ніфедипіну з його 50% біодоступності через ентеральний шлях уведення, гексопреналін має 100% біодоступності при парентеральному надходженні. Максимум його дії досягається на перших хвилинах і також триває до 4 год.

Повідомлення про зв'язок між тромбоеластометричними параметрами крові роділь та новонароджених і токолітичною терапією у досяжній літературі відсутні. Поодинокі дослідження з відображенням гемодинамічних ефектів катехоламінів у системі згортання крові стосуються невідкладної кардіології [7, 14, 22], ортопедичної хірургії [5, 13] та урології [19].

Проте спостереження впливу адреноміметичних сполук на коагуляцію мають давню історію. Ще 1957 р. повідомлено про спробу дослідити у людини згортання крові одразу після уведення адреналіну. При цьому автори посилалися на результати дослідження 1903 р. У тому повідомленні були наведені дані від 1903 р. про скорочення часу згортання крові у собак після ін'єкції адреналіну. У дослідженнях тих часів з анестезованими або децереброваними тваринами різних видів було встановлено скорочення на 33–50% часу згортання крові під впливом низьких доз адреналіну (10^{-6} г/кг) та подовження часу згортання високими дозами (3×10^{-5} г/кг). Після внутрішньовен-

них ін'єкцій адреналіну молодим здоровим чоловікам час згортання крові у них скорочувався, проте лише у силіконованих пробірках [10].

Серед висновків, зроблених авторами, окрім скорочення часу згортання був ще один – про зростання активності проакцелерину, фактора зовнішнього шляху коагуляції. Через 43 роки з'явилося повідомлення, що молекули коагуляції та фібринолізу вивільняються у кровообіг шляхом стимуляції β_2 -адренорецепторів ендотелію судин [15], а пізніше було підтверджено β_2 -опосередкований ефект індукованого адреналіном зростання вмісту факторів згортання крові [13].

Висновок зроблено на підставі блокування адреналінової індукції коагуляції неселективною β -блокадою, але не β_2 -селективними блокаторами. Прямих досліджень коагуляції за допомогою тромбоеластометрії не проводили, що самі автори визнали обмеженням цього дослідження. Якщо молекули коагуляції та фібринолізу вивільняються у кровообіг шляхом стимуляції β_2 -адренорецепторів ендотелію судин, то за активацію тромбоцитів відповідають комбіновані механізми, пов'язані з α_2 - та β_2 -адренорецепторами.

У здорових людей зберігається баланс між згортанням крові та фібринолізом. Короточасна активація симпатичної нервової системи впливає на регулярну кровоспинну активність, короточасний масивний викид катехоламінів може спровокувати гіперкоагуляційний стан. Точний механізм, що лежить в основі гемостатичних змін у разі симпатичної активації, залишається незрозумілим. Знаючи важливу роль системи гемостазу, дивно, що короточасний адренергічний вплив на коагуляцію, фібриноліз та активність тромбоцитів не вивчається прискіпливо [15].

Попри те що проблема розглядалася багато років, докази все ще залишаються заплутаними, нерідко ґрунтуються більше на здогадках, аніж інформації. Не всі виявлені ефекти відображають реальність, особливо з одночасним застосуванням кількох препаратів. Скорочення часу згортання крові у разі поліпрагмазії може бути пов'язане з випадковою причиною. Знайдено повідомлення про адренергічну стимуляцію коагуляції навіть через інгальційний шлях надходження β_2 -міметика, при цьому не спостерігалось впливу на фібринолітичну систему [1].

На противагу сумнівам систематичний Кокранівський огляд, спрямований на оновлення оцінки впливу модуляції адренергічних рецепторів на змінні, пов'язані з гемостазом людини, у 3 базах даних статей, оприлюднених з 1 січня 2011 року по 16 лютого 2022 року, визнав результати досліджень стимуляції коагуляції катехоламінами узгодженими та біологічно вірогідними [11].

ВИСНОВКИ

1. Токоліз із застосуванням гексопреналіну сульфату проявляється у недоношеного новонародженого прискоренням процесу утворення згустку та уповільненням фібринолізу у крові пуповини. Відображення такого впливу на тромбоеластограми наближене до кінетичних процесів згортання крові у доношених.

2. Після використання для токолітичної терапії ніфедипіну на тромбоеластограмі новонароджених наявні ознаки уповільненого формування згустку і неупорядкованого фібринолізу, про що свідчить значна дисперсія у показнику максимального лізису ($4,4 \pm 4,25$ мм).

Відомості про авторів

Леуш Сергій Станіславович – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 111-02-18. *E-mail: Leushs9@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1293-3305

Говсєєв Дмитро Олександрович – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0001-9669-0218

Процик Марія Володимирівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0009-0003-2948-0909

Information about the authors

Leush Serhii S. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 111-02-18. *E-mail: Leushs9@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1293-3305

Govsiev Dmytro O. – MD, PhD, DSc, Professor, Bohomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0001-9669-0218

Protsyk Mariia V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0009-0003-2948-0909

ПОСИЛАННЯ

1. Ali-Saleh M, Sarig G, Ablin JN, Brenner B, Jacob G. Inhalation of a Short-Acting β 2-Adrenoreceptor Agonist Induces a Hypercoagulable State in Healthy Subjects. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158652. doi: 10.1371/journal.pone.0158652.
2. Amelio GS, Raffaelli G, Amodeo I, Gulden S, Cortesi V, Manzoni F, et al. Hemostatic Evaluation With Viscoelastic Coagulation Monitor: A Nicu Experience. *Front Pediatr*. 2022;10:910646. doi: 10.3389/fped.2022.910646.
3. Braschi A. Potential Protective Role of Blood Pressure-Lowering Drugs on the Balance between Hemostasis and Fibrinolysis in Hypertensive Patients at Rest and During Exercise. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019;19:133-71. doi: 10.1007/s40256-018-00316-2.
4. Cannata G, Mariotti Zani E, Argentiero A, Caminiti C, Perrone S, Esposito S. TEG® and ROTEM® Traces: Clinical Applications of Viscoelastic Coagulation Monitoring in Neonatal Intensive Care Unit. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(9):1642. doi: 10.3390/diagnostics11091642.
5. Chen S, Luo F, Lin Y, Yu G, Luo J, Xu J. Effect of intravenous low-dose norepinephrine on blood loss in non-tourniquet total knee arthroplasty under general anesthesia: a randomized, double-blind, controlled, single-center trial. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):933. doi: 10.1186/s13018-023-04360-w.
6. Drotarova M, Zolkova J, Belakova KM, Brunclikova M, Skomova I, Stasko J, et al. Basic Principles of Rotational Thromboelastometry (ROTEM®) and the Role of ROTEM-Guided Fibrinogen Replacement Therapy in the Management of Coagulopathies. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(20):3219. doi: 10.3390/diagnostics13203219.
7. Esler MD, Jennings G, Schlaich M, Lambert G, Thompson J, Lambert E, et al. The adrenal medulla in cardiovascular medicine: an untold story. *J Hypertens*. 2021;39(5):819-9. doi: 10.1097/HJH.0000000000002748.
8. Fiol AG, Yoo J, Yanez D, Fardelmann KL, Salimi N, Alian M, et al. Baseline rotational thromboelastometry (ROTEM) values in a healthy, diverse obstetric population and parameter changes by pregnancy-induced comorbidities. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2023;36(5):562-71. doi: 10.1080/08998280.2023.2217534.
9. Fogari R, Zoppi A. Antihypertensive drugs and fibrinolytic function. *Am J Hypertens*. 2006;19(12):1293-9. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.04.013.
10. Forwell GD, Ingram GI. The effect of adrenaline infusion on human blood coagulation. *J Physiol*. 1957;135(2):371-83. doi: 10.1113/jphysiol.1957.sp005716.
11. Gatica S, Aravena D, Echeverría C, Santibanez JF, Riedel CA, Simon F. Effects of Adrenergic Receptor Stimulation on Human Hemostasis: A Systematic Review. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1408:49-63. doi: 10.1007/978-3-031-26163-3_3.
12. Hochart A, Nuytten A, Pierache A, Bauters A, Rauch A, Wibaut B, et al. Hemostatic profile of infants with spontaneous prematurity: can we predict intraventricular hemorrhage development? *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):113. doi: 10.1186/s13052-019-0709-8.
13. Jans Ø, Grevstad U, Mandøe H, Kehlet H, Johansson PI. A randomized trial of the effect of low dose epinephrine infusion in addition to tranexamic acid on blood loss during total hip arthroplasty. *Br J Anaesth*. 2016;116(3):357-62. doi: 10.1093/bja/aev408.
14. von Känel R, Heimgartner N, Stutz M, Zuccarella-Hackl C, Hänsel A, Ehlert U, et al. Prothrombotic response to norepinephrine infusion, mimicking norepinephrine stress-reactivity effects, is partly mediated by α -adrenergic mechanisms. *Psychoneuroendocrinol*. 2019;105:44-50. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.018.
15. Von Känel R, Dimsdale JE. Effects of sympathetic activation by adrenergic infusions on hemostasis in vivo. *Eur J Haematol*. 2000;65:357-69. doi: 10.1034/j.1600-0609.2000.065006357.x.
16. Katsaras GN, Sokou R, Tsantes AG, Piovani D, Bonovas S, Konstantinidi A, et al. The use of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) in neonates: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021;180(12):3455-70. doi: 10.1007/s00431-021-04154-4.
17. Leush S, Protsyk M. Hemostasis in vessels of the umbilical cord in premature and extremely premature newborns. *Ukr J Health Woman*. 2023;4(167):35-9. doi: 10.15574/HW.2023.167.35.
18. Leush SS, Protsyk MV. Indicators of rotational thromboelastometry in preterm delivery. *Ukr J Health Woman*. 2024;2(171):77-82. doi: 10.15574/HW.2024.171.77.
19. Lira-Dale A, Maldonado-Ávila M, Gil-García JF, Mues-Guizar EH, Nerubay-Toiber R, Guzmán-Esquível J, et al. Effect of intraprostatic epinephrine on intraoperative blood loss reduction during transurethral resection of the prostate. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(2):365-9. doi: 10.1007/s11255-011-0071-2.
20. Manzoni F, Raffaelli G, Cortesi V, Amelio GS, Amodeo I, Gulden S, et al. Viscoelastic coagulation testing in Neonatal Intensive Care Units: advantages and pitfalls in clinical practice. *Blood Transfus*. 2023;21(6):538-48. doi: 10.2450/2023.0203-22.
21. Roberts JC, Javed MJ, Lundy MK, Burns RM, Wang H, Tarantino MD. Characterization of laboratory coagulation parameters and risk factors for intraventricular hemorrhage in extremely premature neonates. *J Thromb Haemost*. 2022;20(8):1797-807. doi: 10.1111/jth.15755.
22. Sandrini L, Ieraci A, Amadio P, Zarà M, Barbieri SS. Impact of Acute and Chronic Stress on Thrombosis in Healthy Individuals and Cardiovascular Disease Patients. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):7818. doi: 10.3390/ijms21217818.
23. Sokou R, Parastatidou S, Konstantinidi A, Tsantes AG, Iacovidou N, Piovani D, et al. Contemporary tools for evaluation of hemostasis in neonates. Where are we and where are we headed? *Blood Rev*. 2024;64:101157. doi: 10.1016/j.blre.2023.101157.
24. Stauffer BL, Dow CA, Diehl KJ, Bammert TD, Greiner JJ, DeSouza CA. Nebivolol, But Not Metoprolol, Treatment Improves Endothelial Fibrinolytic Capacity in Adults With Elevated Blood Pressure. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e007437. doi: 10.1161/JAHA.117.007437.
25. Di Vergouwen M, Vermeulen M, de Haan RJ, Levi M, Roos YB. Dihydropyridine Calcium Antagonists Increase Fibrinolytic Activity: A Systematic Review. *J Cerebral Blood Flow & Metabol*. 2007;27(7):1293-308. doi: 10.1038/sj.cbfm.9600431.
26. Warren BB, Moyer GC, Manco-Johnson MJ. Hemostasis in the Pregnant Woman, the Placenta, and the Fetus, and the Newborn Infant. *Semin Thromb Hemost*. 2023;49(4):319-29. doi: 10.1055/s-0042-1760332.
27. Yoon U. Native Whole Blood (TRUE-NATEM) and Recalcified Citrated Blood (NATEM) Reference Value Validation with ROTEM Delta. *Sem Cardiothoracic Vasc Anesthesia*. 2023;27(3):199-207. doi: 10.1177/10892532231151528.

Стаття надійшла до редакції 24.07.2024. – Дата першого рішення 29.07.2024. – Стаття подана до друку 26.08.2024

Формування генітоуринарних розладів у жінок на етапі менопаузального переходу

О. В. Ромашченко, В. М. Григоренко, С. М. Мельников, В. В. Білоголовська

ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова Національної академії медичних наук України», м. Київ

На етапі менопаузального переходу, зумовленого гормональними та репродуктивними змінами, формується спектр генітоуринарних розладів на 3-5 років раніше, ніж у минулому.

Мета дослідження: оцінювання ефективності локального використання свічок з протизапальною та регенерувальною дією, які містять олію чайного дерева, екстракт алое та гіалуронову кислоту, для усунення проявів вульвовагінальної атрофії у жінок на етапі менопаузального переходу.

Матеріали та методи. Проведено гінекологічне, урологічне, сексологічне обстеження 56 жінок віком від 44 до 46 років на фінальному етапі менопаузального переходу зі скаргами на печіння у присінку піхви та піхві, порушення лубрикації, диспареунію та дискомфорт під час сечовипускання.

Результати. Серед обстежених жінок вищий ступінь вульвовагінальної атрофії встановлено у 4 (7,1 %) пацієнток, маніфестований – у 8 (14,3 %), помірний – у 34 (60,7 %), слабкий – у 10 (17,9 %). У 12 (21,4 %) жінок з високим та маніфестним ступенями вульвовагінальної атрофії, а також у 24 (42,8 %) з помірною атрофією на тлі порушення лубрикації формувалась диспареунія, яка ускладнювала та унеможлилювала статеві стосунки.

Поганий настрій пацієнток, невдоволення собою негативно впливали на відносини з їхніми партнерами, формуючи сексуальну дисгармонію. Пацієнтки, у яких було виявлено помірний та слабкий ступені вульвовагінальної атрофії (44 особи – 78,6 %), також відзначали зниження сексуального бажання та збудження, складності у досягненні оргазму та отриманні задоволення.

Висновки. Проведені дослідження продемонстрували, що нівелювання проявів вульвовагінальної атрофії у 42 (75,0 %) жінок на етапі менопаузального переходу за використання свічок з вмістом ефірної олії чайного дерева, алое-вера, гіалуронової кислоти з делікатними регенерувальними, відновлювальними, протизапальними ефектами, зумовленими поєднанням дії олії чайного дерева, екстракту алое та гіалуронової кислоти, сприяє покращенню лубрикації, усуненню диспареунії, відновленню сексуальних стосунків – у 48 (85,7 %) пар, підвищенню якості життя та самооцінки у всіх обстежених.

Ключові слова: менопаузальний перехід, генітоуринарний менопаузальний синдром, вульвовагінальна атрофія, диспареунія, локальна негормональна терапія, ефірна олія чайного дерева, екстракт алое-вера, гіалуронова кислота.

Formation of urogenital disorders in women at the stage of menopausal transition

O. V. Romashchenko, V. M. Grygorenko, S. M. Melnykov, V. V. Biloholovska

At the stage of the menopausal transition which is caused by hormonal and reproductive changes, a spectrum of genitourinary disorders is formed 3–5 years earlier than in the past.

The objective: to evaluate the effectiveness of local use of suppositories with anti-inflammatory and regenerating effect, which contain tea tree oil, aloe extract and hyaluronic acid, to eliminate the manifestations of vulvovaginal atrophy in women at the stage of the menopausal transition.

Materials and methods. A gynecological, urological, sexological examination of 56 women aged 44 to 46 years at the final stage of the menopausal transition with complaints of burning in the vagina and vagina, lubrication disorders, dyspareunia and discomfort during urination was carried out.

Results. Among the examined women, a high degree of vulvovaginal atrophy was found in 4 (7,1 %) patients, manifested degree – in 8 (14,3 %), moderate degree – in 34 (60,7 %), light degree – 10 (17,9 %). In 12 (21,4 %) women with high and manifest degrees of vulvovaginal atrophy, as well as in 24 (42,8 %) with moderate atrophy, dyspareunia was formed on the background of lubrication disorders, which made the sexual intercourse difficult and impossible.

Bad mood of patients, dissatisfaction with themselves negatively affected relations with their partners, forming sexual disharmony. Patients with moderate and weak degrees of vulvovaginal atrophy (44 persons – 78,6 %) also noted a decreased sexual desire and arousal, difficulties in reaching orgasm and obtaining pleasure.

Conclusions. The conducted studies demonstrated that the leveling of manifestations of vulvovaginal atrophy in 42 (75,0 %) women at the stage of the menopausal transition using suppositories containing tea tree essential oil, aloe vera, hyaluronic acid with delicate regenerative, restorative, anti-inflammatory effects due to the combination of action of tea tree oil, aloe extract, and hyaluronic acid, helps to improve lubrication, eliminate dyspareunia, restore sexual relations – in 48 (85,7%) couples, improve the quality of life and self-assessment of all patients.

Keywords: menopausal transition, genitourinary menopausal syndrome, vulvovaginal atrophy, dyspareunia, local non-hormonal therapy, tea tree essential oil, aloe vera extract, hyaluronic acid.

В умовах сьогодення на межі часу, що поєднує драматизм подій збройної агресії, руйнації, чисельних суспільних викликів та випробувань, прослідковується переоцінка вікових змін.

Відповідно до вікової класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я було представлено нові критерії вікових характеристик та етапів життя сучасної людини [1]:

- молодий вік – від 25 до 44 років;
- середній вік – від 44 до 60 років;
- похилий вік – від 60 до 75 років;
- старечий вік – від 75 до 90 років;
- довгожителі визнано людьми у віці 90 та більше років.

Середній вік жінок, які увійшли в період менопаузи, у країнах Західної Європи становить 51–52 роки [2], в Україні до війни він становив 48–49 років, а через 2 роки після воєнного вторгнення – 46–47 років [3].

Саме цей віковий період поєднується з переліком якісних змін у жіночому організмі, що безперервно відбуваються на тлі порушень ендокринної рівноваги, спричинених згасанням функції яєчників.

Відповідно до критеріїв STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop) виділяють чотири періоди клімактерію: стан репродуктивного старіння, що супроводжує перехід до менопаузи, менопаузу, перименопаузу, постменопаузу [4].

Перехід до менопаузи, що охоплює останні роки репродуктивного життя жінки, слід усвідомлювати як певну «межу часу» між минулим і сьогоденням з динамічним перебігом подій після 45 років. В Україні на тлі військової агресії відзначається більш ранній початок менопаузального переходу у значної частини жінок (після 40 років) і більш ранній початок у них періоду менопаузи (після 45 років) [5].

Як свідчить досвід останніх років, період менопаузального переходу серед українських жінок проявляється першими проявами порушень циклічності менструальної функції на тлі психоемоційного навантаження та виснаження раніше, ніж серед жінок з мирних регіонів світу, та закінчується традиційно через 1 рік після настання аменореї, тим самим визначаючи фінальний менструальний період.

За таких умов виділяють дві стадії менопаузального переходу:

ранній перехід, коли циклічність менструацій переважно зберігається, з відносно невеликою кількістю тривалих перерв,

і пізній перехід, коли опсоменорея стає тривалішою з інтервалами менструацій не менш як 60 днів, до досягнення фінального менструального періоду [6].

Менопаузальний перехід, зумовлений глибокими репродуктивними та гормональними змінами, супроводжується переліком симптомів, які в більшості випадків знижують якість життя жінки [7].

У значної частини українських жінок після 45 років, на тлі дефіциту статевих гормонів, переважно естрогенів, формуються якісні зміни функціонування організму у формі вазомоторних, психоемоційних, генітоуринарних розладів і, з часом, обмінних порушень.

Класичними симптомами вікової перебудови вже на етапі менопаузального переходу є вегетосудинні розла-

ди, які найчастіше проявляються припливами. Тоді як у значної частини жінок припливи спостерігаються на початку описаних змін (1–2 роки), інші можуть відчувати дискомфорт упродовж десятиліть, а певна частина жінок не може позбутися їх навіть протягом життя [8, 9].

Порушення сну більш поширені у жінок на межі 45 років порівняно з чоловіками [10].

Пригнічення настрою та підвищена тривожність серед українських жінок спостерігаються частіше в умовах сьогодення порівняно з минулим. Більш того, вони мають тенденцію до зростання на етапі менопаузального переходу [11].

Ці симптоми часто поєднуються, тому жінки, які знають підвищене психоемоційне навантаження (це стосується пацієнок як з підконтрольних Україні територій, так і, особливо, з територій, тимчасово окупованих російською федерацією), зазвичай відзначають більш виражені й часті припливи та погіршення сну [12].

Проведені нами попередньо дослідження дозволили переконатись, що у кожній третій пацієнтки вже на етапі менопаузального переходу простежується спектр генітоуринарних менопаузальних розладів (ГУМР), а саме – погіршення лубрикації, сухість у присінку піхви та піхві, диспареунія, дизуричні порушення [5]. Тобто підвищення частоти і ступеня прояву ГУМР, а на цьому тлі і сексуальних дисфункцій, серед жінок на етапі менопаузального переходу відбувається значно раніше ніж через 3–5 років від початку періоду менопаузи (середньочасові розлади), як традиційно зазначалося в минулому [13].

Слід зауважити, що відповідно до встановлених змін, загальноприйняте визначення генітоуринарного менопаузального синдрому (ГУМС) – це «симптомокомплекс вторинних ускладнень, пов'язаних із розвитком атрофічних і дистрофічних процесів в естрогенозалежних тканинах та структурах нижньої третини уrogenітального тракту (нижній третині сечоводів, січовому міхурі, сечівнику, піхві), а також у зв'язковому апараті малого таза та м'язах тазового дна може використовуватися вже на етапі менопаузального переходу» [14].

Відповідно термін «генітоуринарний менопаузальний синдром» (genitourinary syndrome of menopause) представлено як спробу більш поєданого, ніж «атрофічний вульвовагініт», «вульвовагінальна атрофія» або «урогенітальні розлади», визначення проявів дефіциту естрогенів у структурах сечостатевої системи та схвалено колегіально в 2013–2014 рр. виконавчими комітетами професійних співтовариств (Міжнародного товариства фахівців з вивчення сексуального здоров'я жінок – International society for the study of women's sexual health, ISSWSH, і Північноамериканського товариства фахівців з менопаузи – North American menopause society, NAMS), підтримано вченими світу і є прийнятним на цьому віковому етапі життя жінки [14].

Як відомо, піхва, сечівник, сечовий міхур, нижня третина сечоводів а також жіноча передміхурова залоза в процесі ембріогенезу розвиваються зі спільного зародкового листка (мезодерми), тісно пов'язані анатомо-функціонально, мають спільні кровопостачання та лімфатичну систему. Будова уретрального епітелію схожа з епітелієм піхви, він також здатний синтезува-

ти глікоген і так само чутливий до естрогенів, інших статевих стероїдів, як і слизова оболонка піхви [15].

Сечівник, сечовий міхур та сечоводи, як і органи репродуктивної системи, є органами-мішенями для статевих гормонів. Це пояснює наявність рецепторів до естрогенів, прогестерону і андрогенів як у слизовій оболонці, судинному сплетенні піхви, так і в тканинах сечового міхура, сечівника та в м'язах і зв'язковому апараті малого таза.

Слід урахувати, що до естрогенів насамперед високочутливі норадренергічні нейрони, розташовані у вагінальних склепіннях та задіяні у підтриманні тону сечівника і стінки піхви. Тому атрофічні зміни у піхві та присінку піхви формуються за таких умов у першу чергу на етапі формування генітоуринарного синдрому [16].

На етапі менопаузального переходу через згасання функції яєчників у жінок формується скорочення чисельності естрогенових рецепторів у тканинах уrogenітального тракту, спричинене зростанням дефіциту естрогенів, а також зниження чутливості мускаринових рецепторів до ацетилхоліну, міофібрил – до норадреналіну, через що зменшуються обсяг і скорочувальна активність міофібрил у сфінктері сечівника і детрузора.

Отже, процеси старіння уrogenітального тракту розвиваються у двох напрямках: розвиток атрофічного вульвовагініту та розвиток атрофічного цистоуретриту з явищами порушення контролю за сечовипусканням або без такого. Найбільш частими клінічними симптомами атрофічного вульвовагініту є сухість, свербіж, печіння у піхві, диспареунія, рецидивні вагінальні виділення, контактні кров'яністі виділення, які можуть з'являтися уже на початкових етапах вікової перебудови [17].

Зазначене підвищення частоти ГУМР у жінок на етапі менопаузального переходу негативно позначається на стані побутового і соціального комфорту [18]. На тлі розвитку ГУМР у жінок можуть виникати явища так званого психосоціального дискомфорту, що характеризується поєднанням зовнішніх (соціальних) і внутрішніх (психологічних) складових [19].

В умовах сьогодення функціональні та анатомічні порушення, що формуються та тлі вульвовагінальної атрофії, у жінок розпочинаються значно раніше, ніж у минулому, і супроводжуються спектром гінекологічних, урологічних, сексологічних розладів і потребують своєчасної профілактики та делікатної корекції із дотриманням принципів міждисциплінарного підходу.

Відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства з менопаузи, Європейської асоціації урологів та Міжнародної асоціації сексуальної медицини симптоми генітоуринарних розладів потребують своєчасної діагностики та призначення локальної гормональної терапії з включенням низьких доз естрогенів і зазвичай вимагають тривалого лікування, позаяк здатні відновлюватися після припинення проведення терапії. За умови локального використання естрогенів у низьких дозах системні ризики не виникають [20, 21, 14]. Препарати антимускаринової дії в комбінації з локальними естрогенами є терапією першої лінії у жінок з ур-

гентним нетриманням сечі та/або з симптомами гіперактивного сечового міхура [22].

Клінічні підходи до вирішення цих проблем включають призначення гормональної терапії після необхідного обстеження.

Однак існують певні протипоказання щодо вибору такої тактики лікування. Крім того, існує частина пацієнок, які відмовляються з різних причин від використання як системної, так і місцевої гормональної терапії.

Основна стратегія лікаря при цьому має сприяти тому, щоб віковий етап менопаузального переходу не супроводжувався спектром соматичних, гінекологічних, урологічних, сексологічних розладів, що знижують якість життя активної на цьому віковому етапі жінки, був оптимальним стосовно досягнення гармонії у сприйнятті світу та себе в ньому [23].

Діалог між лікарем та пацієнтом має бути відвертим і ґрунтовним, із висвітленням переліку питань щодо фізіологічної вікової перебудови в жіночому організмі та шляхів своєчасного попередження формування небажаних вікових змін.

За таких умов доцільно скористатися негормональними та поведінковими терапевтичними підходами з включенням психотерапії і препаратів седативної дії, локальних терапевтичних засобів для усунення атрофічних змін у присінку піхви та піхві [24–26].

Мега дослідження: оцінювання ефективності локального використання свічок з протизапальною та регенерувальною дією Perianorm (System Pharm) для усунення проявів вульвовагінальної атрофії у жінок на етапі менопаузального переходу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відділі відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України» було проведено комплексне обстеження 56 жінок віком від 44 до 46 років на фінальному етапі менопаузального переходу зі скаргами на печіння у присінку піхви та піхві, особливо в кінці сечовипускання, сухість, порушення лубрикації, диспареунію поверхневу та глибоку, дискомфорт під час сечовипускання.

Ми враховували, що клінічна картина ГУМР у жінок на етапі вікової перебудови поєднує симптоми, зумовлені атрофічними змінами у присінку піхви та піхві (вульвовагінальна атрофія) та розладами сечовипускання (цистоуретральна атрофія). За таких умов було враховано симптоми вульвовагінальної атрофії у обстежених жінок:

- сухість, свербіж та печіння у присінку піхви та піхві,
- рецидивні виділення з піхви,
- контактні кров'яністі виділення,
- опущення стінок піхви,
- диспареунію різного ступеня прояву (поверхневу, глибоку), а також біль, що зберігався після статевих стосунків,
- коїтальну недостатність,
- сексуальні дисфункції (порушення бажання, збудження, досягнення оргазму на тлі зменшення лубрикації, сухість у піхві, присінку піхви) [27].

Індекс вагінального здоров'я [41]

Бал	Значення індексу	Еластичність	Транссудат	pH	Цілісність епітелію	Вологість
1	Вищий ступінь атрофії	Відсутня	Відсутній	>6,1	Петехії, кровоточивість	Виражена сухість, поверхня запалена
2	Маніфестована атрофія	Слабка	Мізерний, поверхневий, жовтий	5,6-6,0	Кровоточивість під час контакту	Виражена сухість, поверхня не запалена
3	Помірна атрофія	Середня	Поверхневий, білий	5,1-5,5	Кровоточивість при вишкрібанні	Мінімальна
4	Слабкий ступінь атрофії	Добра	Помірний, білий	4,7-5,0	Не рихлий, тонкий епітелій	Помірна
5	Норма	Відмінна	Достатній, білий	<4,6	Нормальний епітелій	Нормальна

Під час оцінювання ступеня «мовчазної атрофії» вульви та піхви враховували індекс вагінального здоров'я (таблиця).

Оцінювали також частоту та інтенсивність проявів сечовипускання, а саме:

- полакіурію – сечовипускання понад 8 разів на добу;
- ноктурію (нічну полакіурію) – необхідність просинатись вночі більше одного разу за потребою у сечовипусканні;
- ніктурію – перевага нічного діурезу над денним;
- нетримання сечі – будь-яка мимовільна втрата сечі;
- постійне нетримання сечі – постійне підтікання сечі;
- енурез – будь-яка мимовільна втрата сечі (моносимптоматична втрата сечі часто як супровід складних полісіндромних станів);
- стресове нетримання сечі – мимовільна втрата сечі, що виникає під час напруження, чхання, кашлю, сміху, піднімання ваги, будь-якого фізичного навантаження;
- змішане – поєднання стресового та ургентного нетримання сечі було відсутнє.

Ми брали до уваги, що зазначене підвищення частоти ГУМР серед жінок цієї вікової групи негативно впливає на повсякденну активність та соціальний стан [28]. Розлади у сечостатевої сфері у жінок часто призводять до так званого психосоціального дискомфорту, для якого типовим є поєднання низки зовнішніх (соціальних) і внутрішніх (психологічних) факторів [29].

Ураховували, що функціональні та анатомічні зміни на тлі вагінальної атрофії у жінок виникають значно раніше, ніж у минулому, і супроводжуються ГУМР, що порушують як гінекологічний, так і сексуальний стан, у цілому якість життя і потребують своєчасної профілактики та делікатної корекції.

Оцінювали також стан сексуального здоров'я на підставі результатів безпосереднього спілкування з пацієнткою за допомогою анкети McCoу, а не стандартизованого письмового анонімного анкетного опитування. Оцінювання спектра жіночих сексуальних дисфункцій (ЖСД) проводили відповідно до загальноновизнаної класифікації ЖСД [30].

Пацієнткам призначали засіб Регіанорм (System Pharm) у формі вагінальних супозиторіїв. Один супозиторій містить у своєму складі олію чайного дерева 0,01 г (10 мг), екстракт алое 0,050 г (50 мг), гіалуронову кислоту 0,010 г (10 мг), допоміжні речовини: напівсинтетичні гліцериди.

Регіанорм (System Pharm) – це природний комплекс з високим вмістом у своєму складі гіалуронової кислоти,

екстракту алое та олії чайного дерева для ефективного відновлення слизової оболонки піхви та шийки матки, який є місцевим антисептиком широкого спектра дії, забезпечує виражену протизапальну дію, покращує мікроциркуляцію судин у цій зоні та її регенерацію [31]. У численних публікаціях зазначається, що локальне використання Регіанорму (System Pharm) сприяє відновленню мікробіоценозу статевих органів та регенерації тканин присінку піхви та піхви завдяки позитивним терапевтичним ефектам:

- ефірної олії чайного дерева, яку традиційно визначають як «рослинний антибактеріальний» засіб широкого спектра дії [32];
- екстракту алое вера – позитивно впливає на відновлення локального імунного захисту та сприяє покращенню лубрикації у зоні піхви та присінку піхви [33];
- гіалуронової кислоти з притаманними їй обволікаючим та зволожувальним ефектами для покращення мікробіоценозу та регенеративних механізмів у цій зоні [34].

Усім жінкам після вивчення анамнезу, гінекологічного огляду призначали свічки Регіанорм (System Pharm) за схемою: по 1 свічці два рази на добу впродовж 10 днів, потім – по 1 свічці на день у піхву впродовж 20 днів та у подальшому – по 1 свічці через день упродовж одного місяця і надалі – за вимогою.

Усі пацієнтки дали добровільну інформовану згоду на обстеження. Питання про можливість проведення досліджень було узгоджено з Комітетом з питань етики ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України» та затверджено Протоколом № 3 від 24 жовтня 2024 р.

Жодній з обстежених не проводили системну та місцеву менопаузальну гормональну терапію з різних причин (категорично відмовлялись або вагались).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених жінок становив $45,1 \pm 0,4$ року, у всіх визначено другий (фінальний) етап менопаузального переходу. Серед обстежених урахування індексу вагінального здоров'я продемонструвало, що вищий ступінь вульвовагінальної атрофії встановлено у 4 (7,1 %), маніфестований – у 8 (14,3 %), помірний – у 34 (60,7 %), слабкий – у 10 (17,9 %) жінок відповідно до ознак її прояву, представлених у таблиці.

Слід зазначити, що вищий та маніфестований ступені вульвовагінальної атрофії визначали у жінок 44–

46 років на фінальному етапі менопаузального переходу. До того ж саме у пацієнок з найвищим ступенем атрофічних змін у присінку піхви та піхві виявлено, що рН піхви становив від 6,4 до 7,8.

Проведені дослідження продемонстрували, що формування атрофічного вульвовагініту супроводжувалось порушенням лубрикації у всіх обстежених, у тому числі у 4 (7,1 %) пацієнок у поєднанні із атрофічним цистоуретритом.

Під час клінічного дослідження встановлено, що 12 (21,4 %) жінок з вищим та маніфестованим ступенями вульвовагінальної атрофії скаржились на диспареунію, що виникала під час спроби здійснення статевих актів і зберігалась впродовж 40–60 хв після їхнього завершення, унеможливаючи з часом їх взагалі. У 24 (42,8 %) жінок з помірною атрофією рН піхви становив від 6,4 до 7,2; на тлі порушення лубрикації формувалась диспареунія, що ускладнювала статеві стосунки. Поганий настрій пацієнок, невдоволення собою негативно впливали на відносини з їхніми партнерами, формуючи сексуальну дисгармонію.

Жінки, у яких було виявлено помірний та слабкий ступені вульвовагінальної атрофії (44 – 78,6 %), також зазначали зниження сексуального бажання та збудження, складності у досягненні оргазму та отриманні задоволення. У цілому всі обстежені інформували про порушення гармонії сексуальних стосунків у парі на цьому віковому етапі.

Отже, у кожній з обстежених пацієнок встановлено формування ГУМР на тлі атрофічних змін у присінку піхви та піхві, що знижувало якість життя жінок та вимагало проведення адекватної корекції.

Незважаючи на значну вираженість клінічних ознак ГУМР, діагностованих у обстежених жінок, локальне використання низьких доз естрогенів раніше не проводили, і пацієнтки не давали згоди на таку терапію.

Призначена нами терапія з включенням вагінальних свічок Регіанорм (System Pharm) засвідчила, що вже через тиждень від початку лікування у жінок за наявності ГУМР відзначали позитивну клінічну динаміку (покращення лубрикації у 28 (50,0 %), тенденцію до усунення атрофічного вульвовагініту у 24 (42,9 %), зменшення проявів диспареунії у 19 (33,9 %) та коїтальної недостатності у 17 (30,4 %) жінок).

Через два тижні від початку лікування встановлено, що у пацієнок з вищим та маніфестованим ступенями вульвовагінальної атрофії відзначено позитивну клінічну динаміку (покращення лубрикації та зменшення атрофічних змін у всіх пацієнок). Серед обстежених помірний ступінь атрофії зберігався у 16 (28,6 %) жінок, а слабкий – у 24 (42,8 %).

Подальше використання пацієнтками свічок Регіанорм (System Pharm) упродовж одного місяця відповідно до зазначених рекомендацій сприяло нівелюванню ознак атрофічних змін у вульві та піхві з досягненням позитивного клінічного ефекту під час проведення терапії у 42 (75,0 %) жінок з відновленням лубрикації та усуненням диспареунії. Збереження помірного ступеня вульвовагінальної атрофії у 6 (10,8 %) жінок, у яких спочатку було встановлено вищий ступінь атрофії, та слабого ступеня

атрофії у 4 (14,3 %) жінок з маніфестованим ступенем атрофії супроводжувалось недостатньою лубрикацією та періодично – появою дискомфорту з боку піхви, формуванням ознак коїтальної недостатності, що потребувало проведення більш тривалого лікування та спостереження.

Показники рН піхви в обстежених жінок після двох тижнів лікування становили від 4,9 до 5,5, зберігались упродовж місяця; у подальшому під час проведення рекомендованої терапії з включенням свічок для вагінального використання Регіанорм (System Pharm) вони наближались до референтних значень цього вікового періоду. На тлі покращення лубрикації, усунення атрофічних змін у піхві та диспареунії упродовж місяця відновились сексуальні стосунки у 48 (85,7 %) пар.

На тлі усунення атрофічних проявів у присінку піхви та піхві, покращення лубрикації ознаки стресового нетримання сечі, які відзначали 4 (7,1 %) пацієнтки, стали менш вираженими.

Фізіологічні процеси старіння жіночого організму асоціюються з погіршенням кровопостачання різних органів статевої та сечової систем і в умовах сьогодення потребують ретельного наукового вивчення. За таких умов проведені нами дослідження дозволили переконатись, що формування ГУМР, які традиційно визначали як середньочасові, виявлені в обстежених жінок на етапі менопаузального переходу, тобто значно раніше, ніж зазначалось у минулому [14].

Зниження рівня естрогенів спричиняє порушення проліферативних процесів епітелію піхви та сечівника, пригнічення мітотичної активності клітин, у першу чергу базального та парабазального шарів, зміну чутливості рецепторного апарату і потребує своєчасної діагностики та адекватного лікування. Відповідно вже на етапі менопаузального переходу важливо враховувати ризики формування атрофічних змін у присінку піхви, піхві, сечівнику, сечовому міхурі, нижній третині сечоводів і жіночій передміхуровій залозі [17].

Проведені дослідження продемонстрували, що в обстежених жінок віком від 44 до 46 років на етапі фінального періоду менопаузального переходу формування атрофічного вульвовагініту супроводжувалось порушенням лубрикації у всіх обстежених, у тому числі у 4 (7,1 %) пацієнок у поєднанні із атрофічним цистоуретритом. Отримані дані дозволили встановити, що атрофічні зміни у піхві формувались першочергово порівняно з атрофічною перебудовою у сечовидній системі у більшості жінок. Відповідно атрофічні зміни в епітелії піхви все частіше виявляють у жінок на етапі менопаузального переходу як супровід гормональних вікових змін та психоемоційного виснаження, особливо у воєнний час.

Єдине джерело ембріонального походження піхви, сечівника, сечового міхура, нижньої третини сечоводів, а також наявність загальних патогенетичних процесів виникнення атрофії у тканинах генітоуринарного тракту у жінок на тлі недостатнього рівня естрогенів, а також інших статевих стероїдів, уже на етапі менопаузального переходу призводить до того,

що у разі розвитку ГУМР поступово знижується міотична активність клітин слизової оболонки піхви і сечівника. Посилення атрофічних змін у піхві перебігає на тлі зниження об'ємного кровотоку і кровопостачання, фрагментації еластичних волокон, гіалінозу колагенових волокон, зменшення вмісту глікогену в клітинах епітелію піхви та кількості молочної кислоти, підвищення рН піхви до 6,5–8,0 [35].

Під час обстеження пацієнок ми також переконалися, що формування атрофічних змін у піхві супроводжується підвищеним рН (від 6,4 до 7,8). Цей показник може бути опосередкованим свідченням певного ступеня дефіциту естрогенів та метаболічних розладів, які виникають із віком, при цьому кількість лактобацил як основного складника піхвового біопу зменшується. За таких умов екзогенні і ендogenous мікроорганізми можуть більш легко заселяти вагінальне середовище, що зумовлює ризик подальшого розвитку висхідної інфекції.

На тлі атрофічних і дистрофічних змін у тканинах сечостатевої системи зростає ризик виникнення вагінальних і сечових інфекцій, порушень сечовипускання. При цьому в організмі жінки виникають розлади мікробіоценозу піхви та порушення процесів локального імунітету, що може спричинити його інфікування, особливо активно за наявності емоційного виснаження, соматичних, гінекологічних, урологічних порушень [36].

За таких умов порушення чутливості рецепторного апарату сечостатевої системи супроводжується каскадом тканинних змін з формуванням вульвовагінальної атрофії, цисталгії, ніктурії, стресорного нетримання сечі з вираженими ознаками диспареунії ще на етапі менопаузи [17].

За літературними даними, серед жінок цієї вікової групи за умови зниження рівнів естрадіолу в крові нижче 50 пг/мл спостерігається сухість слизової оболонки піхви, зменшення лубрикації, що безпосередньо визначає підвищення частоти та ступеня вираженості диспареунії, коїтальної недостатності, інших сексуальних розладів. Якщо рівень естрадіолу в крові становить 35 пг/мл та нижче, жінки уникають сексуальних стосунків через швидке формування найвищого ступеня диспареунії на тлі виражених атрофічних змін у піхві та присінку піхви [37].

З погляду патогенезу, диспареунія у жінок у період менопаузального переходу зумовлена нейрогенними або судинними розладами та нейроендокринними віковими змінами. Можна передбачити, що психологічне виснаження та стреси в умовах воєнного часу також можуть негативно позначатися на стані жінок різного віку. Загалом порушення нервової трофіки та капілярного кровотоку є основними патогенетичними ланцюгами розвитку ГУМР у жінок у період менопаузального переходу [38].

Описані зміни формуються на тлі порушення кровотоку у генітоуринарному тракті з розвитком гіпоксії, яка спричиняє спектр розладів функціональної активності гладком'язової тканини сечового міхура, є наслідком ішемії на тлі апоптозу клітин

гладеньких м'язів та порушення іннервації цієї зони. Установлено, що нейрогенна реакція, що забезпечує вазодилатацію структур вульви, сечівника, частково залежить від вмісту NO (оксиду азоту), який походить з нервових закінчень автономної нервової системи, ендотелію судин, формених елементів крові, гладком'язової тканини у межах структур клітора, піхви, жіночої передміхурової залози та періуретральної губчастої тканини за умови адекватних рівнів естрогенів [39]. Розлад таких взаємозв'язків є базисним у формуванні ГУМР.

Можна передбачити, що за таких умов зниження рівнів естрогенів і активності β -естрогенових рецепторів у тканинах урогенітального тракту у жінок вже на етапі менопаузального переходу зумовлює формування домінуючого вазоконстрикторного фактора судин, що своєю чергою пригнічує ендотеліальну NO-синтазу, порушує продукування NO у бік зниження його вмісту і, отже, призводить до формування однієї із патогенетичних ланок розвитку ГУМС [13].

При цьому атрофічний вульвовагініт та атрофічний цистоуретрит не належить до інфекційних захворювань. Призначення тривалої неконтрольованої антибіотикотерапії безпосередньо підвищує сприйнятливості до вагінальних інфекцій та створює «хибне коло», коли використання антибактеріальних препаратів посилює вираженість порушень мікробіоценозу слизових оболонок урогенітального тракту, підвищує ступінь їхніх атрофічних змін і збільшує спектр клінічних проявів генітоуринарних розладів [40].

ВИСНОВКИ

За результатами проведених досліджень встановлено, що на тлі менопаузального переходу генітоуринарні менопаузальні розлади (ГУМР) спостерігались у всіх обстежених жінок і супроводжувались формуванням вищого ступеня вульвовагінальної атрофії у 4 (7,1 %) пацієнок, маніфестованого – у 8 (14,3 %), помірного – у 34 (60,7 %), слабкого – у 10 (17,9 %). Це свідчить про більш раннє формування атрофічних змін в органах статевий системи, які у минулому визначали як середньочасові менопаузальні розлади.

Нівелювання проявів вульвовагінальної атрофії у 75,0 % жінок на етапі менопаузального переходу за використання свічок Реліанорм (System Pharm) з делікатними регенерувальними, відновлювальними, протизапальними ефектами, зумовленими поєднанням дії олії чайного дерева, екстракту алое та гіалуронової кислоти, сприяє покращенню лубрикації, усуненню диспареунії, досягненню сексуальної гармонії, підвищенню якості життя та самооцінки в обстежених. На тлі посилення лубрикації, нівелювання атрофічних змін у піхві та диспареунії спостерігалось відновлення сексуальних стосунків у 48 (85,7 %) пар.

Ця терапевтична тактика може бути застосована у жінок на етапі менопаузального переходу для попередження виникнення ГУМР. Тривають подальші дослідження з метою більш детального клінічного оцінювання ефективності запропонованого препарату.

РЕГІАНОРМ



ПРИРОДНА РЕГЕНЕРАЦІЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПІХВИ ТА ШИЙКИ МАТКИ

- Зупиняє запальний процес
- Проявляє антисептичні властивості
- Сприяє швидкому загоєнню без рубців
- Зволожує слизову оболонку піхви
- Покращує мікроциркуляцію і місцеву імунну відповідь

Рекомендовано при:

- Запальних станах піхви (бактеріальний вагіноз, кольпіт)
- Ерозії шийки матки
- Після пологів та хірургічних втручань
- Як профілактичний засіб у жінок в період менопаузи



Склад: гіалуронова кислота 10 мг; екстракт алое 50 мг; олія чайного дерева 10 мг

ТУ У 20.4-42265734-002:2021. "Регіанорм"

Детальна інформація про характеристики, лікувальні властивості і можливі побічні ефекти профілактично-гігієнічного засобу Регіанорм 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

Відомості про авторів

Ромащенко Оксана Василівна – д-р мед. наук, проф., ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 351-33-05. *E-mail: zakon@i.ua*

ORCID: 0000-0002-0544-8758

Григоренко Вячеслав Миколайович – д-р мед. наук, проф., ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (095) 059-58-17

Мельников Сергій Миколайович – д-р мед. наук, ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (097) 760-32-69. *E-mail: melnikovsn@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-8663-5995

Білоголовська Валентина Василівна – канд. мед. наук., ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 355-59-90. *E-mail: valya.verpakhovska@gmail.com*

Information about the authors

Romashchenko Oksana V. – MD, PhD, DSc, Professor, SI “Acad. O. F. Vozianov Institute of Urology NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (050) 351-33-05. *E-mail: zakon@i.ua*

ORCID: 0000-0002-0544-8758

Grygorenko Viacheslav M. – MD, PhD, DSc, Professor, SI “Acad. O. F. Vozianov Institute of Urology NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (095) 059-58-17

Melnykov Sergiy M. – MD, PhD, DSc, SI “Acad. O. F. Vozianov Institute of Urology NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (097) 760-32-69. *E-mail: melnikovsn@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-8663-5995

Biloholovska Valentyna V. – MD, PhD, SI “Acad. O. F. Vozianov Institute of Urology NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (050) 355-59-90. *E-mail: valya.verpakhovska@gmail.com*

ПОСИЛАННЯ

- Institute of Mass Information. Lexemes for correct media coverage of different age groups [Internet]. 2020. Available from: <https://imi.org.ua/advices/leksemy-dlya-korektnogo-vysvitleniya-v-media-riznyh-vikovyh-grup-i33168>.
- Arar MA, Erbil N. The effect of menopausal symptoms on women's daily life activities. *Prz Menopauzalny*. 2023;22(1):6-15. doi: 10.5114/pm.2023.126436.
- Romashchenko OV. Genitourinary disorders in women at the stage of menopausal transition. *Health Ukr in 21st Cent*. 2024;578(17):40-1.
- Santoro N. Perimenopause: from research to practice. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016;25(4):332-9. doi: 10.1089/jwh.2015.5556.
- Grygorenko V, Romashchenko O, Biloholovska V, Melnykov S, Yakovenko L. Sexual health of women in Ukraine in the time of war. *J Sex Med*. 2023;20(4):qdad062.158. doi: 10.1093/jsxmed/qdad062.158.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387-95. doi: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40.
- Santoro N, Cedars M, Hansen K, AMH, FSH and AFC: The ABC's of ovarian reserve testing for the generalist. *ACOG Update*. 2015;25(4):332-9. doi: 10.1089/jwh.2015.5556.
- Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9):924-32. doi: 10.1097/GME.000000000000196.
- Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
- Kravitz HM, Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):567-86. doi: 10.1016/j.ogc.2011.06.002.
- Reed SD, Lampe JW, Qu C, Copeland WK, Gundersen G, Fuller S, et al. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population. *Menopause*. 2014;21(2):153-8. doi: 10.1097/GME.0b013e3182952228.
- Romashchenko OV. Genitourinary syndrome. Answers to questions arising on the verge of menopause. *Med Aspects Women's Health*. 2022;146(5):1-4.
- Romashchenko OV, Melnikov SM, Solovyov AI, Belogolovskaya BB. Prevention and treatment of genitourinary menopausal syndrome in women with regard to nitric oxide metabolism. B: Material of the scientific and practical conference with international participation, Urology, Andrology, Nephrology: achievements, problems, solutions; May 24-25, 2019, Kharkiv. *Kharkiv*; 2019, p. 163-70.
- Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Climacteric*. 2014;17:557-63.
- Constantine GD, Bruyniks N, Prinic N, Huse D, Palmer L, Lenhart G, et al. Incidence of genitourinary conditions in women with a diagnosis of vulvar/vaginal atrophy. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(1):143-8. doi: 10.1185/03007995.2013.85.0068.
- Cavallini A, Dinaro E, Giocolano A, Caringella AM, Ferreri R, Tutino V et al. Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expression in normal and atrophic human vagina. *Maturitas*. 2008;59(3):219-25.
- Panay N, Palacios S, Bruyniks N, Particco M, Nappi RE; EVES Study investigators. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 2019;124:55-61. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.03.013.
- Stanton AM, Hixon JG, Nichols LM, Meston CM. One Session of Autogenic Training Increases Acute Subjective Sexual Arousal in Premenopausal Women Reporting Sexual Arousal Problems. *J Sex Med*. 2018;15(1):64-76. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.11.012.
- Nappi RE, Lachowsky M. Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life. *Maturitas*. 2009;63(2):138-41. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.03.021.
- Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a122c2.
- Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. *J Sex Med*. 2009;6(8):2133-42. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01335.x.
- ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):202-16. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78.
- Cavallini A, Dinaro E, Giocolano A, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):1-66. doi: 10.1210/jc.2009-2509.
- Newton KM, Reed SD, Guthrie KA, Sherman KJ, Booth-LaForce C, Caan B, et al. Efficacy of yoga for vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2014;21(4):339-46. doi: 10.1097/GME.0b013e31829e4baa.
- Jannini EA, Nappi RE. Couplepause: A New Paradigm in Treating Sexual Dysfunction During Menopause and Andropause. *Sex Med Rev*. 2018;6(3):384-95. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.11.002.
- Ministry of Health. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care “Menopausal disorders and other disorders in the perimenopausal period” [Internet]. 2022. Order No. 1039; 2022 June 17. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2857282-21#Text>.
- Romashchenko O, Bilogolovska V, Melnykov S, Babych O, Myronenko N. Sexual dysfunctions in women in premenopause. *J Sex Med*. 2018;15(7):296.
- Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, Particco M, Panay N; EVES Study Investigators. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES):

- prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric*. 2018;21(3):286-91. doi: 10.1080/13697137.2018.1446930.
29. Nappi RE, Seracchioli R, Salvatore S, Cagnacci A, Di Paolantonio T, Busacca M; investigators of the EVES Study. Impact of vulvovaginal atrophy of menopause: prevalence and symptoms in Italian women according to the EVES study. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(5):453-9. doi: 10.1080/09513590.2018.1563883.
30. McCoy NL. Methodological problems in the study of sexuality and the menopause. *Maturitas*. 1998;29(1):51-60. doi: 10.1016/s0378-5122(98)00028-0.
31. Van Kessel K, Assefi N, Marrazzo J, Eckert L. Common complementary and alternative therapies for yeast vaginitis and bacterial vaginosis: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2003;58(5):351-8. doi: 10.1097/01.OGX.0000068791.04785.8D.
32. De Seta F, Caruso S, Di Lorenzo G, Romano F, Mirandola M, Nappi RE. Efficacy and safety of a new vaginal gel for the treatment of symptoms associated with vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Maturitas*. 2021;147:34-40. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.03.002.
33. Hecken JM, Rezniczek GA, Tempfer CB. Innovative Diagnostic and Therapeutic Interventions in Cervical Dysplasia: A Systematic Review of Controlled Trials. *Cancers (Basel)*. 2022;14(11):2670. doi: 10.3390/cancers14112670.
34. Markowska J, Markowska A, Madry R. Evaluation of Cicatridine efficacy in healing and repairing process of uterine cervix, vagina and vulva-open non-randomized clinical study. *Ginekol Pol*. 2008;79(7):494-8.
35. Godha K, Tucker KM, Biehl C, Archer DF, Mirkin S. Human vaginal pH and microbiota: an update. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(6):451-5. doi: 10.1080/09513590.2017.1407753.
36. Rozenberg S, Nappi RE, Schaudig K, Jannini EA, Giraldi AGE. Couplepause: deconstructing sick menopause and andropause during midlife. *J Sex Med*. 2023;20(11):1270-73. doi: 10.1093/jsx-med/qdad113.
37. Berman J, Berman L. For women only. A revolutionary guide to reclaiming your sex life. -London: Virago Press; 2011. 308 p.
38. Romashchenko O, Gorpynchenko I, Melnykov S, Bilogolovska V, Mironenko N, Khodjava M, et al. Formation of dyspareunia in women with surgical menopause. *J Sex Med*. 2017;14(4):157. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.03.059.
39. Romashchenko O, Solovjov AS, Melnikov SM, Bilogolovskaya VV, Kyslova OV. The Role of Metabolism of Nitric Oxide in the Formation of Female Sexual Dysfunctions in Menopause. *J Sex Med*. 2010;7(6):168.
40. Goldstein I, Alexander JL. Practical aspects in the management of vaginal atrophy and sexual dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. *J Sex Med*. 2005;2(3):154-65. doi: 10.1111/j.1743-6109.2005.00131.x.
41. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas*. 1995;1(1):1-5. doi: 10.1016/0378-5122(95)00956-6.

Стаття надійшла до редакції 26.08.2024. – Дата першого рішення 29.08.2024. – Стаття подана до друку 09.10.2024

Evaluation of salivary total antioxidant capacity and malondialdehyde in pre-menopausal and post-menopausal women

A. Kh. Adhab, M. F. Almelan

College of Dentistry, University of Baghdad, Baghdad, Iraq

Menopause is a natural and expected stage of development that occurs in the life of a woman and is characterized by the permanent end of menstruation. Ovarian dysfunction is a result of permanent alterations to the ovaries' reproductive and hormonal activities. The reproductive system of a woman is not the only thing that is impacted by fluctuations in hormone levels. Hormones have powerful influence on the development of the skeleton and the mouth cavity, as well as on the integrity of these structures. The oral cavity is significantly affected by them. Different stages of a woman's life, such as puberty, menstruation, pregnancy, and menopause, each have their own unique impact on the oral health. Oxidative stress is a condition that occurs when there is an imbalance between oxidants and antioxidants, with the former making it possible for living cells to sustain damage. Lipid peroxidation and the subsequent breakdown products, such as malondialdehyde (MDA), are formed, and these compounds can be observed in biological fluids.

Total antioxidant capacity is a term that is frequently used to refer to the antioxidant activity of the "nonspecific" antioxidant pool. *The objective:* to assess of salivary total antioxidant capacity, salivary malondialdehyde, salivary pH in pre-menopausal and post-menopausal women and correlation between pH and salivary biomarkers.

Materials and methods. A case-control study was conducted in 80 healthy women. The study included 80 females between the ages of 40 and 55 years; specifically, 40 persons were premenopausal and 40 women were postmenopausal. In the saliva of the patients, the total antioxidant capacity (TAC) and MDA level were determined using the immunoassay method, and the pH level was also studied. Data description, analysis and presentation were performed using Statistical Package for social Science (SPSS version 22, Chicago, Illinois, USA).

Results. The findings indicated that the pH value in the post-menopausal group was significantly higher than that of the pre-menopausal group. In comparison to the post-menopausal group, the pre-menopausal group exhibited a significantly higher level of TAC. While MDA level was significantly greater in the post-menopausal group than in the pre-menopausal group. A significant correlation of salivary pH with biomarkers of TAC and MDA of saliva was found, but there was no significant correlation between MDA and TAC in premenopausal women. On the other hand, there is a non-significant negative correlation between salivary TAC and pH level, as well as an insignificant correlation of MDA with pH and salivary TAC in postmenopausal patients.

Conclusions. There are differences in salivary total antioxidant capacity and malondialdehyde level between pre-menopausal and post-menopausal women.

Keywords: post-menopause, pre-menopause, total antioxidant capacity, malondialdehyde, antioxidant.

Оцінювання загальної антиоксидантної здатності та рівнів малонового діальдегіду у слині у жінок у пременопаузі та після менопаузи

A. Kh. Adhab, M. F. Almelan

Менопауза – це природний і очікуваний період, який настає у житті жінки і характеризується безповоротним припиненням менструації. Дисфункція яєчників є результатом постійних змін репродуктивної та гормональної діяльності яєчників. Репродуктивна система жінки – це не єдине, на що впливають коливання рівня гормонів. Гормони справляють потужний вплив на розвиток скелета і ротової порожнини, а також на цілісність цих структур.

Порожнина рота також зазнає їхнього впливу. Різні етапи життя жінки, такі, як статеве дозрівання, менструація, вагітність і менопауза, мають свій власний унікальний вплив на здоров'я ротової порожнини. Оксидантний стрес – це стан, який виникає, коли існує дисбаланс між оксидантами та антиоксидантами, причому перше дозволяє живим клітинам зазнавати пошкоджень. При цьому посилюються процеси перекисного окиснення ліпідів і утворення продуктів їхнього розпаду, таких, як малоновий діальдегід (МДА), і ці сполуки можна спостерігати у біологічних рідинах.

Загальна антиоксидантна здатність – це термін, який часто використовують для позначення антиоксидантної активності «неспецифічного» пулу антиоксидантів.

Мета дослідження: оцінювання загальної антиоксидантної здатності слини, рівня малонового діальдегіду слини, рН слини у жінок у пременопаузі та після менопаузи і кореляції між рН та біомаркерами слини.

Матеріали та методи. Дослідження типу «випадок–контроль» було проведено у 80 здорових жінок. У дослідженні взяли участь 80 жінок у віці від 40 до 55 років; зокрема 40 пацієток були у пременопаузі і 40 осіб – у постменопаузі. У слині пацієток визначали загальну антиоксидантну здатність (ЗАЗ) та рівень МДА за допомогою імуноферментного методу, а також вивчали рівень рН. Опис, аналіз і подання даних проводили за допомогою Statistical Package for Social Science (SPSS, версія 22, Чикаго, Іллінойс, США).

Результати. Показник рН слини у жінок після менопаузи був значно вищий, ніж в осіб до менопаузи. Також встановлено значно вищий рівень ЗАЗ у жінок до менопаузи щодо показника осіб після менопаузи. Рівень МДА був значно вищий у групі жінок після менопаузи, ніж у групі жінок до менопаузи.

Виявлено значну кореляцію рН слини з біомаркерами ЗАЗ і МДА слини, але не було істотної кореляції між МДА і ЗАЗ у жінок до менопаузи. З іншого боку, існує незначуща негативна кореляція між ЗАЗ слини та рН, а також незначна кореляція МДА з рН і ЗАЗ слини у пацієнток після менопаузи.

Висновки. Установлено відмінності у загальній антиоксидантній здатності слини та рівнях малонового діальдегіду у слині між жінками у пременопаузі та після менопаузи.

Ключові слова: постменопауза, пременопауза, загальна антиоксидантна здатність, малоновий діальдегід, антиоксидант.

Menopause is an unavoidable biological process that is present in the lives of all women. Once their reproductive years are over, the majority of them live a third of their life in this specific state. This is defined by the World Health Organization as the final menstrual period, which typically happens between the ages of 45 and 55 [1, 2]. Additionally, menopausal women have changes in their oral health, including xerostomia, burning mouth syndrome, dysesthesia, and changes in taste, atrophy of the gums and jaw bones, periodontitis, and an increased incidence of dental caries [3].

Women who are transitioning into menopause are also at risk for developing depressive mood, anxiety, and cognitive and memory impairment due to fluctuations in estrogen levels. This is because estrogen has the ability to affect the synthesis, release, and metabolism of neurotransmitters in the central nervous system [4]. Antioxidants are found in all bodily fluids and prevent oxidation while also protecting cells from damaging oxidants and reactive oxygen species (ROS). Antioxidants, which have numerous health benefits, are grouped into three types: chain-breaking, preventive, and enzymes, as well as ROS regulation. Antioxidant defense mechanisms eliminate free radicals for a healthy aerobic lifestyle [5].

Oxidative stress refers to an inequilibrium between oxidants and antioxidants, with a bias towards oxidants. This imbalance results in a disturbance of redox signaling and regulation, as well as potential harm to molecules [6, 7]. Malondialdehyde (MDA), the most prominent result of lipid peroxidation, can be utilized as an indicator of oxidative stress [8]. Total antioxidant capacity (TAC) is the main antioxidant analysis method for biological material [9].

The objective: to assess of salivary total antioxidant capacity, salivary malondialdehyde, salivary pH in pre-menopausal and post-menopausal women and correlation between pH and salivary biomarkers.

MATERIALS AND METHODS

This study is a case control study was performed in Baghdad city from December 2023 until April 2024. The study was authorised by the ethical committee collage of Dentistry in university of Baghdad. Reference number: 900, project number 900824, date; 4-2-2024. All the subject received detailed information concerning the nature of the study and the procedures involved.

Patient Selection: This case-control study was accomplished in the Karkh Health Department Al-Nour Specialized Dental center, microbiology laboratory of Dentistry College / University of Baghdad, and a private microbiology laboratory. The samples consisted of 80 females aged between 40–55 years; the study included (40) pre and (40) postmenopausal women.

Inclusion criteria for the case group were as follows: Postmenopausal women who have been in menopause for at

least a year. Menopausal status was self-reported, and the duration of menopause is determined from the day of diagnosis.

The excursion criteria in both groups included complete edentulism, intraoral lesions, dry mouth, Cigarette smoking, intake of antioxidant supplements, which may include vitamin and iron supplements, usage of corticosteroid medicines applied topically over a period of at least three weeks, using any kind of hormone replacement treatment or having a known systemic disease, like chronic kidney disease, diabetes, or heart disease.

Sample collection: Unstimulated saliva was collected from participants between 9 and 11 a.m. The subject was asked to avoid drinking or eating for three hours before the saliva collection procedure, and then asked to wash their mouth with distilled water for one minute and relax for five minutes directly before starting saliva collection; subjects were asked to spit saliva into sterilized cups with graduations [10].

Biomarker analyses of oxidative stress in saliva. The salivary TAC, MDA were determined by ELISA (BT lab, China).

Ethical approval

The study was authorised by the ethical committee collage of Dentistry in university of Baghdad. Reference number: 900, project number 900824, date; 4-2-2024.

RESULTS AND DISCUSSION

Menopausal transition (premenopausal) is a period in the aging process of women that marks the transition from the reproductive stage to the non-reproductive stage. It lasts 4–7 years [11]. The duration of menopause typically spans from around 47 years of age until its completion, and can be categorized into an initial and later stage according to the Stages of Reproductive Aging Workshop [12].

The present study was conducted to compare the oxidant-antioxidant status (MDA and TAC) between pre-menopausal and post-menopause women. In the current study, 80 participants were involved with an age range between (40–57) years; they were categorized into two groups: 40 as the study group with post-menopausal women with an age range between (47–57) years and 40 as the control group pre-menopausal women with an age range between (40–47) years, the mean age of the study group was (52.525±2.810), and the mean age of the control group was (43.050±2.171).

Statistically significant differences were observed concerning the age for the groups ($p \leq 0.05$), as shown in Table 1.

This group of menopausal women meets the inclusion criterion of having gone through menopause for at least two years, which aligns with the global average age of menopause [13], which falls between 40 and 57 years old [14]. These findings were consistent with those of earlier investigations [15–17]. The results in Table 2 shown the mean value of salivary pH in groups. The result revealed that the pH value in post-menopause was higher than the pre-menopause group with significant differences.

Table 1

Distribution of groups study according to age (years)

	Groups		T test	P value
	Pre-Menopause	Post-Menopause		
Minimum	40.000	47.000	16.874	0.000 Sig.
Maximum	47.000	57.000		
Mean	43.050	52.525		
±SD	2.171	2.810		

Table 2

Distribution of post-menopause group and pre-menopause groups according to salivary pH

	Groups		T test	P value
	Pre-Menopause	Post-Menopause		
Minimum	6.800	4.700	22.339	0.000 Sig.
Maximum	7.500	6.100		
Mean	7.047	5.930		
±SD	0.193	0.250		

Evaluation of salivary pH levels led to the conclusion that the salivary pH value of Post-menopausal women (5.930 ± 0.250) was lower than that of pre-menopausal women (7.047 ± 0.193). These results are in accordance with the study of salivary pH using a pH-meter by Rosita Aisyah, J. N. Rukmini [15, 18]. Reduced salivary flow rate, which regulates salivary pH, leads to a lower release of bicarbonate content at low flow rates, resulting in a reduction in salivary pH. The salivary glands undergo hypofunction as a consequence of hormonal changes and physiological ageing, which leads to a reduction in saliva volume and pH in menopausal women [19].

Oxidative stress is characterized by an imbalance between oxidants and antioxidants, with the oxidants having a greater influence. This imbalance can result in a disturbance of redox signaling and control, as well as molecular damage [20]. Postmenopausal women experience an elevation in molecular oxidation that coincides with the natural aging process [21, 22]. Excessive oxidative damage can lead to an increased likelihood of developing multiple chronic degenerative diseases, which can be further exacerbated during menopause, post-menopause, and the aging process due to heightened oxidative stress [3, 23]. Table 3 demonstrated that the mean level of TAC was higher in pre-menopause group when compared to post-menopause with significant differences. In the present study, TAC was significantly increased in post-menopause women, which could be explained as an antioxidant defense mechanism capable of neutralising excess oxidant stress markers.

Similarly V. J. Victorino et al., G. Sotoudeha and M. Abshirinib, A. Montoya-Estrada et al., observed an increase in TAC in postmenopausal compared with premenopausal women [24,3,25] but F. Zovari et al. [2] found that the mean saliva TAC in the post-menopause was not significantly different compared with the mean saliva TAC in the pre-menopause. When all of these factors are considered, it is reasonable to draw the conclusion that menopausal women, particularly those who experience symptoms that are both

Table 3

Salivary levels of Total Antioxidant Capacity

	Groups		T test	P value
	Pre-Menopause	Post-Menopause		
Minimum	0.834	0.619	10.162	0.000 Sig.
Maximum	1.371	0.881		
Mean	1.004	0.755		
±SD	0.141	0.063		

Table 4

Salivary levels of Malondialdehyde

	Groups		T test	P value
	Pre-Menopause	Post-Menopause		
Minimum	0.501	0.890	17.098	0.000 Sig.
Maximum	0.656	1.371		
Mean	0.589	1.033		
±SD	0.043	0.158		

frequent and severe, are more susceptible to oxidative stress and the damage that is associated with it. The mean level of MDA was higher in post-menopause group when compared to pre-menopause with significant differences Table 4.

The current findings revealed that postmenopausal women had greater saliva MDA levels than premenopausal women. According to similar studies Z. Fatemeh et al., and S. S. Saleh [2, 26]. Oxidative stress arises when the antioxidant system cannot adequately deal with the ROS and free radicals created by living organisms. Consequently, estrogens possess the ability to scavenge free radicals, which enables them to act as antioxidants and prevent the production of ROS or neutralise superfluous ROS [27].

Estrogen insufficiency following menopause results in heightened production of ROS and free radicals. These substances induce oxidative harm to biomolecules like lipids, proteins, and DNA, thereby disrupting regular physiology and metabolism. ROS is difficult to quantify directly due to its transient and unstable character. As a result, their ability to produce lipid peroxidation has been utilised as an indirect indicator. The end result of lipid peroxidation is malondialdehyde [28].

The results of the correlation between pH and salivary biomarkers are clearly shown in Table 5. Salivary TAC level with pH and salivary MDA with pH showed a significant correlation $p=0.038$, $p=0.042$ consequently but there is no significant correlation between MDA and TAC $P=0.836$ in pre-menopause group. On the other hand there is non-significant negative correlation between salivary TAC and pH ($p=0.897$), as well as salivary MDA with pH and salivary TAC also showed non-significant correlation ($p=0.204$), ($p=0.734$) consequently in post-menopausal group.

Based on the analysis of correlation salivary pH and salivary biomarkers in our study showed salivary TAC level with pH showed a significant correlation and salivary MDA with pH also showed significant correlation but there is no significant correlation between MDA and TAC in pre-menopause

Correlation between pH and salivary biomarkers

Groups		Total Antioxidant Capacity		Malondialdehyde	
		R	P	R	P
Pre-Menopause	pH	-0.329	0.038	-0.323	0.042
	Total Antioxidant Capacity			-0.034	0.836
Post-Menopause	pH	-0.021	0.897	-0.205	0.204
	Total Antioxidant Capacity			0.055	0.734

group. On the other hand there is non-significant negative correlation between salivary TAC and pH, as well as salivary MDA with pH and salivary TAC also showed non-significant correlation consequently in post-menopausal group.

There is no previous studies that analysis the correlation of salivary pH and salivary biomarkers. This may be explained due to changes oral cavity condition, salivary changes during menopause might have an immediate impact on a woman's oral health. Estrogen receptors are located in both the oral mucosa and the salivary glands. Both the oral cavity's microbiota and the hormone estrogen will be directly impacted by the decline in estrogen.

Estrogen insufficiency might impair the development process of the oral mucosal epithelium. The reduction in both saliva volume and pH resulting from menopause will have an impact on salivary function. Alterations in salivary function can result in harm to oral tissues and significantly affect one's quality of life [29]. Symptoms of dry mouth include a decrease in secretion and flow rate of saliva, as well as changes in the content of saliva [30].

Xerostomia commonly leads to gingival diseases characterized by easy bleeding and ulceration, namely in the form of menopausal gingivostomatitis. Menopause's effects on salivary volume and antibacterial content will also make caries more likely [31].

CONCLUSIONS

The current study compared salivary TAC and MDA between premenopausal and postmenopausal females. Premenopausal women had significantly higher levels of salivary TAC, whereas postmenopausal women had significantly higher levels of salivary MDA. According to the findings, estrogen deficiency leads to increased oxidative stress and impaired antioxidant defense following menopause.

This may result in possible oxidative damage to the cells, which could trigger the onset of a number of diseases, including depression, vasomotor disturbances, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease.

Conflict of Interest. The authors report no conflict of interest.

Information about the authors

Almelan Maha Fadheel – Assistant Professor, College of Dentistry, University of Baghdad, Baghdad, Iraq; tel.: +964 770 320 9147. E-mail: maha.f.almelan@gmail.com; maha.fadheel@codental.uobaghdad.edu.iq

ORCID: 0000-0001-5223-9126

Adhab Ali Khalid – Master Student, College of Dentistry, University of Baghdad, Baghdad, Iraq; tel.: +9647707423380. E-mail: alikhalid.iq33@gmail.com

ORCID: 0009-0000-8420-6177

REFERENCES

- Sen S, Sen S, Dutta A, Abhinandan, Kumar V, Singh AK. Oral manifestation and its management in postmenopausal women: an integrated review. *Prz Menopausalny*. 2020;19(2):101-03. doi: 10.5114/pm.2020.97867.
- Zovari F, Parsian H, Bijani A, Moslemnezhad A, Shirzad A. Evaluation of Salivary and Serum Total Antioxidant Capacity and Lipid Peroxidation in Postmenopausal Women. *Int J Dent*. 2020;2020:8860467. doi: 10.1155/2020/8860467.
- Sotoudeh G, Abshirini M. Antioxidant capacity and menopausal symptoms. *Aging: Academic Press*; 2020, p. 125-33.
- Ahmadi-Motamayel F, Goodarzi MT, Jamshidi Z, Kebriaei R. Evaluation of Salivary and Serum Antioxidant and Oxidative Stress Statuses in Patients with Chronic Periodontitis: A Case-Control Study. *Front Physiol*. 2017;(8):189. doi: 10.3389/fphys.2017.00189.
- Montoya-Estrada A, Veruete-Bed-olla DB, Romo-Yañez J, Ortiz-Luna GF, Arellano-Eguiluz A, Najera N, et al. Markers of oxidative stress in postmenopausal women with metabolic syndrome. *J Obstet Gynaecol*. 2022;42(6):2387-92. doi: 10.1080/01443615.2022.2062223.
- Al-Moosawi RIK, Qasim AA. The Impact of Dental Environment Stress on Dentition Status, Salivary Nitric Oxide and Flow Rate. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2020;10(2):163-70. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_427_19.
- Qasim AA, Al-Nuaimy KMT, Ahmed A. Assessment of periodontal status among premenopausal and postmenopausal women in Mosul city. *J Educ Sci*. 2012;25(1):72-8.
- Szczeklik K, Krzyściak W, Cibor D, Domagała-Rodacka R, Pytko-Poloniarczyk J, Mach T, et al. Markers of lipid peroxidation and antioxidant status in the serum and saliva of patients with active Crohn disease. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128(6):362-70. doi: 10.20452/pamw.4273.
- Frida Adhani ES, Siregar MF, Sukatendel K, Marpaung J, Siregar HS, Faradina D. Differences of Serum Total Antioxidant Capacity Levels in Women with Early Menopause and Normal Menopause. *J South Asian Federation Obstet Gynaecol*. 2023;15(3) 269-72. doi: 10.5005/jp-journals-10006-2246.
- Abood FR, Aldhafer ZA. Analysis of Salivary Levels of IL-8 and IL-34 in Periodontitis Patients: An Analytical Cross-Sectional Study. *Dental Hypotheses*. 2023;14(4):100-2. doi: 10.4103/denthyp.denthyp.63_23.
- Molvarec A, Czegle I. Menopause and its management: A review. *Develop Health Sci*. 2022;4(2):38-41. doi: 10.1556/2066.2021.00050.
- Parakh D, Garla BK, Dagli R, Solanki J, Thareja P, Vyas D. Evaluation of the effect of menopause on saliva and dental health. *Int J Oral Health Dent*. 2016;2(2):71-6.
- Azizova ME. Psychosomatic status of women of reproductive age with adenomyosis. *Reprod Health Women*. 2024;3(74):6. doi: 10.30841/2708-8731.3.2024.305508.
- Minkin MJ. Menopause: Hormones, Lifestyle, and Optimizing Aging. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(3):501-14. doi: 10.1016/j.ogc.2019.04.008.
- Aisyah R, Tjahajawati S, Rafisa A. The Differences of Salivary Volume, Ph And Oral Conditions Between Menopausal and Non-Menopausal Women. *Dentino: Jurnal Kedokteran Gigi*. 2021;6(2):216-22.
- Hinchytka LV, Lasytchuk OHM, Zhurakovskiy VM, Basyuga IO, Kurtash NYa, Pakhareno LV. Restoration And Preservation Of The Vaginal Ecosystem In Women In The Postmenopausal Period. *Reprod Health Women*. 2021;(6):21.
- Kondratiuk VK, Gorban NE, Dzis NP, Kondatiuk KO, Dzuba GA. Women's Health And Osteoporosis: A Modern View On The Problem (Literature Review). *Reprod Health Women*. 2023;(3):26.

18. Rukmini JN, Sachan R, Sibi N, Meghana A, Malar CI. Effect of Menopause on Saliva and Dental Health. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2018;8(6):529-33. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_68_18.
19. Biswas A. A Comparative Study of Assessment of Salivary Ph and Flow Rate in Pre and Post-Menopausal Women in Vivo Study (Master's thesis). India: Rajiv Gandhi University of Health Sciences; 2019. 125 p.
20. Gutteridge JM, Halliwell B. Mini-Review: Oxidative stress, redox stress or redox success? *Biochem Biophysical Res Com.* 2018;502(2):183-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.05.045.
21. Zacarías-Flores M, Sánchez-Rodríguez MA, Correa-Muñoz E, Arrote-Rosales A, Mendoza-Núñez VM. Postmenopausal symptoms severity enhancement oxidative stress in women with metabolic syndrome. *Ginecol Obstet Mex.* 2014;82(12):796-806.
22. Cervellati C, Bergamini CM. Oxidative damage and the pathogenesis of menopause related disturbances and diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(5):739-53. doi: 10.1515/cclm-2015-0807.
23. Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Arancibia-Hernández YL, Hernández-Cruz EY, Pedraza-Chaverri J. RONS and oxidative stress: An overview of basic concepts. *Oxygen.* 2022;2(4):437-78.
24. Victorino VJ, Panis C, Campos FC, Cayres RC, Colado-Simão AN, Oliveira SR, et al. Decreased oxidant profile and increased antioxidant capacity in naturally postmenopausal women. *Age (Dordr).* 2013;35(4):1411-21. doi: 10.1007/s11357-012-9431-9.
25. Montoya-Estrada A, Velázquez-Yescas KG, Veruete-Bedolla DB, Ruiz-Herrera JD, Villarreal-Barranca A, Romo-Yañez J, et al. Parameters of Oxidative Stress in Reproductive and Postmenopausal Mexican Women. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(5):1492. doi: 10.3390/ijerph17051492.
26. Saleh SS, Sarhat ER, Ali NH. Determination of some Biochemical Marker in Postmenopausal Women with Chronic Periodontitis. *Prensa Med Argent.* 2020;106(6):281. doi: 10.47275/0032-745X-281.
27. Viglianisi G, Tartaglia GM, Santonocito S, Amato M, Polizzi A, Mascitti M, et al. The Emerging Role of Salivary Oxidative Stress Biomarkers as Prognostic Markers of Periodontitis: New Insights for a Personalized Approach in Dentistry. *J Pers Med.* 2023;13(2):166. doi: 10.3390/jpm13020166.
28. Al Najjar SN, Hussein BJJCoD. Oxidative status among a group of pregnant women in relation to gingival health condition. *J Bagh College Dentistry.* 2019;31(4):25-30. doi: 10.26477/jbcd.v31i4.2716.
29. Mishra R, Haider K, Rizwan R, Monga S, Pritam A, Singh P. Assessment of Effect of Menopause on Saliva and Oral Health Status. *J Pharm Bioallied Sci.* 2021;13(2):1535-7. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_276_21.
30. Foglio-Bonda PL, Rocchetti V, Nardella A, Fantinato M, Sandhu K, Foglio-Bonda A. Salivary pH and flow rate in menopausal women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(3):918-22. doi: 10.26355/eurrev_201902_16977.
31. Alzoubi EE, Hariri R. Oral manifestations of menopause. *J Dental Health Oral Disorders Therap.* 2017;7(4):306-09.

Стаття надійшла до редакції 13.06.2024. – Дата першого рішення 19.06.2024. – Стаття подана до друку 26.07.2024

Трансдермальна контрацепція та якість життя

О. В. Горбунова

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

Аналіз сучасної демографічної ситуації в Україні за останні роки свідчить про наявність глибокої демографічної кризи на тлі соціально-економічних проблем та воєнно-політичної ситуації. За таких умов одним з аспектів ефективної демографічної політики країни має стати покращення стану репродуктивного здоров'я жінки, яке залежить від показника абортів.

В Україні останніми роками частота абортів значно знизилась і на сьогодні становить 4,6 на 1000 жінок фертильного віку, при цьому частота пологів перевищує частоту абортів. Цьому результату ми завдячуємо ефективному використанню сучасних методів планування сім'ї, серед яких гормональна контрацепція. Пластир, що містить норелгестромін та етинілестрадіол, – це єдиний протизаплідний засіб у Європі з трансдермальним введенням гормонів. За його застосування вдається забезпечити постійний рівень етинілестрадіолу та норелгестроміну в крові жінки без піків та спадів в обхід травного тракту.

Мета дослідження: порівняння впливу на якість життя жінок, а також ефективності, безпеки та зручності застосування пластиру, що містить норелгестромін та етинілестрадіол, з комбінованим оральним контрацептивом у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. Проведено спостереження за 266 жінками репродуктивного віку, які потребували надійної контрацепції та використовували різні сучасні гормональні методи контрацепції упродовж 2022 року.

Жінок було розподілено на такі клінічні групи: I група (основна; n=133) – здорові жінки фертильного віку, які з метою контрацепції застосовували трансдермальну гормональну систему, яка містить норелгестроміну 6,0 мг, етинілестрадіолу 0,60 мг; II група (порівняння; n=133) – здорові жінки фертильного віку, які з метою контрацепції застосовували комбінований оральний контрацептив (етинілестрадіол 0,02 мг та дроспіренон 3 мг у режимі 24+4).

Оцінювання ефективності, безпечності, зручності проводили за індексом Перля, даними опитувальника FSFI (Female sexual function index – жіночий індекс сексуальної функції), шкали визначення якості життя SF-36.

Результати. Аналіз досліджень засвідчив, що гормональний пластир, який містить норелгестромін та етинілестрадіол, є високоефективним контрацептивним препаратом та не впливає на параметри гормонального і негормонального гомеостазу, добре переноситься жінками.

Під час нашого дослідження використання трансдермальної контрацепції у жінок репродуктивного віку у 100 % випадків дозволило попередити незаплановану вагітність. Оцінюючи зручність методу контрацепції за п'ятибальною шкалою, жінки, які використовували гормональний пластир, визначили середню оцінку – 4,98±0,02 бала; у групі жінок, які використовували комбіновані оральні контрацептиви, результат достовірно нижче: середня оцінка – 4,3±0,03 бала (p<0,05).

Трансдермальна форма контрацептиву дозволяє уникнути ефекту «першого проходження» через печінку, у результаті жінки, які використовували трансдермальну контрацепцію, мали у 3,5 раза менше ускладнень з боку травного тракту.

Висновки. Гормональний пластир, що містить норелгестромін та етинілестрадіол, є сучасним, зручним у використанні та надійним методом гормональної контрацепції для жінок репродуктивного віку. Він дозволяє уникнути ефекту «першого проходження» через печінку, ускладнень з боку травного тракту.

Постійний рівень етинілестрадіолу та норелгестроміну в крові жінки, який забезпечує цей пластир, дає можливість покращити психоемоційний стан, підвищити лібідо та позитивно впливає на якість життя жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: трансдермальна гормональна контрацепція, комбіновані оральні контрацептиви, якість життя, жінки репродуктивного віку, пластир, що містить норелгестромін та етинілестрадіол.

Transdermal contraception and quality of life

O.V. Gorbunova

Analysis of the current demographic situation in Ukraine in recent years indicates the presence of a deep demographic crisis on the background of social and economic problems and the military-political situation. In such conditions, one of the aspects of the country's effective demographic policy should be the improvement of women's reproductive health which depends on the abortion rate.

In Ukraine the frequency of abortions has decreased significantly in recent years and today it is 4.6 per 1,000 women of fertile age, while the rate of childbirth exceeds the rate of abortions. Such outcome is the result of the effective use of modern family planning methods, including hormonal contraception. The patch which contains norelgestromin and ethinyl estradiol is the only contraceptive in Europe with transdermal hormone administration. With its use it is possible to ensure a constant level of ethinyl estradiol and norelgestromin in a woman's blood without peaks and troughs by passing the digestive tract.

The objective: to compare the impact on the quality of life of women, as well as the effectiveness, safety and convenience of using a patch containing norelgestromin and ethinylestradiol with a combined oral contraceptive in women of reproductive age.

Materials and methods. 266 women of reproductive age who needed reliable contraception and used various modern hormonal methods of contraception were followed up through 2022.

The women were divided into the following clinical groups: I group (main group; n=133) – healthy women of fertile age who used a transdermal hormonal system containing norelgestromin 6.0 mg, ethinyl estradiol 0.60 mg for the contraception; II group (comparison group; n=133) – healthy women of fertile age who used a combined oral contraceptive (ethinyl estradiol 0.02 mg and drospirenone 3 mg in a 24+4 regimen) for the contraception.

Evaluation of efficiency, safety, convenience was carried out according to the Perl index, data from the FSFI questionnaire (Female sexual function index), the SF-36 quality of life scale.

Results. The results demonstrated that hormonal patch, which contains norelgestromin and ethinyl estradiol, is a highly effective contraceptive drug and does not affect the parameters of hormonal and non-hormonal homeostasis, and is well tolerated by women. During the study the use of transdermal contraception in women of reproductive age prevented unplanned pregnancy in 100 % of cases. Evaluating the convenience of the contraceptive method on a five-point scale, women who used the hormonal patch have estimated the convenience with an average score of 4.98 ± 0.02 points; in the group of women who used combined oral contraceptives, the result of convenience was significantly lower: the average score was 4.3 ± 0.03 points ($p < 0.05$).

The transdermal form of the contraceptive avoids the effect of “first passage” through the liver, as a result, women who used transdermal contraception had 3.5 times less complications of the digestive tract.

Conclusions. Hormonal patch containing norelgestromin and ethinylestradiol is a modern, easy-to-use and reliable method of hormonal contraception for women of reproductive age. It allows you to avoid the effect of “first passage” through the liver, complications of the digestive tract and thrombosis.

The constant level of ethinyl estradiol and norelgestromin in a woman’s blood, which this patch provides, makes it possible to improve the psycho-emotional state, increase libido and positively affects the quality of life of women of reproductive age.

Keywords: *transdermal hormonal contraception, combined oral contraceptives, quality of life, women of reproductive age, patch containing norelgestromin and ethinylestradiol.*

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ), планування сім’ї передбачає ті види діяльності, які мають на меті допомогти окремим особам і сімейним парам досягнути певних результатів, а саме – попередити небажану вагітність, врегулювати інтервали між вагітностями, вибрати час народження дитини залежно від віку батьків та стану їхнього здоров’я, визначити кількість дітей у сім’ї [1].

Тому заходи щодо дотримання прав жінки на охорону її здоров’я, реалізації репродуктивних прав, народження здорової дитини у достойних умовах, доступності до сучасних профілактичних та лікувально-діагностичних технологій покращують стан репродуктивного здоров’я населення, забезпечують сприятливі демографічні перспективи країни та є важливою складовою формування її демографічного потенціалу [2]. Усі ці надзвичайно важливі аспекти життя кожної країни та кожної родини були б неможливі без контрацепції.

Тому українці і вся світова спільнота належним чином оцінили переваги сучасних методів контрацепції. За ініціативи організацій, які займаються питаннями репродуктивного здоров’я, починаючи з 2007 р. 26 вересня відзначають Всесвітній день контрацепції. Саме

цей день дав початок міжнародній кампанії, направлений на зниження високої частоти незапланованої вагітності [3].

З іншого боку, фінансова криза та війна в Україні призвели до різкого зниження рівня життя населення. Погіршення психологічного й емоційного стану людей надзвичайно знижує якість життя громадян нашої країни. Тому оцінювання якості життя населення країни, особливо в осіб працездатного віку, які є важливою складовою частиною процесу стратегічного планування розвитку держави та її відбудови у післявоєнний період, заслуговує на особливу увагу [4].

Аналіз сучасної демографічної ситуації в Україні за останні роки свідчить про наявність глибокої демографічної кризи на тлі соціально-економічних проблем та воєнно-політичної ситуації. Природне скорочення населення України має стійку тенденцію до зниження, народжуваність зменшилась на 24,7 % у 2022 р., тенденція до зниження народжуваності зберігалась і у 2023 р. – на 9,0 % (рис. 1) [5].

Лічильник населення України демонструє, що сьогодні в Україні помирає людей на 41,8 % більше, ніж народжується, кожного дня (рис. 2) [6].

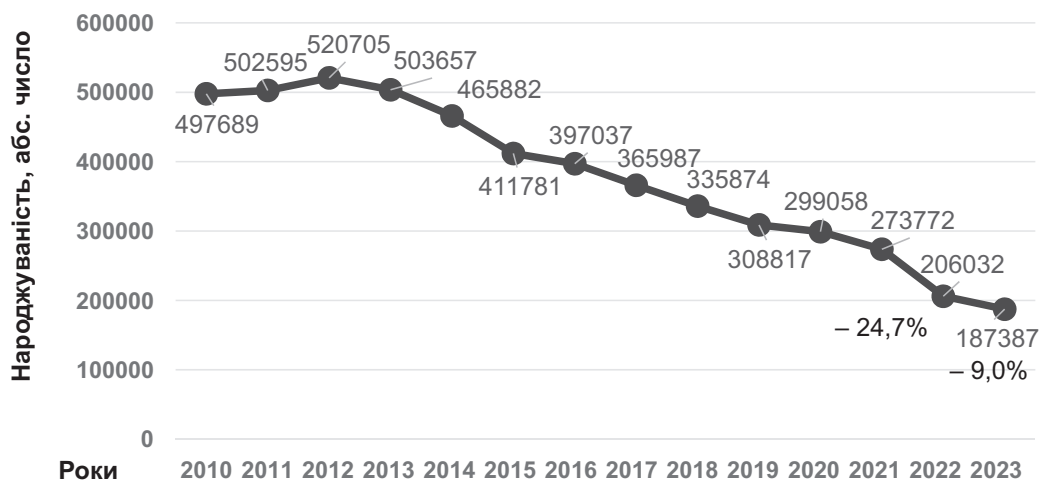


Рис. 1. Народжуваність в Україні у 2010–2023 рр., абс. число [5]
Графік створено за даними Держстату України.

43 215 090 Всього населення

37 751 Народжено цього року

692 Народжено сьогодні

53 495 Померло цього року (+ 41,7%)

981 Померло сьогодні (+ 41,8%)

31.01.2024

Рис. 2. Лічильник населення України [6]

Вчені погоджуються з тим, що поняття якості життя багатомірне, а його складниками є навколишнє середовище, здоров'я людини, блага цивілізації, психологічний добробут, професійне й особистісне зростання, задоволеність життям [7].

Війна з російською федерацією має значний негативний вплив на стан громадського здоров'я в Україні. Також вона посилює міграційні процеси, поглиблює демографічну кризу в Україні [8].

За таких умов одним з аспектів ефективної демографічної політики країни має стати покращення стану репродуктивного здоров'я жінки, яке залежить від частоти абортів. В Україні останніми роками частота абортів значно знизилася і на сьогодні становить 4,6 на 1000 жінок фертильного віку, при цьому частота пологів перевищує таку абортів (рис. 3) [9]. Такому результату ми завдячуємо ефективному використанню сучасних методів планування сім'ї, серед яких гормональна контрацепція.

Ми вже зараз маємо подбати про здоров'я нашої нації та максимальне відтворення нашого населення після закінчення війни. На допомогу можуть прийти сучасні безпечні та ефективні методи контрацепції, серед яких гормональний пластир Евра.

У відкритому мультицентровому клінічному дослідженні на базі 73 центрів за участі 1672 здорових сексуально активних жінок репродуктивного віку було доведено, що трансдермальний контрацептив забезпечує ефективну контрацепцію, контроль циклу та добре переноситься жінками [10]. Щотижневий графік заміни контрацептивного пластиру асоціюється з хорошим комплаєнсом та повною відповідністю характеристикам носіння [10].

Пластир Евра – це єдиний протизаплідний засіб у Європі з трансдермальним уведенням гормонів [11]. Безперечними перевагами трансдермальної гормональної контрацепції є забезпечення постійного рівня етинілестріадіолу та норелгестроміну у крові жінки без піків та спадів, без шкоди для травного тракту та можливість уникнути первинного метаболізму гормонів у печінці [12]. Можна очікувати на низьку ймовірність побічних явищ при застосуванні цього пластиру.

Абсорбцію норелгестроміну та етинілестріадіолу після приклеювання пластиру Евра вивчали в умовах сауни, джакузі, бігової доріжки та інших аеробних вправ, купання у холодній воді. При цьому не було суттєвих коливань концентрації норелгестроміну порівняно з такими за звичайного способу життя.

Рівень етинілестріадіолу незначно підвищувався при аеробних навантаженнях та в джакузі, однак відхилення були в межах допустимого діапазону. Суттєвого впливу на ці параметри прохолодної води не відзначено [13].

Загальний індекс Перля за використання пластиру Евра становить 0,9 %, у жінок з масою тіла менше 90 кг – 0,6 %. Ці дані отримано в результаті трьох досліджень, під час яких сумарно проаналізовано менструальні цикли у 21 669 жінок [14].

У клінічних випробуваннях у більшості жінок, які використовували гормональний пластир, менструальноподібна реакція починалася на четвертий день

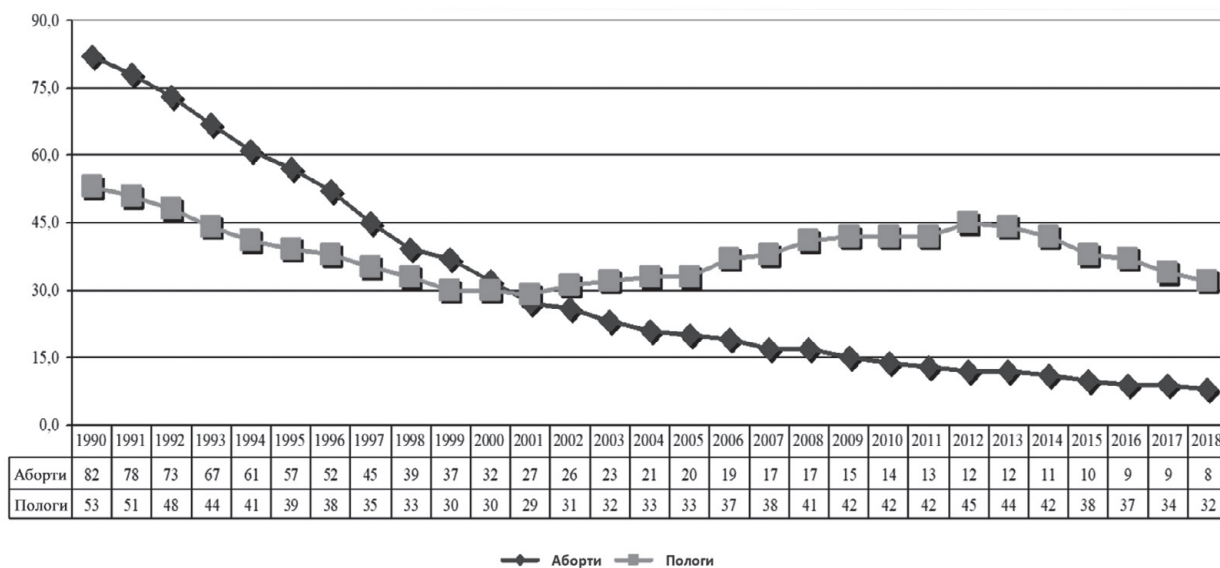


Рис. 3. Частота пологів та абортів на 1000 жінок фертильного віку у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України [9]

«вільного» тижня, середня тривалість кровотечі була 5–6 днів. При цьому частота кровотеч та кровомазання була схожою на застосування комбінованих оральних контрацептивів (КОК) [15].

Норелгестромін є синтетичним прогестинном, основним активним метаболітом норгестимату – прогестину, що використовується в інших КОК. Норелгестромін та норгестимат імітують фізіологічний вплив прогестерону при взаємодії з прогестероновими рецепторами. Разом з цим норелгестромін чинить незначну антиандрогенну дію (пряму і опосередковану). Водночас, пластир, що містить норелгестромін та етинілестрадіол, може бути корисним для жінок з гіперандрогенією, у тому числі з гірсутизмом та акне [16].

Ми вирішили дослідити вплив пластиру Евра на якість життя жінок репродуктивного віку та порівняти його з комбінованим оральним контрацептивом.

Мета дослідження: порівняння впливу на якість життя жінок, а також ефективності, безпеки та зручності застосування пластиру Евра з комбінованим оральним контрацептивом у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети ми проводили спостереження за 266 жінками репродуктивного віку (15–49 років), які потребували надійної контрацепції та використовували різні сучасні гормональні методи контрацепції. Вибір жінок у групи був рандомізованим. Дослідження проводили на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика упродовж 2022 р.

Це дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації «Етичні принципи наукових та медичних досліджень за участю людини» та інших вимог до проведення клінічних досліджень та спостережних програм в Україні.

Жінок було розподілено на такі клінічні групи:

I група (основна) – здорові жінки фертильного віку, які з метою контрацепції застосовували трансдермальну гормональну систему (n=133);

II група (порівняння) – здорові жінки фертильного віку, які з метою контрацепції застосовували КОК (n=133).

У комплексі обстеження використовували такі методи:

- збір та оцінювання соматичного та гінекологічного анамнезів;
- гінекологічний огляд;
- кольпоскопія;
- цитологічне дослідження шийки матки;
- бактеріоскопічне дослідження виділень з піхви;
- ультразвукове дослідження органів малого таза;
- обстеження грудних залоз;
- клінічні аналізи крові та сечі;
- оцінювання зручності методу контрацепції через 12 міс. регулярного використання за п'ятибальною шкалою;
- оцінювання сексуального здоров'я жінок до початку та через 12 міс. регулярного використання

різних методів гормональної контрацепції шляхом анкетування за допомогою *опитувальника FSFI (Female sexual function index – жіночий індекс сексуальної функції)*, який включає 19 запитань для оцінювання складових сексуальних розладів від 0 до 5 балів, де нижчий бал означає гіршу оцінку [17];

- аналіз якості життя до початку використання та через 12 міс. регулярного використання різних методів гормональної контрацепції за *шкалою SF-36 (Item Short Health Status Survey)* [18].

Шкала SF-36 складається з 36 запитань, об'єднаних у вісім шкал, що характеризують:

- фізичну активність (*Physical Functioning – PF*) – оцінювання щоденного фізичного навантаження (чим вищий показник, тим більше фізичне навантаження може виконати респондент);
- роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (*Role Physical Functioning – RPF*) – взаємозв'язок між щоденною діяльністю й фізичним станом (чим вищий показник, тим менше фізичне здоров'я впливає на щоденну діяльність);
- рівень болю (*Bodily Pain – BP*) – чим вищий показник, тим менше больові відчуття заважають щоденній діяльності респондента;
- життєздатність (*Vitality – V*) – оцінювання рівня життєвого тону (чим вищий показник, тим більше часу респондент відчував себе бадьорим та енергійним);
- соціальну активність (*Social Functioning – SF*) – оцінювання стосунків з людьми (низькі бали свідчать про значне обмеження соціальних контактів у зв'язку з погіршенням емоційного й фізичного стану);
- роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (*Role Emotional – RE*) – чим вищий показник, тим менше негативні емоції впливають на виконання повсякденної роботи; психічне здоров'я (*Mental Health – MH*) – чим вищий показник, тим кращий настрій був у респондента;
- загальний стан здоров'я (*General Health – GH*) – суб'єктивне оцінювання власного стану здоров'я.

Показники кожної шкали можуть приймати значення від 1 до 100, де 100 – це повне здоров'я. Результати формуються у вигляді оцінок у балах за вісьмома шкалами, які складені таким чином, що більш висока оцінка інформує про більш високий рівень якості життя [19].

Під час вибору сучасного гормонального методу контрацепції ми керувались такими вимогами:

- низький індекс Перля, який характеризує ефективність методу;
- простота, доступність, конфіденційність і безпека застосування;
- легкість самоконтролю.

Серед широкого спектра сучасних контрацептивів ми рекомендували КОК і трансдермальну гормональну систему.

Серед оральних гормональних контрацептивів ми зупинились на препараті, який містить етинілестрадіолу 0,02 мг (у формі клатрату з бетадексом) та дроспіренону 3 мг; одна упаковка містить 28 таблеток (24 та-

блетки світло-рожевого кольору та 4 таблетки плацебо). В Україні цей препарат використовують понад 20 років.

Таблетки вживали жінки II групи щоденно згідно з порядком, зазначеним на блістері, приблизно в один і той самий час, запиваючи у разі необхідності невеликою кількістю рідини. Застосовували їх безперервно. Препарат вживали по 1 таблетці на добу впродовж 28 днів поспіль. Використання таблеток з кожної нової упаковки розпочинали на наступний день після закінчення попередньої упаковки. Як правило, кровотеча відміни починалась на 2–3-й день після початку застосування таблеток плацебо (останній ряд) і могла не закінчитися до початку вживання таблеток з наступної упаковки [20]. Цей препарат надійно захищає від небажаної вагітності, безпечний та доступний для більшості жінок.

Іншим препаратом була трансдермальна гормональна система: 1 пластир площею 20 см² містить норелгестроміну 6,0 мг, етинілестрадіолу 0,60 мг; кожен пластир протягом 24 год вивільняє 203 мкг норелгестроміну та 33,9 мкг етинілестрадіолу. За один менструальний цикл жінки I групи використовували 3 пластери та носили кожний упродовж 7 днів. Потім – 7 днів перерви, під час якої починалась менструація [11].

За своїм складом, як і КОК, трансдермальна гормональна система належить до низькодозованих гормональних контрацептивів. *Норелгестромін (НГ)* є високоселективним біологічно активним метаболітом норгестимату – прогестином III покоління з групи похідних 19-норетистерону. Механізм контрацептивної дії трансдермальної гормональної системи аналогічний контрацептивному ефекту КОК і полягає у пригніченні овуляції, посиленні в'язкості цервікального слизу.

Для забезпечення спільного прийняття рішень під час консультування пацієнток з приводу методів контрацепції ми використовували мнемотехніку за формулою «A, B, C, D, Go» [21].

Кожна пацієнтка дала особисту згоду на використання того чи іншого методу профілактики незапланованої вагітності.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням програмного забезпечення MS Office Excel та Statistica 10,0 (США) з дотриманням рекомендацій для медичних та біологічних досліджень. Для визначення нормальності розподілу використовували критерії Шапіро–Уїлка. Дані з розподілом представлені як середнє значення (стандартне відхилення).

Для порівняння середніх величин у нормально розподілених сукупностях кількісних даних розраховували t-критерій Стьюдента. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок у цьому дослідженні в I групі становив $27,5 \pm 1,5$ року та в II групі – $28,5 \pm 2,5$ року. Дослідження встановило, що гормональний пластир Евра є високоефективним контрацептивним препаратом, який не впливає на параметри гормонального та негормонального гомеостазу, добре переноситься жінками.

Отримані нами дані співпадають з думкою Алі Куб-

би, віце-президента Європейського товариства контрацепції та репродуктивного здоров'я і члена правління Європейського товариства гінекології, акушера-гінеколога, консультанта з питань контрацепції та репродуктивного здоров'я, почесного професора медичної школи Басри, а також засновника і співробітника факультету сексуального та репродуктивного здоров'я, який стверджує, що гормональний пластир – це хороший метод для жінок молодше 30 років, які вже мають досвід пропущених доз під час використання КОК і застосування у зв'язку з цим екстреної контрацепції, у яких немає чіткого розпорядку дня, які є забудькуватими або неуважними, хто зайнятий активним життям або має певні протипоказання для застосування таблеток (наприклад проблеми з травним трактом) [21].

Теоретичні основи концепції якості життя вивчають уже давно зарубіжні та вітчизняні науковці, але й досі немає її однозначного універсального тлумачення, яке б включало всю її багатозначність, як і немає універсальної загально визнаної методики визначення якості життя [4]. Поняття «якість життя» (Quality of Life) є міждисциплінарним, оскільки входить до категорійно-понятійного апарату різних соціальних, економічних і медичних наук [4].

Існують об'єктивний, суб'єктивний та комбінований методологічні підходи до визначення якості життя. Роль і місце показників здоров'я у дослідженнях залежить від вибору методології. Об'єктивні методи розглядають здоров'я лише як результат роботи лікувально-профілактичних закладів та як якісні характеристики самого населення [22]. У суб'єктивному підході акцентовано увагу на ментальному здоров'ї та нематеріальних чинниках, саме такий підхід був поширений серед американських дослідників якості життя наприкінці минулого століття [23].

Ми обрали найбільш відомі опитувальники та шкали, які дали змогу проаналізувати сексуальне здоров'я жінок та якість їхнього життя у цілому до початку та через 12 міс. регулярного використання гормональної контрацепції.

Під час нашого дослідження застосування трансдермальної контрацепції у жінок репродуктивного віку у 100 % випадків дозволило попередити незаплановану вагітність, що свідчить про високу ефективність цього методу. Але дані, отримані у результаті трьох досліджень, під час яких сумарно проаналізовано менструальні цикли у 21 669 жінок, демонструють, що загальний індекс Перля за використання пластиру Евра становить 0,9 %, у жінок з масою тіла менше 90 кг – 0,6 % [15]. З іншого боку, практичний індекс Перля 0,75 % за використання КОК відповідає світовим даним (0,3–8,0 %) [24].

Визначаючи зручність методу контрацепції через 12 міс. регулярного використання за п'ятибальною шкалою, 130 (97,7 %) пацієнток I групи (гормональний пластир) оцінили її у 5 балів і тільки 3 (2,3 %) жінки – у 4 бали, середня оцінка – $4,98 \pm 0,2$ бала; у жінок II групи, які використовували КОК, результат достовірно нижче: 40 (30,1 %) жінок оцінили її у 5 балів, 93 (69,9 %) – у 4 бали, середня оцінка – $4,3 \pm 0,3$ бала ($p < 0,05$).

Таблиця 1
Результати використання гормональних контрацептивів
упродовж 12 міс.

Показник	I група (основна), n=133	II група (порівняння), n=133
Середній вік пацієнток, роки	27,5±1,5	28,5±2,5
Індекс Перля практичний, %	0	0,75 (1 незапланована вагітність)
Зручність використання, відзначена самими жінками, бали (максимум 5 балів)	4,98±0,2	4,3±0,3*
Негативний вплив на травний тракт: поява нудоти, блювання, печії, діареї, n(%)	11 (8,3)	39* (29,3)
Тромботичні ускладнення, %	0,0	0,0

Примітка. * – p<0,05.

Трансдермальна форма контрацептиву дозволяє уникнути ефекту «першого проходження» через печінку, діючі речовини з пластиру потрапляють безпосередньо у кровообіг, що зумовлює безпечність методу, особливо щодо травного тракту. Проведене дослідження доводить, що лише 11 (8,3 %) зі 133 пацієнток мали скарги з боку травного тракту (нудота, блювання, печія, діарея), у той час як серед жінок, які використовували КОК, у 3,5 рази більше: 39 (29,3 %) зі 133 пацієнток мали такі скарги. Використання гормональних

контрацептивів упродовж 12 міс. не супроводжувалось розвитком тромботичних ускладнень в обох групах (табл. 1).

Оцінювання сексуального здоров'я жінок проводили за визначенням FSFI до початку та через 12 міс. регулярного використання різних методів гормональної контрацепції [17]. Б. М. Ворнік, О. В. Ромащенко та М. Й. Коган на підставі даних медичної літератури щодо роботи з цим опитувальником шляхом побудови медіани розраховали загальний бал, який дорівнює 24,7. Нижче цього значення діагностують жіночу сексуальну дисфункцію, що відповідає світовій статистиці [25]. У дослідженні 2019 р. О. С. Федорук, В. І. Зайцев, М. С. Степанченко та І. І. Люк продемонстрували середній сумарний FSFI, який дорівнював 26,37±3,16 бала, для здорових жінок групи контролю [26].

У нашому дослідженні до початку використання гормональної контрацепції значення FSFI усіх жінок (n=266) свідчили про відсутність у них жіночих сексуальних дисфункцій. У середньому вони дорівнювали 24,75±2,15 бала в I групі та 24,81±2,95 бала в II групі (p>0,05), але були менше, ніж результати у дослідженні колег з Буковинського державного медичного університету.

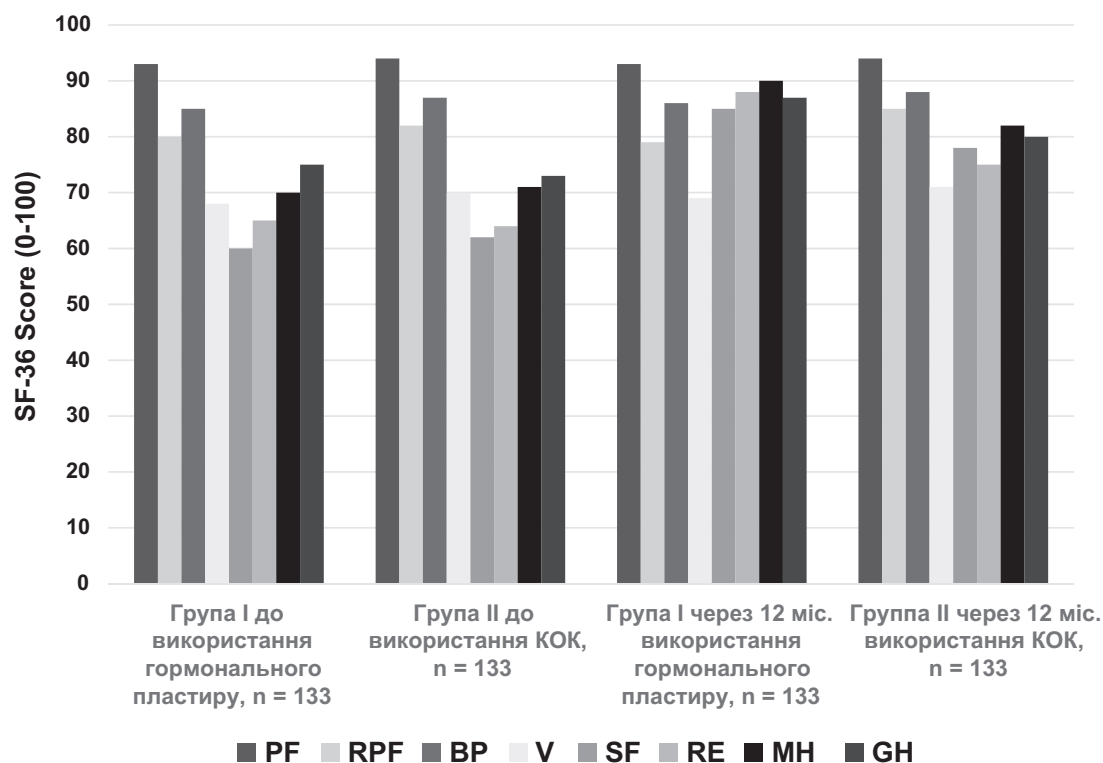
Через 12 міс. регулярного використання жінками гормональної контрацепції у них збільшився FSFI майже рівномірно за рахунок всіх шести складових, що демонструє покращення сексуального здоров'я цих жінок. Але найбільше підвищилось лібідо (сексуальне бажання) жінок в обох групах дослідження (табл. 2).

Ми порівняли відсоток збільшення сумарних FSFI з початковим рівнем в обох групах дослідження. Ви-

Таблиця 2
Показники FSFI у жінок груп дослідження до та через 12 міс. регулярного використання різних методів
гормональної контрацепції, бали

Складові жіночого індексу сексуальної функції (FSFI)	I група до використання, n=133	I група через 12 міс., n=133	Відсоток зміни показника порівняно з попереднім у I групі, %	II група до використання, n=133	II група через 12 міс., n=133	Відсоток зміни показника порівняно з попереднім у II групі, %	Референтний інтервал
1	2	3	4	5	6	7	8
Бажання	4,16 (±1,00)	5,74 (±1,20)	+37,98	4,17 (±1,25)	5,56 (±1,01)	+33,33*	1,2-6,0
Збудження	4,01 (±1,3)	5,03 (±1,28)	+25,44	4,08 (±0,98)	4,56 (±1,21)	+11,76*	0,0-6,0
Зволоження	4,13 (±1,05)	5,13 (±1,15)	+24,21	4,06 (±1,56)	4,34 (±1,63)	+6,90*	0,0-6,0
Оргазм	4,18 (±1,3)	5,69 (±1,2)	+36,12	3,85 (±1,25)	4,23 (±0,99)	+9,87*	0,0-6,0
Задоволеність	4,12 (±0,81)	5,36 (±1,14)	+30,10	4,23 (±1,11)	5,27 (±1,14)	+24,59*	0,8-6,0
Біль	4,15 (±1,18)	4,98 (±0,95)	+20,00	4,42 (±0,9)	4,56 (±1,02)	+3,17*	0,0-6,0
Середній сумарний FSFI	24,75 (±2,15)	31,93 (±1,67)	+29,01	24,81 (±2,95)	+28,52 (±1,98)	+14,95*	2,0-36,0

Примітка. * – p<0,05 (порівняння відсотків змін через 12 міс. регулярного використання різних методів гормональної контрацепції – стовпчики 4 та 7).



Група	Час досліджень	PF	RPF	BP	V	SF	RE	MH	GH
I, n=133	До початку використання	93 ± 5	80 ± 11	85 ± 9	68 ± 15	60 ± 13	65 ± 10	70 ± 16	75 ± 10
	Через 12 міс.	93±5	79±12	86±12	69±15	85±9*	88±8*	90±6*	87±12*
II, n=133	До початку використання	94±3	82±7	87±13	70±14	62±18	64±12	71±9	73±13
	Через 12 міс.	94±3	85±10	88±8	71±11	78±12 [^]	75±14 [^]	82±12 [^]	80±10 [^]

Примітки:

1. До початку використання різних методів гормональної контрацепції достовірної різниці між показниками всіх складових SF-36 у групах I та II не виявлено, $p > 0,05$;
2. * – $p < 0,05$ (порівняння показників у кожній групі до початку та через 12 міс. регулярного використання);
3. ^ – $p < 0,05$ (порівняння показників у групах I та II через 12 міс. використання різних методів гормональної контрацепції).

Рисунок 4. Показники опитувальника SF-36 до та через 12 міс. регулярного використання різних методів гормональної контрацепції, Score (0–100)

явилося, що в I групі цей відсоток був майже у 2 рази більший, ніж у II групі. Найімовірніше цей факт пов'язаний з більш зручним використанням саме гормонального пластиру на відміну від КОК, оскільки у II групі в однієї жінки настала незапланована вагітність внаслідок пропуску вживання таблеток упродовж одного тижня. Жінка пояснила це тим, що була дуже зайнята і забула про таблетки (див. табл. 1).

У цьому дослідженні також оцінювали якість життя жінок репродуктивного віку, переважно молодого репродуктивного віку, за всіма параметрами шкали SF-36 до початку та через 12 міс. регулярного використання різних методів гормональної контрацепції. Найбільш раціональними методами оцінювання якості життя на сучасному етапі є стандартизовані опитувальники, які можуть бути зіставні між собою незалежно від країни дослідження.

Найбільш поширеним загальним опитувальником щодо якості життя є SF-36, який належить до неспеци-

фічних опитувальників і дає змогу оцінити всі компоненти якості життя, у тому числі пов'язані зі здоров'ям, і не є специфічним для вікових груп.

Цей опитувальник рекомендований для використання міжнародними домовленостями та стандартами й зараз широко застосовується у США, країнах Європи і в Україні під час проведення досліджень якості життя. Він досить лаконічний, інформативний, чутливий і вважається найбільш апробованим та визнаним інструментом для оцінювання основних складових частин фізичного й психічного здоров'я.

Популярність SF-36 полягає у тому, що він дає змогу проводити дослідження в осіб від 14 років і старше, у тому числі й працездатного населення. Опитувальник придатний для самостійного заповнення, комп'ютерного опитування або по телефону [4].

На діаграмі (рис. 4) чітко видно, що через 12 міс. регулярного використання гормональної контрацепції у жінок значно покращилась саме психологічна ком-

понента здоров'я, особливо у жінок І групи (основної), коли вони використовували гормональний пластир. Жінки відзначали покращення стосунків з іншими людьми, розширення соціальних контактів, зменшення негативних емоцій та їхнього впливу на різні сфери життя, покращення психологічного здоров'я, настрою, а також загального самопочуття.

Ми вважаємо, що всі досліджені аспекти якості життя молодих жінок, які використовують різні сучасні методи контрацепції, потребують подальшого, більш детального вивчення.

ВИСНОВКИ

Гормональний пластир Евра є сучасним, зручним у використанні та надійним методом гормональної контрацепції для жінок репродуктивного віку. Він дозволяє уникнути ефекту «першого проходження» через печінку, ускладнень з боку травного тракту упродовж 12 міс. регулярного використання.

Постійний рівень етинілестрадіолу та норелгестроміну в крові жінки, який забезпечує цей пластир, покращує психоемоційний стан жінок, підвищує лібідо та позитивно впливає на якість життя жінок репродуктивного віку.

Відомості про автора

Горбунова Ольга Володимирівна – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ; тел.: (050) 352-93-98. E-mail: olga2202@ukr.net
ORCID: 0000-0001-7323-5546

Information about the author

Gorbunova Olga V. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 352-93-98. E-mail: olga2202@ukr.net
ORCID: 0000-0001-7323-5546

ПОСИЛАННЯ

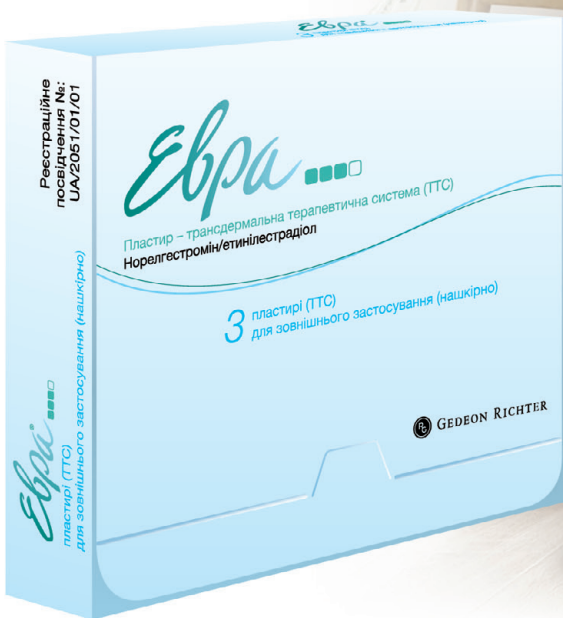
- World Health Organization. Sexual and reproductive health: fact sheet on Sustainable Development Goals (SDGs): health targets [Internet]. Geneva: WHO; 2017. 8 p. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/item/WHO-EURO-2017-2386-42141-58055>.
- Zhilka N, Shcherbinska O, Goyda N, Golubchikov M. The impact of national strategies for preserving reproductive health on improving the demographic situation in Ukraine. *Women Reprod Health.* 2024;(4):8-15. doi: 10.30841/2708-8731.4.2024.308990.
- Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. World Contraception Day: we tell you how to protect yourself from unwanted pregnancy [Internet]. Kyiv; 2023. Available from: <https://phc.org.ua/news/vsesvitniy-den-kontracepcii-rozpovidaemo-yak-zakhistitis-vid-nebazhanoi-vagitnosti>.
- Indyka S, Bielikova N. Health-Related Quality of Life and Conceptual Approaches to its Assessment. *Physical Ed Sport Health Culture Mod Soc.* 2022;60(4):11-22. doi: 10.29038/2220-7481-2022-04-11-22.
- Opendatabot of the Ministry of Justice of Ukraine. Birth rate in Ukraine [Internet]. 2023. Available from: <https://opendatabot.ua/analytics/newborn-2023>.
- Countrymeters. Population of Ukraine [Internet]. Kyiv; 2023. Available from: <https://countrymeters.info/ua/Ukraine>.
- Stavitskiy A. Quality of life simulation of the population in Ukraine and European countries. *Bull Taras Shevchenko Kyiv National University.* 2020;213(6):20-31. doi: 10.17721/1728-2667.2020/213-6/3.
- Myronyuk I, Slabkiy G, Shcherbinska O, Bilak-Lukianchuk V. Consequences of the war with the Russian Federation for the public health of Ukraine. *Women Reprod Health.* 2022;(8):26-31. doi: 10.30841/2708-8731.8.2022.273291.
- Ministry of Health of Ukraine. State of health of the female population in Ukraine for 2014-2018 (by territories controlled by Ukraine) [Internet]. Kyiv: Center for Public Health of Ukraine; 2019. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXVIII.html>.
- Smallwood GH, Meador ML, Lenihan JP, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW, et al. Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. *Obstet Gynecol.* 2001;98(5):799-805. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01534-4.
- Compendium. Evra instructions for use [Internet]. 2020. Available from: <https://compendium.com.ua/info/168863>.
- Gorbunova O, Novosad A. Descriptive characteristics of effect of various contraception methods on women's life quality. *Clin Endocrinol Endocrine Surg.* 2010;(1):64-7.
- European Medicines Agency. Science Medicines Health. Evra: EPAR – Product Information [Internet]. European Commission decision; 2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evra>.
- Audet MC, Moreau M, Koltun WD, Waldbaum AS, Shangold G, Fisher AC, et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive. *JAMA.* 2001;285(18):2347-54. doi: 10.1001/jama.285.18.2347.
- Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, Wong FA, Lasseter KC. Multiple-dose pharmacokinetics of a contraceptive patch in healthy women participants. *Contraception.* 2001;64(5):287-94. doi: 10.1016/s0010-7824(01)00273-6.
- Gemzell-Danielsson K, Farris M, Kopp-Kallner H, Lira J, Obiol M, Petta C. Statement on transdermal contraception as an underused option for unmet needs in contraception: the importance of structured counselling. *Gynecol Reprod Endocrinol Metabol.* 2024;02-03:48-54. doi: 10.53260/grem.23402.
- Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2000;26(2):191-208. doi: 10.1080/009262300278597.
- Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-83.
- Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med.* 2016;(4):2050312116671725. doi: 10.1177/2050312116671725.
- Compendium. Yaz instructions for use [Internet]. 2016. Available from: <https://compendium.com.ua/dec/270393>.
- Kubba A, Rojido C. Evra (Norelgestromin and Ethinyl Oestradiol) and Contraceptive Options Available to Females Today (Interviewee: Ali Kubba). *Eur Med J.* 2021;6(4):21-4.
- Gerasymchuk PO, Fira DB, Pavlyshyn AV. Assessment of quality of life related with health in the medicine. *Bull Med Biol Res.* 2021;3(1):112-22. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.1.11882.
- Wasserman IM, Chua LA. Objective and subjective social indicators of the quality of life in American SMSA'S: A re-analysis. *Soc Indic Res.* 1980;8:365-81. doi: 10.1007/BF00292646.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013: adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use. 2nd edition. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports. CDC; 2013. 64 p.
- Vornik BM, Romashchenko OV, Kogan MI. Female sexology and sexopathology. Manual for doctors. Kyiv; 2016. 366 p.
- Fedoruk OS, Zaitsev VI, Stepanchenko MS, Ilyuk II. Changes in sexual function in women with interstitial cystitis/chronic pelvic pain. *Urol.* 2019;23(88):23-8. doi: 10.26641/2307-5279.23.1.2019.161660.

Стаття надійшла до редакції 09.09.2024. – Дата першого рішення 16.09.2024. – Стаття подана до друку 23.10.2024

Евра

Що б вона не робила...

**ЕФЕКТИВНІСТЬ
І КОМФОРТ
МАЮТЬ ЗНАЧЕННЯ**



Трансдермальний контрацептив, що потребує заміни лише 1 раз на тиждень від Гедеон Ріхтер.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ЕВРА® (EVRA®)

Склад: діючі речовини: 1 пластир площею 20 см² містить норелгестроміну 6,0 мг, етинілестрадіолу 0,60 мг. **Показання.** Контрацепція у жінок.

Евра® показаний до застосування жінкам репродуктивного віку. Безпека та ефективність пластиру ТТС Евра® встановлені лише для жінок віком від 18 до 45 років. **Протипоказання.** Венозна тромбоемболія (ВТЕ) або ризик її розвитку: венозна тромбоемболія (з лікуванням антикоагулянтами) або ВТЕ в анамнезі (тромбоз глибоких вен (ТГВ) або емболія легень (ЕЛ)); спадкова або набута схильність до венозної тромбоемболії, наприклад резистентність до активованого протеїну С (включаючи фактор V Ляйдена), недостатність антитромбіну III, протеїну С, протеїну S; обширне оперативне втручання з тривалою іммобілізацією; підвищений ризик венозної тромбоемболії внаслідок наявності множинних факторів ризику. Артеріальна тромбоемболія (АТЕ) або ризик її розвитку: артеріальна тромбоемболія, у тому числі в анамнезі, або подромальна стадія тромбозу; цереброваскулярні захворювання; гострі порушення мозкового кровообігу, інсульт в анамнезі або подромальна стадія тромбозу; спадкова або набута схильність до артеріального тромбозу, наприклад гіпергомостеїнемія та антифосфоліпідні антитіла (антикардіоліпін-антитіла, вовчаковий антикоагулянт); мігрень з фокальними неврологічними симптомами в анамнезі; підвищений ризик артеріальної тромбоемболії внаслідок наявності множинних факторів ризику або одного з перелічених нижче серйозних факторів ризику: цукровий діабет із судинними симптомами; тяжка артеріальна гіпертензія; тяжка дисліпопроїємія. Підвищена чутливість до діючих речовин препарату або до будь-якої з допоміжних речовин. Підтверджена або підозрювана карцинома молочних залоз. Рак ендометрія або інші підтвержені або підозрювані естрогензалежні новоутворення. Порушення функції печінки внаслідок гострої або хронічної гепатоцелюлярної хвороби. Аденома або карцинома печінки. Недіагностована генітальна кровотеча. Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритатпревір/ритонавір та дасабувір, лікарськими засобами, що містять глекапревір/пібрентасвір або софосбувір/велпатасвір/вокслапревір. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями, що спостерігалися під час клінічних досліджень, були головний біль, нудота та чутливість молочних залоз, які розвивалися приблизно у 21%, 16,6% та 15,9% випадків відповідно. Побічні реакції, що можуть з'являтися на початку лікування, але зазвичай зникають після перших трьох циклів, включають мазучі виділення, набуряння молочних залоз та нудоту (див. повну інструкцію). **Спосіб застосування та дози.** Для досягнення максимального контрацептивного ефекту жінка повинна застосовувати пластир (ТТС) Евра®, суворо дотримуючись інструкцій, що наведені нижче у розділі «Як розпочати застосування пластиру (ТТС) Евра®». Одночасно можна використовувати лише 1 пластир (трансдермальну терапевтичну систему (ТТС)) Евра®. Кожен використаний пластир (ТТС) Евра® знімати та одразу замінювати новим в один і той же день тижня – «день заміни» – на 8-й і 15-й дні менструального циклу. Заміну використаного пластиру можна проводити у будь-який час «дня заміни». Протягом 4-го тижня, з 22-го дня циклу, пластир (ТТС) Евра® не застосовувати. Новий контрацептивний цикл розпочинається з наступного дня після закінчення 4-го тижня; наступний пластир (ТТС) Евра® слід наклеювати, навіть якщо кровотечі відмінені не було або вона не закінчилася. Ні за яких обставин перерва у використанні пластиру (ТТС) Евра® не повинна перевищувати 7 днів. **Упаковка.** По 1 пластиру в пакеті із ламінованого паперу і алюмінієвої фольги; по 3 пакети в прозорому пакету з полімерної плівки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Виробництво нерозфасованого продукту та первинна упаковка: ЛТС Ломанн Терапевтичні Системи АГ / LTS Lohmann Therapie – Systeme AG. Вторинна упаковка та випуск серії: БАТ «Гедеон Ріхтер» / Gedeon Richter Plc. РП № UA/2051/01/01. Наказ МОЗ України № 91 від 17.01.2020. Зміни внесено: Наказ МОЗ України № 1979 від 17.11.2023.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

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

 **GEDEON RICHTER**

Клініко-анамнестичні характеристики пацієнток з функціональними кістами яєчника (Ретроспективне дослідження)

В. І. Пирогова, М. Ференц

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кісти яєчників часто діагностують у молодих жінок репродуктивного віку. Вважається, що майже у 7% жінок у всьому світі виявляють симптомну кісту протягом життя. Функціональні кісти яєчників (ФКЯ) посідають одне з провідних місць у структурі гінекологічних захворювань (45–55%) у жінок репродуктивного віку. Функціональні кісти не є справжніми новоутвореннями і розглядаються як варіант нормального фізіологічного процесу. Ретенційні утворення яєчників виявляють у 7,8% клінічно здорових жінок та у кожній другій (52,3%) пацієнтки з боєм унизу живота або з порушеннями менструального циклу. Дослідження ФКЯ стосувались переважно кіст, що виникли після індукції овуляції; дослідження спонтанних фолікулярних кіст є обмеженими, також дискутується питання щодо впливу ФКЯ на фертильність та оваріальний резерв.

Мета дослідження: аналіз менеджменту пацієнток з ФКЯ у реальній клінічній практиці.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне когортне дослідження «випадок–контроль» за участю 350 жінок віком від 19 до 39 років, у яких у період з 2020 р. по 2022 р. були виявлені новоутворення яєчників. Аналізували скарги, дані анамнезу, застосовували методи діагностики та лікування новоутворень.

Результати. За клінічними даними пацієнтки були розподілені на три групи. До I групи увійшли 122 (34,9%) жінки, у яких вперше за відсутності симптомів і скарг новоутворення яєчника були виявлені під час проведення УЗД органів малого таза. До II групи включено 116 (33,1%) пацієнток, які вперше звернулись по медичну допомогу зі скаргами на періодичний односторонній біль різного характеру, відчуття дискомфорту у нижній частині живота.

До третьої групи увійшли 112 (32,0%) жінок, які були госпіталізовані ургентно зі скаргами на гострий біль і відчуття тиску у нижніх відділах живота, здуття, слабкість, запаморочення. Серед пацієнток цієї групи у 53 (47,3%) жінок наявність новоутворень в яєчниках було діагностовано раніше (в межах $2,6 \pm 0,7$ року).

У досліджуваній когорті серед виявлених новоутворень у 253 (72,3%) жінок за даними УЗД були верифіковані функціональні (фолікулярна кіста і кіста жовтого тіла) кісти яєчника.

Висновки. Поширеність функціональних кіст яєчників у жінок, що не мають клінічних проявів, як ультразвукових знахідок становить 78,7%, серед них переважають фолікулярні кісти (66,4%). У 23,8% безсимптомних жінок з функціональними кістами яєчника діагностували безплідність. У 34,5% жінок з функціональними кістами яєчника, які мають клінічну симптоматику, переважають порушення менструального циклу.

Ключові слова: функціональні кісти яєчника, фолікулярна кіста яєчника, оваріальний резерв, клініка, діагностика, ультразвукове дослідження, лікування.

Clinical and anamnestic characteristics of patients with functional ovarian cysts (Retrospective study)

V. I. Pyrohova, M. Ferents

Ovarian cysts are common in young women of reproductive age. It is estimated that around 7% of women worldwide experience a symptomatic cyst during their lifetime. Functional ovarian cysts (FOCs) occupy one of the leading places in the structure of gynecological diseases (45–55%) in women of reproductive age. Functional cysts are not true neoplasms and are considered as a variant of a normal physiological process.

Ovarian retention formations are found in 7.8% of clinically healthy women and in every second (52.3%) patient with lower abdominal pain or menstrual cycle disorders. Studies of FOCs have mainly concerned cysts that arose after ovulation induction, studies of spontaneous follicular cysts are limited, the question of the effect of FOCs on fertility and ovarian reserve is debated.

The objective: to analyze the management of patients with FOCs in real clinical practice.

Materials and methods. A retrospective case-control cohort study was conducted with the participation of 350 women aged 19 to 39 years who were diagnosed with ovarian neoplasms between 2020 and 2022. Complaints, anamnesis data, applied methods of diagnosis and treatment of neoplasms were analyzed.

Results. According to clinical data, the cases were divided into 3 groups. The I group included 122 (34.9%) women in whom, in the absence of symptoms and complaints, ovarian neoplasms were detected for the first time during pelvic ultrasound.

The II group consisted of 116 (33.1%) female patients, who for the first time applied for an examination due to complaints of periodic unilateral pain of various nature, a feeling of discomfort in the lower abdomen.

The III group included 112 (32.0%) women who were urgently hospitalized with complaints of acute pain and pressure in the lower abdomen, bloating, weakness, dizziness. Among the patients of this group, 53 (47.3%) women had ovarian neoplasms diagnosed earlier (within 2.6 ± 0.7 years).

Among the studied cohort, according to ultrasound data, functional (follicular cysts and corpus luteum cysts) ovarian cysts were verified among the detected neoplasms in 253 (72.3%) women.

Conclusions. The prevalence of functional ovarian cysts in women that do not have clinical manifestations as ultrasound findings is 78.7%, among them follicular cysts predominate (66.4%). Infertility occurs in 23.8% of asymptomatic women with functional ovarian cysts. In 34.5% of women with functional ovarian cysts who have clinical symptoms, menstrual cycle disorders prevail.

Keywords: functional ovarian cysts, ovarian follicular cyst, ovarian reserve, clinic, diagnosis, ultrasound examination, treatment.

Доброякісні новоутворення яєчників, частота яких становить до 14% пухлин жіночих статевих органів, є однією з найбільш актуальних проблем сучасної гінекології [1]. До 80% доброякісних новоутворень яєчників представлені кістозними новоутвореннями доброякісного характеру. Статистичні дані свідчать, що у 20% жінок протягом життя хоча би один раз виявляють кісту яєчника (КЯ) [2].

Функціональні кісти яєчника (ФКЯ) – найбільш поширений тип КЯ, це доброякісне новоутворення, поява якого пов'язана з циклічним функціонуванням жіночого організму. Фолікулярні кісти можуть виникати у жінок різного віку, особливо у жінок з менструальними порушеннями після менархе або в період перименопаузи, хоча на сьогодні не досягнуто єдиної думки щодо доведеного механізму їхнього утворення. Вважається, що функціональні кісти яєчника є варіаціями овуляторного процесу [29].

Важлива роль відводиться фізіологічним особливостям функції репродуктивної системи у різні періоди життя жінки, коли формування функціональних кіст розглядається як варіант фізіологічного процесу. Тому під час менеджменту пацієнток цієї групи важливо диференціювати функціональні КЯ від тих, які потребують оперативного видалення [27].

Кісти яєчників часто діагностують у молодих жінок репродуктивного віку. Вважається, що майже у 7% жінок у всьому світі виявляють симптомну кісту протягом життя. ФКЯ посідають одне з провідних місць у структурі гінекологічних захворювань (45–55%) у жінок репродуктивного віку [1]. Формування кіст зумовлено циклічними змінами в яєчниках, що пояснює транзиторний характер їхнього існування [2].

ФКЯ – доброякісні кістозні утворення двох типів (фолікулярні кісти, кісти жовтого тіла) та є частою гінекологічною проблемою серед жінок різного віку у всьому світі [10]. Функціональні кісти не справжні новоутворення і розглядаються як варіант нормального фізіологічного процесу [5].

Ретенційні утворення яєчників виявляють у 7,8% клінічно здорових жінок та у кожної другої (52,3%) пацієнтки з боєм унизу живота або з порушеннями циклу [13].

За даними різних авторів, останніми роками частота пухлин яєчників зросла з 6–11% до 19–25%. Так, у підлітків їх виявляють у 5–10% випадків серед усіх гінекологічних захворювань дитячого віку [5]. У репродуктивному віці до 80% жінок мали кісту яєчника хоча б раз у житті, при цьому тільки в 1/4 з них спостерігались клінічні прояви, а у перименопаузальному віці поширеність цієї патології становила від 3 до 18% [6].

Гінекологічні захворювання призводять до зміни не тільки фізичного, а й психологічного, соціального функціонування жінки, є причиною обмеження кола контактів, змінюють соціальну роль жінки, зумовлюють виникнення депресії, тривожності, сексуальних розладів, знижують професійну та психосоціальну адаптацію загалом. В останні роки відзначається підвищення частоти ФКЯ, що пояснюють як впливом зовнішніх факторів (шкідливі звички, екологія, психічні, фізичні стреси), так і загальним зростанням

гінекологічної захворюваності (запальні захворювання органів малого таза, спайковий процес, ендометріоз) [19, 28].

Фолікулярні кісти є найбільш поширеними ФКЯ з гладенькими тонкими стінками та переважно однокамерні. Фолікулярні кісти – прості однокамерні або мінімально складні кісти з тонкими стінками, чітко окресленими межами, рідким вмістом [24]. Функціональні кісти, як правило, безсимптомні, і зазвичай редукуються упродовж 8–12 тиж. [16].

Однак занепокоєння викликає не тільки підвищення частоти пухлиноподібних утворень яєчників у структурі гінекологічної патології, але й необґрунтована хірургічна активність, що може зумовлювати в подальшому зниження фертильності. Це визначає актуальність питання диференціальної діагностики кіст і пухлин яєчників, оскільки лікувальний підхід принципово відрізняється. За даними світової статистики, 10–15% жінок репродуктивного віку переносять оперативні втручання на органах малого таза, серед яких операції з приводу пухлин та пухлиноподібних утворень яєчників посідають друге місце [1, 13, 16].

Так, за даними низки авторів, ретроспективний аналіз видалених пухлин яєчників засвідчив, що в 11,8% випадків утворення яєчників виявилися функціональними кістами, отже, показань до їхнього оперативного видалення не було [10, 27]. За іншими даними ретроспективного аналізу операцій, частота функціональних кіст становить до 30% [13].

Більшість кіст, випадково виявлених під час проведення ультразвукового дослідження (УЗД), не потребують лікування [16]. За деякими даними, жінка з кістою діаметром навіть до 10 см може безпечно залишатися під наглядом впродовж декількох менструальних циклів [21]. Якщо за цей період часу кіста не зникає, ймовірно, що це не функціональна кіста, і слід переходити до більш активного менеджменту [24].

Як правило, функціональні кісти яєчників виявляють випадково. У клінічній практиці у деяких пацієнток спостерігаються менструальні розлади, однак у більшості випадків ФКЯ є випадковою знахідкою під час УЗД органів малого таза. Реальна поширеність функціональних кіст яєчників невідома, оскільки вважається, що у багатьох пацієнток вони перебігають безсимптомно і їх не діагностують, а поширеність залежить від досліджуваної популяції [28].

Установлення діагнозу функціональної кісти за даними УЗД можливе у 97,8% до оперативного втручання. У 2019 р. опубліковано результати великого багаточленного дослідження, виконаного у 14 країнах з включенням 8519 жінок, яке засвідчило, що можливе динамічне спостереження пацієнток з ФКЯ за даними УЗД, оскільки ризик малігнізації та гострих ускладнень низький [8, 16]. Тестування СА125 як єдиного фактора для диференціації між доброякісними та злоякісними новоутвореннями яєчників не рекомендується [23].

Згідно з консенсусними заявами радіологів щодо спостереження за простими кістами яєчників з використанням УЗД, у жінок у перименопаузі не рекомендується проводити подальше спостереження за кістами менше 5 см, показа-

но динамічне спостереження за кістами розміром більше 5–7 см, а також магнітно-резонансна томографія (МРТ) та хірургічне лікування кіст розміром більше 7 см [4, 26].

Сьогодні призначення будь-якої терапії за наявності функціональних кіст не показано, оскільки є дані, що вичікувальна тактика має показник успіху, аналогічний гормональній терапії [3]. Згідно з Кокранівським оглядом 2011 р., комбіновані оральні контрацептиви не прискорюють розршення кіст яєчників [17]. Водночас кістозні утворення, які не розсмоктуються протягом кількох місяців, навряд чи можна розглядати як функціональні кісти [14, 23]. Призначення оральних контрацептивів можливе з метою запобігання утворенню нових кіст, тобто оральні контрацептиви можуть перешкоджати формуванню функціональних кіст, але вони не впливають на вже наявні кісти [31].

Дослідження ФКЯ стосувались переважно кіст, що виникли після індукції овуляції, дослідження спонтанних фолікулярних кіст обмежені [21, 22]. Серед клінічних проявів фолікулярних кіст повідомляється про порушення менструального циклу (аномальні маткові кровотечі за класифікацією FIGO, 2018), біль унизу живота; у разі збільшення розмірів утворень – посилення болю та розвиток ускладнень (перекрути кісти або апоплексія) [35].

Кісти жовтого тіла спостерігаються при двофазному менструальному циклі у жінок віком від 16 до 40 років. Клінічними проявами кісти жовтого тіла можуть бути аномальні маткові кровотечі внаслідок нерівномірного відторгнення ендометрія. У дітородному віці репродуктивна система повністю сформована та функціонує стабільно. Причинами формування функціональних кіст у цей період є:

- психічні, фізичні стреси;
- спайковий процес як наслідок перенесених запальних захворювань органів малого таза, хірургічних втручань на органах малого таза, зокрема резекції яєчників, односторонньої овариоектомії тощо;
- зовнішній генітальний ендометріоз – внаслідок функціонування гетеротопічного ендометрія змінюється склад перитонеальної рідини та активуються прозапальні цитокіни, що порушують процеси фолікулогенезу;
- інші чинники [19, 28].

ФКЯ визначається як кіста яєчника з анехогенним малюнком, середнім діаметром більше 15 мм, візуалізована в ранній фолікулярній фазі та відсутня під час ультразвукового сканування, виконаного в попередньому природному циклі. Під час УЗД ФКЯ представлена у формі простих одноколірних анехогенних кіст з тонкою гладенькою стінкою, без наявності посилюючих вузликів або інших твердих компонентів та септації.

У свою чергу, кіста жовтого тіла утворюється внаслідок ущільнення жовтого тіла та його наповнення рідиною або кров'ю. На трансвагінальних УЗД-знімках виявляють невелику складну кісту яєчника з судинною стінкою під час енергетичного доплерівського аналізу. Характерним для неї є круговий доплерівський вигляд – «вогняне кільце» [24].

Часто у процесі розршення ФКЯ утворюється геморагічна кіста яєчника, яка при УЗД представлена у формі одномолекулярної тонкостінної кісти з нитками фібрину [24].

Згідно з рекомендаціями SRU, кісту можна трактувати як просту лише в тому випадку, якщо вона була повністю оцінена і чітко відповідає критеріям зображення

простої кісти: анехогенна одноколірна тонка гладенька стінка, відсутній внутрішній потік. У випадку наявності будь-якої невизначеності щодо того, чи є ця кіста простою, рекомендовано спостереження через 2–6 міс; у випадку, якщо проста кіста перевищує критерії розміру, рекомендовано проведення подальшої візуалізації з метою оцінювання росту (6–12 міс.); якщо проста кіста є меншою (і все ще простою) за будь-якого контрольного УЗД, то подальше спостереження не рекомендовано [26].

Дискутується питання щодо впливу ФКЯ на фертильність та оваріальний резерв [18, 22, 33], однак багато дослідників схиляються до думки, що жінкам з рецидивними кістами яєчника, які не реалізували репродуктивні плани, бажано визначити стан оваріального резерву [25, 34].

Так, дослідження, проведене серед китайських жінок, встановило значну поширеність фолікулярних кіст у жінок з менструальними порушеннями, що характеризувалося низьким рівнем антимюллерового гормону (АМГ) навіть у молодих жінок (<40 років). Дослідники зазначили, що жінки з фолікулярними кістами та менструальними порушеннями повинні отримувати особливу медичну увагу та оцінювання медичного працівника, який має рекомендувати визначення рівня АМГ [22].

Переваги використання показника АМГ у тому, що його аналіз може бути виконаний у будь-який час менструального циклу і не залежить від застосування гормональних препаратів [12, 30]. АМГ чутливий до пулу первинних фолікулів яєчника і стабільний протягом менструального циклу [32].

У плода яєчники починають виробляти АМГ із 36-го тижня внутрішньоутробного розвитку [36]. Починаючи з підліткового віку і до 25 років його рівень підвищується й досягає свого піку, після чого поступово знижується і доходить до невизначених рівнів у період пременопаузи [7]. Експресія АМГ ініціюється набором первинних фолікулів, і її пік відбувається у преантральних і малих антральних фолікулах.

АМГ є провідним регулятором раннього фолікулогенезу, оскільки він пригнічує витрачання первинних фолікулів із первинного пулу, тим самим запобігаючи швидкому виснаженню і переходу одночасно усіх ранніх фолікулів у фазу росту під дією фолікулоstimулювального гормону (ФСГ), а також пригнічує ароматазу [11, 15]. У ФСГ-залежних стадіях росту фолікулів і в атретичних фолікулах АМГ вже не декретується [20, 25]. Оскільки пул малих антральних фолікулів, підрахованих під час УЗД, є тим самим, що секретує АМГ, то він пропорційний загальній кількості первинних фолікулів у яєчниках [9, 33].

Отже, під час вибору лікувальної тактики у жінок з ФКЯ, а особливо у разі схильності до їхнього рецидивування, необхідно враховувати вік пацієнтки, її загальний гінекологічний анамнез, репродуктивні плани тощо [22].

Мета дослідження: аналіз менеджменту пацієнток з ФКЯ у реальній клінічній практиці.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективне когортне дослідження «випадок–контроль» з участю 350 жінок, у яких у період з 2020 р. до 2022 р. були виявлені новоутворення яєчників. Аналізували скарги, дані анамнезу, застосовані методи діагностики та лікування новоутворень.

Таблиця 1

Характеристика новоутворень яєчника за даними УЗД у жінок досліджуваної когорти, n (%)

Характер новоутворень яєчника	Досліджувана когорта, n=350		
	I група, n=122	II група, n=116	III група, n=112
Функціональна фолікулярна кіста	81 (66,4)* **	40 (34,5)	35 (31,3)
Кіста жовтого тіла	15 (12,3)* **	37 (31,9)	45 (40,2)
Ендометріома яєчника	12 (9,8)*	28 (24,1)***	7 (6,3)
Пухлинне новоутворення	14 (11,5)**	11 (9,4)***	25 (22,3)

Примітки: * – p<0,05 між показниками I і II груп;

** – p<0,05 між показниками I і III груп;

*** – p<0,05 між показниками II і III груп.

Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнток, з отриманням інформованої згоди та дотриманням конфіденційності особистих і медичних даних на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького в рамках науково-дослідної роботи (№ держреєстрації 0120U002140).

Статистичний аналіз фактичного матеріалу проведений із застосуванням статистичних програм Microsoft Excel 10.0 і Statistica 10.0. Критичний рівень значущості (p) при перевірці гіпотез дорівнював 0,05 з урахуванням множинних порівнянь.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено аналіз клінічних історій 350 жінок віком від 19 до 39 років з новоутвореннями яєчників.

За клінічними даними пацієнтки були розподілені на три групи.

До I групи увійшли 122 (34,9%) жінки, у яких вперше за відсутності симптомів і скарг новоутворення яєчника були виявлені під час проведення УЗД органів малого таза.

До II групи включено 116 (33,1%) пацієнток, які вперше звернулись по медичну допомогу зі скаргами на періодичний односторонній біль різного характеру, відчуття дискомфорту у нижній частині живота.

До III групи увійшли 112 (32,0%) жінок, які були госпіталізовані ургентно зі скаргами на гострий біль і відчуття тиску у нижніх відділах живота, здуття живота, слабкість, запаморочення. Серед пацієнток цієї групи у 53 (47,3%) жінок наявність новоутворень у яєчниках було діагностовано раніше (в межах 2,6±0,7 року).

Серед досліджуваної когорти серед виявлених новоутворень у 253 (72,3%) жінок за даними УЗД були верифіковані функціональні (фолікулярна кіста і кіста жовтого тіла) кісти яєчника (табл. 1).

У жінок, які не висловлювали жодних скарг і не мали клінічної симптоматики, превалювали функціональні фолікулярні кісти яєчників (66,4%), тоді як у пацієнток II і III груп функціональні фолікулярні кісти яєчників виявляли вдвічі рідше, але з подібною часто-

Таблиця 2

Аналіз скарг і клінічного перебігу новоутворень яєчників у жінок досліджуваної когорти, n (%)

Характер новоутворень яєчника	Досліджувана когорта, n=350		
	I група, n=122	II група, n=116	III група, n=112
Порушення МЦ	—	40 (34,5)	39 (34,8)
Біль унизу живота (періодичний)	—	21 (18,1)	25 (22,3)
Дискомфорт (періодичний) унизу живота	—	25 (21,6)	23 (20,5)
Здуття живота	—	30 (25,9)	25 (22,3)
Безплідність	29 (23,8)*	23 (19,8)*	8 (7,1)

Примітки: * – p<0,05 між показниками I, II груп і III групи;

МЦ – менструальний цикл.

тою – від 34,5% до 31,3% відповідно (див. табл. 1). Вірогідно частіше висловлювали скарги на періодичний односторонній біль різного характеру, відчуття дискомфорту у нижній частині живота пацієнтки II і III груп.

Аналіз скарг і клінічного перебігу новоутворень яєчників у жінок досліджуваної когорти продемонстрував, що у 23,8% пацієнток I групи діагностовано безплідність у шлюбі (табл. 2). Водночас у пацієнток з ФКЯ порушення менструального циклу спостерігались у 34,5% випадків, а різноманітні прояви більового синдрому – у 39,7% (див. табл. 2).

Отримані дані узгоджуються з результатами низки досліджень, що були проведені у різний час (J.T. Christensen et al., 2002; S.A. Farghaly, 2014; M. Terzic et al., 2021). Автори багатьох досліджень серед клінічних проявів ФКЯ також зазначали порушення менструального циклу, біль унизу живота, а також ризик розвитку ускладнень – посилення більового синдрому, розвиток ускладнень (перекрути кісти або апоплексія).

Усі пацієнтки III клінічної групи були госпіталізовані з клінікою «гострого живота», операційне втручання було проведено у 45 (40,2%) жінок. З приводу перекруту новоутворення яєчника виконано 17 (37,8%) операцій, з приводу геморагічно-більової форми апоплексії яєчника – 20 (44,4%), з приводу розриву кісти яєчника – 8 (17,8%) втручань. За гістологічною верифікацією серозну цистаденому діагностували у 12 (26,7%) жінок, ендометріому яєчника – у 5 (11,1%), ФКЯ – у 28 (62,2%) пацієнток: геморагічну кісту жовтого тіла – у 15 (33,3%), у 13 (28,9%) – фолікулярну кісту яєчника.

Резюмуючи отримані дані, слід зазначити неоднорідність когорти жінок, у яких виявляють новоутворення яєчників, а під час вибору лікувальної тактики у жінок з ФКЯ, а особливо – у разі схильності до їхнього рецидивування, необхідно враховувати вік пацієнтки, її загальну гінекологічну історію, репродуктивні плани тощо.

ВИСНОВКИ

Поширеність функціональних кіст яєчників (ФКЯ) у жінок, що не мають клінічних проявів, як ультразвукових знахідок становить 78,7%, серед них переважають фолікулярні кісти (66,4%). У 23,8% безсимптомних жінок з ФКЯ діагностували безплідність. У 34,5% жінок з функціональними кістами яєчника, які мають клінічну симптоматику, переважають порушення менструального циклу.

Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Ференц Марта – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (097) 258-73-51. *E-mail: martaferenc@ukr.net*

ORCID: 0009-0007-9003-486X

Information about the authors

Pyrohova Vira I. – MD, PhD, DSc, Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (050) 581-94-48. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Ferents Marta – Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (097) 258-73-51. *E-mail: martaferenc@ukr.net*

ORCID: 0009-0007-9003-486X

ПОСИЛАННЯ

- Ackerman S, Irshad A, Lewis M, Anis M. Ovarian cystic lesions a current approach to diagnosis and management. *Radiol. Clin. North. Am.* 2013;51(6):1067-85. doi: 10.1016/j.rcl.2013.07.010.
- Al Zahidy ZA. Causes and management of ovarian cysts. *Egyptian J Hospital Med.* 2018;70 (10):1818-22.
- ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):206-18. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181cb50b5.
- Atri M, Alabousi A, Reinhold C, Akin EA, Benson CB, Bhosale PR, et al. ACR Appropriateness Criteria® Clinically Suspected Adnexal Mass, No Acute Symptoms. *J Am Coll Radiol.* 2019;16(5):77-93. doi: 10.1016/j.jacr.2019.02.011.
- Baseviciene I, Martinkiene I, Basevicius A, Labanauskas L. Functional ovarian cysts in girls. *Medicina (Kaunas).* 2003;39(9):902-9.
- Christensen JT, Boldsen JL, Westergaard JG. Functional ovarian cysts in premenopausal and gynecologically healthy women. *Contraception.* 2002;66(3):153-7. doi: 10.1016/s0010-7824(02)00353-0.
- Cui L, Qin Y, Gao X, Lu J, Geng L, Ding L, et al. Antimüllerian hormone: correlation with age and androgenic and metabolic factors in women from birth to postmenopause. *Fertil Steril.* 2016;105(2):481-5.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.017.
- De Haan J, Verheecke M, Amant F. Management of ovarian cysts and cancer in pregnancy. *Facts Views Vis Obgyn.* 2015;7(1):25-31.
- Depmann M, van Disseldorp J, Broer SL, Eijkemans MJ, Laven JS, Visser JA, et al. Fluctuations in anti-Müllerian hormone levels throughout the menstrual cycle parallel fluctuations in the antral follicle count: a cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(7):820-8. doi: 10.1111/ao.g.12886.
- Doret M, Raudrant D. Functional ovarian cysts and the need to remove them. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;100(1):1-4. doi: 10.1016/s0301-2115(01)00443-2.
- Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, et al. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinol.* 2001;142(11):4891-9. doi: 10.1210/endo.142.11.8486.
- Iliodromiti S, Anderson RA, Nelson SM. Technical and performance characteristics of anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Hum Reprod Update.* 2015;21(6):698-710. doi: 10.1093/humupd/dmu062.
- Farghaly SA. Current diagnosis and management of ovarian cysts. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(6):609-12.
- Firozabadi RD, Sekhavat L, Javedani M. The effect of ovarian cyst aspiration on IVF treatment with GnRH. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(3):545-9. doi: 10.1007/s00404-009-1195-9.
- Fleming R, Seifer DB, Frattarelli JL, Ruman J. Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone. *Reprod Biomed Online.* 2015;31(4):486-96. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.06.015.
- Froyman W, Landolfo C, De Cock B, Wynants L, Sladkevicius P, Testa AC, et al. Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumours (IOTA5): a 2-year interim analysis of a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):448-58. doi: 10.1016/S1470-2045 (18)30837-4.
- Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4):CD006134. doi: 10.1002/14651858.CD006134.pub5.
- Henes M, Engler T, Taran FA, Brucker S, Rall K, Janz B, et al. Ovarian cyst removal influences ovarian reserve dependent on histology, size and type of operation. *Womens Health (Lond).* 2018;14:1745506518778992. doi: 10.1177/1745506518778992.
- Holt VL, Cushing-Haugen KL, Dalving JR. Risk of functional ovarian cyst: effects of smoking and marijuana use according to body mass index. *Am J Epidemiol.* 2005;161(6):520-5. doi: 10.1093/aje/kwi080.
- Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, Christiansen SL, Kristensen SG, Jayaprakasan K, et al. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod.* 2013;19(8):519-27. doi: 10.1093/molehr/gat024.
- Ji H, Su Y, Zhang M, Li X, Li X, Ding H, Dong L, et al. Functional Ovarian Cysts in Artificial Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles With Depot Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:828993. doi: 10.3389/fendo.2022.828993.
- Jin J, Ruan X, Hua L, Mueck AO. Prevalence of diminished ovarian reserve in Chinese women with follicular cysts and menstrual disorders. *Gynecol Endocrinol.* 2023;39(1):2250004. doi: 10.1080/09513590.2023.2250004.
- Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, Ghaem-Maghamsi S, Bourne T, Timmerman D, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):449-62. doi: 10.1093/humupd/dmt059.
- Khati NJ, Kim T, Riess J. Imaging of Benign Adnexal Disease. *Radiol Clin North Am.* 2020;58(2):257-73. doi: 10.1016/j.rcl.2019.10.009.
- La Marca A, Spada E, Grisendi V, Argento C, Papaleo E, Milani S, et al. Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;163(2):180-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.04.013.
- Levine D, Patel MD, Suh-Burgmann EJ, Andreotti RF, Benacerraf BR, Benson CB, et al. Simple Adnexal Cysts: SRU Consensus Conference Update on Follow-up and Reporting. *Radiol.* 2019;293(2):359-71. doi: 10.1148/radiol.2019191354.
- Neelgund S, Hiremath P. A retrospective study of ovarian cysts. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol.* 2016;5:1969-73.
- Shahabifar R, Abolmoulouki M, Karimianesh M, Raeesi R. Evaluation of the Relationship between Type and Amount of Fat Consumption in the Diet and Functional Ovarian Cysts in Females of Reproductive Age. *Am J Biomed Sci Res.* 2023;20(2):244-50. doi: 10.34297/AJBSR.2023.20.002698.
- Ross EK, Kebria M. Incidental ovarian cysts: when to reassure, when to reassess, when to refer. *Cleve Clin J Med.* 2013;80(8):503-14. doi: 10.3949/ccjm.80a.12155.
- Shrikhande L, Shrikhande B, Shrikhande A. AMH and its clinical implications. *J Obstet Gynaecol India.* 2020;70(5):337-41. doi: 10.1007/s13224-020-01362-0.
- Seehusen DA, Earwood JS. Oral contraceptives are not an effective treatment for ovarian cysts. *Am Fam Physician.* 2014;90(9):623.
- Seifer DB, Merhi Z. Is AMH a regulator of follicular atresia? *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(11):1403-7. doi: 10.1007/s10815-014-0328-7.
- Sinha S, Sharan A, Sinha S. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve and function. *Cureus.* 2022;14(9):e29214. doi: 10.7759/cureus.29214.
- Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(2):129-40. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.027.
- Terzic M, Aimagambetova G, Norton M, Della Corte L, Mar n-Buck A, et al. Scoring systems for the evaluation of adnexal masses nature: current knowledge and clinical applications. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(3):340-7. doi: 10.1080/01443615.2020.1732892.

Стаття надійшла до редакції 05.09.2024. – Дата першого рішення 10.09.2024. – Стаття подана до друку 11.10.2024

Репродуктивні наслідки стресу воєнного часу та можливості їхньої корекції (Огляд літератури)

I. A. Жабченко¹, Н. Г. Корнієць², І. С. Ліщенко¹, Т. М. Коваленко¹, О. М. Бондаренко¹, О. О. Сивура¹

¹ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

²ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне

У статті наведено сучасні літературні дані та дані власних клінічних спостережень щодо впливів тривалого хронічного стресу на репродуктивні процеси з акцентом на впливи воєнного часу. Усі стадії репродуктивного періоду – від регуляції менструального циклу, зачаття та імплантації до народження дитини – є енергозатратними та складними для організму. Усі ці процеси потребують великої кількості енергії, але їхньою метою є відтворення виду, а не підтримка гомеостазу. Тому організм тимчасово гальмує ці процеси, вилучає енергію, спрямовану на їхню підтримку, та використовує її задля протистояння стресовому впливу.

Біологічний зміст гальмування репродуктивної функції в умовах стресу полягає в тому, що якщо жінка завагітніє у несприятливих умовах, це погано і для її організму, і для потомства, і для майбутніх перспектив біологічного виду в цілому. Тому, з еволюційного погляду, зменшувати продукування гормонів, виключати овуляцію та не допускати імплантації, знижувати лібідо у період високого стресового навантаження є дуже вигідним.

Стрес зумовлює активацію нейроендокринної та симпатоадреналової систем, що приводить до виділення у кров таких гормонів, як кортизол, адреналін, норадреналін. Це допомагає мобілізувати ресурси організму для подолання загрозованої ситуації. Однак тривалий стрес виснажує ці системи й призводить до розладів адаптації та підвищеного ризику захворювань. Гормони стресу впливають на всі системи організму, у тому числі на репродуктивну. Згідно з даними літератури, у жінок стресові розлади виникають у три рази частіше, ніж у чоловіків.

В умовах хронічного стресу, зокрема під час війни, ускладнення вагітності можуть бути зумовлені стресом різного походження: метаболічним, пов'язаним із мікронутрієнтним дефіцитом, психологічним, фізичним, комбінацією чинників.

Пренатальний стрес у час війни є частиною нашого існування, що знижує якість життя вагітної та впливає на внутрішньоутробний розвиток плода і здоров'я дитини в майбутньому. Тривалий хронічний стрес також призводить до погіршення загального стану здоров'я майбутньої матері: знижує працездатність та апетит, спричиняє млявість, апатію, порушення сну та підвищує ризик акушерських ускладнень.

Стрес негативно відбивається на стані імунітету жіночого населення як у період перед зачаттям, так і впродовж вагітності, що може призводити до активації латентних інфекцій, робить організм вагітних більш вразливим до гострих сезонних інфекцій. Цьому сприяє й нестача необхідних вітамінів та мікроелементів з антиоксидантними властивостями в умовах окупації, порушень постачання ліків у небезпечні регіони країни, часті зміни місця проживання тощо.

Під час вагітності усі негативні впливи воєнного часу можуть реалізуватися у формі великих акушерських синдромів. В умовах вираженого енергодефіциту, зумовленого тривалим стресом, організму доводиться забезпечувати себе на шкоду майбутній дитині, що спричинює затримку розвитку плода, а в найтрагічніших випадках – його внутрішньоутробну загибель. Порушення психоемоційного стану вагітних сьогодні призводить до народження «дітей війни» – невпевнених, зі зниженою самооцінкою, глибоко хворих малят з психічними розладами.

Для настання вагітності та її успішного виношування потрібні вітаміни та мікро/макроелементи з антиоксидантними властивостями з метою протистояння оксидантному стресу, притаманного стресовим станам (вітаміни групи В, вітамін D, залізо, магній, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, L-аргінін, L-карнітин). Раціональне ведення вагітності в складних умовах сьогодні має бути комплексним та багатовекторним. Одним з перспективних напрямків у забезпеченні неускладненого перебігу вагітності та позитивних перинатальних наслідків є робота з перинатальними психологами. Водночас не можна не дооцінювати й використання додаткових психосоматичних ефектів базової терапії.

Ключові слова: хронічний стрес, війна, репродукція, енергетичні витрати, антиоксиданти, вагітність, ускладнення, перинатальні наслідки, профілактика.

Reproductive effects of wartime stress and possibilities of their correction (Literature review)

I. A. Zhabchenko, N. G. Korniets, I. S. Lishchenko, T. M. Kovalenko, O. M. Bondarenko, O. O. Syvura

The article presents modern literary data and data of own clinical observations regarding the effects of long-term chronic stress on reproductive processes with an emphasis on the effects of wartime. All stages of the reproductive cycle, from the regulation of the menstrual cycle, conception and implantation to the birth of a child, are energy-consuming and unprofitable for the body. All these processes require a lot of energy, but their purpose is to reproduce the species, not to maintain homeostasis. Therefore, the body temporarily slows down these processes, withdraws energy aimed at their support, and uses it to resist stress.

The biological meaning of inhibition of reproductive function in stressful conditions is that if a woman becomes pregnant under unfavorable conditions, it is bad for her body, and for the offspring, and for the future prospects of the biological species as a whole. Therefore, from an evolutionary point of view, it is very beneficial to reduce the production of hormones, exclude ovulation and prevent implantation, and reduce libido during periods of high stress.

Stress causes activation of the neuroendocrine and sympatho-adrenal systems, which leads to the release of such hormones as cortisol, adrenaline, norepinephrine into the blood. This helps to mobilize the body's resources to overcome a threatening situation. However, prolonged stress depletes these systems and leads to maladjustment and increased risk of disease. Stress hormones affect all body systems, including the reproductive system. According to the literature, stress disorders occur three times more often in women than in men.

In conditions of chronic stress, in particular during war, pregnancy complications can be caused by stress of various origins: metabolic, associated with micronutrient deficiency, psychological, physical, a combination of factors.

Prenatal stress during wartime is a part of our existence, which reduces the quality of life of a pregnant woman and affects the intrauterine development of the fetus and the subsequent health of the child. Long-term chronic stress also leads to deterioration of the general state of health of the expectant mother: it reduces work capacity and appetite, causes lethargy, apathy, sleep disturbances, and increases the risk of obstetric complications.

Stress negatively affects the state of immunity of the female population both before conception and during pregnancy, which can lead to the activation of latent infections, and makes the body of pregnant women more vulnerable to acute seasonal infections. This is also facilitated by the lack of necessary vitamins and trace elements with antioxidant properties in conditions of occupation, disruptions in the supply of medicines to certain problematic regions of the country, frequent changes of residence, etc.

During pregnancy, all the negative effects of wartime can be realized in the form of major obstetric syndromes. In conditions of pronounced energy deficit caused by long-term stress, the body has to provide for itself to the detriment of the future child, which leads to ZRP, and in the most tragic cases – to intrauterine death. Violation of the psycho-emotional state of pregnant women today leads to the birth of “children of war” – insecure, low self-esteem, deeply ill babies with mental disorders.

For the onset of pregnancy and its successful bearing, vitamins and micro/macroelements with antioxidant properties are needed in order to resist oxidant stress inherent in stressful conditions (vitamins of group B, vitamin D, iron, magnesium, omega-3 polyunsaturated fatty acids, L-arginine, L- carnitine). Rational management of pregnancy in today's complex conditions should be complex and multi-vector. One of the promising directions in ensuring an uncomplicated course of pregnancy and successful perinatal outcomes is work with perinatal psychologists. At the same time, the use of additional psychosomatic effects of basic therapy should not be underestimated.

Keywords: *chronic stress, war, reproduction, energy expenditure, antioxidants, pregnancy, complications, perinatal consequences, prevention.*

Останні два роки абсолютно змінили життя нашої країни, примусивши всіх пристосовуватись до існування в умовах активних військових дій у зв'язку з відкритою агресією росії. Не оминули ці проблеми і сферу дітонародження, оскільки велика кількість жінок репродуктивного віку та дітей виїхали за межі країни, а їхні чоловіки знаходяться або в зоні бойових дій, або на робочих місцях. Країна несе втрати чоловічого населення репродуктивного віку або має наслідки його інвалідизації внаслідок поранень тощо. Усе це призвело до різкого зменшення числа вагітностей та пологів в Україні і погіршення демографічних показників.

Крім того, досі остаточно невідомі всі впливи та ефекти стресового навантаження, пов'язаного з війною, на організм вагітної, формування плода та розвиток новонародженого в подальшому житті. Постає безліч запитань щодо можливостей планування та виношування вагітності, особливостей та необхідності додаткових обстежень у період гестації та після її завершення. Щодня наші знання змінюються та доповнюються новими фактами та результатами досліджень.

Стрес та його вплив на репродуктивні процеси

Хронічний стрес є однією з найактуальніших проблем сучасного суспільства в умовах війни. Стрес є неспецифічною (загальною) реакцією організму у відповідь на вплив різноманітних несприятливих факторів – стресорів. Ці фактори можуть бути як фізичними (травма, інфекція, екстремальні температури), так і психоемоційними (конфлікти, небезпека, невизначеність).

Стрес – це нейробіологічна реакція, властива всім живим істотам. Під час стресу потрібні енергетичні ресурси для подолання стресової ситуації та підтримання гомеостазу – динамічної рівноваги у внутрішньому середовищі. У цей час організм не може займа-

тися накопиченням енергетичних ресурсів, взятих ззовні, і користується запасами, які завжди є в організмі та можуть бути витрачені на реалізацію стресової реакції та вихід у рівноважний стан. При хронічному стресі змінюється взаємодія функціональних систем організму на багатьох рівнях: від репродуктивної системи до імунної [1].

Якщо вплив стресового фактора занадто сильний або ресурсів недостатньо, організму доводиться переглядати пріоритети та урізати енергозабезпечення функцій, не пов'язаних із забезпеченням гомеостазу, а накопичену енергію спрямовувати на підтримання процесів, пов'язаних з реакцією на стресовий вплив.

Енергія в організмі жінки необхідна для формування овуляції (дозрівання яйцеклітини та вихід її з фолікула для запліднення), забезпечення продукування статевих гормонів у I та II фази менструального циклу (МЦ), імплантації. У свою чергу, енергія в організмі чоловіка необхідна для сперматогенезу, утворення сім'яної рідини, ерекції, еякуляції.

Усі ці процеси потребують великої кількості енергії, але їхньою метою є відтворення виду, а не збереження гомеостазу. Тому організм тимчасово гальмує ці процеси, вилучає енергію, спрямовану на їхню підтримку, та використовує її задля протистояння стресовому впливу.

Біологічний зміст гальмування репродуктивної функції в умовах стресу полягає в тому, що якщо жінка завагітніє у несприятливих умовах, це погано і для її організму, і для потомства, і для майбутніх перспектив біологічного виду в цілому. Тому, з еволюційної точки зору, зменшувати продукування гормонів, блокувати овуляцію та не допускати імплантації, знижувати лібідо у період високого стресового навантаження є дуже вигідним.

Організм не розуміє професійних завдань та психологічних нюансів, він розуміє лише нестачу ресур-

сів та ставить заборону на фертильність. Ця заборона може проявлятися проблемами з лібідом, ідіопатичним безпліддям, аменореєю [2].

Гальмуючи репродуктивну функцію, організм має одразу дві вигоди: вилучається енергоресурс на підтримку гомеостазу, а можливість настання вагітності відкладається до кращих часів.

Тому можна розглядати порушення МЦ також як прояв реакції організму на стрес. Головну роль у стресозалежних порушеннях МЦ відіграє підвищення секреції гонадотропін-інгібуючого гормону. У процесі реалізації стресової реакції на рівні ЦНС активуються й інші нейроендокринні осі: система адренкортикотропний гормон–надниркові залози, дофамінергічна система. Тому водночас з порушеннями МЦ спостерігаються підвищення секреції пролактину (відображає хронічний стресовий стан) та збільшення продукування кортизолу (характерне для гострого стресового переживання).

Порушення МЦ в ситуації гострого стресу (в умовах голоду чи воєнного часу) не можна вважати хворобою, тому що з біологічного погляду стресогенне тимчасове припинення репродуктивної функції є обґрунтованим. Якщо організм зміг заблокувати менструації, щоб перерозподілити свої ресурси на життєзабезпечення індивідуума, що опинився у важких умовах, це свідчить про його правильну роботу. Функціональні стресозалежні порушення МЦ, не пов'язані з хронічними ендокринними захворюваннями, не можна вважати справжньою гінекологічною хворобою, а лише індикатором стану репродуктивного здоров'я жінки.

У контексті загального дезадаптаційного синдрому це, скоріше, відображення неблагополуччя організму в цілому, нестачі енергетичних і психологічних ресурсів, якоїсь передхвороби, що з часом може перетворитися на хворобу (соматизація стресу). МЦ є таким самим ритмом, що відображає благополуччя організму, як частота дихання або серцевих скорочень, просто він властивий виключно жінці та має велику періодичність [3–5].

Стрес спричиняє активацію нейроендокринної та симпатoadrenalової систем, що приводить до виділення у кров таких гормонів, як кортизол, адреналін, норадреналін. Це допомагає мобілізувати ресурси організму для подолання загрозливої ситуації. Однак тривалий стрес виснажує ці системи й призводить до розладів адаптації та підвищеного ризику захворювань. Гормони стресу впливають на всі системи організму, у тому числі на репродуктивну. Зокрема, надмірна концентрація кортизолу пригнічує роботу репродуктивної системи, знижуючи синтез статевих гормонів і призводячи до порушення МЦ.

Також у жінок під час стресу часто спостерігається функціональна гіперпролактинемія, коли рівень пролактину залишається в межах норми, але він негативно впливає на репродуктивну функцію. Згідно з даними літератури, у жінок стресові розлади виникають у три рази частіше, ніж у чоловіків. Характер реакції на стрес і психоемоційний стан жінки значною мірою визначаються рівнем естрогенів та фазою МЦ. Тому жіночий організм більш чутливий до дії стресу і швидше виснажується [6].

Якщо все ж організм жінки в умовах стресу «дав згоду» на настання вагітності, слід розуміти, що існує багато факторів впливу щодо успішного запліднення та імплантації.

Стосовно процесу імплантації, то в ньому задіяно численні фактори (гормони, медіатори запалення), оскільки він відбувається на високому енергетичному рівні за участі вільнорадикального окиснення, в процесі якого продукується багато вільних радикалів для руйнування мембран клітин. Значну роль на цьому етапі відіграє антиоксидантна система, яка складається з декількох ферментів, що підтримуються вітамінами-антиоксидантами та мікроелементами. За їхньої нестачі розвивається оксидантний стрес, порушуються утворення жовтого тіла, продукування прогестерону та дозрівання яйцеклітини.

Ще суттєвими факторами впливу є рецептивний ендометрій та повноцінне «вікно імплантації», для яких також потрібен значний енергетичний ресурс за рахунок вітамінів, мікроелементів (залізо, магній, йод), оксиду азоту, L-карнітину тощо [7].

В умовах хронічного стресу, зокрема під час війни, ускладнення вагітності можуть бути зумовлені стресом різного походження: метаболічним, пов'язаним із мікронутрієнтним дефіцитом, психологічним, фізичним, комбінацією чинників. Слід пам'ятати, що при стресі метаболізм у плаценті змінюється швидше, в ній виникають дуже активні судинні реакції, в результаті чого порушується матково-плацентарний кровотік та харчування плода, що може спровокувати його викидень / загибель.

Пренатальний стрес у час війни є частиною нашого існування, що знижує якість життя вагітної та впливає на внутрішньоутробний розвиток плода і здоров'я дитини в майбутньому. Тривалий хронічний стрес також призводить до погіршення загального стану здоров'я майбутньої матері: знижує працездатність та апетит, спричинює млявість, апатію, порушення сну та підвищує ризик акушерських ускладнень.

На жаль, стрес негативно відбивається на стані імунітету жіночого населення як у період перед зачаттям, так і впродовж вагітності, що може призводити до активації латентних інфекцій (пієлонефрит, цистит, бронхіт, риніт тощо, група TORCH-інфекцій, статеві інфекції) і робить організм вагітних більш вразливим до гострих сезонних інфекцій (грип, ГРВІ, коронавірусна хвороба, так звані дитячі інфекції). Цьому сприяє й нестача необхідних вітамінів та мікроелементів з антиоксидантними властивостями в умовах окупації, порушень постачання ліків у небезпечні регіони країни, при частій зміні місця проживання тощо.

Проведені до сьогодні дослідження з 2014 р. приділяють увагу питанням налагодження ведення вагітності та пологів у період війни залежно від активності / неактивності бойових дій, доступності кваліфікованої допомоги, ведення вагітності у внутрішньо переміщених осіб (ВПО) тощо. Але з'являється все більше жінок, які виношують вагітність у нових складних умовах, тому важливим напрямком досліджень має стати саме визначення стану їхнього організму щодо особливостей резистентності до інфекційних чинників, урахування зниження імунітету за вагітності, нестачу вітамінів та мікроелементів з розвитком залізодефіциту / анемії, стресових навантажень у зіставленні з розвитком плода, перебігом вагітності та перинатальними наслідками у цього контингенту пацієнток. Поки що

таких досліджень вкрай мало, і вони стосуються лише окремих станів – частоти передчасних пологів та заворміх вагітностей, порушень біоценозу [8–11].

Вагітні схильні до ризику активації латентних інфекцій у зв'язку зі змінами в організмі (передусім в імунній системі), у зв'язку з чим повинні належати до особливої групи спостереження, оскільки будь-яка інфекція під час вагітності пов'язана з ризиком невиношування, внутрішньоутробного інфікування та передчасних пологів.

В умовах війни на тлі зменшення загальної кількості пологів достовірно збільшилась кількість передчасних пологів (з різних причин) та народження дітей з низькою масою тіла, але поки що не доведено їхній зв'язок з впливом чинників воєнного часу (стрес, вітамінно-мінеральна недостатність, неякісний медичний контроль за станом вагітної та перебігом гестації тощо).

Можливості корекції репродуктивних наслідків стресу у воєнний час

За зазначених умов перед лікарями постає питання забезпечення жінок на етапі прегравідарної підготовки та вагітних енергетичними ресурсами, які допоможуть їм гарантувати своєчасне настання вагітності та її неускладнений перебіг.

Перш за все увагу слід приділити раціональному збалансованому харчуванню як основному джерелу забезпечення організму необхідними речовинами. Окрім цього, для забезпечення повноцінної імплантації та розвитку судинної системи вагітної матки організму жінки необхідні запаси L-карнітину, оксиду азоту, вітамінів-антиоксидантів (С, Е, D, А, фолати, вітаміни групи В), мікроелементів (мідь, цинк, магній, селен, марганець), які також володіють антиоксидантними властивостями та є кофакторами для антиоксидантних ферментів. Саме вітаміни групи В, зокрема фолієва кислота, і вітаміни Е, D, С вважаються базовим інструментом підтримки фертильності [12–14].

З погляду на енергетичні витрати при настанні та перебігу вагітності, у стресових умовах енергетичним регулятором може бути L-карнітин, який контролює енергетичний обмін (продукування мітохондріями АТФ), метаболізм ліпідів та пов'язані з цим інші види обміну речовин.

Зі збільшенням терміну гестації у плаценті зростає кількість мітохондрій, що приводить до збільшення внеску електронно-транспортних ланцюгів мітохондрій плаценти до процесів генерації активних форм кисню (АФК). Плацента є центром енергетичного метаболізму, важливого як для плода, так і для материнського організму.

За недостатньої функції L-карнітину виснажуються окремі ланки антиоксидантного захисту, що провокує розвиток системного оксидантного стресу організму. При прееклампсії, гестаційному цукровому діабеті (ГЦД) та ожирінні відзначено надмірне утворення активних форм кисню і посилення оксидантного стресу, внаслідок чого може розвинути плацентарна дисфункція, затримка росту плода (ЗРП), невиношування вагітності [15–17].

В умовах тривалих хронічних стресових навантажень проявляються й додаткові ефекти оксиду азоту

(NO), окрім добре відомої його ролі в трансформації спіральних маткових артерій та впливі на ендотелій. Так, збільшення продукування NO спостерігалось за дії короточасних або помірних стресорів, а зниження його продукування – при вивченні впливу тривалих та шкідливих факторів середовища. Можна припустити, що збільшення продукції NO відповідає стадії мобілізації за адекватної стрес-реакції, а зниження – стадії виснаження при надмірній стрес-реакції. Посилення синтезу NO при стресі може відбуватися як за рахунок активації наявного фермента NO-синтази, так і за рахунок збільшення синтезу NO-синтази *de novo*.

NO обмежує викид гіпофізарних стрес-гормонів та призводить до зниження активності периферійної ланки стрес-системи. Водночас NO може блокувати периферійний викид стрес-гормонів і прямо захищати клітини та органи від стресорних пошкоджень, обмежувати викид симпатичних медіаторів на рівні надниркових залоз та нервових закінчень. NO здатний збільшувати активність антиоксидантних ферментів та експресію кодуючих їх генів, при цьому молекула NO сама має антиоксидантні властивості [18].

Ці механізми можуть лежати в основі ефективного обмеження активації вільнорадикального окиснення під час стресу: NO бере участь у регуляції стрес-реакції, обмежуючи її надмірну активацію та пошкоджуючі ефекти як на центральному, так і на периферійному рівні. Активація NO-синтази пов'язана із підвищенням внутрішньоклітинної концентрації кальцію, активацією вільнорадикального окиснення та підвищенням концентрації вільних жирних кислот [19].

Отже, NO, сам по собі чи через активацію локальних ендогенних захисних систем, підвищує стійкість клітин, окремих органів та організму в цілому до шкідливих впливів навколишнього середовища. Тому за допомогою донаторів NO та блокаторів синтезу NO можна спрямовано впливати на стресорні відповіді організму [20, 21].

Окремо слід зазначити роль заліза, що входить до складу гемоглобіну, який відповідальний за доставку кисню. Під впливом надлишку кортизолу в умовах стресу ця функція може порушуватися, тобто клітини організму відчуватимуть брак поживних речовин. Залізо у нормі сприяє формуванню у клітинах ЦНС рецепторів дофаміну, а за його дефіциту виникають порушення формування та функціонування дофамінергічних нейронів, що призводить до зниження синтезу дофаміну та спричинює зміни психоемоційного стану людини.

При анемії / залізодефіциті може спостерігатися порушення психоемоційного стану, яке проявляється погіршенням пам'яті та уваги, відсутністю емоцій (анемічна гіпоксія) та апатією. Водночас порушується формування ЦНС в ембріона / плода з моменту зачаття навіть при залізодефіциті без анемії [22, 23].

Дуже важливою в умовах стресу, особливо за умов викликів воєнного часу (нічні тривоги, вибухи, обстріли, тривожні новини в ЗМІ тощо), є гігієна сну, в якій головним постулатом є відхід до сну і пробудження в один і той самий час. Організм людини функціонує у певних ритмах, менструальний цикл є одним із них. Важко зберігати ритм менструацій на етапі прегравідарної підготовки (ПП), якщо порушено інші ритми.

Стабільність повторюваних рутинних дій людини дозволяє головному мозку записати їх у свій внутрішній код і, вже не витрачаючи на них свої ресурси, реагувати на стресори і переробляти стресові впливи без шкоди для здоров'я організму, накопичуючи необхідні ресурси для подальшого нормального функціонування [10].

Ще більшою роль порушень сну стає під час вже існуючої вагітності. Тривожний стан вагітних в Україні на тлі порушень нічного сну виснажує організм та додає негативних впливів на формування плода і перебіг гестації. Відзначено суттєве збільшення кількості випадків ГЦД та маніфестного ЦД саме під час повномасштабної війни в Україні. Давно визначено саме стресогенний вплив у патогенезі цих станів, що повною мірою зараз реалізовано в Україні.

Ця гіпотеза підтверджується дослідженнями, проведеними останніми роками у Китаї, де навіть без військового чинника помічено зростання частоти ГЦД при порушеннях саме нічного сну у вагітних [24]. Дослідники виявили 503 випадки ГЦД серед 6993 учасниць. Порівняно з жінками, які спали 7–9 год/ніч на ранніх термінах вагітності, ті, хто спав менше 7 годин/ніч, продемонстрували вищий ризик ГЦД. Зроблено висновок, що коротка тривалість нічного сну на ранніх термінах вагітності була пов'язана з більш високим ризиком ГЦД, який не залежав від полуденного сну, якості сну та факторів способу життя.

Суттєвою допомогою у нормалізації сну та зниженні рівнів тривожності у жінок як на етапі ПП, так і впродовж вагітності, є використання препаратів магнію (Mg) у комбінації з вітамінами групи В.

Слід зауважити, що напередодні вагітності багато жінок мають суттєву нестачу Mg, яка ще більше посилюється вже впродовж періоду гестації.

При невеликому дефіциті енергоресурсу метаболічного, фізичного чи психологічного походження наперед забезпечується плід, і потім організм матері. Якщо нестача ресурсів критична, включається інстинкт самозбереження, організм починає працювати тільки на себе і припиняє вагітність (у I половині гестації) або суттєво гальмує ріст плода (у II половині гестації).

Mg – мінерал, що забезпечує всі енергоємні біохімічні реакції, що підтримують життєдіяльність клітини. За його невеликого дефіциту плід отримує Mg більше, ніж мати. У критичній же ситуації плід «відключається», і весь Mg дістається матері.

Нестача Mg у вагітної клінічно сигналізує порушенням м'язової скоротливості: з'являються судомні скорочення литкових м'язів, підвищується скоротливість м'язів матки (особливо в умовах стресу при активації внутрішньоклітинного Ca). Це може спровокувати викидень у I–II триместрах вагітності або передчасні пологи у III триместрі, розвиток ПЦН, ЗРП, преєклампсії, порушень поведінкових та когнітивних навичок у дитини у майбутньому [25–27].

Дефіцит піридоксину (вітаміну B6) під час вагітності проявляється нудотою, надмірним блюванням, зниженням апетиту, дратівливістю, безсонням, а його призначення зменшує ці симптоми [28]. Вітамін B6 є виключно важливим для роботи нервової системи, незамінним у комплексному лікуванні стресів, депресивних

і судомних станів, низки неврологічних патологій, нудоти і блювання (за його дефіциту порушується утворення ГАМК у тканинах мозку, внаслідок чого підвищується збудливість нервової системи). За дефіциту піридоксину у вагітних можуть виникнути депресія, психози, підвищена дратівливість. Добова потреба жінки у вітаміні B6 у період вагітності і лактації становить 2,1–2,3 мг.

Ознаки нестачі вітаміну B6 більше виражені за дефіциту Mg в організмі, оскільки цей мікроелемент потрібний для активації піридоксинзалежних ферментативних систем. Терапевтичні ефекти препаратів з Mg і піридоксином є результатом синергічної дії обох активних інгредієнтів. Одночасне застосування піридоксину і Mg покращує абсорбцію останнього в кишечнику, полегшує його трансмембранне проникнення в клітини внаслідок утворення хелатного комплексу вітамін B6–Mg–амінокислота, підвищує концентрацію Mg в плазмі крові й еритроцитах, а також знижує його екскрецію з сечею. Застосування медикаментів, що містять вітамін B6 і Mg, при ранніх гестозах є патогенетично обґрунтованим [10, 28, 29].

Ще одним необхідним для нормального функціонування організму елементом є вітамін D. Вітамін D є прогормоном, який наявний у багатьох тканинах організму, особливо у відділах мозку, що відповідають за когнітивні здібності. За його недостатності погіршується пам'ять, знижується стресостійкість, виникають проблеми з концентрацією уваги та здатністю обробляти інформацію. Вітамін D знижує вироблення кортизолу та водночас підвищує рівні серотоніну та дофаміну. При його нестачі виникають втома, дратівливість та поганий настрій [30, 31].

У жінок потреба у вітаміні D вища, ніж у чоловіків, через особливості функцій їхнього організму (менструація, вагітність, період лактації). Цей прогормон необхідний не лише для опорно-рухового апарату жінки, але й для її репродуктивного здоров'я.

Вкрай важливо жінкам під час вагітності контролювати рівень вітаміну D, адже за його нестачі в сукупності зі стресовими ситуаціями може сповільнитись розвиток мозку плода та посилюватись післяпологова депресія [32].

Важливу роль відіграють також омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), особливо такі, як ейкозапентаєнова (ЕПК) та докозагексаєнова (ДГК). В умовах хронічного стресу, окрім інших позитивних ефектів цих ПНЖК (вплив на судини, нервову систему, зір матері та плода), дуже актуальним стає їхній антистресовий ефект та вплив на систему імунітету.

Дослідження минулих років засвідчили, що ці сполуки можуть відіграти роль у зниженні рівня цитокінів в організмі і навіть допомагати боротися з депресією. Великі дози ПНЖК не тільки захищають від запалень, пов'язаних зі стресом, але й уповільнюють старіння клітин. Щоденні добавки з 2,5 г ПНЖК омега-3 підвищують захист організму від стресу.

Так, під час експерименту, порівняно з групою плацебо, учасники, що отримували омега-3 ПНЖК, продукували набагато менше кортизолу. Також у них виявлено більш низький рівень прозапальних цитокінів, незважаючи на те, що група в цей час брала участь у стрес-тесті. У той самий час у групі плацебо відзначили різке зниження вмісту захисних сполук під час стрес-вправ [33].

Синергічну дію омега-3 ПНЖК та вітаміну D в умовах стресових навантажень продемонстровано у дослідженні [34], де встановлено, що комбінація вітаміну D (тижнева доза – 25 000 МО) та омега-3 позитивно впливала на показники депресії, тривожності, стресу та якості сну у жінок. Їхнє спільне використання впродовж 8 тиж продемонструвало значне покращення всіх зазначених показників.

Під час вагітності усі негативні впливи воєнного часу можуть реалізуватися у формі великих акушерських синдромів (ВАС). В умовах вираженого енергодефіциту, зумовленого тривалим стресом, організму доводиться забезпечувати себе на шкоду майбутній дитині, що призводить до ЗРП, а в найтрагічніших випадках – до внутрішньоутробної її загибелі. Іншим результатом роботи інстинкту самозбереження стають передчасні пологи / мимовільні викидні.

Ще один ВАС – преєклампсія, яка розвивається в результаті дисфункції ендотелію судин плаценти, що реагують на високий рівень гормонів, продукованих у результаті стресової реакції через тривале зниження інтенсивності плацентарного кровообігу.

Вплив стресу під час вагітності позначається не тільки на її перебігу, а й на розвитку дитини: у постнатальний період, вплив на її здоров'я у дорослому і навіть літньому віці. Основними аспектами пренатального програмування в цих умовах є серцево-судинні захворювання та смерть від серцево-судинних захворювань дорослої людини (у дорослих, які розвивалися у несприятливих умовах внутрішньоутробно, існує підвищений ризик ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда та інсульту), захворювання репродуктивної системи та підвищена ймовірність безпліддя у жінок.

Ще можливими ускладненнями в майбутньому можуть бути порушення розвитку нервової системи, пов'язані як із тяжкими неврологічними чи психічними проблемами (аутизм), так і з особистісними особливостями (синдром дефіциту уваги та гіперактивність).

Отже, підвищений рівень кортизолу у матері в період стресових навантажень, як гострих, так і хронічних, впливає на формування стресової реакції у потомства, в результаті чого нервова система дитини стає легко збудливою, дитина росте непосидючою, гіперактивною та імпульсивною [35–37].

Існує низка світових досліджень, які доводять негативний вплив пренатального стресу на стан нервової системи плода і новонародженого, про що свідчить низька маса тіла при народженні та низькі оцінки новонароджених за шкалою Apgar. Доведено в цих дітей зростання частоти захворюваності на шизофренію, аутизм, також у них програмується кардіоваскулярна патологія, схильність до респіраторних захворювань, розвиток астми, порушення когнітивних функцій, збільшення кількості випадків смерті немовлят.

Стан плода та його розвиток залежать від стану жінки, яка його виношує. Зміни звичного ритму серцебиття і артеріального тиску вагітної спричинюють аналогічні зміни у гемодинаміці плода та його поведінкових реакціях (зокрема, ритм та інтенсивність його рухів). Контроль морфогенезу мозку ембріона залежить від секреції материнського серотоніну, оскільки

ембріон ще його не секретує, а він необхідний для нервового розвитку. В умовах стресів воєнного часу (вибухи, обстріли, звуки повітряної тривоги, порушення сну та страх матері) на заміну серотоніну та дофаміну приходять надмірні рівні гормонів стресу – кортизолу та пролактину з їхніми негативними впливами на стан плода та розвиток його нервової системи.

Вагітність сама по собі є фізіологічним стресом, оскільки приводить до таких змін, як збільшення маси тіла, підвищення артеріального тиску, анемії вагітних та фізіологічного порушення роботи травного тракту у жінок. Порушення психоемоційного стану вагітних сьогодні призводить до народження «дітей війни» – невпевнених, зі зниженою самооцінкою, глибоко хворих малят з психічними розладами.

Особливості психоемоційного стану таких дітей вивчали німецькі та американські психоаналітики й психіатри, які дійшли висновку про негативний вплив особливого хронічного стресу військового часу на формування особистості майбутньої дитини [38].

Робота з перинатальними психологами під час війни може знизити стресові навантаження та психосоматичні ризики як у вагітної, так і в плода та новонародженої дитини в майбутньому. Водночас не можна не дооцінювати й використання додаткових психосоматичних ефектів базової терапії: анксиолітичний (мікронізований прогестерон), гальмівний на процеси збудження у ЦНС (магній), антидепресивний (омега-3 ПНЖК, вітаміни групи B, вітамін D, гліцин), антигіпоксичний (залізо), метаболічний (фолати в активній формі – фолієва кислота, ДГК, вітамін D, мінерально-вітамінні комплекси, NO, L-карнітин).

ВИСНОВКИ

В умовах тривалого хронічного стресу відбувається перерозподіл енергетичних ресурсів організму з метою забезпечення найкращих умов виживання індивідууму. Ці процеси стосуються й проблем репродукції, які є досить енерговитратними. У несприятливих умовах організм гальмує репродуктивні процеси задля свого виживання та відкладає можливе дітнородження на кращі часи.

Для настання вагітності та її успішного виношування потрібні вітаміни та мікро/макроелементи з антиоксидантними властивостями з метою протистояння оксидантному стресу, притаманному стресовим станам. Найважливішими речовинами в цих ситуаціях є вітаміни групи B, вітамін D, залізо, магній, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, L-аргінін, L-карнітин.

Особливу увагу в умовах стресу воєнного часу слід приділити перинатальним наслідкам. Порушення психоемоційного стану вагітних сьогодні призводить до народження «дітей війни» – невпевнених, зі зниженою самооцінкою, глибоко хворих малят з психічними розладами.

Раціональне ведення вагітності у складних умовах сьогодення має бути комплексним та багатовекторним. Одним з перспективних напрямків у забезпеченні неускладненого перебігу вагітності та позитивних перинатальних наслідків є робота з перинатальними психологами. Водночас не можна не дооцінювати й використання додаткових психосоматичних ефектів базової терапії.

Відомості про авторів

Жабченко Ірина Анатоліївна – д-р мед. наук, проф., ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-80-91. *E-mail: izhab@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-5622-5813

Корнієць Нелія Григорівна – канд. мед. наук, доц., ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне; тел.: (050) 672-07-10. *E-mail: kornietsnellia@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-2816-1995

Ліщенко Інеса Сергіївна – канд. мед. наук, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-80-59. *E-mail: inesa.lishchenko@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-0124-765X

Коваленко Тамара Миколаївна – канд. наук з фіз. вих., ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-80-59. *E-mail: tomak1405@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-7999-7066

Бондаренко Олена Миколаївна – канд. мед. наук, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-80-59. *E-mail: helenabondarenki@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-7891-4492

Сивура Ольга Олегівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-80-59. *E-mail: sivyrka@gmail.com*
ORCID: 0009-0001-1181-4857

Information about the authors

Zhabchenko Iryna A. – MD, PhD, DSc, Professor, State Institution «All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-80-91. *E-mail: izhab@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-5622-5813

Korniets Nelliya G. – MD, PhD, Associate Professor, SE «Lugansk State Medical University», Rivne; tel.: (050) 672-07-10. *E-mail: kornietsnellia@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-2816-1995

Lishchenko Inesa S. – MD, PhD, State Institution «All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-80-59. *E-mail: inesa.lishchenko@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-0124-765X

Kovalenko Tamara M. – PhD, State Institution «All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-80-59. *E-mail: tomak1405@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-7999-7066

Bondarenko Olena M. – MD, PhD, State Institution «All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-80-59. *E-mail: helenabondarenki@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-7891-4492

Syvura Olha O. – State Institution «All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-80-59. *E-mail: sivyrka@gmail.com*
ORCID: 0009-0001-1181-4857

ПОСИЛАННЯ

- Pearl LM-G, Ulrike E. Experienced Stress, Stress Hormones, and Protective Factors. *Eur Psychol.* 2015;20(2):29. doi: 10.1027/1016-9040/a000195.
- Keren M, Keren N, Eden A, Tsanggen S, Weizman A, Zalsman G. The complex impact of five years of stress related to life-threatening events on pregnancy outcomes: a preliminary retrospective study. *Eur Psychiatry.* 2015;30(2):317-21. doi: 10.1016/j.eurpsy.2014.10.004.
- Iwasa T, Matsuzaki T, Yano K, Irahara M. Gonadotropin-Inhibitory Hormone Plays Roles in Stress-Induced Reproductive Dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;(8):62. doi: 10.3389/fendo.2017.00062.
- Son YL, Ubuka T, Narihito M, Fukuda Y, Hasunuma I, Yamamoto K, et al. Molecular basis for the activation of gonadotropin-inhibitory hormone gene transcription by corticosterone. *Endocrinol.* 2014;155(5):1817-26. doi: 10.1210/en.2013-2076.
- Choi YJ, Habibi HR, Kil GS, Jung MM, Choi CY. Effect of cortisol on gonadotropin inhibitory hormone (GnIH) in the cinnamon clownfish, *Amphiprion melanopus*. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;485(2):342-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.02.078.
- Geraghty AC, Muroy SE, Zhao S, Bentley GE, Kriegsfeld LJ, Kaufer D. Knockdown of hypothalamic RFRP3 prevents chronic stress-induced infertility and embryo resorption. *Elife.* 2015;(4):e04316. doi: 10.7554/eLife.04316.
- Duhig K, Chappell LC, Shennan AH. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstet Med.* 2016;9(3):113-6. doi: 10.1177/1753495X16648495.
- Tertychna-Telyuk SV. Prevention of obstetric and perinatal conditions in pregnant displaced persons (dissertation). Luhansk: Luhansk State Medical University; 2020. 210 p.
- Tsybalyuk VI. Obstetrical and gynecological care and preservation of women's reproductive health in conditions of armed conflict (monograph). Lviv: National Academy of Medical Sciences of Ukraine; 2020. p. 71-81.
- Zhabchenko IA, Korniets NG, Kovalenko TM. War, stress, pregnancy: how to reconcile problematic issues? *Women Reprod Health.* 2023;64(1):1-7.
- Zhabchenko IA, Likhachev VK, Lishchenko IS. Modern opportunities for correction of violations of the vaginal biotope in pregnant women at risk in wartime conditions. *Reprod Endocrinol.* 2023;69(4):30-5. doi: 10.18370/2309-4117.2023.69.30-35.
- Tunçalp Ö, Pena-Rosas JP, Lawrie T, Bucagu M, Oladapo OT, Portela A, et al. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. *OBGYN.* 2017;124(6):860-2. doi: 10.1111/1471-0528.145992016.
- Standards of Ukraine. №1437 - Standards of medical care "Normal pregnancy" [Internet]. 2022. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022_1437_smd_nv.pdf.
- World Health Organization. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. Nutritional interventions update: Multiple micronutrient supplements during pregnancy [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 68 p. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/333561/9789240007789-eng.pdf?sequence=1>.
- Ismail AM, Hamed AH, Saso S, Thabet HH. Adding L-carnitine to clomiphene resistant PCOS women improves the quality of ovulation and the pregnancy rate. A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;180:148-52. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.06.008.
- Zhabchenko IA, Tertychna-Telyuk SV, Sydmac OR. Maternal nutrition as an indicator of metabolic control of pregnancy. *Women Health.* 2019;137(1):74-6.
- Zhabchenko IA, Sydmac OR. Problems of delayed childbearing: fertility disorders in women of older reproductive age and methods of their correction. *Reprod Endocrinol.* 2019;5(49):43-9.
- McRae MP. Therapeutic benefits of L-Arginine: an umbrella review of meta-analyses. *J Chiropr Med.* 2016;15(3):184-9. doi: 10.1016/j.jcm.2016.06.002.
- Sokolova LK, Pushkarov VM, Tronko MD. L-arginine is normal and pathological. *Endocrinol.* 2019;24(4):373-85. doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.373.

20. Khalil AA, Tsikas D, Akolekar R, Jordan J, Nicolaides KH. Asymmetric dimethylarginine, arginine and homocysteine at 11-13 weeks' gestation and preeclampsia: a case-control study. *J Hum Hypertens.* 2013;27(1):38-43. doi: 10.1038/jhh.2011.109.
21. Turpin CA, Sakyi SA, Owiredu WK, Ephraim RK, Anto EO. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:189. doi: 10.1186/s12884-015-0624-y.
22. Moussa HN, Hosseini Nasab S, Haidar ZA, Blackwell SC, Sibai BM. Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. *Future Sci OA.* 2016;2(2):FSO116. doi: 10.4155/fsoa-2015-0015.
23. Pavord S, Daru J, Prasannan N, Robinson S, Stanworth S, Girling J; BSH Committee. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2020;188(6):819-30. doi: 10.1111/bjh.16221.
24. Bulavenko OV. The modern view of an obstetrician-gynecologist on multivitamin complexes for pregnant women. *Reprod Endocrinol.* 2019;47(3):64-6.
25. Lai Y, Wang C, Ouyang J, Wu L, Wang Y, Wu P, et al. Association between nighttime sleep duration, midday napping, and sleep quality during early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study in China. *Sleep Med.* 2024;119:164-71. doi: 10.1016/j.sleep.2024.04.003.
26. Rosner JY, Gupta M, McGill M, Xue X, Chatterjee PK, Yoshida-Hay M, et al. Magnesium deficiency during pregnancy in mice impairs placental size and function. *Placenta.* 2016;39:87-93. doi: 10.1016/j.placenta.2016.01.009.
27. Schlegel RN, Spiers JG, Moritz KM, Cullen CL, Björkman ST, Paravicini TM. Maternal hypomagnesemia alters hippocampal NMDAR subunit expression and programs anxiety-like behaviour in adult offspring. *Behav Brain Res.* 2017;328:39-47. doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.009.
28. Dalton LM, Ní Fhloinn DM, Gaydazhieva GT, Mazurkiewicz OM, Leeson H, Wright CP. Magnesium in pregnancy. *Nutr Rev.* 2016;74(9):549-57. doi: 10.1093/nutrit/nuw018.
29. Borys OM. The problem of manipulative deficiency under observation hours and the possibilities of its correction. *Coll Sci Assoc Prof Department Obstet Gynecol Ukr.* 2015;(1):66-71.
30. Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7):CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub4.
31. DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, Ramagopalan SV, Ebers GC. Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013;39(5):458-84. doi: 10.1111/nan.12020.
32. Sultan S, Taimuri U, Basnan SA, Ai-Orabi WK, Awadallah A, Almowald F, Hazazi A. Low Vitamin D and Its Association with Cognitive Impairment and Dementia. *J Aging Res.* 2020;2020:6097820. doi: 10.1155/2020/6097820.
33. Lysy J, Rybolsy M, Syracuzano A, Niolu K. Maternal vitamin D and ego role in determining the origin of fetal mental health. *Curr Pharm Des.* 2020;26(21):2497-509. doi: 10.2174/138161282666620050609385.
34. Tatarchuk TF, Deinyuk KD, Zanko OV, Yusko TI, Tarnopolska VO. Vitamin D deficiency in the genesis of women's reproductive health disorders. *Reprod Endocrinol.* 2018;3(41):84-94. doi: 10.18370/2309-4117.2018.41.84-94.
35. Budnik T, Boychuk A. The level of vitamin D in the first trimester of pregnancy and its effect on the anthropometric parameters of a newborn. *Int J Endocrinol.* 2023;19(1):32-8.
36. Madison AA, Belury MA, Andridge R, Renna ME, Rosie SM, Malarkey WB, et al. Omega-3 supplementation and stress reactivity of cellular aging biomarkers: an ancillary substudy of a randomized, controlled trial in midlife adults. *Mol Psychiatry.* 2021;26(7):3034-42. doi: 10.1038/s41380-021-01077-2.
37. Rajabi-Naeeni M, Dolatian M, Qorbani M, Vaezi AA. Effect of omega-3 and vitamin D co-supplementation on psychological distress in reproductive-aged women with pre-diabetes and hypovitaminosis D: A randomized controlled trial. *Brain Behav.* 2021;11(11):e2342. doi: 10.1002/brb3.2342.
38. Shurpyak SA, Zhemela NI. The role of the balance of trace elements and vitamins in ensuring the gestational process. *Women Health.* 2014;(5):37-40.
39. Wu Y, Lu YC, Jacobs M, Pradhan S, Kapse K, Zhao L, et al. Association of Prenatal Maternal Psychological Distress With Fetal Brain Growth, Metabolism, and Cortical Maturation. *JAMA Netw Open.* 2020;3(1):e1919940. doi: 10.1001/jamanetw.orkopen.2019.19940.
40. Childreational. Stress, anxiety and depression during pregnancy may hinder toddler's cognitive development [Internet] 2022. Available from: <https://www.childreational.org/about-us/newsroom/2022/stress-anxiety-and-depression-during-pregnancy-may-hinder-toddlers-cognitive-development>.
41. Malaspina D, Corcoran C, Kleinhaus KR, Perrin MC, Fennig S, Nahon D, et al. Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: a cohort prospective study. *BMC Psychiatry.* 2008;(8):71. doi: 10.1186/1471-244X-8-71.

Стаття надійшла до редакції 11.07.2024. – Дата першого рішення 16.07.2024. – Стаття подана до друку 20.08.2024

Істмоцеле: сучасні аспекти діагностики, терапії та профілактики ускладнень (Огляд літератури)

О. В. Голяновський¹, І. В. Ключко², І. А. Губар², А. В. Скутнєва¹, Д. С. Федоренко¹

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

²КНП «Вишгородська центральна районна лікарня»

У всьому світі спостерігається зростання частоти кесаревого розтину (КР), що призводить до збільшення відсотка інтра- та післяопераційних ускладнень порівняно з пологами природним шляхом. Одним з таких віддалених ускладнень після абдомінального розродження є дефект рубця на матці після КР (істмоцеле).

У цьому огляді літератури надано сучасну наукову інформацію щодо етіології, факторів ризику, діагностики, сучасних методів корекції та профілактики ускладнень цієї патології.

Істмоцеле за дефініцією – дефект рубця після КР або ніша стінки матки, що має вигляд розриву міометрія або трикутного анехогенного дефекту передньої стінки матки, який можна класифікувати як малий або великий дефект залежно від товщини резидуального (залишкового) міометрія. Патогномічними клінічними симптомами є аномальна маткова кровотеча, хронічний тазовий біль і безпліддя.

Крім того, вагітність у рубці після КР, передлежання або прирощення плаценти, розрив матки у ділянці післяопераційного рубця можуть бути ускладненнями цієї патології під час вагітності.

Основними факторами ризику виникнення істмоцеле, доведеними на сьогодні, є попередній КР і ретрофлексія матки, а вплив методики ушивання матки під час КР потребує подальших досліджень.

З метою діагностики істмоцеле і визначення товщини резидуального міометрія використовують трансвагінальне ультразвукове дослідження, інфузійну соногістерографію з фізіологічним розчином і магнітно-резонансну томографію.

Лікування істмоцеле може бути медикаментозним або хірургічним залежно від розміру ніші, товщини залишкового міометрія, наявності симптомів і репродуктивних планів жінки. У разі відмови або протипоказань до медикаментозного лікування має бути запропонована хірургічна корекція істмоцеле. Хірургічне лікування включає мінімально інвазивні підходи з використанням гістероскопії, лапароскопії або трансвагінальних методик.

Гістерорезектоскопія включає проведення часткового видалення міометрія по краях ніші з коагуляцією судин. Тому жінкам, які бажають завагітніти, не застосовують цю методику у разі залишкової товщини міометрія <3 мм. У цих випадках відновлення міометрія має першочергове значення і може бути досягнуто лапароскопічним, лапаротомічним або вагінальним доступом. Також в огляді надано інформацію щодо найтяжчого ускладнення на тлі істмоцеле – розриву вагітності у рубці/ніші й сучасних підходів до ведення такої вагітності.

Ключові слова: кесарів розтин, істмоцеле, ніша кесаревого рубця, трансвагінальна сонографія, гістероскопія, вагітність у рубці після кесаревого розтину.

Isthmotele: modern aspects of diagnosis, therapy and prevention of complications (Literature review)

О. В. Golyanovskiy¹, І. В. Klyuzko², І. А. Gubar², А. В. Skutnieva¹, Д. С. Fedorenko¹

Worldwide there is an increased rate of caesarean section (CS), which leads to an growth in the percentage of intra- and post-operative complications compared to natural childbirth. One of such longterm complications after abdominal delivery is a scar defect on the uterus after SC (isthmotele).

This literature review provides up-to-date scientific information on the etiology, risk factors, diagnosis, modern methods of correction and prevention of complications of this pathology.

Isthmotele, by definition, is a scar defect after SC or a niche of the uterine wall, which has the appearance of a myometrial tear or a triangular anechoic defect of the anterior uterine wall, which can be classified as a small or large defect depending on the thickness of the residual (remaining) myometrium. Pathognomonic clinical symptoms are abnormal uterine bleeding, chronic pelvic pain, and infertility.

In addition, pregnancy in the scar after SC, placenta previa or placenta accreta spectrum (PAS), rupture of the uterus in the area of the postoperative scar can be complications of this pathology during gestation.

The main risk factors for isthmotele, proven to date, are previous SC and retroflexion of the uterus, and the influence of the technique of suturing the uterus during SC requires further research.

In order to diagnose isthmotele and determine the thickness of the residual myometrium, transvaginal ultrasound, infusion sonohysterography with physiological solution, and magnetic resonance imaging are used.

Treatment of isthmotele can be medical or surgical, depending on the size of the niche, the thickness of the remaining myometrium, the presence of symptoms and the woman's reproductive plans. In case of refusal or contraindications to medical treatment, surgical correction of the isthmotele should be offered. Surgical treatment includes minimally invasive approaches using hysteroscopy, laparoscopy, or transvaginal techniques.

Hysteroscopic resection involves partial removal of the myometrium along the edges of the niche with coagulation of vessels. Therefore, this technique if the residual thickness of the myometrium is <3 mm should not be used in women who want to

get pregnant. In these cases, myometrial repair is of primary importance and can be achieved by laparoscopic, laparotomy, or vaginal access. The review also provides information on the most serious complication of isthmocele – the development of a pregnancy in a scar/niche and modern approaches to managing such pregnancy.

Keywords: cesarean section, isthmocele, cesarean scar niche, transvaginal sonography, hysteroscopy, pregnancy in the scar after cesarean section.

Підвищення частоти розродження шляхом кесарево-го розтину (КР) призвело до збільшення кількості ускладнень у віддалений післяопераційний період та під час наступної вагітності у жінок репродуктивного віку. Спостерігається пряма корелятивна залежність між кількістю КР і такими ускладненнями під час наступної вагітності, як placenta accrete spectrum (PAS), placenta previa, утворення істмоцеле та вагітність у рубці [1, 2].

Істмоцеле за дефініцією – дефект рубця після КР або ніша у стінці матки, що представляє розрив міометрія або трикутний анехогенний дефект передньої стінки матки, який можна класифікувати як малий або великий дефект залежно від товщини резидуального (залишкового) міометрія [6, 8, 9].

Згідно з ультразвуковими даними, у жінок, які перенесли хоча б один КР, дефект рубця на матці виявляють у 24–70 % випадків, тобто основним фактором ризику істмоцеле є рубець на матці після попереднього КР. Залежно від місця розрізу на матці ніша може розташовуватися у ділянці перешийку матки, рідше – тіла або шийки матки, що в більшості випадків підтверджується даними трансвагінального ультразвукового дослідження (ТВУЗД) [12, 27].

Дуже важливі питання профілактики цієї патології, що пов'язано, насамперед, зі зменшенням відсотка абдомінального розродження і методикою ушивання розрізу на матці під час проведення КР [1].

Етіологія і патогенез

Причина виникнення істмоцеле багатofакторна, можливе поєднання технічних (низький розріз на матці під час КР) і анатомічних факторів (ретрофлексія матки), а також чинників з боку жінки, які можуть погіршити загоєння шва на матці після КР (індекс маси тіла, паління, вік жінки, цукровий діабет).

Не існує єдиного погляду щодо механізму утворення дефекту рубця після проведеного КР. Певне значення має місце розрізу, кількість перенесених раніше КР, методика ушивання розрізу на матці й супутні захворювання матері.

Відомо, що ніша частіше утворюється за розрізу матки у нижньому сегменті, при застосуванні однорядного безперервного шва і недостатньо глибокому захопленні стінки матки у шов під час КР, а також у разі неадекватного гемостазу з накопиченням крові у стінці матки та утворенням спайок передньої стінки матки із передньою червоню стінкою та сечовим міхуром. Саме це перешкоджає нормальній репарації міометрія в ділянці кесарево-го розрізу та утворенню надійного рубця на матці [6, 58].

З іншого боку, у деяких дослідженнях не виявили зв'язку між методикою ушивання стінки матки та утворенням дефекту рубця [3].

З погляду патофізіологічних аспектів утворення ніші, або істмоцеле, то, за даними E. Jauniaux et al. (2018), вона виникає на тлі дефекту ендоміометрія і різкого стоншення фібриноїдного шару Нітабуха в ділянці рубця після КР, що призводить до порушення децидуалізації у разі настання вагітності з інфільтрацією цієї ділянки

цитотрофобластом та подальшим вращенням аномально глибоких ворсин плаценти в міометрії (рис. 1) [29].

Фактори ризику виникнення істмоцеле. Позаяк механізм утворення істмоцеле остаточно не зрозумілий, пошук превентивних заходів спрямований не тільки на вдосконалення методики проведення КР, але й на визначення факторів ризику [3, 7, 38]. У деяких публікаціях описані чинники, які зумовлюють утворення ніші, зокрема, повторний КР, пізній термін пологів, ретрофлексія матки. Однак ці дані отримані у невеликих ретроспективних дослідженнях, тому їхні значення можна трактувати як недостатньо переконливі.

Проспективних досліджень, які б вивчали цю проблему, загалом небагато. Найбільшим є дослідження, в якому обстежили із застосуванням ТВУЗД понад 400 невагітних жінок, які мали хоча б один КР в анамнезі [38]. У більш ніж половини жінок цього дослідження (268 із 409) виявили дефект рубця на матці.

Автори інформують, що факторами ризику такого ускладнення виявилися кількість попередніх КР та ретрофлексія матки. Більш вираженим був дефект рубця у разі виконання операції у більшому терміні вагітності, у другий період пологів та в пацієнок молодшого віку. Недоліком цього дослідження було застосування ультразвукового дослідження (УЗД) без контрастування, який є менш інформативним в оцінюванні дефекту післяопераційного рубця на матці.

В іншому дослідженні цих самих авторів більш низький ризик утворення дефекту рубця виявився у старших за віком жінок, за меншої маси тіла новонародженого та за більшої відстані розрізу від внутрішнього вічка матки [44]. Автори наголошують, що лише один із цих чинників, а саме – локалізація розрізу на матці, піддається модифікації.

У 2019 р. з'явилася публікація Hongjie Pan et al., які провели проспективне когортне дослідження, що охоплювало 514 жінок [26]. Критерієм включення породіль до дослідження був післяпологовий період з оцінюванням стану рубця на матці через 6 тиж. після пологів, для чого застосо-

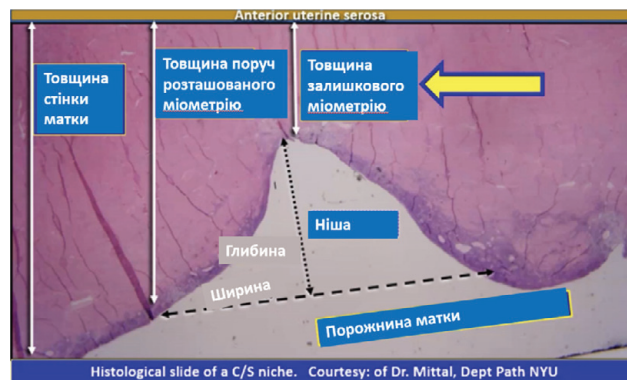


Рис. 1. Утворення ніші на передній стінці матки у ділянці рубця після КР з різко стоншенням залишковим міометрієм і зміненим ендометрієм [29]

ували ТВУЗД. При цьому дефект рубця виявили у 43 % (223 із 514) жінок. Основними предикторами утворення дефекту рубця на матці у цьому дослідженні виявилися інфекція під час пологів і потреба застосування антибіотиків, хоча багаторазове введення антибіотиків мало певний протекторний ефект щодо утворення дефекту міометрія порівняно з одноразовим застосуванням антибіотиків.

Ургентне виконання КР і довготривалий безводний проміжок були основними показаннями до призначення антибіотиків. Предикторами дефекту рубця були також тромбоцитопенія (менше 150×10^9) та високий рівень фібриногену (більше 4,5 г/л) перед проведенням КР. Висновки авторів полягали у тому, що основними предикторами утворення дефекту рубця були інфекційні ускладнення та гіперкоагуляція перед хірургічним втручанням [26].

У цих проспективних дослідженнях дефект рубця на матці після КР виявився дуже частим ускладненням, яке виникало у більш ніж половини оперованих жінок. Автори виявили кілька незалежних факторів ризику утворення істмоцеле.

Найважливіші чинники ризику дефекту рубця після КР такі [7]:

- повторний КР;
- надмірна маса тіла жінки;
- гестаційний діабет;
- довша тривалість активних переймів до початку операції;
- інфекційні ускладнення і гіперкоагуляція перед операцією.

Ідентифікація гестаційного діабету і надмірної маси тіла пацієнтки як факторів ризику утворення дефекту рубця на матці є новим у медичній літературі [5, 7, 9]. Ці дані дають змогу припустити, що зі збільшенням надмірної маси тіла у жінок репродуктивного віку та наявністю гестаційного діабету поширеність дефекту рубця на матці також буде збільшуватися, що своєю чергою призводить до збільшення поширеності акушерських та гінекологічних захворювань, які асоціюються з істмоцеле.

Слід пам'ятати, що надмірна маса тіла матері асоціюється і з іншими акушерськими ускладненнями, зокрема, антенатальною загибеллю плода або новонародженого, гестаційним діабетом, прееклампсією, тромбоемболіями та септичними захворюваннями [5, 24, 49]. Із вад розвитку у новонароджених від матерів з надмірною масою тіла найчастіше діагностують дефекти нервової трубки, вади серця, розщеплення піднебіння, гідроцефалію та вади розвитку кінцівок [24].

З іншого боку, надмірна маса тіла у вагітної та гестаційний діабет з притаманною для нього макросомією є чинниками ризику для завершення пологів шляхом КР, що в певному сенсі замикає це «хвибне коло» [39]. Усвідомлення такої закономірності дуже важливе, оскільки маса тіла жінки є одним з небагатьох чинників, на які можна вплинути.

Новим у дослідженнях було знаходження залежності між ризиком дефекту рубця на матці та тривалістю активної фази пологів до початку проведення КР [7]. Автори припускають, що в цій ситуації за стоншення нижньоматкового сегмента умови для загоєння міометрія в ділянці рубця на матці погіршуються. Однак така залежність може бути зумовлена невеликою кількістю жінок у цьому дослідженні, які перебували в активній

фазі пологів. Тому за більшої кількості спостережень можна отримати дещо відмінні результати.

Клініка

Наявність істмоцеле асоціюється з низкою ускладнень. У цьому місці може накопичуватися менструальна кров, що призводить до перименструальних мажучих кров'янистих виділень або аномальних маткових кровотеч. Дефект рубця може спричинити хронічний тазовий біль, альгодисменорею і диспареунію [55, 56]. Кумуляція менструальної крові у перешийку або шийці матки може погіршувати якість цервікального слизу, що призводить до порушення транспорту сперматозоїдів та зниженої фертильності [58].

Однак найсерйознішим ускладненням є імплантація ембріона у ділянці дефекту, що призводить до вагітності у післяопераційному рубці на матці [9, 12, 23, 27]. Така вагітність за своїм перебігом та потенційними ускладненнями прирівнюється до позаматкової. Діагностика складна, оскільки у 30 % пацієнток перебіг такої вагітності не має специфічних проявів, а у 70 % з'являються симптоми, характерні для позаматкової вагітності. Найточнішим методом діагностики вважають ТВУЗД, чутливість якого оцінюють на рівні 85 % [6, 8, 10].

Дефект рубця може спричинити ускладнення і за нормальної маткової вагітності. Проблема полягає в тому, що плацента, яка нормально не проникає далі базального шару децидуальної оболонки, у місці рубця проникає у більш глибокі шари стінки матки. Це призводить до щільного прикріплення плаценти (placenta accreta), проростання плаценти у стінку матки (placenta increta) або в периметрії чи прилеглі органи (наприклад у сечовий міхур) – placenta percreta [12, 23, 29].

Діагностика

Дефекти передньої стінки нижньоматкового сегмента можна діагностувати за допомогою різноманітних візуалізаційних та ендоскопічних методів, таких, як ТВУЗД, соногістерографія, гістеросальпінгографія, магнітно-резонансна томографія (МРТ) або гістероскопія. Найінформативнішою діагностичною ознакою істмоцеле є визначення *залишкової товщини міометрія* у ділянці рубця на матці, яку можна виміряти за допомогою ТВУЗД або МРТ органів малого таза [35, 42, 45].

ТВУЗД є початковим і найбільш точним методом для оцінювання цілісності стінки матки у невагітних пацієнток [6, 10]. Оскільки основним симптомом є постменструальна кровотеча, рання проліферативна фаза найкраще ілюструє наявність крові в межах ніші, що дозволяє ідентифікувати її навіть без використання сольової або гелевої інфузії [8]. Цей стан був описаний на ТВУЗД як дефект анехогенного трикутника у міометрії з основою, що сполучається з порожниною матки, або дефект передньої стінки і перешийку матки.

Вимірювання ніші базується тільки на товщині міометрія, а товщину ендометрія слід виключити. Довжину, глибину дефекту, товщину залишкового міометрія (слід обчислювати у сагітальній площині), ширину дефекту (в поперечній площині) та товщину поруч розташованого міометрія вважають клінічно значущими вимірами (рис. 2). Використання доплерівської візуалізації не є важливим, але може використовуватися для диференціації між дефектами після КР, гематомами, аденоміомами, аденоміозом або фіброзною тканиною [27].

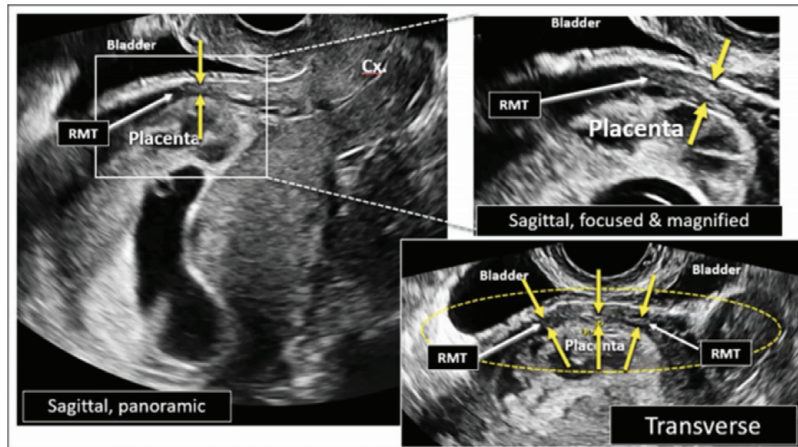


Рис. 2. УЗ-візуалізація ніші у різних проєкціях [27]

Найінформативнішою методикою є соногістерографія із застосуванням контрасту (наприклад фізіологічного розчину), який вводять у порожнину матки. Однак цей метод інвазивний і потребує дотримання певних умов і не завжди може бути застосований. Тому деякі автори цілком адекватною методикою вважають також звичайну трансвагінальну ультразвукографію, яку виконують у відповідний період циклу. Таким оптимальним моментом для виконання дослідження є період закінчення менструації, коли ендометрій найтонший, а порожнина матки ще заповнена залишками менструальної крові [6].

Зазвичай дефект рубця на матці виглядає як ніша трикутної форми у місці післяопераційного рубця, зумовлена дефектом міометрія, глибиною щонайменше 2 мм. Нішу вважають великою, якщо її глибина становить 50–80 % від товщини передньої стінки матки, або якщо товщина стінки матки у місці рубця становить 2,2 мм чи менше при ТВУЗД, або 2,5 мм чи менше при соногістерографії [58].

Сольова інфузія та гель-інстиляційна сонографія мають додаткові переваги порівняно зі стандартною двовимірною системою [8, 30, 56]. У двох оглядових проспективних когортних дослідженнях було обстежено 225 і 263 жінок, а істмоцеле було ідентифіковано у 56 % і 64,5 % пацієнток за використанням гель-інстиляційної сонографії проти 24 % і 49,6 % відповідно за використанням ТВУЗД [10, 57]. Усі рубці ідентифіковані за використанням гель-інстиляційної сонографії, але три рубці не змогли ідентифікувати за використанням ТВУЗД.

Форма ніші також може бути оцінена за використанням гель-інстиляційної сонографії. Напівкругла форма є найбільш поширеною (>50 %), також виявляють трикутну форму (24–30 %) і у формі краплі (10 %) [10, 48, 56]. Хоча гель-інстиляційна сонографія є кращою за двовимірний ультразвук, I. P. M. Jordans et al. зазначили, що це не було необхідністю, якщо в порожнині матки знаходилася рідина [30].

У 38 пацієнток з лапароскопічним відновленням рубця на матці після КР, проводили вимірювання товщини залишкового міометрія за допомогою ТВУЗД та МРТ, мікроскопічне оцінювання патологічних результатів – і статистично значущої різниці не спостерігали. Тому МРТ та ТВУЗД є взаємозамінними дослідженнями для визначення залишкової товщини міометрія [19].

Однак МРТ має додаткові переваги, такі як можливість відтворення та інтерпретації, на відміну від трансвагінальної сонографії, яка залишається залежною від підготовки та кваліфікації лікаря. Якщо залишкова товщина міометрія може бути легко виміряна в сагітальній та поперечній площинах, то характер рідини, яка знаходиться у ніші, може бути визначена за допомогою МРТ.

Залишкова кров у ніші проявляється наявністю гіперінтенсивних плям, візуалізованих у дефектах на T_1 -зв'язаних зображеннях з насиченням жирової тканини за рахунок наявності залишкової менструальної крові. Ця кров при істмоцеле може зберігатися після менструації або евакуюватися з самої ніші [19].

МРТ дає інформацію не тільки про матку, а й про тканини, які знаходяться поруч, точне відображення розташування ніші кесаревого рубця. Також наявність спайок, які можна виявити навколо ніші і визначити план хірургічного втручання, позаяк хірургу доведеться розділяти і висікати ці спайки перед доступом до міхурово-маткового заглиблення й ніші. У разі спроби вагінальної операції ці спайки можуть зменшити рухливість матки і перешкодити її відновленню. Однак якщо ультразвук проводить досвідчений гінеколог, то він теж дозволяє виявити наявність спайок [30].

За допомогою гістерографії також можна оцінювати нішу; однак не можна виміряти товщину міометрія, що є обмеженням цього методу. Більш того, якщо у ніші накопичується кров або слиз, при гістерографії неможливо чітко виявити дефект. Гістероскопія дає можливість прямої візуалізації та підтвердження ніші, однак цей метод не може оцінити залишкову товщину міометрія. Візуалізується порожнина матки, передня стінка у перешийку матки, а також наявність ділянок неоваскуляризації чи поліпів, що може свідчити про кровотечу з дефекту міометрія. Також можна визначити наявність давніх згустків крові, що свідчить про збереження менструації у ділянці ніші або її ендометріодне походження [14, 47, 48, 52].

У листопаді 2018 р. у журналі American Journal of Obstetrics and Gynaecology з'явилася публікація про результати проспективного дослідження, яке проводили за участі понад 400 жінок в університетській клініці Тампере (Фінляндія) та в якому вивчали поширеність, фактори ризику утворення дефекту рубця після КР і наслідки цього ускладнення [7].

До групи дослідження увійшли породіллі, яким був проведений КР і вони знаходилися в акушерсько-му стаціонарі на 3-ю добу післяопераційного періоду та надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Факторами виключення були вік жінки до 18 років, аномалії матки, неспроможність адекватного спілкування та повторна вагітність у період спостереження.

За період спостереження від подальшої участі в дослідженні відмовилися 26 жінок, 3 були вагітні, а 1 вибула через виражену вувльовидність, яка зробила неможливим виконання соногістероскопії. Жінок обстежували через 6 міс. після пологів із застосуванням трансвагінальної ультразвукової діагностики та соногістерографії. Дані цих обстежень аналізували водночас із клінічними даними про пацієнок, які брали з медичної документації.

Загалом із 371 пацієнтки, яких обстежили через 6 міс. після пологів, у 83 виявили дефект рубця на матці за допомогою ультразвукової діагностики, а у 169 – за допомогою соногістероскопії. Отже, поширеність ніші, згідно з даними цього дослідження, становила 22 % при застосуванні лише ТВУЗД та була удвічі більшою (46 %) при застосуванні соногістероскопії. Більшість дефектів мали трикутну форму, проте спостерігалися овальні, круглі або тотальні дефекти. У подальшому статистичному аналізі автори спиралися лише на дані соногістерографії [7].

Отже, ТВУЗД та соногістерографія є більш доступними, ніж МРТ, менш інвазивними, ніж гістероскопія, що дає можливість провести точні вимірювання. Якщо підозрюють наявність ніші, рекомендують соногістерографію як діагностичне дослідження з огляду на її більш високу чутливість та специфічність для планування хірургічного втручання і досягнення дослідницьких цілей. МРТ може бути ефективнішою за трансвагінальну сонографію у складних ситуаціях, коли дефект кесаревого рубця пов'язаний з іншими гінекологічними патологіями, такими як ендометріоз, міома або аденоміоз.

Лікування істмоцеле

Лікування істмоцеле може бути медикаментозним або хірургічним. Під час визначення тактики лікування враховують розмір дефекту, наявність симптомів, вторинне безпліддя і репродуктивні плани [22, 47, 50, 54]. У разі випадкової діагностики безсимптомного істмоцеле і відсутності планів щодо майбутніх вагітностей хірургічне втручання зазвичай не рекомендується [37, 50]. У симптоматичних жінок з аномальними матковими кровотечами, тазовим болем або вторинним безпліддям курс лікування залежить від розміру дефекту. Існує велика кількість досліджень, що пропонують різні хірургічні підходи та методи корекції рубцевого дефекту після КР [16, 37, 50, 59].

Медикаментозне лікування. Медикаментозне лікування істмоцеле досліджено недостатньо. За даними M. Tahara et al. та J. Zhang et al., комбінація естрогену і прогестерону може запобігти повторним матковим кровотечам у 80 % жінок [51, 62]. І навпаки, Y. Y. Chen et al. виявили, що левоноргестролова внутрішньоматкова система ефективна у 88,3 % пацієнок з матковими кровотечами після КР [15].

Крім того, у рандомізованому контрольованому дослідженні з участю 208 пацієнок J. Zhang et al. встановили, що внутрішньоматкова левоноргестролова система має переваги перед гістероскопічною резекцією щодо суттєвого зменшення кров'янистих виділень, починаю-

чи з 9-го місяця від її встановлення, а також вона сприяє зменшенню абсолютної кількості днів кров'янистих виділень, починаючи з 6-го місяця, і тазового болю, починаючи з 3-го місяця [62].

Хірургічне лікування. Використовують у разі відмови від медикаментозного лікування або наявності протипоказань. Об'єм хірургічного втручання визначають, виходячи зі ступеня тяжкості симптомів, включаючи безпліддя, бажання жінки зберегти матку, розмір кесаревого рубця і залишкової товщини міометрія [60].

Гістероскопічна резекція. Гістероскопічна резекція істмоцеле – це малоінвазивна процедура, що дозволяє візуалізувати і усунути дефект [4]. Незважаючи на велику різноманітність технік, хірургічна техніка в цілому складається з резекції фіброзної тканини у ділянці дефекту рубця. Резекція країв ніші запобігає загризці менструальної крові [4, 21]. Фульгурація основи мішечка, або націлювання на видимі судини, дозволяє видалити запалені та перевантажені тканини, запобігаючи розвитку аномальних маткових кровотеч [54].

У систематичному огляді A. Abacjew-Chmylko et al. встановлено сприятливі показники гістероскопічної резекції у 59,6–100 % випадків з повним усуненням симптомів аномальної маткової кровотечі у 72,4 % випадків [4]. Перфорація матки і травми сечового міхура є основними ризиками гістероскопічної процедури. Тому з метою зменшення цього ризику лікування методом резектоскопії рекомендують проводити, якщо товщина міометрія, що залишилася, становить >3 мм [14].

Лапароскопічна корекція. Лапароскопічний підхід був запропонований для великих дефектів (товщина залишкового міометрія >3 мм), за наявності симптомів і бажання жінки підтримувати фертильність [52]. Лапароскопічна корекція істмоцеле полягає у резекції країв ніші з метою видалення рубцевої тканини, закритті дефекту шляхом накладання дворядного шва. Лапароскопія краще візуалізує дефект, що дозволяє відновити нормальну структуру міометрія [19].

O. Donnez et al. описали лапароскопічну корекцію істмоцеле великого розміру (товщина залишкового міометрія >3 мм) у 38 жінок з симптомами гінекологічної патології [16]. Було використано хірургічну техніку лапароскопічного висічення істмоцеле за допомогою CO₂-лазера. Зонд Гегара використовували після висічення дефекту міометрія для збереження цілісності матки і прохідності каналу шийки матки. Висічення було закрито трьома шарами: перші два – окремими вікриловими швами, а черевина – монокриловим безперервним швом.

У випадку ретрофлексії матки деякі автори пропонують проводити вкорочення круглих маткових зв'язок, щоб зменшити сили протидії, які можуть погіршити загоєння рани [57]. У віддалений післяопераційний період проводять гістероскопію з метою оцінювання репаративних процесів. Середня товщина міометрія збільшилася з 1,43±0,7 мм до 9,62±1,8 мм за період тримісячного спостереження. У цілому 93 % пацієнок не мали симптомів, а серед жінок з безпліддям у 44 % настала вагітність та народились здорові доношені діти. Значне збільшення товщини міометрія продемонструвало ефективність лапароскопічної корекції істмоцеле та відновлення цілісності передньої стінки матки [16, 19].

A. Vervoort et al. опублікували велике проспективне дослідження за участі 101 жінки з симптомним істмоцеле <3 мм після лапароскопічної корекції під гістероскопічним контролем [57]. Дефект був усунутий монополярним гачком і фіброзною тканиною, висіченою ножицями під контролем гістероскопії. Потім дефект закрили двошаровим швом у повній товщині, включно з ендометрієм. Був використаний бар'єр з гіалуроновою кислотою для попередження утворення спайок. У випадках з екстремально ретрофлексованою маткою також вкорочували круглі маткові зв'язки. Гістероскопія була проведена для оцінювання анатомічного результату корекції істмоцеле.

У цьому дослідженні у 80 жінок патологічні симптоми зникли, а товщина залишкового міометрія значно збільшилася в подальшому. У жінок з наявністю рідини в порожнині матки й істмоцеле покращення відзначили 86,9% жінок після лапароскопічного втручання, а в цілому 83,3% жінок були задоволені результатами такої корекції.

Комбіноване використання гістероскопії і лапароскопії має безліч переваг. Під час лапароскопії сечовий міхур може бути мобілізований для кращої візуалізації істмоцеле, а також для зменшення ризику його травмування. Крім того, порожнину матки можна оцінити для діагностики та можливого негайного хірургічного лікування станів, які спричиняють виникнення болю або безпліддя. Джерело світла при гістероскопії транслюює нішу, надаючи можливість виявлення дефекту за допомогою лапароскопії, а гістероскопія згодом може підтвердити лапароскопічне відновлення [33, 34].

Вагінальне відновлення. Про вагінальне відновлення істмоцеле, хоча воно й малоінвазивне і ефективне, менше звітують у літературі [13, 36]. Y. A. Zhang порівняв трансвагінальне відновлення істмоцеле з лапароскопічним у ретроспективному дослідженні, знайшовши аналогічно ефективні результати між двома методами [63].

Ця методика описана як відсепарування сечового міхура від передньої стінки матки і частково – від шийки матки та з ідентифікацією істмоцеле. Дефект висікають, а розріз ушивають дворядними вікриловими швами. Трансвагінальне відновлення істмоцеле було визнано економічно більш ефективним, з більш коротким часом операції, ніж у разі проведення лапароскопії [63]. Однак цей підхід

вимагає від хірурга достатнього досвіду виконання вагінальних оперативних втручань, аби уникнути пошкодження сечового міхура і сечоводів, а також точно знайти істмоцеле в обмеженому хірургічному просторі [30, 33].

Гістеректомія. Гістеректомія була першим описаним хірургічним варіантом терапії істмоцеле з великим дефектом передньої стінки матки [17, 19]. Її можна запропонувати тільки після консультування та інформованої згоди жінки у разі, якщо вона виконала свої репродуктивні плани. Навіть якщо гістеректомія виявилася успішною [17, 18], основною проблемою після КР є вірогідність утворення значних спайок із сечовим міхуром, кишечником або передньою черевною стінкою [25].

Наявність в анамнезі більш ніж двох КР є фактором ризику з високою вірогідністю травмування сечового міхура, сечоводів або кишечника під час вагінальної або лапароскопічної гістеректомії [11].

Істмоцеле і вагітність

Одне з найрідкісніших і найтяжчих акушерських ускладнень істмоцеле є вагітність у рубці/ніші після КР (Cesarian Scar Pregnancy – CSP), виникає у разі імплантації ембріона в міометрій рубцевого дефекту. Впродовж останніх десятиліть спостерігається значне зростання поширеності істмоцеле, а також вагітності в рубці після попереднього/попередніх КР, що створює проблеми не тільки для жінки, але й є серйозним викликом для акушера-гінеколога щодо вибору методу переривання вагітності [9].

Наявність істмоцеле пов'язана з підвищеним ризиком ускладнень під час наступної вагітності, у тому числі таких, як placenta previa, placenta accrete spectrum (PAS), рубцева дегісценція (стоншення) передньої стінки матки, розрив матки, розвиток масивної кровотечі із загрозою для життя жінки [23, 40, 41, 46].

Виділяють два види імплантації вагітності в рубець [27]:

- 1) «у рубці» (тип 1) – асоціюється з порівняно більшою товщиною залишкового міометрія, зменшенням ризику несприятливих наслідків для жінки та більш низькою вірогідністю виникнення тяжких ускладнень (рис. 3).
- 2) «у ніші» (тип 2) – асоціюється з потенційно меншою товщиною залишкового міометрія, більш

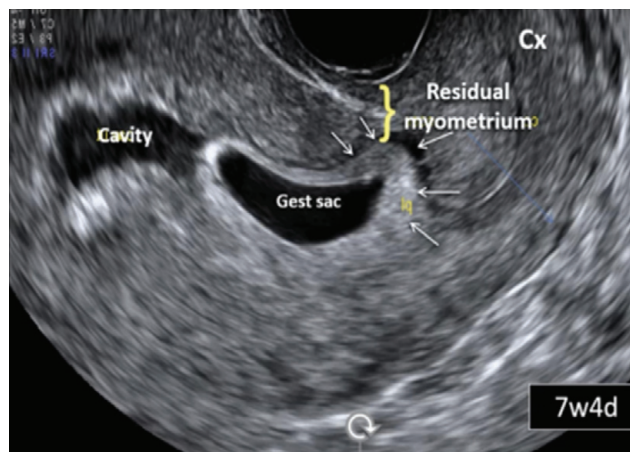


Рис. 3. Імплантація вагітності «у рубці» – тип 1. Наявний залишковий міометрій [27]

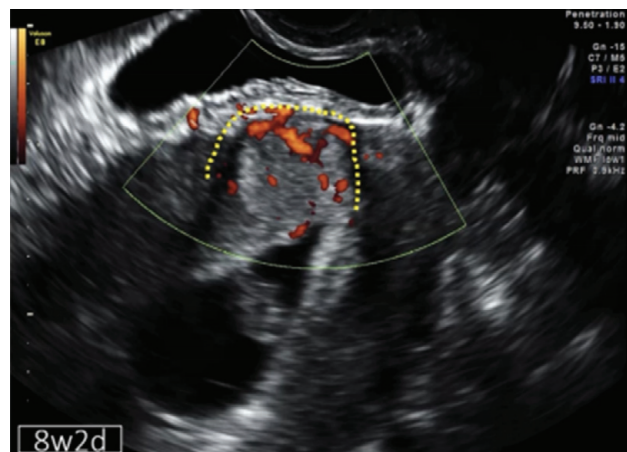


Рис. 4. Імплантація вагітності «у ніші» – тип 2. Дуже тонкий або відсутній залишковий міометрій [27]

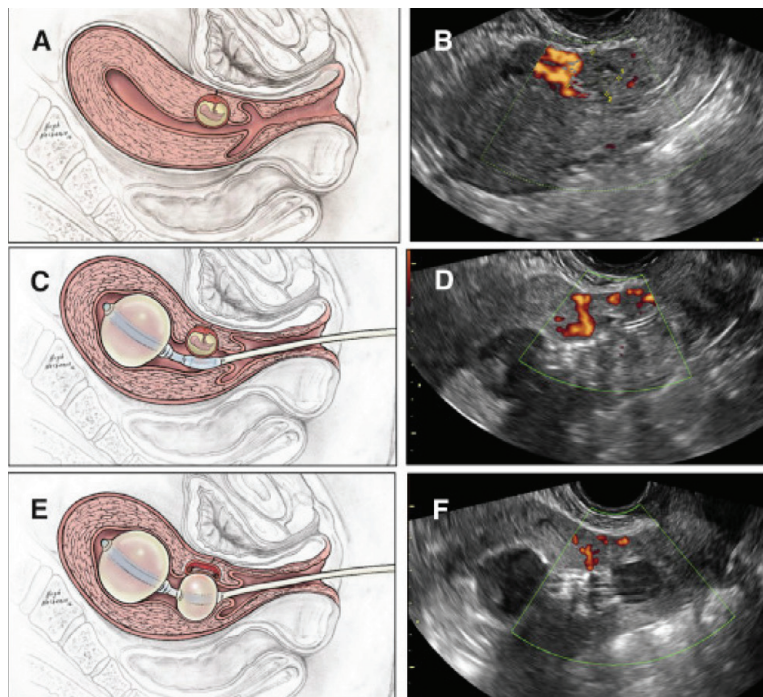


Рис. 5. Розташування подвійного балонного катетера [53]

Примітки: А – наявність вагітності в ніші, С – введення подвійного балона в матку; Е – «роздути» балони в порожнині матки (менший балон здавлює вагітність у ніші); В, D, F – дані УЗД, що відповідають схематичним зображенням А, С, Е.

високим ризиком розриву матки, значною кровотечею та прогресуванням до тяжких типів PAS (рис. 4).

Оцінювання залишкового міометрія в ділянці перешийки матки після КР за допомогою ТВУЗД може бути використане для прогнозування виникнення розриву рубця після КР під час вагітності [43, 44]. Хоча декілька досліджень класифікували товщину нижнього сегмента матки у значеннях високої або низької вірогідності розриву рубця. За даними мета-аналізу 2013 р. і даних N. Jastrow et al., нижній сегмент матки товщиною 3,1–5,1 мм і залишковий міометрій 2,1–3,0 мм визначають як виражене прогностичне значення для виникнення дегістенції (стоншення) або розриву матки [28, 32].

I. E. Timor-Tritsch у своїй статті наголошує на важливості ранньої діагностики вагітності в ніші [27], цитуючи El-Refaey et al.: «Усім жінкам, яким був проведений КР, слід пройти УЗ-обстеження через 6–8 тижнів, щоб виявити істмоцеле і передбачити вагітність у рубці за наступної вагітності» [20]. Пізніше ця концепція була розроблена в систематичному огляді N. Gonzalez et al., які наголосили: «Оскільки рання діагностика та лікування важливі для найкращого результату вагітності в рубці, кожна вагітна з КР в анамнезі повинна пройти обстеження на початку I триместра вагітності, щоб виключити це небезпечне для життя ускладнення. Діагноз можна встановити за допомогою ультразвукового та доплерівського дослідження» [23].

За допомогою ранньої діагностики та оцінювання вагітності в ніші можна заздалегідь визначити тактику ведення такої вагітності. Наприклад, було продемонстровано, що у випадках завмерлої вагітності в ніші більшість з них (приблизно 69 %) закінчуються спон-

таним неускладненим викиднем; лише близько 31 % цих випадків вимагали втручання [12].

Навпаки, прогресуюча пізно діагностована вагітність у ніші має зовсім інший – негативний – прогноз. Під час цих вагітностей існує високий ризик виникнення сильної кровотечі та клінічних симптомів, що потребує хірургічного та/або медичного втручання у разі прогресування вагітності у II триместрі: згідно з даними огляду літератури, неускладнений викидень стався приблизно у 13 % таких жінок, у той час як 20 % жінок було показано хірургічне лікування, а у I та II триместрах такої вагітності розрив матки стався у 9,9 % і гістеректомія була необхідною у 25,2 % випадків.

Більше того, приблизно третина таких вагітностей у ніші, що прогресують до III триместра, ускладнювалася кровотечею, а під час пологів у 75 % цих випадків виявляли PAS (більшість – placenta percreta), що супроводжувалося виникненням масивної акушерської кровотечі за проведення гістеректомії і масивної трансфузійної терапії та потребувало участі мультидисциплінарної команди лікарів [9, 12].

Ведення вагітності в рубці. У випадку, якщо у жінки з попереднім КР в анамнезі виявлено вагітність у ніші, необхідно проконсультувати її про всі ризики такої вагітності. Рішення про переривання вагітності є обмеженим у часі, адже за більшого терміну вагітності збільшується ризик виникнення кровотечі та інших ускладнень [9, 27].

Використання подвійного балона (рис. 5) є успішним малоінвазивним методом для застосування у жінок з вагітністю в ніші. Цей простий метод має чотири основні переваги: він ефективно зупиняє серцеву діяльність ембріона, запобігає розвитку масивної кровотечі, не потребує додаткової інвазивної терапії та знайомий акушерам-гінекологам, які ефективно застосовують ті самі катетери для дозрівання шийки матки з метою преіндукції пологів [12, 53].

Більшість авторів у разі вагітності в рубці на матці після КР рекомендують комбінувати введення подвійного балона в порожнину матки з системним введенням метотрексату, що пришвидшує загибель плода і некробіотичні зміни в хоріоні та покращує результати терапії вагітності в рубці, зменшує об'єм крововтрати і вірогідність розвитку гнійно-запальних ускладнень [9, 12, 27].

Ці автори рекомендують вводити метотрексат згідно з інструкцією з розрахунком дози препарату залежно від площі тіла жінки (середньотерапевтичні дози – 50–100 мг) і можливих ускладнень та протипоказань. За відсутності серцебиття плода, зменшення кровотоку в ділянці плідного яйця за даними кольорового доплерівського картування і зменшення рівня хоріонічного гонадотропіну людини проводять видалення плідного яйця і вишкрібання стінок порожнини матки з особливою обережністю (!) у ділянці істмоцеле, зважаючи на залишковий міометрій і вірогідність перфорації матки. Тому вишкрібання передньої стінки матки в ділянці істмоцеле рекомендують проводити під контролем ТВУЗД з наповненим сечовим міхуром.

Профілактика

Первинна профілактика ніші спрямована на зменшення відсотка КР з пріоритетом проведення вагінальних пологів [1, 2].

Вторинна профілактика – застосування найбільш ефективних хірургічних методик ушивання розрізу на матці за проведення КР, що забезпечує надійний післяопераційний рубець і більш товстий залишковий міометрій у ділянці рубця на матці.

Нещодавнє дослідження з участю 138 жінок продемонструвало, що ушивання розрізу на матці без захоплення ендометрія за проведення КР двошаровим безперервним швом з довготривалим терміном розсмок-

тування шовного матеріалу може зменшити показник формування істмоцеле та забезпечити достатню товщину залишкового міометрія в ділянці рубця на матці [31].

ВИСНОВКИ

Унаслідок підвищення частоти кесаревого розтину (КР) зростає поширеність істмоцеле, його гінекологічних і акушерських ускладнень. Постменструальні кров'янисті виділення, тазовий біль та вторинне безпліддя є поширеними клінічними симптомами істмоцеле в гінекологічній практиці.

Оцінювання залишкового міометрія через 6–8 тиж. після КР дозволяє своєчасно виявити нішу за допомогою найбільш доступного й інформативного методу діагностики – трансвагінального УЗД, що сприяє своєчасному проведенню хірургічної корекції істмоцеле і дає можливість попередити тяжке подальше ускладнення – імплантацію вагітності в рубець за наступної вагітності.

Лікування істмоцеле слід пропонувати відповідно до наявності симптомів, вторинного безпліддя, розміру дефекту та репродуктивних планів жінки. Дефект міометрія може бути мінімально інвазивно відновлений щадними методами шляхом гістероскопії для невеликих дефектів, а також лапароскопії та комбінованої лапароскопії і гістероскопії для великих дефектів.

Перспективи подальших досліджень. Отже, у подальших клінічних дослідженнях необхідно визначити найбільш оптимальні та надійні методи ушивання розрізу на матці під час проведення КР з метою профілактики виникнення ніші, своєчасної діагностики істмоцеле і час проведення найбільш ефективної корекції цієї патології для попередження у подальшому розвитку вагітності в рубці.

Відомості про авторів

Голяновський Олег Володимирович – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Клюзко Іван В'ячеславович – канд. мед. наук, КНП «Вишгородська центральна районна лікарня»; тел.: (067) 266-66-88. *E-mail: Klyuzko_podol@ukr.net*

Губар Ірина Анатоліївна – КНП «Вишгородська центральна районна лікарня»; тел.: (093) 730-03-53. *E-mail: iryna.vetrova5@gmail.com*

Скутнєва Анна В'ячеславівна – Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: skutnevaanna@gmail.com*

ORCID: 0009-0004-1733-3319

Федоренко Дмитро Сергійович – Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: fedorenko.d.s.15@gmail.com*

ORCID: 0009-0005-5883-5734

Information about the authors

Golyanovskiy Oleg V. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Klyuzko Ivan V. – MD, PhD, Communal Non-Commercial Enterprise «Vyshgorod District Clinical Hospital»; тел.: (067) 266-66-88. *E-mail: Klyuzko_podol@ukr.net*

Gubar Irina A. – Communal Non-Commercial Enterprise «Vyshgorod District Clinical Hospital»; тел.: (093)-730-03-53. *E-mail: iryna.vetrova5@gmail.com*

Skutnieva Anna V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: skutnevaanna@gmail.com*

ORCID: 0009-0004-1733-3319

Fedorenko Dmitro S. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: fedorenko.d.s.15@gmail.com*

ORCID: 0009-0005-5883-5734

ПОСИЛАННЯ

- Golyanovskiy OV, Kachur OYu, Mekhedko W, Supruniuk KV, Frolov SV. Modern aspects of cesarean section. *Reprod Health Women*. 2021;(7-8):7-15. doi: 10.30841/2708-8731.7-8.2021.250825.
- Nazarenko LG, Nedorezova KM, Dubrova LYU. The prevention of infectious complications of cesarean section in the context of the global rise of antibiotic resistance. *Reprod Health Women*. 2024;(3):33-40. doi: 10.30841/2708-8731.3.2024.306401.
- Bij de Vaate AJ, van der Voet LF, Naji O, Witmer M, Veersema S, Brölmann HA, et al. Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related to the presence of uterine niches following Cesarean section: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(4):372-82. doi: 10.1002/uog.13199.
- Abacjew-Chmylko A, Wydra DG, Olszewska H. Hysteroscopy in the treatment of uterine cesarean section scar diverticulum: A systematic review. *Adv Med Sci*. 2017;62(2):230-9. doi: 10.1016/j.advms.2017.01.004.
- ACOG Practice Bulletin No 156: Obesity in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015;126(6):112-26. doi: 10.1097/AOG.0000000000001211.
- Woźniak A, Pyra K, Tinto HR, Woźniak S. Ultrasonographic criteria of cesarean scar defect evaluation. *J Ultrason*. 2018;18(73):162-5. doi: 10.15557/JoU.2018.0024.
- Antila-Langsjö RM, Mäenpää JU, Huhtala HS, Tomás EI, Staff SM. Cesarean scar defect: a prospective study on risk factors. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(5):458.e1-e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.09.004.
- Armstrong V, Hansen WF, Van Voorhis BJ, Syrop CH. Detection of cesarean scars by transvaginal ultrasound. *Obstet Gynecol*. 2003;101(1):61-5. doi: 10.1016/S0029-7844(02)02450-x.
- Ash A, Smith A, Maxwell D. Cesarean scar pregnancy. *BJOG*. 2007;114(3):253-63. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01237.x.
- Bij de Vaate AJ, Brölmann HA, van der Voet LF, van der Slikke JW, Veersema S, et al. Ultrasound evaluation of the Cesarean scar: relation between a niche and postmenstrual spotting. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(1):93-9. doi: 10.1002/uog.8864.
- Bogani G, Cromi A, Serati M, Di Naro E, Casarin J, Marconi N, et al. Hysterectomy in patients with previous cesarean section: comparison between laparoscopic and vaginal approaches. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;184:53-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.11.005.
- Calí G, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, Monteagudo A, Buca D, Forlani F, et al. Outcome of Cesarean scar pregnancy managed expectantly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(2):169-75. doi: 10.1002/uog.17568.
- Chen Y, Chang Y, Yao S. Transvaginal management of cesarean scar section diverticulum: a novel surgical treatment. *Med Sci Monit*. 2014;20:1395-9. doi: 10.12659/MSM.890642.
- Chen YY, Tsai CC, Kung FT, Lan KC, Ou YC. Association between hysteroscopic findings of previous cesarean delivery scar defects and abnormal uterine bleeding. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(4):541-4. doi: 10.1016/j.tjog.2019.05.020.
- Chen YY, Tsai CC, Lan KC, Ou YC. Preliminary report on the use of a levonorgestrel intrauterine system for the treatment of intermenstrual bleeding due to previous cesarean delivery scar defect. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(10):2015-20. doi: 10.1111/j.og.14060.
- Donnez O, Donnez J, Orellana R, Dolmans MM. Gynecological and obstetrical outcomes after laparoscopic repair of a cesarean scar defect in a series of 38 women. *Fertil Steril*. 2017;107(1):289-96. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.033.
- Donnez O, Donnez J. A series of 400 laparoscopic hysterectomies for benign disease: a single centre, single surgeon prospective study of complications confirming previous retrospective study. *BJOG*. 2010;117(6):752-5. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02520.x.
- Donnez O, Jadoul P, Squifflet J, Donnez J. A series of 3190 laparoscopic hysterectomies for benign disease from 1990 to 2006: evaluation of complications compared with vaginal and abdominal procedures. *BJOG*. 2009;116(4):492-500. doi: 10.1111/j.1471-0528.2.008.01966.x.
- Donnez O, Jadoul P, Squifflet J, Donnez J. Laparoscopic repair of wide and deep uterine scar dehiscence after cesarean section. *Fertil Steril*. 2008;89(4):974-80. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.04.024.
- El-Refaey H, El-Hibri B, Youakim N. Commentary All women with prior cesarean section should have a 6- to 8-week scan to predict placenta accreta. *BJOG*. 2014;140:171-82.
- Florio P, Filippeschi M, Moncini I, Marra E, Franchini M, Gubbini G. Hysteroscopic treatment of the cesarean-induced isthmocele in restoring infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24(3):180-6. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283521202.
- Futyma K, Galczyński K, Romanek K, Filipczak A, Rechberger T. When and how should we treat cesarean scar defect - isthmocele? *Ginekol Pol*. 2016;87(9):664-8. doi: 10.5603/GP.2016.0063.
- Gonzalez N, Tulandi T. Cesarean Scar Pregnancy: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(5):731-8. doi: 10.1016/j.jmig.2017.02.020.
- Hemond J, Robbins RB, Young PC. The Effects of Maternal Obesity on Neonates, Infants, Children, Adolescents, and Adults. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(1):216-27. doi: 10.1097/GRF.0000000000000179.
- Hesselman S, Högborg U, Jonsson M. Effect of remote cesarean delivery on complications during hysterectomy: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(5):564.e1-e8. doi: 10.1016/j.ajog.2017.07.021.
- Pan H, Zeng M, Xu T, Li D, Mol BWJ, Sun J, et al. The prevalence and risk predictors of cesarean scar defect at 6 weeks postpartum in Shanghai, China: A prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(4):413-22. doi: 10.1111/aogs.13505.
- Timor-Tritsch IE, D'Antonio F, Calí G, Palacios-Jaraquemada J, Meyer J, Monteagudo A. Early first-trimester transvaginal ultrasound is indicated in pregnancy after previous Cesarean delivery: should it be mandatory? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(2):156-63. doi: 10.1002/uog.20225.
- Jastrow N, Vikhareva O, Gauthier RJ, Irion O, Boulvain M, Bujold E. Can third-trimester assessment of uterine scar in women with prior Cesarean section predict uterine rupture? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(4):410-4. doi: 10.1002/uog.15786.
- Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):75-87. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.067.
- Jordans IPM, de Leeuw RA, Stegwee SI, Amso NN, Barri-Soldevila PN, van den Bosch T, et al. Sonographic examination of uterine niche in non-pregnant women: a modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(1):107-15. doi: 10.1002/uog.19049.
- Kalem Z, Kaya AE, Bakırarar B, Basbug A, Kalem MN. An Optimal Uterine Closure Technique for Better Scar Healing and Avoiding Isthmocele in Cesarean Section: A Randomized Controlled Study. *J Invest Surg*. 2021;34(2):148-56. doi: 10.1080/0894.1939.2019.1610530.
- Kok N, Wiersma IC, Opmeer BC, de Graaf IM, Mol BW, Pakr E. Sonographic measurement of lower uterine segment thickness to predict uterine rupture during a trial of labor in women with previous Cesarean section: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(2):132-9. doi: 10.1002/uog.12479.
- Li C, Tang S, Gao X, Lin W, Han D, Zhai J, et al. Efficacy of Combined Laparoscopic and Hysteroscopic Repair of Post-Cesarean Section Uterine Diverticulum: A Retrospective Analysis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1765624. doi: 10.1155/2016/1765624.
- Liu SJ, Lv W, Li W. Laparoscopic repair with hysterectomy of cesarean scar diverticulum. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(12):1719-23. doi: 10.1111/jog.13146.
- Ludwin A, Martins WP, Ludwin I. Evaluation of uterine niche by three-dimensional sonohysterography and volumetric quantification: techniques and scoring classification system. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(1):139-43. doi: 10.1002/uog.19181.
- Luo L, Niu G, Wang Q, Xie HZ, Yao SZ. Vaginal repair of cesarean section scar diverticula. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(4):454-8. doi: 10.1016/j.jmig.2012.03.012.
- Marotta ML, Donnez J, Squifflet J, Jadoul P, Darii N, Donnez O. Laparoscopic repair of post-cesarean section uterine scar defects diagnosed in non-pregnant women. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2013;20(3):386-91. doi: 10.1016/j.jmig.2012.12.006.
- Pomorski M, Fuchs T, Rosner-Tenerowicz A, Zimmer M. Standardized ultrasonographic approach for the assessment of risk factors of incomplete healing of the cesarean section scar in the uterus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;205:141-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.032.
- Mission JF, Marshall NE, Caughey AB. Pregnancy risks associated with obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(2):335-53. doi: 10.1016/j.ogc.2015.01.008.
- Morris H. Surgical pathology of the lower uterine segment caesarean section scar: is the scar a source of clinical symptoms? *Int J Gynecol Pathol*. 1995;14(1):16-20. doi: 10.1097/00004347-199501000-00004.
- Ofili-Yebovi D, Ben-Nagi J, Sawyer E, Yazbek J, Lee C, Gonzalez J, et al. Deficient lower-segment cesarean section scars: prevalence and risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(1):72-7. doi: 10.1002/uog.5200.
- Osser OV, Jokubkiene L, Valentin L. High prevalence of defects in Cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34:90e7. doi: 10.1002/uog.6395.
- Poidevin LO. Cesarean section scar safety. *Br Med J*. 1959;2(5159):1058-61. doi: 10.1136/bmj.2.5159.1058.
- Pomorski M, Fuchs T, Rosner-Tenerowicz A, Zimmer M. Morphology of the cesarean section scar in the non-pregnant uterus after one elective cesarean section. *Ginekol Pol*. 2017;88(4):174-9. doi: 10.5603/GP.a2017.0034.
- Pomorski M, Fuchs T, Zimmer M. Prediction of uterine dehiscence using ultrasonographic parameters of cesarean section scar in the nonpregnant uterus: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:365. doi: 10.1186/s12884-014-0365-3.
- Qureshi B, Inafuku K, Oshima K, Masamoto H, Kanazawa K. Ultrasonographic evaluation of lower uterine segment to predict the integrity and quality of cesarean scar during pregnancy: a prospective study. *Tohoku J Exp Med*. 1997;183(1):55-65. doi: 10.1620/tjem.183.55.

47. Raimondo G, Grifone G, Raimondo D, Seracchioli R, Scambia G, Masciullo V. Hysteroscopic treatment of symptomatic cesarean-induced isthmocele: a prospective study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(2):297-301. doi: 10.1016/j.jmig.2014.09.011.
48. Rasheedy R, Sammour H, Elkholy A, Fadel E. Agreement between transvaginal ultrasound and saline contrast sonohysterography in evaluation of cesarean scar defect. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(10):827-31. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.05.013.
49. Schummers L, Hutcheon JA, Bodnar LM, Lieberman E, Himes KP. Risk of adverse pregnancy outcomes by pre-pregnancy body mass index: a population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. *Obstet Gynecol.* 2015;125(1):133-43. doi: 10.1097/AOG.0000000000000591.
50. Sipahi S, Sasaki K, Miller CE. The minimally invasive approach to the symptomatic isthmocele - what does the literature say? A step-by-step primer on laparoscopic isthmocele - excision and repair. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017;29(4):257-65. doi: 10.1097/GCO.0000000000000380.
51. Tahara M, Shimizu T, Shimoura H. Preliminary report of treatment with oral contraceptive pills for intermenstrual vaginal bleeding secondary to a cesarean section scar. *Fertil Steril.* 2006;86(2):477-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.020.
52. Tanimura S, Funamoto H, Hosono T, Shitano Y, Nakashima M, Ametani Y, et al. New diagnostic criteria and operative strategy for cesarean scar syndrome: Endoscopic repair for secondary infertility caused by cesarean scar defect. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(9):1363-9. doi: 10.1111/jog.12738.
53. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Bennett T-A, Foley C, Ramos J, Kaelin Agten A. A new minimally invasive treatment for cesarean scar pregnancy and cervical pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(3):351.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.010.
54. Tower AM, Frishman GN. Cesarean scar defects: an underrecognized cause of abnormal uterine bleeding and other gynecologic complications. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(5):562-72. doi: 10.1016/j.jmig.2013.03.008.
55. Tulandi T, Cohen A. Emerging Manifestations of Cesarean Scar Defect in Reproductive-aged Women. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(6):893-902. doi: 10.1016/j.jmig.2016.06.020.
56. van der Voet LF, Bij de Vaate AM, Veersema S, Brölmann HA, Huirne JA. Long-term complications of caesarean section. The niche in the scar: a prospective cohort study on niche prevalence and its relation to abnormal uterine bleeding. *BJOG.* 2014;121(2):236-44. doi: 10.1111/1471-0528.12542.
57. Vervoort A, Vissers J, Hehenkamp W, Brölmann H, Huirne J. The effect of laparoscopic resection of large niches in the uterine caesarean scar on symptoms, ultrasound findings and quality of life: a prospective cohort study. *BJOG.* 2018;125(3):317-25. doi: 10.1111/1471-0528.14822.
58. Vervoort AJ, Uittenbogaard LB, Hehenkamp WJ, Brölmann HA, Mol BW, Huirne JA. Why do niches develop in Caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development. *Hum Reprod.* 2015;30(12):2695-702. doi: 10.1093/humrep/dev240.
59. Vervoort AJ, Van der Voet LF, Witmer M, Thurkow AL, Radder CM, van Kesteren PJ, et al. The HysNiche trial: hysteroscopic resection of uterine caesarean scar defect (niche) in patients with abnormal bleeding, a randomised controlled trial. *BMC Womens Health.* 2015;15:103. doi: 10.1186/s12905-015-0260-8.
60. Vikhareva OO, Valentin L. Clinical importance of appearance of cesarean hysterotomy scar at transvaginal ultrasonography in nonpregnant women. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):525-32. doi: 10.1097/AOG.0b013e318209abf0.
61. Zhang J, Zhu C, Yan L, Wang Y, Zhu Q, He C, et al. Comparing levonorgestrel intrauterine system with hysteroscopic niche resection in women with postmenstrual spotting related to a niche in the uterine caesarean scar: a randomized, open-label, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(6):712.e1-e16. doi: 10.1016/j.ajog.2023.03.020.
62. Zhang X, Yang M, Wang Q, Chen J, Ding J, Hua K. Prospective evaluation of five methods used to treat cesarean scar defects. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;134(3):336-9. doi: 10.1016/j.ijgo.2016.04.011.
63. Zhang Y. A Comparative Study of Transvaginal Repair and Laparoscopic Repair in the Management of Patients With Previous Cesarean Scar Defect. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(4):535-41. doi: 10.1016/j.jmig.2016.01.007.

Стаття надійшла до редакції 26.08.2024. – Дата першого рішення 02.09.2024. – Стаття подана до друку 03.10.2024

 **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 В₁₂, вітамін В₆, вітамін В₂, вітамін В₁, вітамін Д₃, вітамін Е, кальцій, ДГК, ЕПК. Не є лікарським засобом. Free Sale Certificate – Сумавіт матерна від 12.12.2019 р.

* Quatrefolic® – зареєстрована торговельна марка Gnosis, www.quatrefolic.com.

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).

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ДИСМЕНОРЕЇ²



**НІМЕСУЛІД №1
В УКРАЇНІ**
ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМИ ЛІКАРІВ¹



**Апельсиновий
смак**

1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі М 01А Х17 «Німесулід» за період квартал 1 2022 - 1 квартал 2023 рр., база даних "Pharmlog" ТОВ "Проксіма Рісерч", 2009-2023. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Німесил®, затверджена наказом МОЗ України № 539 від 23.03.2023, РП. №УА/9855/01/01.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ М01А Х17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 днів. З метою зменшення частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати Німесилом після прийому їжі. **Протипоказання.** Відомо підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Виробник: Laboratorios Menarini S.A./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадальона, Барселона, 08918 Іспанія.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Німесил®. За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил®, затверджена наказом МОЗ України № 539 від 23.03.2023, РП. №УА/9855/01/01.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.

UA-NIM-02-2024-V1-Print. Дата затвердження 12.02.2024.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**