

Reproductive health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



Репродуктивне здоров'я жінки

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№8 (79) '2024

of Woman

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

ОСОБЛИВОСТІ ОРГАНІЗАЦІЇ
ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ
В УКРАЇНІ В УМОВАХ
ВОЄННОГО СТАНУ

9

ХВОРОБА ЛАЙМА
ЯК МІЖДИСЦИПЛІНАРНА
ПРОБЛЕМА

17

РАННІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ
МАРКЕРИ ОНКОГЕНЕЗУ ПРИ
АТИПОВІЙ ГІПЕРПЛАЗІЇ
ЕНДОМЕТРІЯ У ПАЦІЄНТОК
З ПОЛІПОЗОМ

31

ПРАВОВЕ РЕГУЛЮВАННЯ
ЗАСТОСУВАННЯ
РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ
В УКРАЇНІ

44

ЗАТРИМКА РОСТУ ПЛОДА –
НОВІТНІ МОЛЕКУЛЯРНІ
МЕХАНІЗМИ

106





ПАПИЛОСАРЕ®

Вагінальний гель

НАСТАВ ЧАС ПРОТИДІЯТИ ВПЛ



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

ЛИСТОК-ВКЛАДКА ДО ВАГІНАЛЬНОГО ГЕЛЮ PAPILOCARE:

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

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

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

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

ПОПЕРЕДЖЕННЯ: Гель Papilocare® має хороший профіль безпеки, і не спостерігалося жодних серйозних побічних реакцій в клінічних дослідженнях, проведених із його застосуванням або з моменту його виведення на ринок. Єдина побічна реакція, зареєстрована з моменту виведення продукту на ринок — це подразнення після нанесення, частота виникнення якого не перевищує одного випадку на 10 000. Ця реакція частіше зустрічається у жінок з дуже чутливою або значно пошкодженою областю статевих органів або в пацієнток у постменопаузі з високим рН піхви (рН 7). Якщо це станеться, збільшіть інтервали між дозами (кожні 3 дні) та проконсультуйтеся з лікарем. **КЛІНІЧНІ ДАНІ:** Було проведено кілька досліджень із застосуванням гелю Papilocare®, які підтверджують його клінічну ефективність та безпеку.

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

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

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

Інформація для спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

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



GEDEON RICHTER



† Ураження низького ступеня: ASCUS або LSIL.

www.papilocare.com

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

8 (79)/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

Затверджено до публікації вченою радою НУОЗ України
імені П. Л. Шупика – Протокол №9 від 13.11.2024

Підписано до друку 20.11.2024.

Статті, що публікуються в журналі
«REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN», – рецензовані.
Відповідальність за достовірність фактів
та інших відомостей у публікаціях несуть автори.
Відповідальність за зміст реклами, а також за відповідність
наведених у рекламі відомостей вимогам законодавства несуть
рекламодавці.

Редакція і видавці не несуть відповідальності за достовірність
інформації, опублікованої в рекламних матеріалах.
Думка редакції може не збігатися з думкою авторів публікації.
Передрук матеріалів тільки з письмового дозволу редакції.
При передруці посилання на журнал
«REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN» обов'язкове.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

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. Венцівська
А.Д. Вітюк
Н.А. Володько
Н.Г. Гойда
О.В. Голяновський
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. Шурляк
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

8 (79)/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

Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine. Protocol №9 from 13.11.2024

Passed for printing 20.11.2024.

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
O. V. Golyanovskiy
V. M. Goncharenko
O. V. Gorbunova
I. I. Gorpynchenko
R. Homburg (UK)
Yu. O. Dubossarska

N. Ya. Zhylka
S. I. Zhuk
K. H. Khazhlylenko
D. H. Konkov
A. H. Kornatska
I. V. Lakhno
L. G. Nazarenko
L. V. Pakhareenko
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



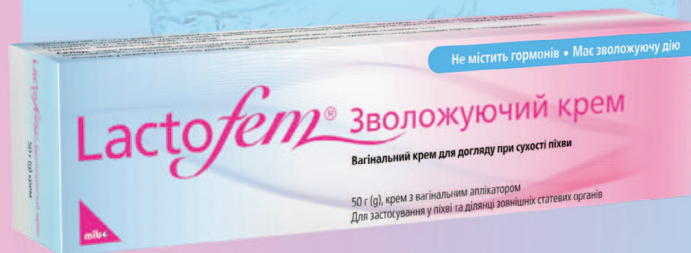
Зволожуючий крем

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

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

ЗМІСТ 8 (79)/2024

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Особливості організації перинатальної допомоги в Україні в умовах воєнного стану
Т. А. Вежновець, О. В. Короткий,
Т. М. Орабіна, В. Г. Гур'янов, Н. В. Геревич,
Д. О. Говсєєв, Ю. П. Вдовиченко..... 9

Хвороба Лайма як міждисциплінарна проблема
С. Р. Туряниця, С. М. Туряниця,
О. О. Корчинська, Н. О. Лоя, Т. Р. Шуміліна...17

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Скринінг ВПЛ-асоційованих неоплазій – це не лише цервікальний. Сучасні підходи до скринінгу анального раку
О. А. Бурка, Т. М. Тутченко, О. М. Кудлай,
Т. О. Мартіросова, І. М. Маринчина 24

Ранні патоморфологічні маркери онкогенезу при атипівій гіперплазії ендометрія у пацієнток з поліпозом
С. М. Геряк, Т. Ю. Адам, П. Р. Сельський,
І. В. Корда, В. Ю. Кучмій..... 31

Можливості впровадження персоналізованої медицини на прикладі генетичних особливостей рецептора вітаміну D
Л. О. Турова, Т. А. Вежновець,
А. І. Курченко, П. В. Копнов..... 37

Правове регулювання застосування репродуктивних технологій в Україні
Л. В. Орел, В. М. Савченко, О. А. Партенадзе,
Р. Т. Чернега, О. М. Байталюк 44

The influence of infections and immune disorders on the development of intra-uterine pathology in women with antenatal fetal death in the anamnesis
N. M. Hychka, V. O. Beniuk, A. S. Chebotarova,
O. O. Chorna, V. O. Polovynka, M. V. Shumeiko,
B. S. Lytvyn..... 54

Ефективний досвід лікування захворювань, спричинених вірусами папіломи людини, у жінок репродуктивного віку
В. О. Бенюк, С. М. Геряк, В. М. Гончаренко,
О. Й. Гриневич, Н. А. Годлевська,
В. І. Пирогова, О. О. Ревенько,
А. А. Суханова, М. Н. Шалько..... 61

АКУШЕРСТВО

Клінічні аспекти перебігу пологів у роділь, які обрали альтернативний метод розродження
Т. М. Фурса-Совгира, В. О. Бенюк,
В. Ф. Олешко, Т. В. Ковалюк,
С. В. Бенюк, А. С. Чеботарьова,
С. О. Брюхань 69

Зміни гемодинаміки в системі мати–плацента–плід залежно від фактора безпліддя та менеджмент вагітних після застосування репродуктивних технологій
Л. М. Вигівська, І. В. Майданник,
О. О. Чорна, І. А. Усевич, М. С. Пучко,
А. А. Момот, О. І. Осовецька-Сокол..... 76

ГІНЕКОЛОГІЯ

Сучасний підхід до лікування жінок раннього репродуктивного віку з первинною дисменореєю
В. О. Бенюк, В. М. Гончаренко,
Т. В. Ковалюк, Н. Г. Корнієць,
Т. В. Ільницька, І. С. Тисовська,
В. Ф. Олешко 84

Spontaneous pneumothorax in women. Team approach of thoracic surgeons and gynecologists
V. V. Tkalic, Yu. V. Nedilia, V. I. Borysova,
O. V. Galiiev, S. I. Savoliuk..... 91

Контрацепція як фактор збереження репродуктивного здоров'я жінки під час війни
Н. Г. Корнієць, С. В. Тертична-Телюк,
О. С. Гришина, Є. В. Краснопольська,
Р. М. Прядко, С. В. Кулик..... 96

ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

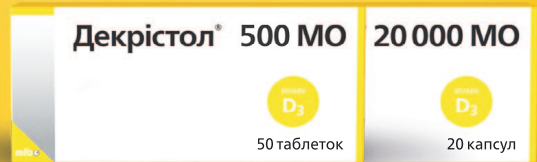
Затримка росту плода – новітні молекулярні механізми (Огляд літератури)
Т. О. Степаненко..... 106

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЇ РОДИНИ

Декрістол[®]



№1
У 2022 РОЦІ



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

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



*Згідно даних Sale out системи дослідження «PharmKritogen» – бренд Декрістол[®] займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед річник лікарських засобів АТС 5 рівня А1С С05 холекальциферол та дитячих добавок (джерела моновітамінів та вітаміноподібних речовин) за підсумками 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол[®] у даному рекламному матеріалі відзнялись від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.
Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна-01021», м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

Декрістол[®] 20 000 MO. Круглі прозорі м'які капсули. Інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить холекальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мг або 20 000 MO вітаміну D3. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, з'являючої, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпостарійний синдром. Ниркова недостатність. Сиркофіброз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/1000): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія відпуску. За рецептом.

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

TABLE OF CONTENTS 8 (79)/2024

TOPICAL ISSUES

Features of the organization of perinatal care in Ukraine under the conditions of the state of martial

T. A. Vezhnovets, O. V. Korotky, T. M. Orabina, V. H. Gur'yanov, N. V. Gerevich, D. O. Hovseev, Yu. P. Vdovychenko 9

Lyme disease as an interdisciplinary problem

S. R. Turyanitsa, S. M. Turyanitsa, O. O. Korchynska, N. O. Loya, T. R. Shumilina ...17

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Screening for HPV-associated neoplasia is not only cervical screening.

Modern approaches to anal cancer screening

O. A. Burka, T. M. Tutchenko, O. M. Kudlai, T. O. Martyrosova, I. M. Marynychyna 24

Early pathomorphological markers of oncogenesis in atypical endometrial hyperplasia in patients with polyposis

S. M. Heryak, T. Yu. Adam, P. R. Selskyi, I. V. Korda, V. Yu. Kuchmii 31

Possibilities of implementation of personalized medicine using the genetic features of the vitamin D receptor

L. O. Turova, T. A. Vezhnovets, A. I. Kurchenko, P. V. Kopnov 37

Legal regulation of the use of reproductive technologies in Ukraine

L. V. Orel, V. M. Savchenko, O. A. Partenadze, R. T. Cherneha, O. M. Baitaliuk..... 44

The influence of infections and immune disorders on the development of intra-uterine pathology in women with antenatal fetal death in the anamnesis

N. M. Hychka, V. O. Beniuk, A. S. Chebotarova, O. O. Chorna, V. O. Polovynka, M. V. Shumeiko, B. S. Lytvyn..... 54

Effective experience of treatment of diseases caused by human papillomaviruses in women of reproductive age

V. O. Beniuk, S. M. Heryak, V. M. Goncharenko, O. Yo. Hrynevych, N. A. Godlevska, V. I. Pyrohova, O. O. Revenko, A. A. Sukhanova, M. N. Shalko 61

OBSTETRICS

Clinical aspect of the delivery course in women in labor who chose the alternative method of delivery

T. M. Fursa-Sovhyra, V. O. Beniuk, V. F. Oleshko, T. V. Kovaliuk, S. V. Beniuk, A. S. Chebotarova, S. O. Briukhan..... 69

Hemodynamic changes in the mother-placenta-fetus system depending on the infertility factor and the management of pregnant women after the use of reproductive technologies

L. M. Vygivska, I. V. Maidannyk, O. O. Chorna, I. A. Usevych, M. S. Puchko, A. A. Momot, O. I. Osovetska-Sokol 77

GYNECOLOGY

Modern approach to the treatment of early reproductive age women with primary dysmenorrhea

V. O. Beniuk, V. M. Goncharenko, T. V. Kovaliuk, N. G. Korniets, T. V. Ilnytska, I. S. Tysovska, V. F. Oleshko 84

Spontaneous pneumothorax in women. Team approach of thoracic surgeons and gynecologists

V. V. Tkalich, Yu. V. Nedilia, V. I. Borysova, O. V. Galiiev, S. I. Savoliuk..... 91

Contraception as a factor for preserving women's reproductive health during war

N. G. Korniets, S. V. Tertychna-Teliuk, O. S. Hryshyna, Ye. V. Krasnopolska, R. M. Priadko, S. V. Kulyk 96

LECTURES AND REVIEWS

Fetal growth retardation – the latest molecular mechanisms (Literature review)

T. O. Stepanenko 106

Канефрон® Н

відтепер додано
в Німецьку Національну
Настанову¹

84 %
зменшення
використання
антибіотиків²



**Цілюща сила природи не потребує доказів
Але Канефрон® Н все одно їх має**

¹ Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (Hrsg.): S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen—Aktualisierung 2024. Langversion, 3.0, AWMF Register-nummer: 043/044, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044> (Zugriff am: TT.MM.JJ)

² Wagenlehner, F.M., et al., Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1040) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. Urol Int, 2018. 101(3): p. 327-336

Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. Показання. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.

Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою: Р.П. № UA/4708/02/01 від 20.10.2021; Канефрон® Н краплі оральні: Р.П. № UA/4708/01/01 від 20.10.2021.

Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина). ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 594-66-88, e-mail: info@bionorica.ua.

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

Основний текст

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

Додатки до основного тексту

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

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

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

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

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

тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.

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

Резюме

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

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

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

Список літератури

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

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

Відомості про авторів

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

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

Скорочення не допускаються.

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

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

Контакти:

Електронна адреса alexandra@professional-event.com

Адреса для листування: 03039, м. Київ, а/с 61, Видавничий Дім «Професіонал-Івент». <http://repro-health.com.ua/>

Тел.: (044) 257-27-27

Особливості організації перинатальної допомоги в Україні в умовах воєнного стану

Т. А. Вежновець¹, О. В. Короткий¹, Т. М. Орабіна¹, В. Г. Гур'янов¹, Н. В. Геревич¹,
Д. О. Говсеєв¹, Ю. П. Вдовиченко²

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

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

Мета дослідження: визначення особливостей організації надання перинатальної допомоги в Україні в умовах воєнного стану на підставі порівняння провідних показників діяльності закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) залежно від кількості пологів на рік з урахуванням типу закладу в госпітальному окрузі.

Матеріали та методи. Проаналізовані дані форм статистичної звітності № 21 та № 20 Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України. Для порівняння вибрані дані статистичних форм за 2019 р. як останній рік перед пандемією COVID-19 та війною в Україні та за 2023 р. як повний рік воєнного стану, зумовленого війною з росією. Порівняння показників діяльності обраховано окремо для трьох груп ЗОЗ (Івано-Франківська, Житомирська, Чернігівська області) залежно від кількості пологів на рік, а саме: до 1-ї групи увійшли 22 ЗОЗ з кількістю до 300 пологів на рік, до 2-ї групи – 23 ЗОЗ, у якій відбулось 300–1500 пологів на рік, до 3-ї групи – 10 медичних установ з кількістю більше 1500 пологів на рік.

Математичні розрахунки здійснено за допомогою пакета «MedCalc® Statistical Software version 22.009».

Результати. Аналіз отриманих результатів свідчить про достовірне зменшення середньої кількості пологів у ЗОЗ з кількістю пологів більше 1500 на рік ($p < 0,05$) під час воєнного стану в Україні, введеного через війну з росією. У цей період зросла кількість ЗОЗ у групі до 300 пологів, серед яких переважну більшість становлять загальні ЗОЗ госпітального округу. У зазначеній групі достовірно зменшилася частка фізіологічних пологів (з $76,3 \pm 8,9\%$ у 2019 р. до $67,8 \pm 7,0\%$ у 2023 р.; $p = 0,023$).

У групах ЗОЗ з кількістю пологів до 300 та 300–1500 на рік, які належать до кластерних ЗОЗ, достовірно зросла частка кесаревих розтинів (з $16,8 (12,4–24,4)\%$ до $26,5 (23,7–29,0)\%$ та з $19,2 (17,2–20,6)\%$ до $25,3 (24,1–26,1)\%$ відповідно; $p < 0,001$). У групі ЗОЗ з кількістю пологів 300–1500 на рік зменшилася кількість акушерських операцій на 1 пологи (з $1,72 \pm 0,62$ до $1,25 \pm 0,27$; $p < 0,05$) на тлі зростання частки кесаревих розтинів. У групах ЗОЗ з кількістю пологів 300–1500 та більше 1500 на рік достовірно зменшилася середня кількість пологів на 1 акушера-гінеколога (з $87,2 \pm 21,4$ до $63,6 \pm 21,0$ та з $114,1 \pm 22,1$ до $80,3 \pm 18,1$ відповідно; $p < 0,05$).

Висновки. Під час воєнного стану в Україні у ЗОЗ, які надають перинатальну допомогу, залежно від кількості пологів змінилися показники діяльності: зменшилася середня кількість пологів на рік та навантаження на 1 акушера-гінеколога, зросла частка ЗОЗ з кількістю пологів до 300 на рік та частка кесаревих розтинів від загальної кількості пологів. Визначені негативні тенденції потребують вжиття заходів з поліпшення доступності та якості медичної допомоги вагітним, родільям та породільям у госпітальному окрузі та ефективного використання кадрових ресурсів в умовах воєнного стану.

Ключові слова: заклади охорони здоров'я, госпітальний округ, перинатальна допомога, показники діяльності, пологи, кесарів розтин, акушери-гінекологи, педіатри-неонатологи.

Features of the organization of perinatal care in Ukraine under the conditions of the state of martial

T. A. Vezhnovets, O. V. Korotky, T. M. Orabina, V. H. Gur'yanov, N. V. Gerevich, D. O. Hovseev, Yu. P. Vdovychenko

The objective: the purpose of the study was to determine the specifics of the organization of perinatal care in Ukraine under martial law, based on a comparison of the leading indicators of health care facilities (HCPs) depending on the number of births per year, taking into account the type of facility in the hospital district.

Materials and methods. The data of statistical reporting forms No. 21 and No. 20 of the Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine were analyzed. For comparison, the data of statistical forms for 2019, as the last year before the COVID-19 pandemic and the war in Ukraine, and 2023, as a full year of martial law caused by the war with rf, were selected.

The comparison of activity indicators was carried out separately for three groups of health centers (Ivano-Frankivsk, Zhytomyr, Chernihiv regions) depending on the number of labors per year, that is: up to 300 labors (group 1, $n = 22$), 300–1500 labors (group 2, $n = 23$), more than 1500 labors (group 3, $n = 10$).

Mathematical calculations were performed using the «MedCalc® Statistical Software version 22.009» package.

Results. The analysis of the obtained results indicates a significant decrease in the average number of labors in health centers with more than 1,500 labors per year ($p < 0.05$) during the period of martial law in Ukraine caused by the war with rf. During this period, the number of HCPs in the group increased to 300 deliveries, among which the vast majority are general HCPs of the hospital district. In this group, the number of physiological labors significantly decreased (from 76.3 ± 8.9 in 2019 to 67.8 ± 7.0 in 2023; $p = 0.023$).

In the groups of health centers with the number of labors up to 300 and 300–1500 per year, which belong to cluster health centers, the proportion of caesarean sections increased significantly (from $16.8 (12.4–24.4)\%$ to $26.5 (23.7–29.0)\%$ and from $19.2 (17.2–20.6)\%$ to $25.3 (24.1–26.1)\%$, respectively $p < 0.001$). Surgical delivery per 1 labor (from 1.72 ± 0.62 to 1.25 ± 0.27 ;

$p < 0.05$) against the background of an increase in the proportion of cesarean sections. In the groups of health centers with the number of deliveries of 300–1500 and more than 1500 per year, the number of deliveries per 1 obstetrician decreased significantly (from 87.2 ± 21.3 to 63.6 ± 21.0 and from 114.1 ± 22.1 to 80.3 ± 18.1 , respectively; $p < 0.05$).

Conclusions. During the period of martial law in Ukraine, the activity indicators of health centers that provide perinatal care changed depending on the number of labors: the number of labors per year and the workload per 1 obstetrician-gynecologist decreased, the share of health care centers with the number of births up to 300 per year and the share of cesarean deliveries increased in the total number of births.

The identified negative trends require taking measures to improve the availability and quality of medical care for pregnant women, women in labor and women in labor in the hospital district and the effective use of human resources in the conditions of martial law.

Keywords: health care providers, hospital district, perinatal care, activity indicators, childbirth, cesarean section, obstetrician-gynecologists, neonatologists.

За даними Міністерства охорони здоров'я України, з початку повномасштабної війни росія систематично обстрілює цивільну інфраструктуру України, включаючи медичні заклади. Так, починаючи з 24 лютого 2022 р. до 22 липня 2024 р., внаслідок цих атак було пошкоджено 1642 медичних об'єкти 676 закладів охорони здоров'я, а 214 об'єктів 99 закладів охорони здоров'я — зруйновано повністю [1]. За даними організації Physicians for Human Rights («Лікарі за права людини») руйнування інфраструктури охорони здоров'я не тільки порушує закони війни, а й обмежує доступ мешканців громад до життєво необхідної медичної допомоги [2–5].

Коли заклади охорони здоров'я є об'єктами атак, пацієнти остерігаються звертатися по медичну допомогу, наражаючи себе на ризик ускладнень. Жінки та дівчата, зокрема, можуть бути позбавлені гінекологічної та акушерської допомоги через дефіцит медичних послуг, безпеки та воєнні дії. Руйнування закладів охорони здоров'я зумовлює обмеження доступності до медичної допомоги населенню України, особливо жіночого та дитячого [6–10].

Організація доступної та якісної перинатальної допомоги завжди була в центрі уваги системи охорони здоров'я в Україні відповідно до досягнення цілей сталого розвитку Організації Об'єднаних Націй [11–13] та вітчизняних стратегій щодо збереження репродуктивного здоров'я та поліпшення демографічної ситуації в Україні [14]. Медична, соціальна та економічна доцільність постійного моніторингу стану та якості медичної допомоги у сегменті перинатальної допомоги зумовлена актуальністю питання народження здорової дитини в кожній сім'ї.

Зрозуміло, що поява потужного негативного зовнішнього чинника, а саме таким є довготривалий військовий конфлікт, вимагає ретельного вивчення та аналізу. Таких даних обмаль, і стосуються вони менших за тривалістю та інтенсивністю воєнних конфліктів і здебільшого віддалених наслідків (як приклад, вивчення стану фізичного та психічного здоров'я дітей, які народилися під час воєнного конфлікту), а не функціонування системи охорони здоров'я під час інтенсивного та тривалого бойового зіткнення. А це свідчить, що такий досвід є унікальним та, на жаль, таким, який можна дослідити у режимі «реального часу».

Мета дослідження: визначення особливостей організації надання перинатальної допомоги в Україні в умовах воєнного стану на підставі порівняння основних показників діяльності закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) залежно від кількості пологів на рік з урахуванням типу закладу в госпітальному окрузі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи «Оцінка стану регіоналізації перинатальної допомоги в регіонах у контексті перинатального ризик-менеджменту новонароджених, маршрутизації пацієнтів за ідентифікованими ризиками. Оцінка матеріально-технічної, організаційно-аналітичної, методичної та навчальної спроможності перинатальних центрів» (номер державної реєстрації 0123U103032, термін виконання 2023–2024 рр.).

Проаналізовані дані форми звітності № 21 «Звіт про медичну допомогу вагітним, роділлям та породіллям за 2019 та 2023 рік» та форми звітності № 20 «Звіт юридичної особи незалежно від її організаційно-правової форми та фізичної особи-підприємця, які провадять господарську діяльність із медичної практики, за 2019 та 2023 рік» Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України [15]. Для порівняння вибрані дані статистичних форм за два роки, а саме: 2019 р. як останній рік перед пандемією COVID-19 і війною в Україні та 2023 р. як повний рік воєнного стану, зумовленого війною з росією.

Дослідження проведено за формами звітності за наведені роки для закладів охорони здоров'я, які надавали перинатальну допомогу під час пологів в Івано-Франківській, Житомирській, Чернігівській областях. Вибір зазначених областей зумовлений переміщенням частини населення у зв'язку з бойовими діями (Івано-Франківська область) та частковою тимчасовою окупацією територій (Чернігівська, Житомирська області) у 2022 р., а також відповідно до затвердженого дизайну проекту дослідження.

Це дозволяє провести аналіз впливу на ЗОЗ змін показників навантаження на заклади, а саме – числа звернень у зв'язку з вимушеним переміщенням населення (зменшення числа в регіонах з частковою окупацією та збільшення – в регіонах, куди особи внутрішні переселенці переміщувалися). Отримані дані порівняні зі сталим періодом (2019 р.) до додаткового навантаження COVID-19 та початку активних бойових дій на території України в 2022 р. на тлі вже існуючого військового конфлікту з 2014 р.

Порівняння показників діяльності проведено окремо для трьох груп ЗОЗ залежно від кількості пологів на рік, а саме: до 300 пологів (1-а група, $n = 22$), 300–1500 пологів (2-а група, $n = 23$), більше 1500 пологів (3-я група, $n = 10$). Порівняння показників за 2019 р. та 2023 р. здійснювали у кожній групі окремо.

За даними 2019 р., до 1-ї групи увійшли 8 ЗОЗ із середньою кількістю пологів 183 ± 69 на рік, до 2-ї групи – 14 ЗОЗ із середньою кількістю пологів 563

(447–676) на рік, до 3-ї групи – 5 ЗОЗ із середньою кількістю пологів 2742 ± 428 на рік.

За даними 2023 р., до 1-ї групи увійшли 6 кластерних ЗОЗ та 8 загальних ЗОЗ із середньою кількістю пологів 170 ± 71 на рік, до 2-ї групи – 9 кластерних ЗОЗ із середньою кількістю пологів 524 (398–683) на рік, до 3-ї групи – 3 надкластерні ЗОЗ (перинатальні центри) та 2 кластерних ЗОЗ із середньою кількістю пологів 1883 ± 150 на рік.

Для аналізу використані такі показники:

- кількість пологів,
- частка нормальних пологів,
- частка багатоплідних пологів,
- кількість прееклампсій, еклампсій на 1000 пологів,
- частка недоношених від усіх новонароджених,
- частка новонароджених з масою тіла до 1000 г,
- коефіцієнт неонатальної смертності,
- коефіцієнт мертвонароджуваності,
- коефіцієнт антенатальної смертності,
- частка новонароджених, переведених до інших ЗОЗ,
- кількість пологових травм на 1000 новонароджених,
- кількість розладів дихальної системи, що виникають у перинатальний період, на 1000 новонароджених,
- тривалість перебування на ліжку для вагітних та патології вагітних,
- коефіцієнт зайнятості ліжка для вагітних та патології вагітних,
- кількість акушерських операцій на 1 пологи,
- частка кесаревих розтинів від загальної кількості пологів.

Крім того, для аналізу використані дані про кількість пологів на 1 акушера-гінеколога, кількість новонароджених на 1 педіатра-неонатолога.

У випадку нормального закону розподілу дані наведені у вигляді $\bar{X} \pm SD$, у випадку закону розподілу, відмінного від нормального, – у вигляді $Me (Q_I - Q_{III})$. Порівняння показників здійснено у випадку нормального закону розподілу за критерієм Стьюдента, у випадку закону розподілу, відмінного від нормального, – за критерієм Манна–Уїтні.

Результати прийнято статистично достовірними при значеннях $p < 0,05$. Розрахунки здійснено за допомогою пакета «MedCalc® Statistical Software version 22.009».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Установлено, що для 1-ї групи ЗОЗ (табл. 1) характерна велика частка нормальних пологів у 2019 р. та 2023 р. ($76,3 \pm 8,9\%$ та $67,8 \pm 7,0\%$ відповідно) від усіх пологів з достовірною тенденцією до зменшення у 2023 р. ($p = 0,023$). Крім того, для зазначеної групи характерна незначна частка недоношених новонароджених – $1,75 (1,23-2,175)\%$ та $2,095 (0,69-5,74)\%$ від загальної кількості новонароджених, відсутність новонароджених з масою тіла до 1000 г, відсутність випадків неонатальної смерті новонароджених, незначний коефіцієнт мертвонароджуваності та антенатальної смертності, незначний коефіцієнт зайнятості ліжка для вагітних.

Аналіз представлених даних свідчить про відсутність достовірних змін показників у 1-й групі у 2023 р. порівняно з 2019 р., серед яких: середня кількість пологів, частка

Таблиця 1

Порівняння показників діяльності ЗОЗ з кількістю пологів до 300 на рік у 2019 р. та 2023 р.

Показник	2019 р., n = 8	2023 р., n = 14	p
Середня кількість пологів на рік	183 ± 69	170 ± 71	0,688
Частка нормальних пологів, %	76,3 ± 8,9	67,8 ± 7,0	0,023*
Частка багатоплідних пологів, %	0,30 ± 0,27	0,60 ± 0,69	0,265
Середня кількість прееклампсій, еклампсій на 1000 пологів	10,18 (0–24,95)	10,02 (0–29,66)	>0,999
Частка недоношених від усіх новонароджених, %	1,75 (1,23–2,175)	2,095 (0,69–5,74)	0,472
Частка новонароджених з масою тіла до 1000 г, %	0 (0–0)	0 (0–0)	>0,999
Коефіцієнт неонатальної смертності	0 (0–0)	0 (0–0)	>0,999
Коефіцієнт мертвонароджуваності	0 (0–3,63)	0 (0–8,47)	0,384
Коефіцієнт антенатальної смертності	0 (0–0)	0 (0–8,47)	0,137
Середня кількість пологових травм на 1000 новонароджених	0 (0–10,43)	0 (0–0)	0,317
Середня кількість розладів дихальної системи, що виникають у перинатальний період, на 1000 новонароджених	4,92 (0–14,52)	18,05 (0–28,57)	0,208
Частка переведених до інших ЗОЗ, %	2,78 ± 2,12	3,51 ± 2,27	0,466
Середня кількість акушерських операцій на 1 пологи	2,48 ± 1,12	1,80 ± 0,79	0,11
Середня тривалість перебування на ліжку для вагітних, дні	4,67 ± 0,90	4,43 ± 2,09	0,763
Середня тривалість перебування на ліжку для патології вагітних, дні	13,1 ± 5,0	8,6 ± 4,1	0,046*
Коефіцієнт зайнятості ліжка для вагітних	30,6 (18,4–44,7)	22,9 (18,0–30,0)	0,365
Коефіцієнт зайнятості ліжка для патології вагітних	55,4 ± 30,2	53,2 ± 29,2	0,877
Частка кесаревих розтинів від загальної кількості пологів, %	16,8 (12,4 – 24,4)	26,5 (23,7 – 29,0)	0,006*
Середня кількість пологів на 1 акушера-гінеколога у відділенні для вагітних та патології вагітних	49,0 ± 21,0	37,3 ± 19,1	0,212
Середня кількість дітей на 1 педіатра-неонатолога (фізичну особу)	126,7 ± 86,4	128,3 ± 98,2	0,974

Примітка. * – Достовірні відмінності при $p < 0,05$.

багатоплідних пологів, середня кількість прееклампсій, еклампсій на 1000 пологів, частка недоношених від усіх новонароджених, частка новонароджених з масою тіла до 1000 г, коефіцієнт неонатальної смертності, коефіцієнт мертвонароджуваності, коефіцієнт антенатальної смертності, частка переведених до інших ЗОЗ, середня кількість пологових травм на 1000 новонароджених, середня кількість розладів дихальної системи, що виникають у перинатальний період, на 1000 новонароджених, середня тривалість перебування на ліжку для вагітних, коефіцієнт зайнятості ліжка для вагітних на ліжку для патології вагітності.

Стабільні значення мають середня кількість пологів на 1 акушера-гінеколога у відділенні для вагітних та середня кількість дітей на 1 педіатра-неонатолога (фізичну особу); $p > 0,05$. Середня кількість пологів на 1 гінеколога у 2023 р. становила $37,3 \pm 19,1$, у 2019 р. – $49,0 \pm 21,0$ ($p > 0,05$). Тобто наведені показники діяльності ЗОЗ 1-ї групи майже не змінилися у 2023 р. порівняно з 2019 р.

Порівняно з 2019 р. у 2023 р. достовірно зменшилася середня тривалість днів перебування на ліжку для патології вагітних ($13,1 \pm 5,0$ та $8,6 \pm 4,1$ відповідно; $p = 0,046$) і достовірно зросла частка кесаревих розтинів від загальної кількості пологів ($16,8$ ($12,4-24,4$)% та $26,5$ ($23,7-29,0$)% відповідно; $p = 0,006$).

Аналіз показників у 2-й групі ЗОЗ з кількістю пологів 300–1500 на рік (табл. 2) свідчить про те, що порівняно з 2019 р. у 2023 р. достовірно зменшилася середня кількість акушерських операцій на 1 пологи ($1,72 \pm 0,62$ та $1,25 \pm 0,27$ % відповідно; $p = 0,05$), зросла частка кесаревих розтинів від загальної кількості пологів ($19,2$ ($17,2-20,6$)% та $25,3$ ($24,1-26,1$)% відповідно; $p < 0,001$), змен-

шилася середня кількість пологів на 1 гінеколога у відділенні для вагітних та патології вагітних ($87,2 \pm 21,3$ % та $63,6 \pm 21,0$ % відповідно; $p < 0,05$), зменшилася середня тривалість днів перебування на ліжку для патології вагітних ($13,16$ ($11,35-15,72$) та $7,96$ ($7,09-9,64$) відповідно; $p < 0,001$), а також зменшився коефіцієнт зайнятості зазначеного ліжка ($68,6 \pm 18,0$ та $42,1 \pm 18,3$; $p < 0,01$).

У 2-й групі спостерігається також тенденція до зменшення середньої кількості розладів дихальної системи, що виникають у перинатальний період, на 1000 новонароджених ($14,5 \pm 12,1$ та $27,5 \pm 23,3$; $p = 0,09$) та певна тенденція до зменшення середньої тривалості днів перебування на ліжку для вагітних ($4,44$ ($3,92-5,79$) та $3,96$ ($3,41-4,63$); $p = 0,08$).

До 3-ї групи ЗОЗ увійшли у 2019 р. та 2023 р. 3 перинатальних центри надкластерного рівня та 2 ЗОЗ з числа багатопрофільних кластерних лікарень з кількістю пологів більше 1500 на рік. У цій групі кількість ЗОЗ у 2019 р. та 2023 р. була однаковою. Проте у 2023 р. середня кількість пологів у цих ЗОЗ скоротилася майже на третину ($-31,32\%$) – з 2742 ± 428 пологів у 2019 р. до 1883 ± 150 пологів; $p < 0,001$ (табл. 3).

Аналіз показників, які характеризують організацію та якість перинатальної допомоги, у перинатальних центрах з кількістю пологів більше 1500 на рік у 2019 р. та 2023 р. свідчить про достовірне зменшення у 2023 р. частки переведених до інших закладів ($5,92 \pm 4,37$ % та $1,42 \pm 0,66$ % відповідно; $p < 0,05$), середньої тривалості днів перебування на ліжку для патології вагітних ($21,10$ ($19,07-23,37$) та $5,53$ ($4,42-11,02$) відповідно; $p = 0,02$), коефіцієнта зайнятості ліжка для вагітних ($65,1 \pm 15,8$ та

Таблиця 2

Результати аналізу показників діяльності ЗОЗ з кількістю пологів 300–1500 на рік у 2019 р. та 2023 р.

Показник	2019 р., n = 14	2023 р., n = 9	p
Середня кількість пологів на рік	563 (447–676)	524 (398–683)	0,73
Частка нормальних пологів, %	69,2 (65,9–75,1)	66,4 (56,4–69,6)	0,18
Частка багатоплідних пологів, %	$0,52 \pm 0,43$	$0,62 \pm 0,43$	0,6
Середня кількість прееклампсій, еклампсій на 1000 пологів	$19,6 \pm 15,7$	$27,7 \pm 23,8$	0,33
Частка недоношених від усіх новонароджених, %	$2,36 \pm 1,67$	$3,56 \pm 1,93$	0,13
Частка новонароджених з масою тіла до 1000 г, %	0 (0–0,120)	0 (0–0,135)	0,88
Коефіцієнт неонатальної смертності	0 (0–1,190)	0,97 (0–2,235)	0,22
Коефіцієнт мертвонароджуваності	$3,76 \pm 3,91$	$3,34 \pm 3,01$	0,79
Коефіцієнт антенатальної смертності	0 (0–5,30)	2,36 (0–3,53)	0,84
Частка переведених до інших ЗОЗ, %	3,46 (2,09–4,62)	3,44 (2,30–10,86)	0,52
Середня кількість пологових травм на 1000 новонароджених	0 (0–5,6)	0 (0–19,0)	0,64
Середня кількість розладів дихальної системи, що виникають у перинатальний період, на 1000 новонароджених	$14,5 \pm 12,1$	$27,5 \pm 23,3$	0,09
Середня тривалість перебування на ліжку для вагітних, дні	4,44 (3,92–5,79)	3,96 (3,41–4,63)	0,08
Середня тривалість перебування на ліжку для патології вагітних, дні	13,16 (11,35–15,72)	7,96 (7,09–9,64)	$< 0,001^*$
Коефіцієнт зайнятості ліжка для вагітних	$44,9 \pm 16,7$	$39,3 \pm 20,9$	0,49
Коефіцієнт зайнятості ліжка для патології вагітних	$68,6 \pm 18,0$	$42,1 \pm 18,3$	$0,01^*$
Середня кількість акушерських операцій на 1 пологи	$1,72 \pm 0,62$	$1,25 \pm 0,27$	$0,05^*$
Частка кесаревих розтинів від загальної кількості пологів, %	19,2 (17,2–20,6)	25,3 (24,1–26,1)	$< 0,001^*$
Середня кількість пологів на 1 акушера-гінеколога у відділенні для вагітних та патології вагітних	$87,2 \pm 21,3$	$63,6 \pm 21,0$	$0,05^*$
Середня кількість дітей на 1 педіатра-неонатолога (фізичну особу)	189,5 (127,7–267,2)	136,8 (107,4–204,5)	0,27

Примітка. * – Достовірні відмінності при $p < 0,05$.

Порівняння показників діяльності ЗОЗ з кількістю пологів більше 1500 на рік у 2019 р. та 2023 р.

Показник	2019 р., n = 5	2023 р., n = 5	p
Середня кількість пологів на рік	2742 ± 428	1883 ± 150	<0,001
Частка нормальних пологів, %	55,8 ± 14,1	50,6 ± 12,8	0,56
Частка багатоплідних пологів, %	1,94 ± 1,18	2,04 ± 1,09	0,9
Середня кількість прееклампсій, еклампсій на 1000 пологів	65,4 ± 51,4	73,5 ± 57,2	0,82
Частка недоношених від усіх новонароджених, %	5,34 ± 4,62	8,04 ± 4,92	0,4
Частка новонароджених з масою тіла до 1000 г, %	0,74 (0–0,78)	0,60 (0–0,73)	0,52
Коефіцієнт неонатальної смертності	0 (0–9,54)	0 (0–6,42)	0,64
Коефіцієнт мертвонароджуваності	5,68 ± 3,55	6,34 ± 4,86	0,81
Коефіцієнт антенатальної смертності	3,37 ± 3,78	6,23 ± 4,78	0,32
Частка переведених до інших ЗОЗ, %	5,92 ± 4,37	1,42 ± 0,66	0,05
Середня кількість пологових травм на 1000 новонароджених	24,7 ± 7,3	30,8 ± 21,3	0,56
Середня кількість розладів дихальної системи, що виникають у перинатальний період, на 1000 новонароджених	38,0 ± 24,4	114,9 ± 83,7	0,08
Середня тривалість перебування на ліжку для вагітних, дні	5,96 ± 2,31	4,52 ± 1,43	0,27
Середня тривалість перебування на ліжку для патології вагітних, дні	21,10 (19,07–23,37)	5,53 (4,42–11,02)	0,02
Коефіцієнт зайнятості ліжка для вагітних	65,1 ± 15,9	39,3 ± 13,9	0,03
Коефіцієнт зайнятості ліжка для патології вагітних	81,0 ± 20,7	61,1 ± 5,7	0,11
Середня кількість акушерських операцій на 1 пологи	1,44 (1,17–1,92)	1,5 (1,36–1,77)	0,84
Частка кесаревих розтинів від загальної кількості пологів, %	27,9 (25,7–39,2)	29,5 (27,3–44,1)	0,42
Середня кількість пологів на 1 акушера-гінеколога у відділенні для вагітних та патології вагітних	114,1 ± 22,1	80,3 ± 18,1	0,05
Середня кількість новонароджених на 1 педіатра-неонатолога (фізичну особу)	225,0 ± 91,9	170,8 ± 57,4	0,3

Примітка. * – Достовірні відмінності при $p < 0,05$.

39,3±13,9; $p = 0,03$), середньої кількості пологів на 1 акушера-гінеколога у відділенні для вагітних та патології вагітних (114,1 ± 22,1 та 80,3 ± 18,1 відповідно; $p < 0,05$).

Аналіз отриманих результатів свідчить про достовірне зменшення середньої кількості пологів у період воєнного стану в Україні, спричиненого повномасштабною російсько-українською війною, у ЗОЗ 3-ї групи з кількістю пологів більше 1500 на рік ($p < 0,05$). У 2023 р. порівняно з 2019 р. у досліджуваних трьох областях України залишились лише 5 ЗОЗ з кількістю пологів більше 1500 на рік, серед яких 3 перинатальних центри та 2 ЗОЗ з числа потужних багатопрофільних кластерних лікарень.

У той самий час у загальних та кластерних ЗОЗ (1-а та 2-а групи) з кількістю пологів до 1500 на рік середня кількість пологів достовірно не змінилася ($p > 0,05$). Проте в цих групах змінилася кількість ЗОЗ, показники яких порівнювали, через зменшення кількості пологів. Так, у 1-й групі кількість ЗОЗ зросла з 8 до 14, а в 2-й групі скоротилася з 14 до 9, що свідчить про зменшення кількості пологів у цих ЗОЗ. Водночас у 2023 р. у ЗОЗ з кількістю пологів більше 1500 на рік сконцентрована переважна більшість пологів у досліджуваних госпітальних округах.

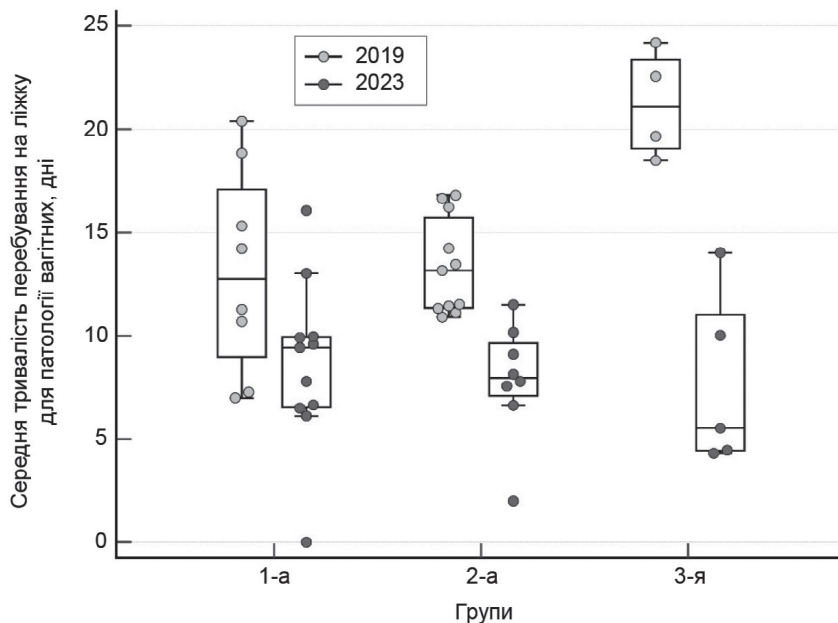
Порівняння середньої кількості пологів по ЗОЗ свідчить про її зменшення в усіх ЗОЗ. Привертає на себе увагу, що у великих ЗОЗ (3-я група) середня кількість пологів достовірно зменшилася на третину (2742 ± 428 проти 1883 ± 150; $p < 0,001$). Це явище зумовлено загальною тенденцією до зменшення кількості пологів в Україні [16].

У період воєнного стану на тлі зменшення середньої кількості пологів у 1-й групі ЗОЗ з кількістю до 300 пологів на рік відбулося зменшення частки фізіологічних пологів з 76,3 ± 8,9% у 2019 р. до 67,8±7,0% у 2023 р. ($p = 0,023$). Тобто частка ускладнених пологів у загальних ЗОЗ достовірно зросла. В інших групах достовірного зменшення частки фізіологічних пологів не виявлено.

Крім того, у 2023 р. порівняно з 2019 р. у 3-й групі достовірно зменшився коефіцієнт зайнятості ліжка для вагітних (65,1 ± 15,9 та 39,3 ± 13,9; $p = 0,03$). Ймовірно, це зумовлено певним обмеженням під час війни територіальної доступності перинатальної допомоги для вагітних у великих перинатальних центрах.

У 2023 р. виявлено достовірне зменшення середньої тривалості перебування на ліжку для патології вагітних в усіх трьох групах ЗОЗ незалежно від кількості пологів ($p < 0,05$; рисунок).

Особливо привертає на себе увагу факт зменшення у 2023 р. середньої тривалості перебування на ліжку у відділенні патології вагітних у ЗОЗ 3-ї групи (перинатальні центри та багатопрофільні лікарні), де зазначена тривалість зменшилася з 21,10 (19,07–23,37) доби у 2019 р. до 5,53 (4,42–11,02) доби у 2023 р. Це зумовлено зростанням ролі ефективної організації спостереження вагітних під час перебігу гестації в амбулаторних умовах відповідно до розроблених клінічних протоколів та стандартів [17–19]. У той самий час достовірно зменшення коефіцієнта зайнятості ліжка у відділенні патології вагітних визначено лише в 2-й групі кластерних ЗОЗ ($p < 0,05$). У 1-й та 3-й групах зазначений коефіцієнт достовірно не змінився.



Середня тривалість перебування на ліжку для патології вагітних у трьох групах ЗОЗ залежно від кількості пологів у 2019 та 2023 рр., дні

У 2023 р. порівняно з 2019 р. у 1-й та 2-й групах ЗОЗ достовірно зросла частка кесаревих розтинів, а саме: в 1-й групі ЗОЗ з кількістю пологів до 300 на рік з 16,8 (12,4–24,4)% до 26,5(23,7–29,0)%; $p = 0,006$ та з 19,2 (17,2–20,6)% до 25,3 (24,1–26,1)%; $p < 0,001$ відповідно. Причиною цього може бути зміна структури захворюваності, на тлі якої відбувається гестаційний процес (зростання частки передіснуючих вагітності соматичних захворювань, збільшення середнього віку настання першої вагітності, а отже, вже наявна гінекологічна патологія, яка ускладнює перебіг гестації та погіршує прогноз доношування до пологів).

Також ймовірною причиною зростання частки патологічних пологів у ЗОЗ 1-ї групи може бути невелика кількість пологів і, як наслідок, часткова втрата професійного практичного досвіду в акушерів-гінекологів при веденні кожного окремого клінічного випадку. Слід, однак, зауважити, що тенденція до зростання рівня оперативного розродження є загальносвітовою [20].

У 2023 р. порівняно з 2019 р. у 2-й та 3-й групах ЗОЗ з кількістю пологів 300–1500 та більше 1500 на рік достовірно зменшилася середня кількість пологів на 1 акушера-гінеколога ($p < 0,05$): з $87,2 \pm 21,3$ до $63,6 \pm 21,0$ у 2-й групі та з $114,1 \pm 22,1$ до $80,3 \pm 18,1$ у 3-й групі відповідно. Ймовірно, це є наслідком появи чіткого розмежування показань до госпіталізації у ЗОЗ різного рівня, а саме: розродження вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та позитивним прогнозом щодо пологів у ЗОЗ 1-ї та 2-ї груп та госпіталізація вагітних з ускладненим перебігом вагітності (частка яких зазвичай є меншою у загальній кількості вагітностей) у ЗОЗ 3-ї групи [19]. Це відповідає плану регіоналізації перинатальної допомоги в Україні [21].

Доведено, що перенесення акценту лікування жінок з екстрагенітальними захворюваннями, ускладненнями вагітності і пологів на ЗОЗ III рівня перинатальної допомоги є резервом зниження перинатальної і материнської смертності в країні [21] та відповідає вже ста-

лим світовим трендам організації медичної допомоги вагітним, роділлям та новонародженим [22–25].

Водночас слід наголосити, що менша кількість вагітних у ЗОЗ 3-ї групи, а як наслідок, і кількість пологів на 1 лікаря, є правильною та позитивною тенденцією, оскільки тяжкість таких клінічних випадків для лікарів всіх спеціальностей (акушери-гінекологи, анестезіологи та педіатри-неонатологи) зумовлює необхідність витрат більшої кількості ресурсів для досягнення позитивного результату. У той самий час у 2-й групі ЗОЗ зменшилася кількість акушерських операцій на 1 пологи, що свідчить про поліпшення існуючої системи розподілу вагітних за групами низького чи високого перинатального та акушерського ризику, який має бути переглянутий декілька разів за час гестації: до 12 тиж вагітності, у 24–26 тиж вагітності, у 32–34 тиж вагітності та по досягненні терміну доношеності, тобто у 37 тиж вагітності. Під час воєнного стану в усіх ЗОЗ відбулося зменшення кількості акушерських операцій на 1 лікаря на тлі зростання частоти кесаревих розтинів.

Низьке навантаження (середня кількість пологів) на 1 лікаря в ЗОЗ 1-ї групи може становити ризик для якості перинатальної допомоги внаслідок втрати необхідних професійних навичок лікарями цих ЗОЗ.

ВИСНОВКИ

У період воєнного стану в Україні у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), які надають перинатальну допомогу, залежно від кількості пологів змінилися показники діяльності: зменшилася середня кількість пологів та навантаження на 1 акушера-гінеколога, зросли частка ЗОЗ з кількістю пологів до 300 на рік та частота кесаревих розтинів. Визначені негативні тенденції потребують вжиття заходів щодо поліпшення доступності та якості медичної допомоги вагітним, роділлям та породіллям у госпітальному окрузі та ефективного використання кадрових ресурсів в умовах воєнного стану.

Відомості про авторів

Вежновець Тетяна Андріївна – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0003-1156-8614

Короткий Олександр Володимирович – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-5682-7926

Орабіна Тетяна Миколаївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0009-0000-6894-7389

Гур'янов Віталій Григорович – канд. фіз.-мат. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0001-8509-6301

Геревич Надія Василівна – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (093) 523-51-12

ORCID: 0000-0002-1750-135X

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

ORCID: 0000-0001-9669-0218

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

Information about the authors

Vezhnovets Tetyana A. – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0003-1156-8614

Korotky Oлександр V. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0000-0002-5682-7926

Orabina Tetyana M. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0009-0000-6894-7389

Gur'yanov Vitaly H. – PhD in Physics and Mathematics, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0001-8509-6301

Gerevich Nadiya V. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (093) 523-52-12

ORCID: 0000-0002-1750-135X

Hovseev Dmytro O. – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0001-9669-0218

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

ПОСИЛАННЯ

1. Ministry of Health of Ukraine. During the full-scale war in Ukraine, 1,642 medical facilities were damaged and another 214 were completely destroyed [Internet]. 2024. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/za-chas-povnomashtab-noyi-vijni-v-ukrayini-poshkodzheno-1642-ob-yekti-medzakladiv-ta-she-214-zruynovano-povnistyu>.
2. Ukrainian Healthcare Center. Destruction and Devastation. One Year of Russia's Assault on Ukraine's Health Care System [Internet]. Ukrainian Healthcare Center; 2023. Available from: <https://sind-storage.ams3.cdn.digitaloceanspaces.com/media/attacksonhealthukraine/EXEC-SUMMARY-Destruction-and-Devastation-Ukraine-Feb2023-ENG-WebOptimized.pdf>.
3. OCHA. Ukraine (UKR): Attacks on Aid Operations, Education, Health Care, and Conflict-related Sexual Violence (CRSV) and Explosive Weapons Incident Data [Internet]. OCHA. Available from: <https://data.humdata.org/dataset/ukraine-data-on-attacks-on-aid-operations-education-health-and-protection>.
4. Safeguarding Health in Conflict Coalitions. Ukraine. Violence Against Health Care in Conflict 2022 [Internet]. Baltimore: Safeguarding Health in Conflict Coalition; 2022. 10 p. Available from: <https://insecurityinsight.org/wp-content/uploads/2023/05/2022-SHCC-Ukraine.pdf>.
5. Myronyuk I, Slabkyy H, Shcherbinska O, Blak-Lukyanchuk V. Consequences of the war with the Russian Federation for the public health of Ukraine. *Reprod Health Woman.* 2022;(8):26-31. doi: 10.30841/2708-8731.8.2022.273291.
6. Helpman L, Saragosti GY, Oberman M, Avrahami I, Horesh D. Creating new life while lives are lost: birth in the face of war in Israel after the October 7 attacks. *J Reprod Infant Psychol.* 2024;42(3):377-80. doi: 10.1080/02646838.2024.2335782.
7. Zhabchenko I, Korniyets N, Kovalenko T, Tertychna-Telyuk S, Lishchenko I, Bondarenko O. War, stress, pregnancy: how to reconcile problematic issues? *Reprod Health Woman.* 2023;(1):21-8. doi: 10.18370/2309-4117.2023.69.30-35.
8. Bouachba A, Gorinour G, Charlier P, Ville Y. Pregnancy in Times of War: What Are the Fallouts? A Review. *Fetal Diagn Ther.* 2024;1-12. doi: 10.1159/000540508.
9. Cherepyekhina O, Turubarova A, Hoshkova H, Bulanov V. The image of the future child in the third trimester of pregnancy of Ukrainian women during the war in Ukraine in the context of their reproductive health (Podillia region). *Reprod Health Woman.* 2023;(7):20-33. doi: 10.30841/2708-8731.7.2023.292598.
10. Heryak S, Kuchmiy V, Buryak M, Bahniy L. Peculiarities of childbirth in temporarily displaced women who suffered stress as a result of military aggression. *Reprod Health Woman.* 2024;(2):18-23. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304642.
11. Tsadik M, Legesse AY, Tekla H, Abraha HE, Fisseha G, Ebrahim MM, et al. Neonatal mortality during the war in Tigray: a cross-sectional community-based study. *Lancet Glob Health.* 2024;12(5):e868-74. doi: 10.1016/S2214-109X(24)00057-3.
12. Abdelmola A. Antenatal Care Services in Sudan Before and During the 2023 War: A Review Article. *Cureus.* 2023;15(12):e51005. doi: 10.7759/cureus.51005.
13. United Nations Ukraine. Sustainable Development Goal 3. Good Health and Well-being. Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages [Internet]. Available from: <https://ukraine.un.org/en/sdgs/3>.
14. Zhylyka N, Shcherbinska O, Hoyda N, Holubchuk M. The impact of domestic strategies for preserving reproductive health on improving the demographic situation in Ukraine. *Reprod Health Woman.* 2024;(4):8-15. doi: 10.30841/2708-8731.4.2024.308990.
15. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. Statistical data of the Ministry of Health of Ukraine [Internet]. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>.
16. Vezhnovets TA, Korotkiy OV, Gurianov VG, Paryi VD, Orabina TM, Pysariev AO, et al. Predicting fertility, neonatal and perinatal mortality, and stillbirths for evaluation of the needs for perinatal care in the future post-war reconstruction of Ukraine. *Wiad Lek.* 2024;77(4):716-23. doi: 10.36740/WLek202404116.
17. Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Standards of medical care «Normal pregnancy [Internet]. 2022. Order No. 1437; 2022 Aug 09.

Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-09082022--1437-pro-zatverdzhennja-standartiv-medichnoi-dopomogi-normalna-vagitnist>.

18. Ministry of Health of Ukraine. Approval of the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period [Internet]. 2022. Order No. 151; 2022 Jan 24. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-24012022--151-pro-zatverdzhennja-unifiko-vanogo-klinichnogo-pro->

tokolu-pervinnoi-vtorinnoi-specializovanoi-ta-tretinnoi-visokospecializovanoi-medichnoi-dopomogi-gipertenzivni-rozladi-pid-chas-vagitnosti.

19. Ministry of Health of Ukraine. Approval of the Procedure for the transportation of pregnant women, women in labor and women in labor in Ukraine [Internet]. 2015. Order No. 51; 2015 Feb 06. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0220-15#Text>.
20. Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health*. 2021;6(6):e005671. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005671.

21. Slabky GO, Dzyuba ON, Dudina AA, Haborets JJ. State of regionalization of perinatal care in Ukraine. *BULL Soc Hygiene Health Protection Organization Ukr Scie Pract J*. 2016;(68)2:12-9. doi: 10.11603/1681-2786.2016.2.6735.

22. Mina MN, Nuruzzaman M, Habib MN, Rahman M, Chowdhury FM, Ahsan SN, et al. The Effectiveness of Adequate Antenatal Care in Reducing Adverse Perinatal Outcomes: Evidence From a Low or Middle-Income Country. *Cureus*. 2023;15(12):e51254. doi: 10.7759/cureus.51254.

23. Kuhnt J, Vollmer S. Antenatal care services and its implications for vital and health outcomes of children: evidence

from 193 surveys in 69 low-income and middle-income countries. *BMJ Open*. 2017;7(11):e017122. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017122.

24. UNICEF. A Neglected Burden: The global tragedy of stillbirths. Report of the UN Inter-agency group for child mortality estimation [Internet]. UNICEF; 2020. Available from: <https://data.unicef.org/resources/a-neglected-tragedy-stillbirth-estimates-report/>.

25. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet*. 2016;387(10018):587-603. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00837-5.

Стаття надійшла до редакції 28.08.2024. – Дата першого рішення 03.09.2024. – Стаття подана до друку 07.10.2024

Хвороба Лайма як міждисциплінарна проблема

С. Р. Туряниця^{1,2}, С. М. Туряниця¹, О. О. Корчинська¹, Н. О. Лоя^{1,3}, Т. Р. Шуміліна^{1,4}

¹Ужгородський національний університет

²КНП «Центр легеневих хвороб» Закарпатської обласної ради, м. Ужгород

³МЦ «Плюсмед», м. Ужгород

⁴КНП «Берегівська лікарня імені Бертолона Ліннера Берегівської міської ради»

Хвороба Лайма (ХЛ) є однією з найпоширеніших трансмісивних хвороб, проте її перебіг та наслідки для здоров'я недостатньо вивчені. Наші знання про клінічні симптоми, діагностику та лікування обмежені через відсутність надійних епідеміологічних досліджень і тривалого спостереження.

Пацієнти з підозрою на ХЛ мають надзвичайно різноманітні симптоми, включаючи лихоманку, висип, втому, біль у м'язах і суглобах, параліч обличчя та артрит. Тому клінічна картина ХЛ іноді нагадує інші патології (ревматологічні, аутоімунні захворювання, неврологічні розлади тощо).

Також описані рідкісні коінфекції з цим захворюванням, що передаються через укуси кліща. Тому лікарям необхідно вчасно виявити це захворювання і скерувати пацієнта до інфекціоніста, адже неправильно встановлений діагноз у подальшому ускладнює вибір методу лікування і ще більше погіршує перебіг захворювання.

Мета дослідження: визначення актуальності ХЛ як міждисциплінарної проблеми.

Матеріали та методи. Використано методи бібліографічного та контент-аналізу літератури, порівняльного підходу та синтезу, статистичного оброблення даних, а також семантичного групування щодо різноманітних аспектів симптоматики, діагностики та лікування ХЛ. Також проаналізовано 125 історій хвороб пацієнтів.

Результати. Виявлено, що серед 125 пацієнтів найбільш часто ХЛ проявляється симптомами, характерними для артритів різних локалізацій, синдрому Шегрена, синдрому Рейно, подагри, спондиліту. Серед пацієнтів переважала вікова група 51–60 років (34,4 % – 43 хворих), далі – 31–40 років (18,4 % – 23 особи), 41–50 років (17,6 % – 22 особи) та 61–70 років (12 % – 15 осіб).

Більше уражаються ХЛ жінки – 60 % (75), ніж чоловіки – 40 % (50). Найбільша кількість симптомів спостерігається у віковій групі 51–60 років – 34,4 % (43), а найменше висловлюють скарги пацієнти віком 10–20 років – 2,4 % (3).

Висновки. Сучасні діагностичні інструменти є ефективними, якщо їхня індикація та інтерпретація добре дотримані, інакше вони можуть призвести до встановлення неправильного діагнозу.

Лікування хвороби Лайма базується на антибіотикотерапії відповідно до її стадії та клінічних проявів. Тим не менш, немає чітких вказівок щодо лікування функціональних, постійних симптомів, які тривалий час спостерігаються у пацієнтів.

Ключові слова: хвороба Лайма, клініка, діагностика, лікування.

Lyme disease as an interdisciplinary problem

S. R. Turyanitsa, S. M. Turyanitsa, O. O. Korchynska, N. O. Loya, T. R. Shumilina

Lyme disease (LD) is one of the most common transmissible diseases, but its course and outcomes for the health are poorly understood. Our knowledge of clinical symptoms, diagnosis and treatment is limited due to the lack of reliable epidemiological studies and long-term follow-up.

Patients with suspected LD have a wide variety of symptoms, including fever, rash, fatigue, muscle and joint pain, facial paralysis and arthritis. Therefore, the clinical picture of LD sometimes resembles other pathologies (rheumatological, autoimmune diseases, neurological disorders, etc.).

Rare coinfections with this disease transmitted through a tick bite have been described also. Therefore, doctors need to diagnose this disease in time and refer the patient to an infectious disease specialist, because an incorrectly established diagnosis complicates the choice of a treatment method in the future and further worsens the course of the disease.

The objective: to determine the relevance of LD as an interdisciplinary problem.

Materials and methods: The methods of bibliographic and content analysis of the literature, comparative approach and synthesis, statistical data processing, as well as semantic grouping regarding various aspects of symptoms, diagnosis and treatment of LD were used. 125 patient histories were also analyzed.

Results. It was found that among 125 patients LD is most often manifested by symptoms characteristic of arthritis of various localizations, Sjogren's syndrome, Raynaud's syndrome, gout, spondylitis. Among the patients the age group 51–60 years (34.4 % – 43 patients) prevailed, followed by 31–40 years (18.4 % – 23 people), 41–50 years (17.6 % – 22 people), 61–70 (12 % – 15 persons) and. Women are more affected by LD – 60 % (75) than men – 40% (50). The largest number of symptoms is observed in the age group of 51–60 years – 34.4 % (43), and the least complaints are expressed by patients aged 10–20 years – 2.4 % (3).

Conclusions. Modern diagnostic methods are effective if their indication and interpretation are well followed, otherwise they can lead to incorrect diagnosis.

Treatment of Lyme disease is based on antibiotic therapy according to its stage and clinical manifestations. However, there are no clear guidelines for the treatment of functional, persistent symptoms that patients experience over a long period of time.

Keywords: Lyme disease, clinic, diagnosis, treatment.

Хвороба Лайма (ХЛ) є однією з найпоширеніших трансмісивних хвороб, її виявляють в усьому світі [1]. Останні дані свідчать про недостатнє виявлення та діагностику цього захворювання, а також підкреслюють проблеми його діагностики та лікування у вагітних.

ХЛ спричинюють патогенні бактерії з комплексу видів *Lyme Borrelia burgdorferi sensu lato*, які передаються через укуси інфікованих кліщів (*Ixodes scapularis*) [2, 3]. Початкова інкубація кліщів у людей може спричинити ураження мігруючою еритемою (МЕ), також відомою як «яблучний висип», що може відрізнитися за розміром і морфологічними особливостями [4, 5]. Проте типова висипка наявна лише у 6–9 % випадків, а однорідна червона пляма – у 50–60 % випадків, тоді як 13–40 % випадків прояву ХЛ не відповідають жодним задокументованим висипанням [6].

Нелікована хвороба може проявлятися різними симптомами, включаючи лихоманку, висип, втому, біль у м'язах і суглобах, параліч обличчя та артрит. Інфекція може бути пов'язана з іншими неспецифічними симптомами [7], що ще більше ускладнює діагностику, і до 20 % інфікованих осіб можуть мати безсимптомний або субклінічний перебіг. Діагноз ґрунтується на клінічних проявах, ймовірності контакту з кліщами та на лабораторних даних щодо антитіл [8].

Діагностичні протоколи відрізняються у різних країнах, але нещодавній огляд європейських і американських рекомендацій свідчить про загальний консенсус щодо рекомендації стандартного дворівневого серологічного підходу, коли МЕ відсутня [9].

ХЛ легко лікується 2–4-тижневим курсом пероральних антибіотиків, однак якщо її не лікувати, це може мати довгострокові наслідки для суглобів, серця та нервової системи. Через несвоєчасні діагностику та лікування ХЛ можуть спостерігатися такі симптоми, як біль, втома та відчуття «туману» у голові, що зберігаються протягом більше шести місяців [10]. Оскільки поточне дослідження зосереджено на пацієнтах, важливо зазначити, що деякі автори досліджень рекомендують відмовитися від використання терміну «післялікувальний синдром хвороби Лайма (ПСХЛ)» для опису пацієнтів, у яких вираженість симптомів не зменшується після застосування протоколів лікування, на користь «хронічної» чи «пізньої хвороби Лайма», оскільки ПСХЛ має більш вузьке значення [11, 12].

Наслідки ХЛ під час вагітності недостатньо вивчені. Вагітність може посилити сприйнятливість до інфекцій через ослаблену імунну систему, а інфекція під час вагітності може становити ризик для плода [13–15]. ХЛ є спірохетозною інфекцією, а інші спірохетозні інфекції, включаючи сифіліс і лептоспіроз, передаються внутрішньоутробно і можуть мати серйозні наслідки для плода та новонародженого [16]. Даних про частоту інфікування серед вагітних мало, і проблеми з діагностикою у поєднанні з поганим розумінням захворювання під час вагітності можуть обмежити виявлення ХЛ у вагітних.

Існує обмежена кількість доказів щодо вертикальної передачі ХЛ та наслідків для здоров'я під

час вагітності та для новонароджених [17], а також є значні прогалини у знаннях щодо внутрішньоутробної інфекції та несприятливих результатів пологів [1]. Однак потенційний ризик передачі ХЛ від вагітної до плода визнається Центрами контролю захворювань США (CDC), Міністерством охорони здоров'я Канади та Національними інститутами здоров'я (NIH) [18–20].

Недавній огляд 31 дослідження, що вивчають передачу ХЛ від вагітної до плода, виявив 15 повідомлень про вертикальну передачу борелій від вагітної до плода. Ще в одному дослідженні автори вивчали наслідки ХЛ у пролікованих та вагітних, які відмовилися від антибіотикотерапії Лайм-бореліозу, при цьому виявляється, що серед нелікованих пацієнток частота акушерських та перинатальних ускладнень була вищою [21].

У людей вертикальна передача ХЛ до плода, новонародженому була описана в опублікованих статтях, тезах конференцій та медичних підручниках. До них входять 19 випадків вроджених інфекцій, у яких *Borrelia burgdorferi* (Bb) або види *Borrelia* були ідентифіковані у тканинах плода або немовляти під час розтину (після викидня, мертвонародження або неонатальної смерті) з використанням різних методів прямого виявлення, таких, як посів, ПЛР, мікроскопія та специфічні гістологічні методи [22].

Повідомлялося про додаткові 15 випадків підозрюваної або ймовірної вродженої інфекції Лайма та несприятливих результатів [23], включаючи 2 випадки, коли Bb-специфічне антитіло було виявлено у спинномозковій рідині немовлят зі специфічними симптомами [24]. Крім того, описано 2 випадки живонародження, у яких Bb було ідентифіковано за допомогою ПЛР у пуповинній крові немовлят, матері яких отримували лікування [25], і 1 випадок живонародження (двійнята), де один близнюк мав антитіла IgG та IgM до хвороби Лайма в пуповинній крові [26].

Bb також було виявлено у плацентах пацієнток, які під час вагітності отримували лікування [27], так і в тих, хто не лікувався [28]. Одні дослідження ідентифікувало Bb у плацентах 3 безсимптомних вагітних, у яких антитіла до антигенів Bb були відсутні, що підкреслює важливість питання щодо можливості передачі спірохети від вагітної до плода при безсимптомному перебігу захворювання і відсутності сероконверсії у вагітних [29].

ДНК Bb була ідентифікована за допомогою ПЛР у грудному молоці двох годуючих матерів, які не отримували лікування ХЛ під час вагітності [30]. На сьогодні існує вкрай недостатня кількість даних про передачу ХЛ статевим шляхом [31], що підтверджено на моделях тварин і дослідженнях у людей [32].

Повідомляється, що несприятливі наслідки вагітності, пов'язані з гестаційною ХЛ, включають плацентарну інфекцію, викидень, мертвонародження, неонатальну смерть і внутрішньоутробну затримку розвитку плода. Проте гетерогенний діапазон наслідків для новонароджених включає недоношеність, респіраторний дистрес, гіпербілірубінемію, гіпотонію, сепсис та ортопедичні, дерматологічні, урологічні, серцеві та офтальмологічні аномалії [33].

Таблиця 1

Антибактеріальна терапія при лікуванні хвороби Лайма у дорослих та дітей старше 12 років відповідно до симптомів [35]

Симптоми	Лікування	Перша альтернатива	Друга альтернатива
Хвороба Лайма без вогнищевих симптомів, але з МЕ та/або невогнищевими симптомами	Пероральний доксициклін: 100 мг двічі на добу або 200 мг один раз на добу протягом 21 дня	Пероральний амоксицилін: 1 г 3 рази на добу протягом 21 дня	Пероральний азитроміцин: 500 мг на добу протягом 17 днів <i>Примітка.</i> Не використовуйте азитроміцин для лікування людей із серцевими порушеннями, пов'язаними з хворобою Лайма, через його вплив на інтервал Q–T.
Хвороба Лайма, що уражає черепні нерви або периферичну нервову систему (прояви моноартриту, полірадикулоневриту)	Пероральний доксициклін: 100 мг двічі на добу або 200 мг один раз на добу протягом 21 дня	Пероральний амоксицилін: 1 г 3 рази на добу протягом 21 дня	—
Хвороба Лайма, що уражає центральну нервову систему, – нейробореліоз (клінічна картина менінгіту, енцефаліту, енцефалопатії, дебюту вогнищевих симптомів)	Внутрішньовенний цефтріаксон: 2 г двічі на добу або 4 г одноразово протягом 21 дня (якщо розглядається можливість переходу на пероральне вживання, використовуйте доксициклін)	Пероральний доксициклін: 200 мг двічі на добу або 400 мг один раз на добу протягом 21 дня	—
Хвороба Лайма з артритом (Лайм-артрит)	Пероральний доксициклін: 100 мг двічі на добу або 200 мг один раз на добу протягом 28 днів	Пероральний амоксицилін: 1 г 3 рази на добу протягом 28 днів	Внутрішньовенний цефтріаксон: 2 г один раз на добу протягом 28 днів
Хвороба Лайма з хронічним атрофічним акродерматитом	Пероральний доксициклін: 100 мг двічі на добу або 200 мг один раз на добу протягом 28 днів	Пероральний амоксицилін: 1 г 3 рази на добу протягом 28 днів	Внутрішньовенний цефтріаксон: 2 г один раз на добу протягом 28 днів
Хвороба Лайма з кардитом (Лайм-кардит)	Пероральний доксициклін: 100 мг двічі на добу або 200 мг один раз на добу протягом 21 дня	Внутрішньовенний цефтріаксон: 2 г один раз на добу протягом 21 дня	—
Хвороба Лайма з кардитом (Лайм-кардит) і порушенням гемодинаміки	Внутрішньовенний цефтріаксон: 2 г один раз на добу протягом 21 дня (якщо розглядається можливість переходу на пероральне вживання, використовуйте доксициклін)	—	—

Таблиця 2

Рекомендовані дози антибактеріальних засобів при лікуванні хвороби Лайма у дітей віком до 12 років [35]

Лікарські засоби	Дози
Пероральне застосування	
Амоксицилін	50 мг/кг (рання стадія), 100 мг/кг (пізня стадія) на добу у 3 рівних дозах (максимум 500 мг/добу)
Цефуросим аксетил	30 мг/кг на добу у 2 рівних дозах (максимум 500 мг/добу)
Азитроміцин	У 1-й день слід вжити 20 мг/кг маси тіла, з 2-ї по 5-у добу приймати по 10 мг/кг маси тіла, загальна курсова доза становить 60 мг/кг
Внутрішньовенне застосування	
Цефтріаксон	50–75 мг/кг на добу одноразово (максимум 2,0 г/добу). Дітям із масою тіла понад 50 кг призначати дози для дорослих. Внутрішньовенні дози 50 мг/кг або вищі слід вводити шляхом інфузії упродовж принаймні 30 хв
Бензилпеніцилін	200 000–400 000 ОД/кг на добу у 6 рівних дозах (максимум 24 млн ОД/добу)

В одному дослідженні було встановлено, що лікування ХЛ під час вагітності знижує ймовірність ускладнень до 11 % порівняно з >50 % без лікування [1]. Це свідчить про важливість діагностики та лікування ХЛ під час вагітності. Дослідники підкреслили, що пацієнтки з нерозпізнаною або недіагностованою ХЛ під час вагітності, яких не лікують від захворювання, повинні викликати найбільше занепокоєння у клініцистів.

Прогаляни у знаннях щодо ХЛ під час вагітності пов'язані з відсутністю надійних епідеміологічних досліджень і довготривалого спостереження [34].

Укус кліща без симптомів, які могли б свідчити про наявність бореліозу, не вимагає лікування протимікробними препаратами. Сероконверсія за відсутності симптомів не є ознакою захворювання. Під час вагітності може розглядатися профілактичне протимікробне лікування, якщо можливий вплив кліщів, але необхідна консультація інфекціоніста.

Рекомендації стосовно лікування хвороби Лайма, що подані у табл. 1, 2, 3, зазначені у настанові, яку наводить експертний центр МОЗ України.

Схема лікування специфічних проявів хвороби Лайма у дітей [35]

Прояви хвороби	Шлях уведення	Антибактеріальний препарат	Тривалість лікування, днів
Мігруюча еритема	Оральний	Доксициклін (після 12 років)	10
		Амоксицилін або Цефуросим аксетил	14 (діапазон: 10–21)
		Азитроміцин	7 (діапазон: 5–10)
Менінгіт або радикулопатія	Оральний	Доксициклін (після 12 років)	14–21
	Внутрішньовенний	Цефтріаксон	14–21
Параліч черепних нервів	Оральний	Доксициклін (після 12 років)	14–21
Кардит	Оральний	Доксициклін (після 12 років), Амоксицилін або Цефуросим аксетил	14–21
	Внутрішньовенний	Цефтріаксон	14–21
Артрит:			
первинне лікування	Оральний	Доксициклін (після 12 років), Амоксицилін або Цефуросим аксетил	28
рецидивний або рефрактерний	Оральний	Доксициклін (після 12 років), Амоксицилін або Цефуросим аксетил	28
	Внутрішньовенний	Цефтріаксон	14
Хронічний атрофічний акродерматит	Оральний	Доксициклін (після 12 років), Амоксицилін або Цефуросим аксетил	21–28
Лімфоцитома	Оральний	Доксициклін (після 12 років), Амоксицилін або Цефуросим аксетил	14

При первинній стадії (МЕ або лімфоцитомі) тривалість лікування зазвичай становить 2 тиж. Його можна подовжити до 3 тиж., якщо симптоми все ще наявні в кінці звичайного періоду лікування. Три тижні терапії рекомендуються для лікування множинних уражень. Препаратом першого вибору є амоксицилін або доксициклін.

Тим не менш, важливо враховувати важливість лікування інфекції у вагітних. Рекомендованим препаратом є амоксицилін по 500 мг 4 рази на добу протягом 14–21 днів. Якщо у вагітної діагностовано ХЛ, потрібно завжди консультиватися з інфекціоністом.

Найпоширеніша тривалість лікування становить 21 день, але якщо симптоми зберігаються, можна його продовжити до чотирьох тижнів. Слід уникати занадто тривалої терапії.

Лайм-артрит зазвичай лікують оральним амоксициліном або доксицикліном. Пероральне лікування може бути використане для нейробореліозу, якщо від початку виникнення симптомів минуло не більше 4–6 тиж. і немає фокальних проявів. При стійких симптомах, після тривалої затримки або пацієнтам з фокальними симптомами 2 г цефтріаксону слід вводити внутрішньовенно один раз на добу протягом 21 дня. Якщо лікування цефтріаксоном необхідно перервати, можна продовжувати терапію за допомогою оральних протимікробних препаратів [35].

Про актуальність проблеми ХЛ серед населення, зокрема Закарпатської області, свідчать і результати проведеного клінічного дослідження 125 історій хвороб пацієнтів обох статей за 2021–2024 рр. Ці пацієнти роками лікувались у різних спеціалістів (ревматологів, неврологів, кардіологів тощо) без покращення стану, іноді – з ускладненням перебігу хвороби.

Мета дослідження: визначення актуальності ХЛ як міждисциплінарної проблеми.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Використано методи бібліографічного та контент-аналізу літератури, порівняльного підходу та синтезу, статистичного оброблення даних, а також семантичного групування щодо різноманітних аспектів симптоматики, діагностики та лікування ХЛ. Також проаналізовано 125 історій хвороб пацієнтів. Усі документи щодо результатів діагностики захворювання були вивчені, а зібрана інформація узагальнена, згрупована і викладена в табл. 4.

Це клінічне дослідження передбачало ретроспективний аналіз медичної документації, його проведено на базі КНП «Центр легеневих хвороб» ЗОР. Дослідження проводили за принципами біоетики, отримано поінформовану згоду пацієнтів на опис клінічних випадків. Використано методи статистичного оброблення: описову статистику, кореляційний аналіз.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виявлено, що у 125 пацієнтів найбільш часто ХЛ проявляється симптомами, характерними для артритів різних локалізацій, синдрому Шегрена, синдрому Рейно, подагри, спондиліту (див. табл. 4). Серед пацієнтів переважала вікова група 51–60 років (34,4 % – 43 хворих), далі – 31–40 років (18,4 % – 23 особи), 41–50 років (17,6 % – 22 особи) та 61–70 років (12 % – 15 осіб). В одного пацієнта (0,8 %) переважали симптоми вузликів періартеріїту з наявністю серцевої аритмії і хронічної ниркової недостатності II стадії (ХННII); геморагічний васкуліт – 0,8 % (1 пацієнт). Неврологічні симптоми проявлялись у 18,4 % (23) пацієнтів, з них майже однаково були уражені як жінки – 16 % (12), так і чоловіки – 22 % (11). Симптоми міозиту мали 8,8 % (11) пацієнтів, з них – 5,3 % (4) жінок і 14 % (7) чоловіків; 1,6 % (2)

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

хворих мали клінічний діагноз афтозного рецидивного стоматиту та 1 (0,8 %) хворий – перитрохантерит.

Зі скаргами з боку органів зору звернулися 3 (2,4 %) пацієнти, у яких виявили погіршення гостроти зору, увеїт та навіть втрату зору. Інші клінічні діагнози, які встановлювали – мігрень, еритема+лімфаденопатія, тривалий субфебрилітет, лихоманка+кардіоміопатія. В однієї пацієнтки ХЛ супроводжувалася двобічною

пневмонією, двобічним плевритом та перикардитом.

Більше уражаються ХЛ жінки – 60 % (75), ніж чоловіки – 40 % (50). Найбільша кількість симптомів спостерігається у віковій групі 51–60 років – 34,4 % (43), а найменше висловлюють скарги пацієнти віком 10–20 років – 2,4 % (3) (див. табл. 4).

Після проведення тривалого лікування препаратами цефалоспоринов III і IV покоління відбулося

Таблиця 4

Статистичні дані наявності клінічних діагнозів залежно від віку та статі (n=125), % (абс. число)

Клінічний діагноз	Стать (залежно від усіх хворих обох статей)		Вік, роки							Загальна кількість
	Ж	Ч	10–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	
Артрит різних локалізацій	61,3 (46)	38 (19)	0,8 (1)	4 (5)	8 (10)	8,8 (11)	32,5 (26)	8 (10)	1,6 (2)	63,7 (65)
Синдром Шегрена	1,3 (1)	—	—	—	0,8 (1)	—	—	—	—	0,8 (1)
Синдром Рейно	—	2 (1)	—	—	—	—	—	—	0,8 (1)	0,8 (1)
Подагра	—	6 (3)	—	—	1,6 (2)	—	0,8 (1)	—	—	2,4 (3)
Спондиліт	1,3 (1)	2 (1)	—	0,8 (1)	0,8 (1)	—	—	—	—	1,6 (2)
Вузликівий періартеріт, порушення серцевого ритму, ХННІІ	—	2 (1)	—	—	—	—	0,8 (1)	—	—	0,8 (1)
Геморагічний васкуліт	1,3 (1)	—	—	—	—	—	—	—	0,8 (1)	0,8 (1)
Невралгія різних локалізацій	16 (12)	22 (11)	0,8 (1)	2,4 (3)	4 (5)	3,2 (4)	6,4 (8)	0,8 (1)	0,8 (1)	18,4 (23)
Міозит різних локалізацій	5,3 (4)	14 (7)	—	0,8 (1)	0,8 (1)	2,4 (3)	3,2 (4)	0,8 (1)	0,8 (1)	8,8 (11)
Міозит+артрит	1,3 (1)	2 (1)	—	—	—	0,8 (1)	0,8 (1)	—	—	1,6 (2)
Афтозний рецидивний стоматит	1,3 (1)	2 (1)	—	0,8 (1)	0,8 (1)	—	—	—	—	1,6 (2)
Перитрохантерит	—	2 (1)	—	—	—	0,8 (1)	—	—	—	0,8 (1)
Офтальмологічні захворювання (увеїт, погіршення, втрата зору)	2,7 (2)	2 (1)	—	—	0,8 (1)	0,8 (1)	0,8 (1)	—	—	2,4 (3)
Мігрень	—	2 (1)	—	—	—	0,8 (1)	—	—	—	0,8 (1)
Еритема+лімфаденопатія	1,3 (1)	—	—	—	0,8 (1)	—	—	—	—	0,8 (1)
Тривалий субфебрилітет	5,3 (4)	2 (1)	0,8 (1)	0,8 (1)	—	—	—	1,6 (2)	0,8 (1)	4 (5)
Лихоманка+кардіоміопатія	—	2 (1)	—	—	—	—	0,8 (1)	—	—	0,8 (1)
Двобічний плеврит, пневмонія, перикардит	1,3 (1)	—	—	—	—	—	—	0,8 (1)	—	0,8 (1)
Загальна кількість пацієнтів за статтю та віковою групою	60 (75)	40 (50)	2,4 (3)	9,6 (12)	18,4 (23)	17,6 (22)	34,4 (43)	12 (15)	5,6 (7)	100 (125)

зникнення або значне полегшення симптомів у пацієнтів обох статей віком до 60 років, якщо до моменту встановлення правильного діагнозу минуло 1–3 міс. Після одужання повторно лабораторне обстеження не проводили. Продовжується спостереження за станом пацієнтів, щоб оцінити довготривалі ефекти від проведеного лікування.

ВИСНОВКИ

Як свідчать результати досліджень серед 125 обстежених, 80 % становлять пацієнти репродуктивного віку. Звідси виходить, що, можливо, слід включати у преекспозиційну підготовку обстеження подружніх пар на антитіла до збудника хвороби Лайма (ХЛ) за наявності

в анамнезі зазначених у табл. 4 захворювань для попередження акушерських та перинатальних ускладнень.

Клінічна картина бореліозу характеризується різноманітними симптомами, внаслідок чого у багатьох випадках дуже важко встановити правильний діагноз. Слід пам'ятати про основні симптоми з боку шкіри, нервової системи та опорно-рухового апарату, спричинені бореліями.

Наслідки ХЛ під час вагітності недостатньо вивчені. Вагітність може посилити сприйнятливність до інфекцій через ослаблену імунну систему. Тому, щоб уникнути виникнення тяжких наслідків для плода та новонародженого, необхідно запропонувати вагітним обстеження для виявлення ХЛ за наявності у них скарг на шкірний висип, симптоми артриту, міозиту, невралгії тощо.

Відомості про авторів

Туряниця Самвел Робертович – КНП «Центр легеневих хвороб» Закарпатської обласної ради, м. Ужгород; тел.: (050) 512-22-06. *E-mail: samvel.robortovich@gmail.com*

Туряниця Сергій Михайлович – канд. мед. наук, доц., ДВНЗ «Ужгородський національний університет». *E-mail: serhiy.turyanitsa@uzhnu.edu.ua*

Корчинська Оксана Олександрівна – д-р мед. наук, проф., ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 290-97-58. *E-mail: xena.0474@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7265-4829

Лоя Надія Олександрівна – канд. мед. наук, ДВНЗ «Ужгородський національний університет». *E-mail: loya.nadya@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1698-8661

Шуміліна Тетяна Романівна – ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (066) 577-13-48. *E-mail: tetyana2001t@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9423-5553

Information about the authors

Turyanitsa Samvel R. – Communal Non-Commercial Enterprise “Center for Lung Diseases” of the Transcarpathian Regional Council, Uzhhorod; tel.: (050) 512-22-06. *E-mail: samvel.robortovich@gmail.com*

Turyanitsa Serhiy M. – MD, PhD, Associate Professor, SHEI “Uzhhorod National University”. *E-mail: serhiy.turyanitsa@uzhnu.edu.ua*

Korchynska Oksana O. – MD, PhD, DSc, Professor, SHEI “Uzhhorod National University”; tel.: (050) 290-97-58. *E-mail: xena.0474@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7265-4829

Loya Nadiya O. – MD, PhD, SHEI “Uzhhorod National University”. *E-mail: loya.nadya@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1698-8661

Shumilina Tetiana R. – SHEI “Uzhhorod National University”; tel.: (066) 577-13-48. *E-mail: tetyana2001t@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9423-5553

ПОСИЛАННЯ

1. Waddell LA, Greig J, Lindsay LR, Hinckley AF, Ogdan NH. A systematic review on the impact of gestational Lyme disease in humans on the fetus and newborn. *PLoS One*. 2018;13(11):e0207067. doi: 10.1371/journal.pone.0207067.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme Disease [Internet]. CDC; 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/lyme/index.html>.
3. Rudenko N, Golovchenko M, Kybivcova K, Vancova M. Metamorphoses of Lyme disease spirochetes: phenomenon of Borrelia persister. *Parasit Vectors*. 2019;12(1):237. doi: 10.1186/s13071-019-3495-7.
4. Weber K, Wilke B. Mini erythema migrans - a sign of early Lyme borreliosis. *Dermatology*. 2016;212(2):113-6. doi: 10.1159/000090650.
5. Srnač M, Rudenko N, Rego ROM. Pathogenicity and virulence of Borrelia burgdorferi. *Virulence*. 2023;14(1):2265015. doi: 10.1080/21505594.2023.2265015.
6. Schotthoefer AM, Green CB, Dempsey G, Horn EJ. The Spectrum of Erythema Migrans in Early Lyme Disease: Can We Improve Its Recognition? *Cureus*. 2022;14(10):e30673. doi: 10.7759/cureus.30673.
7. Lionello FCP, Rotundo S, Bruno G, Marino G, Morrone HL, Fusco P, et al. Touching Base with Some Mediterranean Diseases of Interest from Paradigmatic Cases at the “Magna Graecia” University Unit of Infectious Diseases: A Didascalio Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(17):2832. doi: 10.3390/diagnostics13172832.
8. Kopsco HL, Krell RK, Mather TN, Connally NP. Identifying Trusted Sources of Lyme Disease Prevention Information Among Internet Users Connected to Academic Public Health Resources: Internet-Based Survey Study. *JMIR Form Res*. 2023;7:e43516. doi: 10.2196/43516.
9. Eldin C, Raffetin A, Bouiller K, Hansmann Y, Roblot F, Raoult D, et al. Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Med Mal Infect*. 2019;49(2):121-32. doi: 10.1016/j.medmal.2018.11.011.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Post-Treatment Lyme Disease Syndrome. *Lyme Disease* [Internet]. CDC; 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/lyme/treatment/index.html>.
11. Johnson L. LYMEPOLICYWONK: Patients tell NIH to prioritize chronic Lyme research [Internet]. *Lymedisease.org*. 2019. Available from: <https://www.lymedisease.org/nih-lyme-survey-results/>.
12. Shor S, Green C, Szantyr B, Phillips S, Liegner K, Burrascano JJ Jr, et al. Chronic Lyme Disease: An Evidence-Based Definition by the ILADS Working Group. *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(4):269. doi: 10.3390/antibiotics8040269.
13. O’Kelly B, Lambert JS. Vector-borne diseases in pregnancy. *Ther Adv Infect Dis*. 2020;(7):2049936120941725. doi: 10.1177/2049936120941725.
14. Lambert JS. An Overview of Tick-borne Infections in Pregnancy and Outcomes in the Newborn: The Need for Prospective Studies. *Front Med (Lausanne)*. 2020;(7):72. doi: 10.3389/fmed.2020.00072.
15. Leavey K, MacKenzie RK, Faber S, Lloyd VK, Mao C, Wills MKB, et al. Lyme borreliosis in pregnancy and associations with parent and offspring health outcomes: An international cross-sectional survey. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1022766. doi: 10.3389/fmed.2022.1022766.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pregnancy and HIV, Viral Hepatitis, STD & TB Prevention: Syphilis [Internet]. USA: CDC; 2022.

Available from: [https://www.cdc.gov/nchhstp/pregnancy/effects/syphilis.html#:~:text=Congenital syphilis can have a baby's death shortly after birth.](https://www.cdc.gov/nchhstp/pregnancy/effects/syphilis.html#:~:text=Congenital%20syphilis%20can%20have%20a%20baby%27s%20death%20shortly%20after%20birth.)

17. Smith GN, Moore KM, Hatchette TF, Nicholson J, Bowie W, Langley JM. Committee Opinion No. 399: Management of Tick Bites and Lyme Disease During Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020;42(5):644-53. doi: 10.1016/j.jogc.2020.01.001.
18. Bennett CE. Ticks and Lyme Disease: Pregnancy and Lyme disease. *Advances Parasitol.* 1995;36:343-405.
19. Government of Canada. Lyme disease: Prevention and risks [Internet]. Government of Canada; 2024. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/lyme-disease/prevention-lyme-disease.html>.
20. U.S. Department of Health and Human Services. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hypertension in Children and Adolescents. Bethesda, MD, USA: National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH Publication No. 05-5267; 2005. 60 p.
21. Cook MJ, Moynan D, Avramovic G, Lambert JS. An In-Depth Review of the Benefits of Antibiotic Use in the Treatment of Borreliosis in Pregnancy. *Appl Microbiol.* 2023;3:312-21. doi: 10.3390/applmicrobiol3020022.
22. Horowitz RI. Lyme disease and pregnancy: Implication of chronic infection, PCR testing, and prenatal treatment. In: Proceedings of the 16th International Scientific Conference on Lyme Disease & Other Tick-Borne Disorders, Hartford, CT, USA. USA; 2003, p. 7-8.
23. Jones CR, Smith H, Gibb E, Johnson L. Gestational Lyme disease case studies of 102 live births. *Lyme Times.* 2005;34(6):36-8.
24. Horst H. Borrelia burgdorferi-Infektionen in der Schwangerschaft. In: Hasler D, editor. *Infection Taschenbuch Lyme-Borreliose.* Munich: Medizin Verlag; 1992, p. 85-91.
25. Vanousova D, Nemcova A, Hulinska D, Schmiedbergerova R, Hercogova J. Transplacentarni prenos borelii? *Ces-slov Derm.* 2007;4(218).
26. Hulinska D, Votypka J, Vanousova D, Hercogova J, Hulinsky V, Drevova H, et al. Identification of Anaplasma phagocytophilum and Borrelia burgdorferi sensu lato in patients with erythema migrans. *Folia Microbiol (Praha).* 2009;54(3):246-56. doi: 10.1007/s12223-009-0039-0.
27. Hulinska D, Votypka J, Horejsi J. Disseminated Lyme borreliosis and its laboratory diagnosis. *Zpravy Epidemiol Mikrobiol (SZU Praha).* 2011;20(1):24-6.
28. Trevisan G, Ruscio M, di Meo N, Nan K, Cinco M, Trevisini S, et al. Case Report: Lyme Borreliosis and Pregnancy - Our Experience. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:816868. doi: 10.3389/fmed.2022.816868.
29. Omar A, Grenier LN, Marquez O, Faber S, Darling EK. Perinatal transmission of Lyme disease: A qualitative study investigating the research priorities of patients with Lyme disease in pregnancy. *PLoS One.* 2024;19(2):e0294265. doi: 10.1371/journal.pone.0294265.
30. Deshpande G, Beetch JE, Heller JG, Naqvi OH, Kuhn KG. Assessing the Influence of Climate Change and Environmental Factors on the Top Tick-Borne Diseases in the United States: A Systematic Review. *Microorganisms.* 2023;12(1):50. doi: 10.3390/microorganisms12010050.
31. Nesgos AT, Harrington LC, Mader EM. Experience and knowledge of Lyme disease: A scoping review of patient-provider communication. *Ticks Tick Borne Dis.* 2021;12(4):101714. doi: 10.1016/j.ttbdis.2021.101714.
32. Rudenko N, Golovchenko M. Sexual Transmission of Lyme Borreliosis? The Question That Calls for an Answer. *Trop Med Infect Dis.* 2021;6(2):87. doi: 10.3390/tropicalmed6020087.
33. Maraspin V, Lusa L, Blejec T, Ružič-Sabljic E, Pohar Perme M, Strle F. Course and Outcome of Erythema Migrans in Pregnant Women. *J Clin Med.* 2020;9(8):2364. doi: 10.3390/jcm9082364.
34. O'Kelly B, Lambert JS. Vector-borne diseases in pregnancy. *Ther Adv Infect Dis.* 2020;(7):2049936120941725. doi: 10.1177/2049936120941725.
35. Nyman D, Wahlberg P, Jousimaa J, Nastanova 00031. Lyme boreliosis (LB). Proof of Duodecim [Internet]. Duodecim Medical Publications Ltd; 2017 Nov 3. Identifier: ebm00031. 29 p. Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00031&format=pdf>.

Стаття надійшла до редакції 24.07.2024. – Дата першого рішення 29.07.2024. – Стаття подана до друку 29.08.2024

Скринінг ВПЛ-асоційованих неоплазій – це не лише цервікальний. Сучасні підходи до скринінгу анального раку

О. А. Бурка¹, Т. М. Тутченко², О. М. Кудлай³, Т. О. Мартіросова⁴, І. М. Маринчина⁵

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

²ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

³Центральний госпіталь ВМУ СБ України, м. Київ

⁴Київський міський ендокринологічний центр

⁵МЦ «Базисмед», м. Чернівці

Вірус папіломи людини (ВПЛ) – досить поширена інфекція, яка є причиною близько 4–5% випадків раку різної локалізації в світі. Доведений зв'язок ВПЛ з раком шийки матки (РШМ), ротоглотки, анальним раком (АР), раком вульви, піхви, статевого члена. Зміна структури поширеності ВПЛ-асоційованих типів раку спонукає до досліджень з розроблення подібних до скринінгу РШМ ефективних стратегій профілактики для інших локалізацій.

Ця стаття є аналізом актуальних літературних даних щодо вивчення поширеності, етіопатогенезу та факторів ризику АР, а також актуальних підходів до його скринінгу. Як свідчать результати наукових досліджень, АР асоціюється зі значними показниками смертності, а рівень захворюваності на нього постійно зростає, майже подвоївшись за останні 25 років. Рівень захворюваності вищий серед жінок.

Як і у разі РШМ, 90% випадків АР асоційовані з високоонкогенними штамми ВПЛ. Патогенез цих патологій також має багато спільних рис: розвитку АР передують низка передракових станів. Процес прогресування від інфікування і легкої інтраепітеліальної неоплазії до тяжкої, як правило, потребує тривалого часу. Усе це дає можливість попередити АР шляхом виявлення передракових станів.

Ефективність ПаП-тесту та генотипування високоонкогенних типів ВПЛ для виявлення інтраепітеліальних анальних неоплазій була продемонстрована низкою досліджень. Значним поштовхом для створення консенсусних рекомендацій щодо скринінгу АР стали результати багатоцентрового рандомізованого проспективного дослідження ANCHOR, яке продемонструвало ефективність лікування тяжких інтраепітеліальних уражень анального каналу для профілактики АР у осіб з вірусом імунодефіциту людини.

В огляді наведені основні положення консенсусних рекомендацій Міжнародного товариства анальної неоплазії щодо профілактики АР. Оприлюднення цих рекомендацій Міжнародного товариства анальної неоплазії у 2024 р. є значною подією для попередження АР у групах високого ризику. Для груп підвищеного ризику, до яких входять переважно жінки, важливим є фактор спільного прийняття рішень.

Ключові слова: ПаП-тест, метод рідинної цитології, вірус папіломи людини, плоскоклітинна інтраепітеліальна неоплазія, HSIL (high-grade intraepithelial lesion), аноскопія з високою роздільною здатністю.

Screening for HPV-associated neoplasia is not only cervical screening. Modern approaches to anal cancer screening

О. А. Burka, Т. М. Tutchenko, О. М. Kudlai, Т. О. Martyrosova, І. М. Marynychyna

Human papillomavirus (HPV) is a fairly common infection that causes about 4–5% of cancer cases of various localizations in the world. Association of HPV with cervical cancer (CC), oropharyngeal cancer, anal cancer (AC), cancer of the vulva, vagina, and penis was determined. Changes in the structure of the prevalence of HPV-associated cancer types encourages research to develop effective prevention strategies similar to cervical screening for other localizations.

This article is an analysis of current literature data on the study of the prevalence, etiopathogenesis, and risk factors of AC, as well as current approaches to its screening. According to the scientific researches, AC is associated with significant mortality rates, and its incidence is constantly increasing, almost doubling over the past 25 years. The incidence rate is higher among women.

As in the case of CC, 90% of AC cases are associated with highly oncogenic high-risk HPV strains. The pathogenesis of these pathologies also has many common features: the development of AC is preceded by a number of precancerous conditions. The process of progression from infection and mild intraepithelial neoplasia to severe form, as a rule, requires a long time. All this makes it possible to prevent AC by diagnosis of precancerous conditions.

The effectiveness of the Pap test and genotyping of high risk HPV types for the detection of anal intraepithelial neoplasia has been demonstrated by a number of studies. A significant impetus for the development of consensus guidelines for AC screening was provided by the results of the multicenter randomized prospective ANCHOR study, which demonstrated the effectiveness of treating severe anal intraepithelial lesions for the prevention of AC in individuals with human immunodeficiency virus.

This review presents the main provisions of the International Society of Anal Neoplasia consensus guidelines for the prevention of AC. The publication of these recommendations by the International Society of Anal Neoplasia in 2024 is a significant event for the prevention of AC in high-risk groups. For high-risk groups, which mainly include women, the factor of shared decision-making is important.

Keywords: Pap test, liquid-based cytology method, human papillomavirus, squamous intraepithelial neoplasia, high-grade intraepithelial lesion, high-resolution anoscopy.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2016 р., до 15,4% діагностованих типів раку були пов'язані з інфекціями, з них 9,9% – безпосередньо з певними штамами вірусів. Отже, ці типи, асоційовані з інфекціями, є загалом більш поширеними, ніж будь-який окремих вид раку [1, 2]. У 2009 р. Міжнародне агентство з дослідження раку (International Agency for Research on Cancer – IARC) опублікувало перелік з 11 канцерогенних патогенів, чотири з яких – *Helicobacter pylori*, вірус папіломи людини (ВПЛ), віруси гепатиту В та С і вірус Епштейна–Бар є причиною 90% типів раку, асоційованих з інфекціями [3, 4].

Загальною властивістю онкогенних вірусних патогенів є здатність спричинювати неконтрольовану проліферацію і трансформацію клітин шляхом втручання в їхні регуляторні білки, інактивуючи генів-супресорів пухлин, а також здатність до уникнення імунної відповіді хазяїна, індукування стійких запальних реакцій, виникнення епігенетичних змін, стимулювання ангіогенезу та активації теломерази уражених клітин [5–7].

ВПЛ – значно поширена інфекція, що є причиною близько 4–5% випадків раку різної локалізації в світі [8–10]. Доведений зв'язок ВПЛ з раком шийки матки (РШМ), ротоглотки, прямої кишки (анальним раком – АР), вульви, піхви, статевого члена. За даними центру з вивчення ВПЛ (HPV information centre) при IARC, в останні десятиліття структура ВПЛ-асоційованих злоякісних захворювань набула вираженіших відмінностей залежно від регіону.

У країнах з низьким рівнем прибутків продовжує домінувати РШМ (93%), за ним – АР (2%), рак статевого члена (2%), рак вульви (1%) і піхви (1%), орофарингеальний рак (1%).

У більшості країн із середнім рівнем прибутків частка РШМ є меншою (65%), другим за частотою є орофарингеальний рак (13%), третім – АР (10%), далі – рак вульви (6%) і піхви (3%), рак статевого члена (3%).

У США, високорозвиненій країні з досвідом вакцинації від ВПЛ, перше місце посідає орофарингеальний рак (39% загалом) зі значно вищою частотою у чоловіків (32%), РШМ посідає друге місце (32%), АР – третє (18%) з вдвічі вищою частотою у жінок (12%), далі – рак вульви (8%), статевого члена (2%), піхви (2%) [11–13]. За даними звітів Центрів статистики раку (United States Cancer Statistics), у 2021 р. серед нових випадків ВПЛ-асоційованих типів раку у жінок АР посідає друге місце після РШМ (рис. 1).

Упровадження цитологічного скринінгу на РШМ більш ніж 75 років тому дозволило на 60% знизити смертність від цього захворювання станом на 2000-і роки порівняно з 1950-и. У подальшому визначення вірусної етіології РШМ уможливило значне підвищення ефективності первинної профілактики за рахунок впровадження вакцинації від ВПЛ, а також еволюцію цервікального скринінгу від цитологічного, заснованого на виявленні передракових станів, до первинного ВПЛ-скринінгу. Це забезпечує алгоритми менеджменту, засновані на ризиках [14].

Значно поступаючись РШМ за поширеністю, АР має з ним багато спільного в етіопатогенезі, що дає підстави розглядати подібні до скринінгу цервікального раку підходи до скринінгу АР.

Епідеміологічні тенденції до поширення АР

Частка АР серед гастроінтестинальних епітеліальних пухлин становить 2%, а його загальна частота – від 0,7 до 1,7 випадку на 100 000 населення на рік. Незважаючи на відносно незначну поширеність, АР асоціюється з високими показниками смертності, а рівень захворюваності на нього постійно зростає, майже подвоївшись за останні 25 років [15, 16].

Станом на 2020 р. у світі було зареєстровано 50 000 нових випадків АР, а також 19 000 летальних наслідків цього захворювання [17]. У більшості країн АР частіше діагностують у жінок.

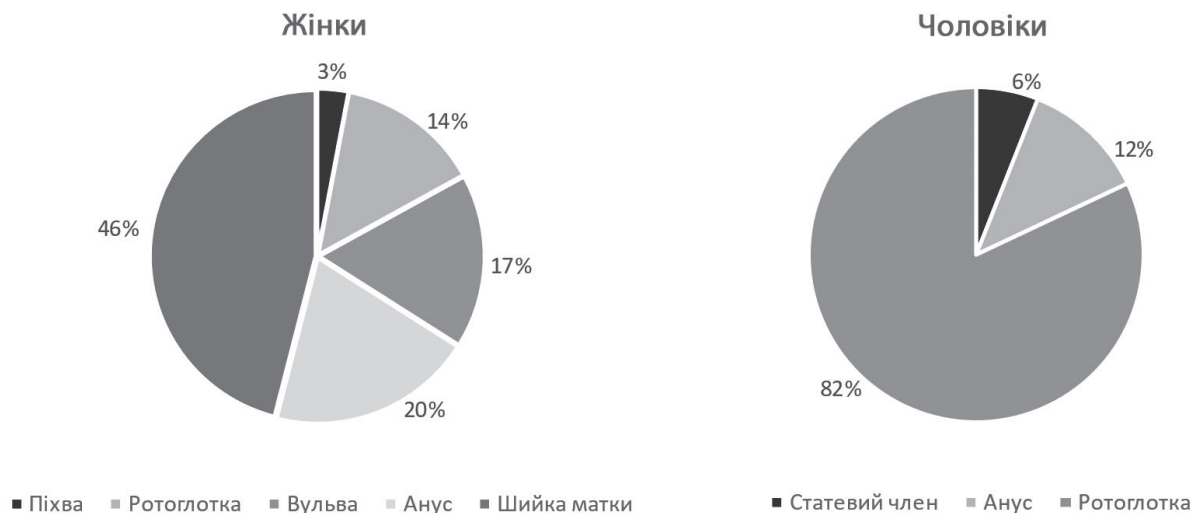


Рис. 1. Структура нових випадків ВПЛ-асоційованих типів раку, діагностованих у жінок і чоловіків у США за 2021 р. (сформовано за даними United States Cancer Statistics; <https://www.cdc.gov/united-states-cancer-statistics>)

Найвищі стандартизовані за віком коефіцієнти смертності 2020 р. були зареєстровані в країнах Центральної та Східної Європи, таких як Словаччина (0,9/100 000 чоловіків і 0,40/100 000 жінок), Велика Британія (0,24/100 000 чоловіків і 0,35/100 000 жінок) і Данія (0,33/100 000 осіб для обох статей), тоді як найнижчі – на Філіппінах, у Мексиці та Японії, де цей показник був нижчий за 0,10/100 000 осіб для обох статей. У більшості країн спостерігалася тенденція до зростання смертності для обох статей. Аналогічно показники захворюваності зростали або залишалися стабільними у більшості зазначених країн для обох статей. У 2008–2012 рр. найвищі показники захворюваності спостерігалися в Німеччині (1,65/100 000 чоловіків і 2,16/100 000 жінок) [17].

Дослідники зі США шляхом віко-когортного моделювання прогноують подальше підвищення частоти АР. За їхніми розрахунками очікується, що тягар плоскоклітинного АР (випадки/рік) зростатиме, досягнувши приблизно 2700 серед чоловіків і приблизно 7000 серед жінок у 2031–2035 рр. (тягар у 2016–2020 рр. серед чоловіків і жінок становив приблизно 2150 і 4600 відповідно). Причому більшість випадків припадати на вік 65 років і більше (61% серед чоловіків і 70% серед жінок у 2031–2035 рр. порівняно з 40% і 46% відповідно у 2016–2020 рр.).

Прогнозується, що захворюваність на АР (на 100 000 населення) зростатиме серед літніх чоловіків у віці 65–74, 75–84 роки та 85 років і старше (5,0, 4,9 та 4,3 у 2031–2035 рр. проти 3,7, 3,8 та 3,4 у 2016–2020 рр. відповідно) та жінок (11,2, 12,6 та 8,0 у 2031–2035 рр. проти 8,2, 6,8 та 5,2 у 2016–2020 рр. відповідно) [18].

Причини зростання поширеності АР не до кінця зрозумілі. Пік захворюваності, що припадає на старший вік, та високий відсоток випадків, діагностованих у пізніх стадіях, у поєднанні з незначним удосконаленням лікувальних методів певною мірою пояснює збільшення смертності та спонукає до розвитку первинної та вторинної (скринінг) профілактики цієї патології.

Патогенез та фактори ризику розвитку АР

АР визначається як рак, який походить з плоско-епітелію ануса, що відрізняє його від колоректального раку. Анальний канал вистеляє багатопартийний плоский епітелій, що походить зі шкірного покриву і переходить в канал прямої кишки до зубчастої лінії – місця, де він формує межу з циліндричним епітелієм. Отже, переважна більшість випадків АР – це плоскоклітинний рак. Такі гістологічні варіанти АР, як аденокарцинома або рак шкіри, є рідкісними [19].

Як і у разі РШМ, 90% випадків АР асоційовані з високоонкогенними штамами ВПЛ [19]. Патогенез цих патологій також має багато спільних рис. Подібно до РШМ розвитку АР передують низка передракових диспластичних станів анального плоского епітелію, що об'єднуються терміном «плоскоклітинна інтраепітеліальна неоплазія» (squamous intraepithelial lesions – SILs), які своєю чергою поділяються на плоскоклітинні інтраепітеліальні неоплазії низького ступеня (low-grade squamous intraepithelial lesions – LSIL) та високого ступеня (high-grade squamous intraepithelial

lesions – HSIL) відповідно до міжнародної класифікації LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology). При цьому LSIL відповідають анальній інтраепітеліальній неоплазії 1-го ступеня (anal intraepithelial neoplasia – AIN-1), а HSIL – анальній інтраепітеліальній неоплазії 2-го і 3-го ступенів (anal intraepithelial neoplasia – AIN-2 та anal intraepithelial neoplasia – AIN-3 відповідно) [20].

Процес прогресування від інфікування і легкої інтраепітеліальної неоплазії до тяжкої, як правило, потребує тривалого часу, а спонтанний регрес легких уражень є поширеним явищем.

Фактори, що збільшують ризик персистенції ВПЛ, розвиток ВПЛ-асоційованої неоплазії та ризик і швидкість її прогресування в АР, можна розділити на поведінкові та клінічні. До поведінкових факторів належать: наявність множинних статевих партнерів, практика рецептивного анального сексу, паління, вживання психоактивних речовин, асоційоване зі статевим життям. Найбільш потужним клінічним фактором ризику АР для обох статей є стани імуносупресії (ВІЛ/СНІД – синдром набутого імунodefіциту, застосування імуносупресантів, глюкокортикоїдів, вроджені імунodefіцити) [21,22].

Нещодавно проведене в США дослідження встановило значно вищу частоту АР у осіб з ВІЛ – 50,7 випадку на 100 000 людино-років порівняно із загальною популяцією – 1,5 на 100 000 людино-років [23]. Чоловіки, які мають секс з чоловіками (ЧСЧ), є контингентом з суттєво підвищеною частотою поведінкових факторів ризику, інфікування ВІЛ та множинними інфекціями, що передаються статевим шляхом. Рецептивний анальний секс забезпечує передачу ВПЛ, до 70% ЧСЧ мають ВПЛ в анальному епітелії, високою є і частота інфікування інших ділянок [24, 25].

Зазначене вище дослідження з США продемонструвало, що серед ЧСЧ, інфікованих ВІЛ, частота АР становила 88,7 на 100 000 людино-років, а у гетеросексуальних чоловіків з ВІЛ – 31,9 на 100 000 людино-років [23]. Отже, ЧСЧ з ВІЛ займають і найвищий щабель щодо ризику розвитку АР.

Специфічним для жінок фактором ризику АР є ураження генітального тракту високоонкогенними ВПЛ. За даними систематичного огляду С. Lin et al., 25% жінок віком понад 45 років, позитивні щодо ВПЛ 16-го типу за зразками з шийки матки, мали також ураження анального епітелію високого ступеня (HSIL) [26]. Цей ризик підвищують поведінкові фактори – анальний секс, велика кількість статевих партнерів, паління [26, 27]. Проте більшість жінок з АР заперечували анальний секс у своєму анамнезі [28].

Підгрунття доцільності скринінгу на АР

АР відповідає більшості критеріїв Вілсона для скринінгу: є значною проблемою для здоров'я населення; його патогенез добре вивчений, може бути діагностований на ранній стадії – для цього існують дослідження, які легко виконувати та інтерпретувати; лікування існує і більш ефективне на ранніх стадіях.

У процесі удосконалення перебувають алгоритми ведення пацієнтів з виявленими передраковими ста-

Популяції для скринінгу на АР [35]

Група ризику	Вік початку скринінгу, роки	Частота АР на 100 000 людино-років
Категорія ризику А (частота АР \geq 10 разів порівняно із загальною популяцією)		
Чоловіки, які мають секс з чоловіками і ВІЛ, трансгендерні жінки з ВІЛ	35	>70/100 000 у віці 30–44 роки >100/100 000 у віці 45+
Жінки з ВІЛ	45	>25/10 000 у віці 45+
Гетеросексуальні чоловіки з ВІЛ	45	>40/100 000 у віці 45+
Чоловіки, які мають секс з чоловіками, і трансгендерні жінки без ВІЛ	45	>18/100 000 у віці 45–59 років >34/100 000 у віці 60+
HSIL або рак вульви в анамнезі	Упродовж 1 року від встановлення діагнозу	>40/100 000
Реципієнт солідного органу	Через 10 років після трансплантації	>25/100 000
Категорія ризику В (частота АР збільшена до 10 разів порівняно із загальною популяцією)		
РШМ або рак піхви	За спільно прийнятим рішенням – з 45 років	9/100 000
HSIL шийки матки або піхви	За спільно прийнятим рішенням – з 45 років	8/100 000
Періанальні бородавки у жінок і чоловіків	За спільно прийнятим рішенням – з 45 років	Невідомо
Персистенція ВПЛ 16-го типу довше 1 року	За спільно прийнятим рішенням – з 45 років	Невідомо
Імуносупресивні стани окрім ВІЛ та трансплантації (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, хвороба Крона, виразковий коліт, до яких застосовуються системні глюкокортикоїди)	За спільно прийнятим рішенням – з 45 років	6/100 000

Примітка. Спільне прийняття рішень визначається як процес, у якому медичний працівник і пацієнт працюють разом, щоб прийняти рішення про надання медичної допомоги. Оптимальне рішення враховує доказову інформацію про наявні варіанти, знання та досвід медичного працівника, а також цінності та уподобання пацієнта.

нами, продовжується пошук надійних предикторів прогресування передраків в АР та оптимальних методів лікування анальних інтраепітеліальних неоплазій. Окрім цього, плануються дослідження з оцінюванням співвідношення вартість/ефективність для різних популяцій [29].

Ефективність ПАП-тесту та генотипування високоонкогенних типів ВПЛ для виявлення інтраепітеліальних анальних неоплазій була продемонстрована низкою пілотних досліджень [30–32]. Мета-аналіз M. Clarke et al. (2022) засвідчив, що анальний ПАП-тест методом рідинної цитології дозволяє виявляти ураження анального епітелію ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) та більш тяжкі з чутливістю 81% та специфічністю 62,4%, тобто з показниками, що наближені до результатів цитологічного цервікального скринінгу. Генотипування ВПЛ продемонструвало чутливість 90% для виявлення HSIL, специфічність ВПЛ-генотипування у жінок становила 47% та 35% – у ЧСЧ з ВІЛ. У разі негативних результатів ВПЛ-генотипування вірогідність HSIL становила до 4% [33].

Відповідною до методів діагностики в скринінгу РШМ – кольпоскопії і прицільної біопсії в скринінгу АР є аноскопія з високою роздільною здатністю [34].

Значним поштовхом для створення консенсусних рекомендацій зі скринінгу АР стали результати багаточентрового рандомізованого проспективного дослідження ANCHOR, присвяченого вивченню прогресування

HSIL у осіб з ВІЛ. Результати дослідження ANCHOR з 25-місячним проспективним спостереженням продемонстрували, що лікування передракових станів у осіб з ВІЛ знижує ризик їхнього прогресування в АР на 57%. Слід зазначити, що в дослідженні застосовували різні види лікування, деякі з них виявилися неефективними [34].

Сучасні підходи до скринінгу АР

Міжнародне товариство анальної неоплазії (Intraepithelial Anal Neoplasia Society – IANS) – це професійна організація, яка прагне забезпечити найвищу якість доказів, рекомендацій та стандартів лікування для профілактики та раннього виявлення АР. Для розроблення консенсусних рекомендацій щодо профілактики та раннього виявлення АР IANS нещодавно скликала робочу групу для оцінювання потреб, визначення доказових рекомендацій та усунення прогалин у знаннях щодо його скринінгу. Результатом роботи цієї експертної групи стало створення консенсусних рекомендацій щодо попередження АР у певних груп підвищеного ризику за допомогою скринінгу (таблиця) [35].

Для скринінгу рекомендується використовувати:

- ПАП-тест анальний методом рідинної цитології як окремий метод або з подальшим сортуванням за допомогою ВПЛ-генотипування,
- або ВПЛ-генотипування як окремий метод або з подальшим сортуванням за допомогою ПАП-тесту,



ЧСЧ – чоловіки, які мають секс з чоловіками

Рис. 2. Схематичне зображення консенсусних рекомендацій Міжнародного товариства анальної неоплазії (IANS) щодо скринінгу на АР у групах ризику [35]

- або одночасне проведення ПАП-тесту і ВПЛ-генотипування.

Результати ПАП-тесту анального репортується за системою Bethesda (2014). Усі групи ризику виникнення АР мають проходити пальцеве ректальне обстеження під час скринінгового візиту після взяття біологічного матеріалу для досліджень [35].

Алгоритми менеджменту аномальних результатів цитологічного, ВПЛ- та комбінованого скринінгу на АР продовжують удосконалюватись разом із дослідженням оптимальних абляційних методів лікування анальних інтраепітеліальних неоплазій.

Принцип менеджменту результатів скринінгу на АР представлений на рис. 2.

Окремі наукові групи пропонують поєднувати візити для цервікального скринінгу зі скринінгом на АР [36].

ВИСНОВКИ

Анальний рак (АР) має багато спільних рис з раком шийки матки, для якого розроблені ефективні стратегії популяційного скринінгу. Епідеміологічні дослідження останніх років демонструють підвищення частоти АР і смертності від нього, а також більш значну захворюваність серед жінок. Зазначені фактори свідчать про доцільність удосконалення стратегій скринінгу АР для популяцій підвищеного ризику.

Оприлюднення консенсусних рекомендацій Міжнародного товариства анальної неоплазії (IANS) у 2024 р. є важливою подією для попередження АР у групах високого ризику. Для груп підвищеного ризику, до яких входять переважно жінки, важливим є фактор спільного прийняття рішень.

Відомості про авторів

Бурка Ольга Анатоліївна – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 246-02-53. *E-mail: olga.burka@dila.com.ua*

ORCID: 0000-0003-0133-9885

Тутченко Тетяна Миколаївна – канд. мед. наук, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України», м. Київ. *E-mail: tutchenko@nas.gov.ua*

ORCID: 0000-0002-3003-3650

Кудлай Олена Миколаївна – канд. мед. наук, Центральний госпіталь ВМУ СБ України, м. Київ. *E-mail: elena.n.kudlai@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7118-5976

Мартіросова Тетяна Олександрівна – Київський міський клінічний ендокринологічний центр. *E-mail: martyrosovatanaya@gmail.com*

Маринчина Ірина Миколаївна – канд. мед. наук, Медичний центр «Базисмед», м. Чернівці. *E-mail: marioir@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-8972-1378



ТІЛЬКИ В ДІЛА

ПАП-тест методом рідинної цитології **(SurePath BD)**

ВПЛ, 14 генотипів, схвалений FDA, з ідентифікацією 16, 18 типів - ЯКІСНИЙ



Анальний ПАП-тест методом рідинної цитології **(SurePath BD)**



Гаряча лінія для лікарів:

0 800 752 180



dila.ua



Інформаційний матеріал підготовлено ТОВ «МЛ «ДІЛА» виключно для лікарів та не підлягає доведенню до відома інших осіб

Переваги скринінгу РШМ в ДІЛА



Information about the authors

- Burka Olha A.** – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 246-02-53. E-mail: olga.burka@dila.com.ua
ORCID: 0000-0003-0133-9885
- Tutchenko Tetiana M.** – MD, PhD, SI «Ukrainian Centre for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv. E-mail: tutchenko@nas.gov.ua
ORCID: 0000-0002-3003-3650
- Kudlai Olena M.** – MD, PhD, Central Hospital of the Military Medical Department of the Security Service of Ukraine, Kyiv. E-mail: elena.n.kudlai@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7118-5976
- Martyrosova Tetiana O.** – Kyiv City Clinical Endocrinological Center. E-mail: martyrosovatanya@gmail.com
- Marynychyna Iryna M.** – MD, PhD, Medical Center «Bazismed», Chernivtsi. E-mail: marioir@ukr.net
ORCID: 0000-0002-8972-1378

ПОСИЛАННЯ

- Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4(9):e609-16. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
- Zapatka M, Borozan I, Brewer DS, Iskar M, Grundhoff A, Alawi M, et al. The landscape of viral associations in human cancers. *Nat Genet*. 2020;52(3):320-30. doi: 10.1038/s41588-019-0558-9.
- Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):321-2. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70096-8.
- Chen CJ, Hsu WL, Yang HI, Lee MH, Chen HC, Chien YC, et al. Epidemiology of virus infection and human cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2014;193:11-32. doi: 10.1007/978-3-642-38965-8_2.
- Carbone A, De Paoli P. Cancers related to viral agents that have a direct role in carcinogenesis: pathological and diagnostic techniques. *J Clin Pathol*. 2012;65(8):680-6. doi: 10.1136/jclinpath-2012-200717.
- Haedicke J, Iftner T. Human papillomaviruses and cancer. *Radiother Oncol*. 2013;108(3):397-402. doi: 10.1016/j.radonc.2013.06.004.
- Tumban E. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Viruses*. 2019;11(10):922. doi: 10.3390/v11100922.
- Malagón T, Franco EL, Tejada R, Vaccarella S. Epidemiology of HPV-associated cancers past, present and future: towards prevention and elimination. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21(7):522-38. doi: 10.1038/s41571-024-00904-z.
- de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141(4):664-70. doi: 10.1002/ijc.30716.
- Aden D, Zaheer S, Khan S, Jairajpuri ZS, Jetley S. Navigating the landscape of HPV-associated cancers: From epidemiology to prevention. *Pathol Res Pract*. 2024;263:155574. doi: 10.1016/j.prp.2024.155574.
- Rahangdale L, Mungo C, O'Connor S, Chibwesha CJ, Brewer NT. Human papillomavirus vaccination and cervical cancer risk. *BMJ*. 2022;379:e070115. doi: 10.1136/bmj-2022-070115.
- Zhang X, Zeng Q, Cai W, Ruan W. Trends of cervical cancer at global, regional, and national level: data from the Global Burden of Disease study 2019. *BMC Public Health*. 2021;21(1):894. doi: 10.1186/s12889-021-10907-5.
- Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World: summary report [Internet]. HPV Information Centre; 2023. 307 p.
- Perkins RB, Wentzensen N, Guido RS, Schiffman M. Cervical Cancer Screening: A Review. *JAMA*. 2023;330(6):547-58. doi: 10.1001/jama.2023.13174.
- Gondal TA, Chaudhary N, Bajwa H, Rauf A, Le D, Ahmed S. Anal Cancer: The Past, Present and Future. *Curr Oncol*. 2023;30(3):3232-50. doi: 10.3390/currncol30030246.
- Hotca A, Goodman KA. Trends in Anal Cancer: Leveraging Public Health Efforts to Improve Cancer Care. *J Clin Oncol*. 2023;41(6):1180-82. doi: 10.1200/JCO.22.02584.
- Mignozzi S, Santucci C, Malvezzi M, Levi F, La Vecchia C, Negri E. Global trends in anal cancer incidence and mortality. *Eur J Cancer Prev*. 2024;33(2):77-86. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000842.
- Garg A, Damgacioglu H, Sigel K, Nytray AG, Clifford GM, Curran T, et al. Future patterns in burden and incidence of squamous cell carcinoma of the anus in the United States, 2001-2035. *J Natl Cancer Inst*. 2024;116(9):1508-12. doi: 10.1093/jnci/djae127.
- Roberts JR, Siekas LL, Kaz AM. Anal intraepithelial neoplasia: A review of diagnosis and management. *World J Gastrointest Oncol*. 2017;9(2):50-61. doi: 10.4251/wjgo.v9.i2.50.
- Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(10):1266-97. doi: 10.5858/arpa.LGT200570.
- Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IM, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer*. 2021;148(1):38-47. doi: 10.1002/ijc.33185.
- Natale A, Brunetti T, Orioni G, Gaspari V. Screening of Anal HPV Precancerous Lesions: A Review after Last Recommendations. *J Clin Med*. 2024;13(17):5246. doi: 10.3390/jcm13175246.
- Colón-López V, Shiels MS, Machin M, Ortiz AP, Strickler H, Castle PE, et al. Anal Cancer Risk Among People With HIV Infection in the United States. *J Clin Oncol*. 2018;36(1):68-75. doi: 10.1200/JCO.2017.74.9291.
- Farahmand M, Moghooei M, Dorost A, Abbasi S, Monavari SH, Kiani SJ, et al. Prevalence and genotype distribution of genital human papillomavirus infection in female sex workers in the world: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1455. doi: 10.1186/s12889-020-09570-z.
- Garolla A, Graziani A, Grande G, Ortolani C, Ferlin A. HPV-related diseases in male patients: an underestimated conundrum. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(2):261-74. doi: 10.1007/s40618-023-02192-3.
- Lin C, Slama J, Gonzalez P, Goodman MT, Xia N, Kreimer AR, et al. Cervical determinants of anal HPV infection and high-grade anal lesions in women: a collaborative pooled analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):880-91. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30164-1.
- Koppe DC, Bandeira CB, Rosa MR, Meurer L, Fagundes RB. Prevalence of anal intraepithelial neoplasia in women with genital neoplasia. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2011;54(4):442-5. doi: 10.1007/dcr.0b013e3182061b34.
- Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004;101(2):270-80. doi: 10.1002/cncr.20365.
- Carchman E, Sanger CB. Anal cancer prevention: A field in need of scientific Advancement. *Virology*. 2024;602:110323. doi: 10.1016/j.virol.2024.110323.
- Fox PA, Seet JE, Stebbing J, Francis N, Barton SE, Strauss S, et al. The value of anal cytology and human papillomavirus typing in the detection of anal intraepithelial neoplasia: a review of cases from an anoscopy clinic. *Sex Transm Infect*. 2005;81(2):142-6. doi: 10.1136/sti.2003.008318.
- Berry JM, Palefsky JM, Jay N, Cheng SC, Darragh TM, Chin-Hong PV. Performance characteristics of anal cytology and human papillomavirus testing in patients with high-resolution anoscopy-guided biopsy of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(2):239-47. doi: 10.1007/DCR.0b013e31819793d9.
- Mallari AO, Schwartz TM, Luque AE, Polashenski PS, Rauh SM, Corales RB. Anal cancer screening in HIV-infected patients: is it time to screen them all? *Dis Colon Rectum*. 2012;55(12):1244-50. doi: 10.1097/DCR.0b013e31826ab4fb.
- Clarke MA, Deshmukh AA, Suk R, Roberts J, Gilson R, Jay N, et al. A systematic review and meta-analysis of cytology and HPV-related biomarkers for anal cancer screening among different risk groups. *Int J Cancer*. 2022;151(11):1889-901. doi: 10.1002/ijc.34199.
- Cappello C, Cuming T, Bowring J, Rosenthal AN, Chindawi N, Nathan M. High-Resolution Anoscopy Surveillance After Anal Squamous Cell Carcinoma: High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Detection and Treatment May Influence Local Recurrence. *Dis Colon Rectum*. 2020;63(10):1363-71. doi: 10.1097/DCR.0000000000001750.
- Stier EA, Clarke MA, Deshmukh AA, Wentzensen N, Liu Y, Poynten IM, et al. International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening. *Int J Cancer*. 2024;154(10):1694-702. doi: 10.1002/ijc.34850.
- Poynten IM, Jin F, Farrell R, Tejada-Berges T, Law C, Hillman R, et al. Anal cancer screening in women with a history of human papillomavirus-related lower genital tract cancers: a pilot study. *Gynecol Obstet Clin Med*. 2024;4(2):e000001.

Стаття надійшла до редакції 14.10.2024. – Дата першого рішення 18.10.2024. – Стаття подана до друку 22.11.2024

Ранні патоморфологічні маркери онкогенезу при атиповій гіперплазії ендометрія у пацієнток з поліпозом

С. М. Геряк, Т. Ю. Адам, П. Р. Сельський, І. В. Корда, В. Ю. Кучмій

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

Великі клінічні дослідження встановили, що зазвичай як ендометріальні, так і цервікальні поліпи є доброякісними, проте в 0,2–1,5% може відбуватися їхня злоякісна трансформація, яку частіше діагностують у жінок із факторами ризику. Менеджмент пацієнток із поліпами і гіперплазією ендометрія залежить від багатьох чинників та потребує встановлення чітких гістероскопічних та морфологічних критеріїв, за якими можна надійно передбачити онкоризик, своєчасно визначити адекватне лікування та його результати.

Мета дослідження: вивчення патоморфологічних характеристик гіперплазії ендометрія з атипією у пацієнток з поліпозом для визначення ранніх патоморфологічних маркерів онкогенезу.

Матеріали та методи. Когортне проспективне рандомізоване дослідження було проведено у 72 пацієнток віком від 21 до 57 років з аномальною матковою кровотечею, гіперплазією ендометрія та поліпами. Усім пацієнткам як лікувальний метод виконано гістерорезектоскопію з подальшим гістологічним дослідженням видаленого матеріалу. Проведено гістологічне та морфометричне дослідження біопатів ендометрія. За результатами патоморфологічного заключення було сформовано дві дослідні групи: I група – 38 жінок із гіперплазією ендометрія без атипії, II група – 14 пацієнток із гіперплазією ендометрія з атипією, до групи контролю увійшли 20 жінок без гіперпластичних процесів ендометрія.

Результати. Установлено, що при гіперплазії ендометрія без атипії залози розташовувались нерівномірно, мали різну форму і величину, проте залозистий епітелій структурно незначно відрізнявся від стадії проліферації (проста гіперплазія). У стромальному компоненті переважали фібробластоподібні клітини, помірно виражена, переважно лімфоцитарна, інфільтрація, застійне повнокров'я. Клінічно значущих морфометричних змін епітеліоцитів не виявлено. У II групі пацієнток виявляли виражену структурну перебудову ендометрія із залозами різної форми та величини, залозисті структури при цьому мали неправильну форму з численними сосочкоподібними інвагінаціями, мікропапілярними формуваннями з утворенням «епітеліальних перетинок».

Залозистий епітелій спостерігався переважно багаторядний із втратою полярності щодо базальної мембрани, вогнищами аденоакантозу. Кровоносні судини розподілені нерівномірно, тонкостінні, з ознаками стазу і тромбами. Морфометрія продемонструвала наявність численних мітозів, у тому числі патологічних, як в епітеліоцитах, так і в стромі, порушення ядерно-цитоплазматичного співвідношення.

Отже, за отриманими результатами дослідження наявність диспластичних або злоякісних захворювань можна запідозрити на ранніх стадіях у пацієнток із гіперплазією ендометрія та наявністю клінічно безпечних поліпів ендометрія або шийки матки, а для їхньої ідентифікації пропонується проведення гістероскопії з патоморфологічним оцінюванням онкоризику.

Висновки. У пацієнток із гіперплазією ендометрія з ознаками атипії за наявності поліпів ендометрія часто виявляють збільшення площі ядра клітини, збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення, а також мітозів, у тому числі і патологічних. Наявність гіперплазії у поєднанні із поліпами ендометрія потребує якнайшвидшої патоморфологічної діагностики ендометрія з метою верифікації патологічних атипових гістологічних змін у клітинах ендометрія та поліпах, що можуть бути предикторами малігнізації.

Вчасна діагностика та гістологічна ідентифікація гіперплазії ендометрія з атипією є надзвичайно важливою щодо збереження репродуктивного здоров'я жінок та попередження у них малігнізації та онкоризику.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, атипія, поліпи, гістероскопія, ранні маркери онкогенезу, патоморфологічне дослідження.

Early pathomorphological markers of oncogenesis in atypical endometrial hyperplasia in patients with polyposis

S. M. Heryak, T. Yu. Adam, P. R. Selskyi, I. V. Korda, V. Yu. Kuchmii

Large clinical studies have established that usually both endometrial and cervical polyps are benign pathologies, but in 0.2–1.5% their malignant transformation may occur, which is more often diagnosed in women with risk factors.

Management of patients with polyps and endometrial hyperplasia depends on many factors and requires the establishment of clear hysteroscopic and morphological criteria by which it is possible to reliably predict the oncological risk, timely determine adequate treatment and its results.

The objective: to study the pathomorphological characteristics of endometrial hyperplasia with atypia in patients with polyposis for determination of early pathomorphological markers of oncogenesis.

Materials and methods. A prospective, randomized cohort study was conducted in 72 patients aged 21 to 57 years with abnormal uterine bleeding, endometrial hyperplasia, and polyps. All patients underwent hysteroresectoscopy as a treatment method with histological examination of the removed material.

Histological and morphometric examination of endometrial biopsies was performed. According to the results of the pathomorphological conclusion, two study groups were formed: I group – 38 women with endometrial hyperplasia without atypia, II group – 14 patients with endometrial hyperplasia with atypia, the control group included 20 women without endometrial hyperplastic processes.

Results. It was established that in endometrial hyperplasia without atypia, the glands were located unevenly, had different shapes and sizes, but the glandular epithelium structurally differed slightly from the proliferation stage (simple hyperplasia). The stromal component was dominated by fibroblast-like cells, moderately expressed, mainly lymphocytic, infiltration, congestive pleurisy. Clinically significant morphometric changes in epithelial cells were not detected.

In the II group of patients a pronounced structural reorganization of the endometrium with glands of various shapes and sizes was detected, the glandular structures had an irregular shape with numerous papillary invaginations, micropapillary formations with the formation of “epithelial septa”.

The glandular epithelium was observed mainly multi-row with loss of polarity relative to the basement membrane, foci of adenocarcinoma. Blood vessels are unevenly distributed, thin-walled, with signs of stasis and thrombi. Morphometry demonstrated the presence of numerous mitoses, including pathological ones, both in epithelial cells and in the stroma, and a violation of the nuclear-cytoplasmic ratio. Therefore, according to the results of the study the presence of dysplastic or malignant diseases can be suspected at early stages in patients with endometrial hyperplasia and the presence of clinically safe endometrial or cervical polyps, and for their identification, hysteroscopy with pathomorphological assessment of oncological risk is proposed.

Conclusions. In patients with endometrial hyperplasia with signs of atypia in the presence of endometrial polyps, an increase in the area of the cell nucleus, an increase in the nuclear-cytoplasmic ratio, as well as mitoses, including pathological ones, are often found. The presence of hyperplasia in combination with endometrial polyps requires the earliest possible pathomorphological diagnosis of the endometrium in order to verify pathological atypical histological changes in endometrial cells and polyps, which may be predictors of malignancy. Timely diagnosis and histological identification of endometrial hyperplasia with atypia is extremely important for preserving the reproductive health of women and preventing their malignancy and cancer risk.

Keywords: *endometrial hyperplasia, atypia, polyps, hysteroscopy, early markers of oncogenesis, pathomorphological examination.*

Зміни гормонального фону в різні періоди життя жінки – це природний процес, що забезпечує як функціонування репродуктивної функції, так і регуляцію обмінних процесів та роботу важливих систем організму. Значні відхилення в гормональному балансі, в тому числі і під впливом зниження імунітету, зовнішніх факторів ризику, супутніх хронічних хвороб чи стресів, можуть спричинити патологію органів самої репродуктивної системи [1, 2]. Одними із частих проявів дисгормональних порушень є поліпи матки та/або шийки, які часто виявляють у зв'язку з порушеннями менструальної функції у жінок як у репродуктивний період, так і в пре- та постменопаузі [3].

Так, поліпи ендометрія виявляють приблизно у 20–40% жінок із патологічною матковою кровотечею [4]. Поліпи шийки матки виникають у її каналі і наявні у 2–5% жінок репродуктивного віку [5]. Поліпи часто складаються з сосочкових розростань епітеліальної тканини навколо фіброваскулярного стромального ядра, яке має залозистий або плоский епітелій [6]. У більшості випадків тривалий час поліпи мають безсимптомний перебіг і можуть бути виявлені лише під час гінекологічного огляду. У третині випадків вони проявляються міжменструальними, посткоїтальними та/або постменопаузальними кровотечами [6,7].

Візуалізація поліпів під час звичайного гінекологічного огляду утруднена та потребує проведення додаткового ультразвукового дослідження високої роздільної здатності та/або оглядової гістероскопії [8–10].

У великих клінічних дослідженнях встановлено, що зазвичай як ендометріальні, так і цервікальні поліпи є доброякісними, проте у 0,2–1,5% може спостерігатися злаякісна трансформація поліпів – частіше у жінок із факторами ризику та в період менопаузи [5]. Хоча рак ендометрія зазвичай виникає після менопаузи, до 14% діагнозів встановлюють у жінок у період пременопаузи, причому понад 5% випадків раку діагностують у віці від 35 до 44 років, а 2% – у віці від 20 до 24 років [11].

Також поліпи ендометрія часто є випадковими знахідками у жінок із безпліддям [12, 13], аномальними

матковими кровотечами [14, 15]. Фактори, пов'язані зі зростанням частоти патології ендометрія, зокрема в розвинених країнах, включають пізню реалізацію репродуктивних планів та ожиріння [16–19].

Сьогодні дуже висока частка європейського населення відкладає народження дитини, що приводить до збільшення кількості жінок, які не народжували на час встановлення діагнозу раку ендометрія [20, 21]. Можлива роль у розвитку раку ендометрія та патофізіологія поліпів залишаються невизначеними, оскільки часто комбіновані причини включають хронічне запалення, ожиріння, гормональну стимуляцію та/або тромбози [20, 22].

В окремих статтях стверджується, що гістологічне дослідження всіх поліпів непотрібне, оскільки ймовірність виявлення злаякісного ураження дуже низька, і робиться висновок, що при безсимптомних поліпах немає показань до поліпектомії та гістологічного дослідження, якщо результати ПАП-тесту в нормі [9, 17, 23]. При цьому парадоксально, що хоча поліпи ендометрія вважаються доброякісними, але у 8–35% випадків все ж асоціюються з раком [13].

У 46,7% пацієток наявність поліпозу поєднується з ендометріозом та гіперплазією ендометрія [24, 25]. Близько 1–3% поліпів ендометрія можуть стати гіперпластичними або демонструвати злаякісну трансформацію, а її частота зростає з віком [2, 11, 26]. Протягом середнього періоду спостереження у п'ять років у 15% жінок з атипичними гіперплазіями ендометрія розвивається рак ендометрія [14, 27].

Окремі дослідники інформують про прогресування до раку в 1–5% для гіперплазії без атипії і майже в 25% – для гіперплазії з атипією [20]. R. Hasegawa-Nakajima та співавтори оцінили, що ризик прогресування гіперплазії ендометрія до карциноми становить від 1% до 3% протягом середнього терміну спостереження – 13 років [26].

Сьогодні використання доступних технологій полегшило гінекологам ідентифікацію та локалізацію поліпів ендометрія та шийки матки, що корелює з покращенням результатів для пацієнтів [8, 10, 19, 28, 29].

Гістероскопія – «золотий стандарт» виявлення та лікування поліпів ендометрія, що дає можливість поєднати точну візуалізацію, локалізацію та симультанне видалення поліпів під час операції [23, 30, 31].

Діагностична гістероскопія є також чудовим методом для прогнозування злоякісності епітеліального шару поліпів ендометрія [31]. Однак частота рецидивів після застосування цього методу становить до 43,6% [32, 33]. Проте важливо врахувати, що етіопатогенез поліпів ендометрія мультифакторний та ще повністю не з'ясований. Цей стан пов'язаний зі старінням, впливом інших факторів ризику (цукровий діабет, гіпертензія, ожиріння, менопауза), а поширеність гіперплазії та раку за наявності доброякісних поліпів значна. Незалежними предикторами онкогенезу також є індекс маси тіла та товщина ендометрія [34].

Отже, можна вважати, що менеджмент пацієнток із гіперплазією та поліпами ендометрія залежить від симптомів, ризику малігнізації, навичок лікаря, репродуктивних планів, а видалення поліпів може бути виправданим до тих пір, поки у майбутніх дослідженнях не будуть встановлені гістероскопічні та морфологічні критерії, які можуть надійно передбачити результат лікування та ступінь онкоризику.

Мета дослідження: вивчення патоморфологічних характеристик ендометріальної гіперплазії з атипією у пацієнток з поліпозом для визначення ранніх патоморфологічних маркерів онкогенезу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Когортне проспективне рандомізоване дослідження було проведено у 72 пацієнток віком від 21 до 47 років з аномальною матковою кровотечею (АМК), які проходили лікування у відділеннях гінекології Комунального некомерційного підприємства «Тернопільський обласний перинатальний центр «Мати і дитина» Тернопільської обласної ради та Комунального підприємства «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради (м. Луцьк).

Діагноз гіперплазії ендометрія (ГЕ) встановлювали на підставі Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 5 травня 2021 р. № 869 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіперплазія ендометрія» [35].

Усім пацієнткам як лікувальний метод проведено гістерорезектоскопію, і за наявності підозри на внутрішньоматкові структурні аномалії (наявність поліпів ендометрія) виконували подальше прицільне гістологічне дослідження видаленого матеріалу.

Відповідно до патогістологічного висновку обстежені хворі були розподілені на такі групи:

- I група – 38 пацієнток з ГЕ без атипії,
- II група – 14 пацієнток з атипичною ендометріальною гіперплазією,
- група контролю – 20 жінок без гіперпластичних процесів ендометрія.

Критерії включення у дослідження:

- репродуктивний вік жінок,
- наявність АМК,
- морфологічно верифікований діагноз ГЕ.

Критерії виключення з дослідження:

- вік молодше 21 і понад 47 років,
- рак ендометрія,
- морбідне ожиріння (ІМТ 40,0 кг/м² і більше),
- злоякісні новоутворення іншої локалізації.

До контрольної групи включено зразки біопсійного матеріалу ендометрія у середній фазі проліферації від практично здорових жінок без морфологічних ознак ГЕ. Морфологічні дослідження проводили у лабораторії імуногістохімічних та імуноцитохімічних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

Здійснювали гістологічне та морфометричне дослідження біоптатів ендометрія, які фіксували у 10% нейтральному розчині формаліну. З парафінових блоків тканини готували серії зрізів товщиною 5–6 мкм. Гістологічні зрізи зафарбовували гематоксиліном та еозином. Вивчення препаратів проводили за допомогою мікроскопа Nikon Eclipse Ci-E із фотоустановкою SIGETA Industrial ColorDigital Camera M3CMOS 14000 14.0MP.

Середні площі цитоплазми та ядер епітеліоцитів визначали за допомогою програмного забезпечення для оброблення та аналізу зображень «SEO Image Lab» фірми «Sumy Electron Optics». Статистичний аналіз зібраних даних проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica 8.0 (StatSoft, США) на персональному комп'ютері.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час проведення порівняльного аналізу вікового розподілу між групами не виявлено статистично значущої відмінності показників. Під час ретельного збору анамнезу, спрямованого на виявлення причини АМК, було встановлено, що загальновідомі фактори ризику ГЕ були частіше наявні у пацієнток дослідних груп порівняно із даними контрольної групи.

Пацієнтки дослідних груп мали статистично значуще більш високі показники маси тіла порівняно з пацієнтками групи контролю ($p < 0,001$). У структурі соматичної патології у пацієнток із ГЕ порівняно з жінками контрольної групи достовірно частіше виявляли артеріальну гіпертензію ($p = 0,002$), цукровий діабет ($p = 0,019$), захворювання щитоподібної залози ($p = 0,002$), варикозну хворобу вен нижніх кінцівок ($p = 0,003$).

Вік менархе, середня тривалість менструації і менструального циклу між групами достовірно не відрізнялися. При цьому у 34 (89,5%) пацієнток I групи із ГЕ та у 12 (85,7%) жінок II групи відзначали порушення менструальної функції у формі гіперполіменореї (відповідно у 25 (65,8%) та 10 (71,4%) випадків), дисменореї (відповідно у 18 (47,4%) та 6 (42,9%) жінок), що було достовірно частіше, ніж у контрольній групі (3 (15,0%) жінки); $p < 0,001$.

Під час оцінювання репродуктивної функції жінки із ГЕ мали достовірно меншу кількість вагітностей ($p = 0,022$) та лікувалися від безпліддя (у I групі – 14 (36,8%), у II групі – 8 (57,1%) жінок). У пацієнток із ГЕ порівняно з контролем частіше діагностували запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ; $p = 0,005$), ендометріоз ($p = 0,008$) і міому матки ($p = 0,012$).

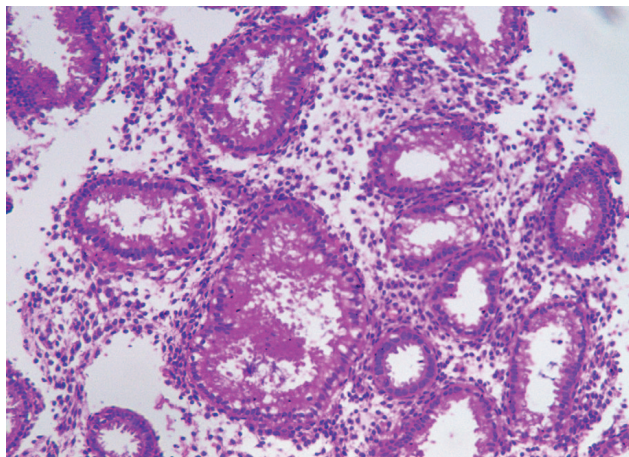


Рис. 1. Гіперплазія ендометрія без атипії, розширення просвіту окремих залоз. Зафарбовування гематоксиліном та еозином. × 200

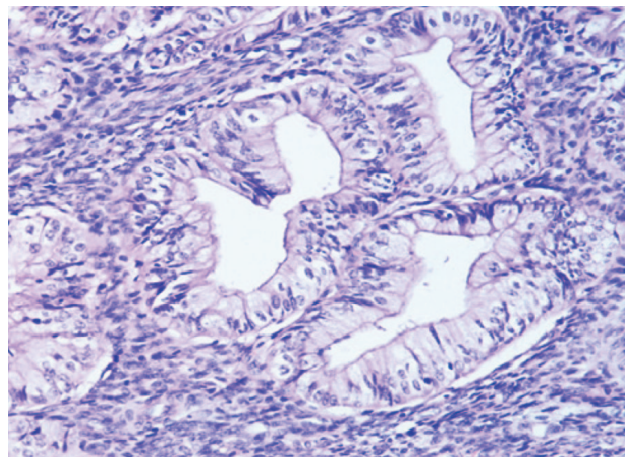


Рис. 2. Гіперплазія ендометрія з клітинною атипією. Зафарбовування гематоксиліном та еозином. × 200

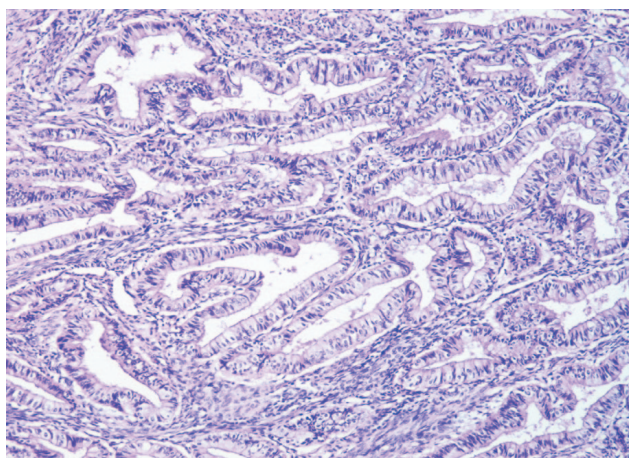


Рис. 3. Гіперплазія ендометрія з атипією та структурною перебудовою епітелію. Зафарбовування гематоксиліном та еозином. × 100

Під час морфогістологічного дослідження біоптатів встановлено, що при ГЕ без атипії виявляли численні залози, які розташовувались нерівномірно та мали різну форму і величину (рис. 1). У 20 (52,6%) пацієнток залозистий епітелій структурно незначно відрізнявся від епітелію залоз ендометрія у стадії проліферації (проста гіперплазія). В епітеліоцитах переважали овальні ядра. Цитоплазма – переважно базофільна. В окремих клітинах спостерігалися мітози. Деякі із залоз були кістозно змінені з однорядним циліндричним або сплюсненим епітелієм. При цьому в стромальному компоненті переважали фібробластоподібні клітини з овальними ядрами. Спостерігалась помірно виражена, переважно лімфоцитарна, інфільтрація. Виявляли поодинокі спіральні артерії. У судинах гемомікроциркуляторного русла фіксували застійне повнокров'я.

У 18 (47,4%) жінок I групи виявляли структурну перебудову залозистого компонента: залози мали різну форму та величину, розміщувалися компактно, переважали розгалужені залозисті структури зі складчастістю у напрямку просвіту. При цьому епітелій був переважно однорядний, в окремих випадках – дво- і трирядний. Ядра спостерігались овальної або паличкоподібної фор-

ми, багаті на хроматин. У стромі фіксували збільшення набряку та більш інтенсивну інфільтрацію лімфоцитами. Кровоносні судини розподілялись нерівномірно. Спостерігалися явища стазу, поодинокі фібринові тромби.

Кількісний аналіз морфометричних показників продемонстрував, що середня площа цитоплазми епітеліоцитів ($1,35 \pm 0,05$ мкм²) у I групі була на 8,16% меншою порівняно з контрольною групою ($1,47 \pm 1,12$ мкм²), а середня площа їхніх ядер ($0,50 \pm 0,02$ мкм²) – лише на 1,96% меншою порівняно з контролем ($0,51 \pm 0,03$ мкм²) без статистично достовірних відмінностей ($p > 0,05$). При цьому ядерно-цитоплазматичне співвідношення ($0,37 \pm 0,01$) істотно перевищувало таке у групі контролю ($0,33 \pm 0,01$) – на 10,81% ($p < 0,05$).

У випадках ендометріальної гіперплазії з атипією фіксували втрату полярності розташування епітелію з округлою формою ядер. Водночас спостерігалися й ознаки підвищеної мітотичної активності, деформація ядер та великі ядерця (рис. 2). Залози були переважно кістозно розширеними з однорядним циліндричним або сплюсненим епітелієм. Строма представлена видовженими фібробластоподібними клітинами з овальними ядрами. У кровоносних судинах реєстрували нерівномірне кровонаповнення. В окремих ділянках спостерігались мікротромби і стаз.

У 6 (42,9%) пацієнток II групи виявляли виражену структурну перебудову ендометрія із численними залозами різної форми та величини, що розміщувалися компактно (рис. 3). Здебільшого залозисті структури при цьому мали неправильну форму з численними сопочкоподібними інвагінаціями у напрямку просвіту. Виявляли також мікропапілярні формування з утворенням «епітеліальних перетинок». Залозистий епітелій спостерігався переважно багаторядний із втратою полярності щодо базальної мембрани. Цитоплазма – еозинофільна або оксифільна. Прошарок фібробластоподібних клітин між сусідніми залозами був вузьким. Місцями залози розташовані впритул – «спинка до спинки». Фіксували і вогнища аденоакантозу, спрямовані як у струму, так і у просвіт залоз. Кровоносні судини розподілені нерівномірно, тонкостінні, з ознаками стазу і тромбами.

Ядра клітин були видовженої або неправильної форми, з конденсацією поблизу ядерної мембрани хроматину, почасти дрібнозернистого. Фіксували численні мі-

този, як в епітеліоцитах, так і в стромі. Спостерігалися і патологічні мітози епітеліоцитів. У пацієнок II групи середня площа цитоплазми епітеліоцитів ($1,16 \pm 0,05$ мкм²) була меншою на 14,07% порівняно із показниками I групи ($1,35 \pm 0,05$ мкм²); $p < 0,05$. Середня площа ядер епітеліоцитів у пацієнок II групи ($0,67 \pm 0,03$ мкм²) була вищою на 25,37% порівняно з показниками I групи ($0,50 \pm 0,02$ мкм²); $p < 0,001$. Це істотно вплинуло і на збільшення на 36,21% ядерно-цитоплазматичного співвідношення ($0,58 \pm 0,04$) у цій групі пацієнок ($p < 0,001$).

Отже, отримані результати демонструють, що у пацієнок з атиповою ендометріальною гіперплазією вже під час загальноклінічного та гінекологічного обстеження достовірно частіше виявляли такі фактори ризику, як артеріальна гіпертензія ($p = 0,002$), цукровий діабет ($p = 0,019$), захворювання щитоподібної залози ($p = 0,002$), варикозна хвороба вен нижніх кінцівок ($p = 0,003$). У жінок цієї групи діагностували також порушення менструальної функції у формі гіперполіменореї (у 25 (65,8%) жінок та у 10 (71,4%) випадках – у I групі), дисменореї (відповідно у 18 (47,4%) та 6 (42,9%) жінок), що було достовірно частіше, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$).

Під час оцінювання репродуктивної функції жінки із ГЕ мали достовірно меншу кількість вагітностей ($p = 0,022$) та лікувалися від безпліддя: у I групі – 14 (36,8%), у II групі – 8 (57,1%). У пацієнок із ГЕ порівняно з контролем частіше діагностували ЗЗОМТ ($p = 0,005$), ендометріоз ($p = 0,008$) і міому матки ($p = 0,012$).

Власне, диспластичні або злоякісні захворювання у жінок II групи можна було ідентифікувати на ранніх

стадіях за наявності так званих клінічно безпечних поліпів ендометрія лише шляхом проведення гістероскопії з наведеним вище патоморфологічним якісним та кількісним оцінюванням онкоризику.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнок з атиповою ендометріальною гіперплазією порівняно з контролем достовірно частіше виявляють такі фактори ризику, як артеріальна гіпертензія ($p = 0,002$), цукровий діабет ($p = 0,019$), захворювання щитоподібної залози ($p = 0,002$), варикозна хвороба вен нижніх кінцівок ($p = 0,003$), ЗЗОМТ ($p = 0,005$) і міома матки ($p = 0,012$), а також гіперполіменорея (у 65,8%) або дисменорея (у 47,4%) та безпліддя (у 36,8%).

2. Патогістологічними предикторами диспластичних змін або злоякісного переродження ендометрія у пацієнок з гіперплазією ендометрія або атипією за наявності внутрішньоматкових структурних аномалій (поліпів ендометрія) є збільшення площі ядра клітин, ядерно-цитоплазматичного співвідношення, а також частота мітозів, у тому числі і патологічних.

3. Гіперплазія у поєднанні із поліпами ендометрія, особливо за наявності клінічних факторів онкоризику, потребує якнайшвидшої патоморфологічної ідентифікації ендометрія з метою верифікації патологічних атипових гістологічних змін у клітинах ендометрія та поліпах, що можуть бути предикторами малігнізації.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Геряк Світлана Миколаївна – д-р мед. наук, проф., Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (050) 377-43-17. *E-mail: heryak@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-7894-1009

Адам Тетяна Юрїївна – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. *E-mail: adam_t@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0009-0001-1002-7579

Сельський Петро Романович – д-р мед. наук, проф., Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. *E-mail: selskiy@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0001-9778-2499

Корда Інна Володимирівна – канд. мед. наук, доц., Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. *E-mail: kordai@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-2224-3308

Кучмій Вікторія Юрїївна – д-р філософії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (067) 700-77-51. *E-mail: kuchmii@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0001-8631-4438

Information about the authors

Heryak Svitlana M. – MD, PhD, DSc, Professor, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (050) 377-43-17. *E-mail: heryak@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-7894-1009

Adam Tetyana Yu. – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. *E-mail: adam_t@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0009-0001-1002-7579

Selskiy Petro R. – MD, PhD, DSc, Professor, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. *E-mail: selskiy@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0001-9778-2499

Korda Inna V. – MD, PhD, Associate Professor, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. *E-mail: kordai@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-2224-3308

Kuchmii Viktoriia Yu. – MD, PhD, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. *E-mail: kuchmii@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0001-8631-4438

ПОСИЛАННЯ

1. Serhat E, Cogendze E, Selcuk S, Asoglu MR, Arioglu PF, Eren S. Is there a relationship between endometrial polyps and obesity, diabetes mellitus, hypertension? Arch Gynecol Obstet. 2014;290(5):937-41. doi: 10.1007/s00404-014-3279-4.
2. Contreras NA, Sabadell J, Verdager P, Julià C, Fernández-Montoli ME. Fertility-Sparing Approaches in Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer Patients: Current Evidence and Future Directions. Int J Mol Sci. 2022;23(5):2531. doi: 10.3390/ijms23052531.
3. Benyuk V, Goncharenko V, Kravchenko Y, Kalenska O, Astaneg NA. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of hyperplastic endometrial processes. Reprod Health Woman. 2021;(4):7-18. doi: 10.30841/2708-8731.4.2021.238156.
4. Baikpour M, Hurd WW. Hysteroscopic Endometrial Polypectomy with Manual Vacuum Aspiration Compared to Mechanical Morcellation. J Minim Invasive Gynecol. 2019;26(6):1050-5. doi: 10.1016/j.jmig.2018.10.006.
5. Alkilani YG, Apodaca-Ramos I. Cervical Polyps [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562185/>.
6. Berceau C, Cernea N, Căpitanescu RG, Comănescu AC, Paitici Ș, Rotar IC, et al. Endometrial polyps. Rom J Morphol Embryol. 2022;63(2):323-34. doi: 10.47162/RJME.63.2.04.
7. de Azevedo JM, de Azevedo LM, Freitas F, Wender MC. Endometrial polyps: when to resect? Arch Gynecol Obstet. 2016;293(3):639-43. doi: 10.1007/s00404-015-3854-3.
8. Levy RA, Kumarapeli AR, Spencer HJ, Quick CM. Cervical polyps: Is histologic evaluation necessary? Pathol Res Pract. 2016;212(9):800-3. doi: 10.1016/j.prp.2016.06.010.
9. Pegu B, Srinivas BH, Saranya TS, Murugesan R, Priyadarshini Thippeswamy S, et al. Cervical polyp: evaluating the need of routine surgical intervention and its correlation with cervical smear cytology and endometrial pathology: a retrospective study. Obstet Gynecol Sci. 2020;63(6):735-42. doi: 10.5468/ogs.20177.
10. Vitale SG, Watrowski R, Barra F, D'Alterio MN, Carugno J, Sathyapalan T, et al. Abnormal Uterine Bleeding in Perimenopausal Women: The Role of Hysteroscopy and Its Impact on Quality of Life and Sexuality. Diagnostics (Basel). 2022;12(5):1176. doi: 10.3390/diagnostics12051176.
11. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. Arch Gynecol Obstet. 2022;306(2):407-21. doi: 10.1007/s00404-021-06380-5.
12. Mouhayar Y, Yin O, Mumford SL, Segars JH. Hysteroscopic polypectomy prior to infertility treatment: A cost analysis and systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;213:107115. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.025.
13. Tian Y, Liu Y, Wang G, Lv Y, Zhang J, Bai X, et al. Endometrial hyperplasia in infertile women undergoing IVF/CSI: A retrospective cross-sectional study. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2020;49(9):101780. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101780.
14. Sahoo SS, Aguilar M, Xu Y, Lucas E, Miller V, Chen H, et al. Endometrial polyps are non-neoplastic but harbor epithelial mutations in endometrial cancer drivers at low allelic frequencies. Mod Pathol. 2022;35(11):1702-12. doi: 10.1038/s41379-022-01124-5.
15. Fedosiuk K, Pakharenko L, Chayka K, Basiuha I, Kurtash O. Abnormal uterine bleeding in women of reproductive age: PALM-COEIN causes. Bangladesh J Med Sci. 2023;22(4):809-14. doi: 10.3329/bjms.v22i4.67116.
16. Uccella S, Zorzato PC, Dababou S, Bosco M, Torella M, Braga A, et al. Conservative Management of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer in Childbearing Age Women. Medicina (Kaunas). 2022;58(9):1256. doi: 10.3390/medicina58091256.
17. Elsokkary M, Elshourbagy M, Labib K, Mamdouh A, El-Shahawy Y, Nossair WS, et al. Assessment of hysteroscopic role in management of women with recurrent pregnancy loss. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(11):1494-504. doi: 10.1080/14767058.2017.1319925.
18. Pavlushynskyi Y, Makarchuk O, Vasyliuk S, Ostrovska O, Kupchak I, Glushko N, et al. Characteristics of Metabolic Homeostasis and Hematological Indicators in Young Women With Menstrual Disorders Against the Background of Overweight and Obesity. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2023;30(2):173-81.
19. Semenyuk AO. Tactic of conduct of women of genesial age with the hyperplastic processes of endometrium on background surplus mass of body. Reprod Health Woman. 2020;(3):28-31. doi: 10.30841/2708-8731.3.2020.215009.
20. Patrizi L, Ticconi C, Borelli B, Finocchiaro S, Chiaramonte C, Sesti F, et al. Clinical significance of endometrial abnormalities: an observational study on 1020 women undergoing hysteroscopic surgery. BMC Womens Health. 2022;22(1):106. doi: 10.1186/s12905-022-01682-5.
21. Benyuk V, Kurochka V, Niki AA, Usevych I, Kravchenko Y. Clinical characteristics of women with endometrial hyperplasia on the background of thyroid dysfunction. Reprod Health Woman. 2022;(5):68-72. doi: 10.30841/2708-8731.5.2022.265476.
22. Wong M, Thanatsis N, Nardelli F, Amin T, Jurkovic D. Risk of Pre-Malignancy or Malignancy in Postmenopausal Endometrial Polyps: A CHAID Decision Tree Analysis. Diagnostics (Basel). 2021;11(6):1094. doi: 10.3390/diagnostics11061094.
23. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, Abi Raad E, Stavroulis A, Sleiman Z, et al. The management of polyps in female reproductive organs. Int J Surg. 2017;(43):7-16. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.05.012.
24. Vahdat M, Mousavi AS, Kaveh M, Sadegi K, Abdolahi H. Hysteroscopic polypectomy with endometrial resection preventing the recurrence of endometrial polyps: A single-blinded randomized clinical trial. Caspian J Intern Med. 2022;13(2):393-7. doi: 10.22088/cjim.13.2.393.
25. Zou J, He Y, Chen H, Wang P, Xiao X, Liu S. A Clinicopathologic Analysis of Decidual Polyps: A Potentially Problematic Diagnosis. Int J Clin Pract. 2022;2022:2200790. doi: 10.1155/2022/2200790.
26. Hasegawa-Nakajima R, Kiseki H, Ikeda SI. Villoglandular Papillary Adenocarcinoma With Cervical Intraepithelial Neoplasia 3 of the Cervix in a Woman With a Misdiagnosis of a Cervical Polyp. J Med Cases. 2020;11(12):407-10. doi: 10.14740/jmc3589.
27. Contreras NA, Sabadell J, Verdager P, Julià C, Fernández-Montoli ME. Fertility-Sparing Approaches in Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer Patients: Current Evidence and Future Directions. Int J Mol Sci. 2022;23(5):2531. doi: 10.3390/ijms23052531.
28. Fadl SA, Sabry AS, Hippe DS, Al-Obaidli A, Yousef RR, Dubinsky TJ. Diagnosing Polyps on Transvaginal Sonography: Is Sonohysterography Always Necessary? Ultrasound Q. 2018;34(4):272-77. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000384.
29. Stamatellos I, Stamatopoulos P, Bontis J. The role of hysteroscopy in the current management of the cervical polyps. Arch Gynecol Obstet. 2007;276(4):299-303. doi: 10.1007/s00404-007-0417-2.
30. Berceau C, Cernea N, Căpitanescu RG, Comănescu AC, Paitici Ș, Rotar IC, et al. Endometrial polyps. Rom J Morphol Embryol. 2022;63(2):323-34. doi: 10.47162/RJME.63.2.04.
31. Gil González Y, Pérez Morales ME, Emergi Zhrgen Y, Santana Suárez MA, Pérez Matos C, Nieto Naya MÁ, et al. Role of hysteroscopy during conservative management of atypical endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer in patients who desire pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2022;42(8):3435-40.
32. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TT, Sebastianelli A. Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. J Obstet Gynaecol Can. 2019;41(12):1789-800. doi: 10.1016/j.jogc.2019.03.025.
33. Yao Y, Xu S, Wang T, Jiang R. Efficacy of drugs treatment in patients with endometrial hyperplasia with or without atypia: A systematic review and network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2024;103(38):e39619. doi: 10.1097/MD.00000000000039619.
34. Ghoubara A, Sundar S, Ewies AA. Predictors of malignancy in endometrial polyps: study of 421 women with postmenopausal bleeding. Climacteric. 2018;21(1):82-7. doi: 10.1080/13697137.2017.1410783.
35. Ministry of Health of Ukraine. Approval of the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care "Endometrial hyperplasia". 2021 [Internet]. Order No. 869; 2021 May 05. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0869282-21#Text>.

Стаття надійшла до редакції 05.09.2024. – Дата першого рішення 12.09.2024. – Стаття подана до друку 15.10.2024

Можливості впровадження персоналізованої медицини на прикладі генетичних особливостей рецептора вітаміну D

Л. О. Турова¹, Т. А. Вежновець¹, А. І. Курченко¹, П. В. Копнов²

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

²ПП «ПСМЛ «Ескулаб», м. Львів

У статті досліджено три поліморфні варіанти гена-рецептора вітаміну D VDR (rs1544410, rs4516035 і TaqI (rs731236) у 347 осіб, мешканців різних регіонів України, віком від 1 до 69 років. Результати продемонстрували варіабельність частот алелів та генотипів поліморфних варіантів VDR.

Мета дослідження: оцінювання варіації генотипів VDR – гена-рецептора вітаміну D в українській популяції на підставі даних генетичних досліджень.

Матеріали та методи. Визначення генотипу VDR відбувалось із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та високопродуктивного екзомного секвенування (next generation sequencing – NGS) нового покоління на апараті Illumina's HiSeq (виробництво США). Матеріалом для генотипування слугували букальний епітелій та слина. Отримані цифрові дані опрацьовані статистично у середовищі R.

Результати. Установлено, що носії певних генетичних варіантів гена VDR мають підвищений ризик виникнення дефіциту вітаміну D, що є надзвичайно важливим для вдосконалення персоналізованої профілактики недостатності вітаміну D.

Висновки. Виявлення носіїв мутацій у гені VDR дозволить удосконалити якість діагностики, що дасть можливість забезпечити персоналізовану профілактику недостатності та дефіциту вітаміну D і патологій, пов'язаних із цим геном, а також стратифікувати населення за групами ризику на доклінічному етапі.

Ключові слова: персоналізована медицина, рецептор вітаміну D, поліморфізм VDR.

Possibilities of implementation of personalized medicine using the genetic features of the vitamin D receptor

L. O. Turova, T. A. Vezhnovets, A. I. Kurchenko, P. V. Kopnov

The article investigated three polymorphic variants of the VDR vitamin D receptor gene (rs1544410, rs4516035 and TaqI (rs731236) in 347 people from different regions of Ukraine, aged from 1 to 69 years. The results showed variability in the frequencies of alleles and genotypes of VDR polymorphic variants.

The objective: based on the data of genetic studies, to evaluate the variation of genotypes of VDR – the vitamin D receptor gene in the Ukrainian population.

Materials and methods. VDR genotype was determined using the polymerase chain reaction (PCR) method and high-throughput exome sequencing (next generation sequencing – NGS) of a new generation on the Illumina's HiSeq device (made in the USA). Buccal epithelium and saliva served as material for genotyping. The obtained digital data were processed statistically in the R environment.

Results. It was established, that carriers of certain genetic variants of the VDR gene have an increased risk of vitamin D deficiency, which is extremely important for improving personalized prevention of vitamin D deficiency.

Conclusions. Identification of carriers of mutations in the VDR gene will improve the quality of diagnostics, which will make it possible to provide personalized prevention of vitamin D insufficiency and deficiency and pathologies associated with this gene, as well as to stratify the population by risk groups at the preclinical stage.

Keywords: personalized medicine, vitamin D receptor, VDR polymorphism.

Згідно з даними епідеміологічних досліджень, в Україні 81,8% населення мають дефіцит вітаміну D, недостатність – 13,6% і лише у 4,6% популяції рівень вітаміну D у межах норми [1]. Дефіцит вітаміну D асоціюється з широким спектром захворювань, включаючи серцево-судинні, нервово-м'язові, метаболічні розлади, а також з аутоімунними захворюваннями та сприйнятливістю до інфекційного процесу, репродуктивною та онкопатологією [2–7].

Доведена роль рецептора вітаміну D (vitamin D receptor – VDR) у забезпеченні багатьох фізіологічних функцій людини, включаючи регуляцію імунної відповіді, остеогенез, протеостаз, контроль апоптозу,

епігенетичну та регуляцію експресії майже 3000 генів, що становить 10% геному людини [7–10]. Через VDR вітамін D впливає на зменшення вираженості системного запалення, оксидантного стресу, мітохондріальної дисфункції та інших патогенетичних процесів, пов'язаних із вікзалежними захворюваннями [11, 12].

Ген VDR контролює роботу однойменного рецептора, розташований на хромосомі 12 (12q13.11) і має понад 900 алельних варіантів у локусі VDR [13]. Рецептор вітаміну D (VDR), член суперсемеїства ядерних рецепторів – регуляторів транскрипції, відіграє вирішальну роль у функціонуванні організму через

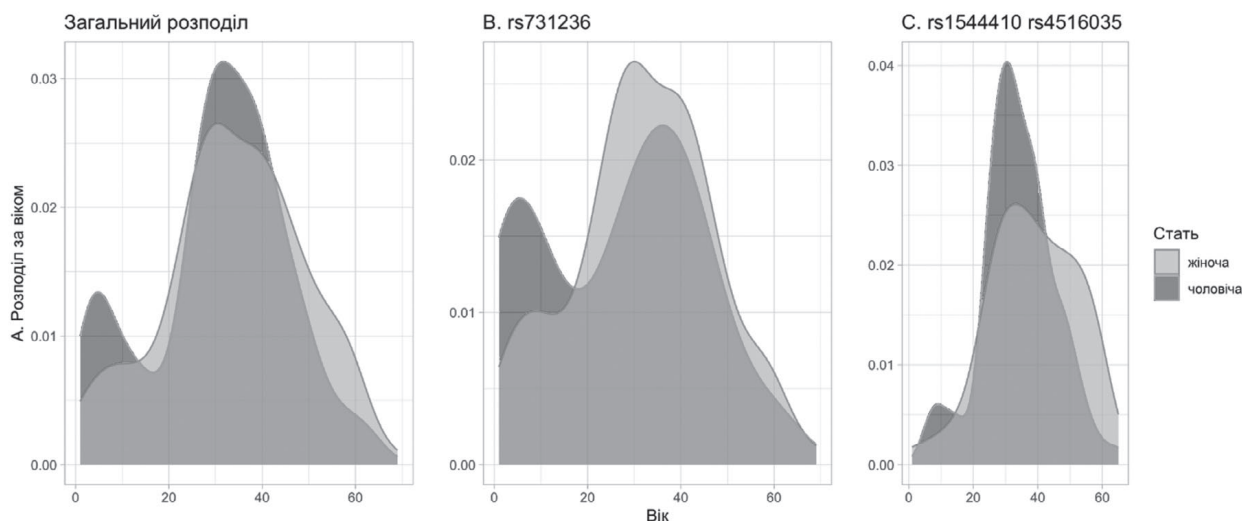


Рис. 1. Розподіл учасників дослідження за віком і варіантом поліморфізму (праворуч – за rs1544410 і rs4516035, ліворуч – за rs731236)

плейотропну дію і експресію VDR у різних тканинах організму [14].

Поліморфізм гена VDR модифікує активність рецептора VDR і впливає на ступінь реакції організму дозациєю вітаміну D, що обов'язково потрібно враховувати при персоналізованому призначенні [15]. Дослідження поліморфних варіантів рецептора цього вітаміну дозволить визначити плейотропний вплив на організм та нові потенційні терапевтичні напрямки і перспективу для можливостей прогнозування розвитку певних захворювань.

Мета дослідження: оцінювання варіації генотипів VDR – гена-рецептора вітаміну D в українській популяції на підставі даних генетичних досліджень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведений молекулярно-генетичний аналіз трьох поліморфізмів гена VDR – BsmI (rs1544410), GATA

(rs4516035) та TaqI (rs731236) у 347 жителів з різних регіонів України віком від 1 до 65 років (середній вік – 36 років). Визначення генотипу VDR TaqI (rs731236) проводили із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) – у 201 особи та BsmI (rs1544410), GATA (rs4516035) – із застосуванням високопродуктивного екзомного секвенування (next generation sequencing – NGS) нового покоління на апараті Illumina's HiSeq (виробництво США) – у 146 осіб. Матеріалом для генотипування слугували букальний епітелій та слина. Отримані цифрові дані опрацьовані статистично у середовищі R ([github.com link](https://github.com)).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежена когорта є гендерно збалансованою – 53% жінок. На рис. 1 наведений розподіл учасників дослідження за віком та статтю.

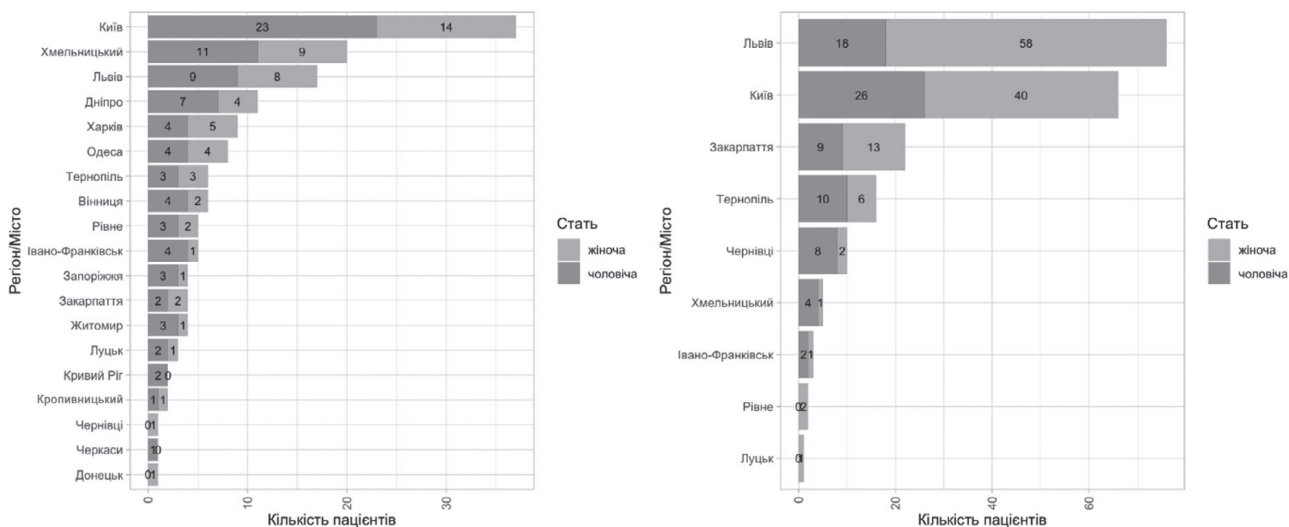


Рис. 2. Територіальний розподіл учасників дослідження поліморфізму (ліворуч за rs1544410 і rs4516035, праворуч – rs731236)

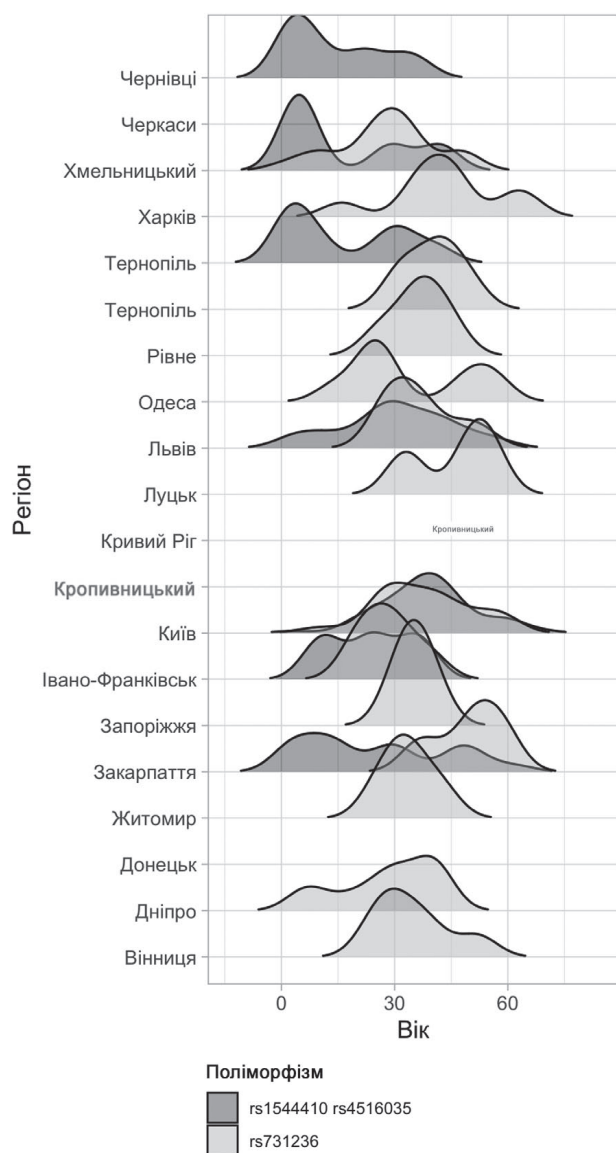


Рис. 3. Вікова структура залежно від регіону і досліджуваного поліморфізму

Територіальний розподіл учасників дослідження за віком є нормальним (Shapiro test: $W = 0,98513$, $p\text{-value} = 0,1173$), проте гендерно не збалансований – 30% жінок. Найбільше респондентів, у яких був виявлений поліморфізм TaqI (rs731236), проживали на території Львівської, Київської та Закарпатської областей (рис. 2).

Вікова структура учасників дослідження залежно від регіону і досліджуваного поліморфного варіанта представлена на рис. 3.

Розподіл за алелями наведений на рис. 4. За алелями TaqI (T/C) (rs731236) у групі найчастіше фіксували: гомозиготи CC – 49,25%, з них у жінок – 31,34%, у чоловіків – 17,91%; гетерозиготи TC/CT – 44,28% (у жінок – 26,37%, у чоловіків – 17,91%). Рідше виявляли варіанти гомозигот TT – 6,47% (у жінок – 3,98%, у чоловіків – 2,49%).

Загалом розподіл алелів зберігається подібним і для жінок, і для чоловіків.

Вікова структура результатів залежно від поліморфного варіанта і віку наведена на рис. 5.

На рис. 5 наочно продемонстровано зменшення кількості диплотипів TT для алеля TaqI rs731236 з віком, що може свідчити про більш високу частоту виявлення ризик-алеля.

Досліджуючи BsmI(rs1544410)-поліморфізм, було визначено переважання гетерозиготного варіанта AG – 45,20% (у жінок – 18,49%, у чоловіків – 26,71%); частка гомозигот за алелем GG дорівнює 37,67% (у чоловіків – 21,23%, у жінок – 16,44%), за алелем AA – 17,81% (у чоловіків – 10,27%, у жінок – 7,53%).

Досліджуючи структуру за алелями GATA(rs4516035)-поліморфізму, було визначено переважання гетерозиготного варіанта TC – 54,79% (у жінок – 23,97%, у чоловіків – 30,82%); частка гомозигот за алелем TT дорівнює 26,71% (у чоловіків – 17,12%, у жінок – 9,59%), за алелем CC – 18,49% (у чоловіків – 10,27%, у жінок – 8,22%).

Поліморфний варіант гена VDR є маркером порушення епігенетичної регуляції та предиктором багатьох захворювань.

Найбільш вивченими поліморфними варіантами гена VDR – рецептора вітаміну D є ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236) і FokI (rs10735810). Зокрема, генетичні варіанти ApaI, TaqI та BsmI підвищують стабільність мРНК. FokI (rs10735810, також відомий як rs2228570) розташований в екзоні 2 і складається із нуклеотидної заміни C > T: нуклеотид T також позначається як алель «F», тоді як нуклеотид C визначається як алель «G». Наявність сайту «F» призводить до утворення вкороченого на три амінокислоти білка, який характеризується підвищеною транскрипційною активністю.

Існують два менш відомі поліморфізми, які розташовані вище і нижче за екзон 1, у промоторній ділянці гена VDR: Cdx2 (rs11568820) і GATA (rs4516035) відповідно, спричиняючи зниження активності промотора в рецептор [16–18].

На рис. 6 наведені найчастіші поліморфні варіанти та їхній вплив на виникнення патологічних станів і захворювань.

Поліморфізм GATA (rs4516035), генотип CC/CT асоціюється зі зниженим рівнем циркулюючого 25(OH)D та підвищеною потребою в екзогенному вітаміні D [19].

Поліморфізм BsmI (rs1544410) розташований в інtronі 8 гена та складається з нуклеотидної заміни A > G; нуклеотид A відповідає алелю B, а нуклеотид G відповідає алелю b. Цей поліморфізм впливає на стабільність транскриптів та взаємодію з геном CYP24A1 [11].

В окремих дослідженнях продемонстрований асоційований вплив поліморфізму BsmI, зокрема алеля A, на рівень забезпеченості вітаміном D з підвищеним ризиком низької щільності кісткової тканини [20, 21].

TaqI (rs731236) розташований в екзоні 9 гена VDR і складається із заміни T > C. Нуклеотид T визначається як алель «T», тоді як нуклеотид C відповідає

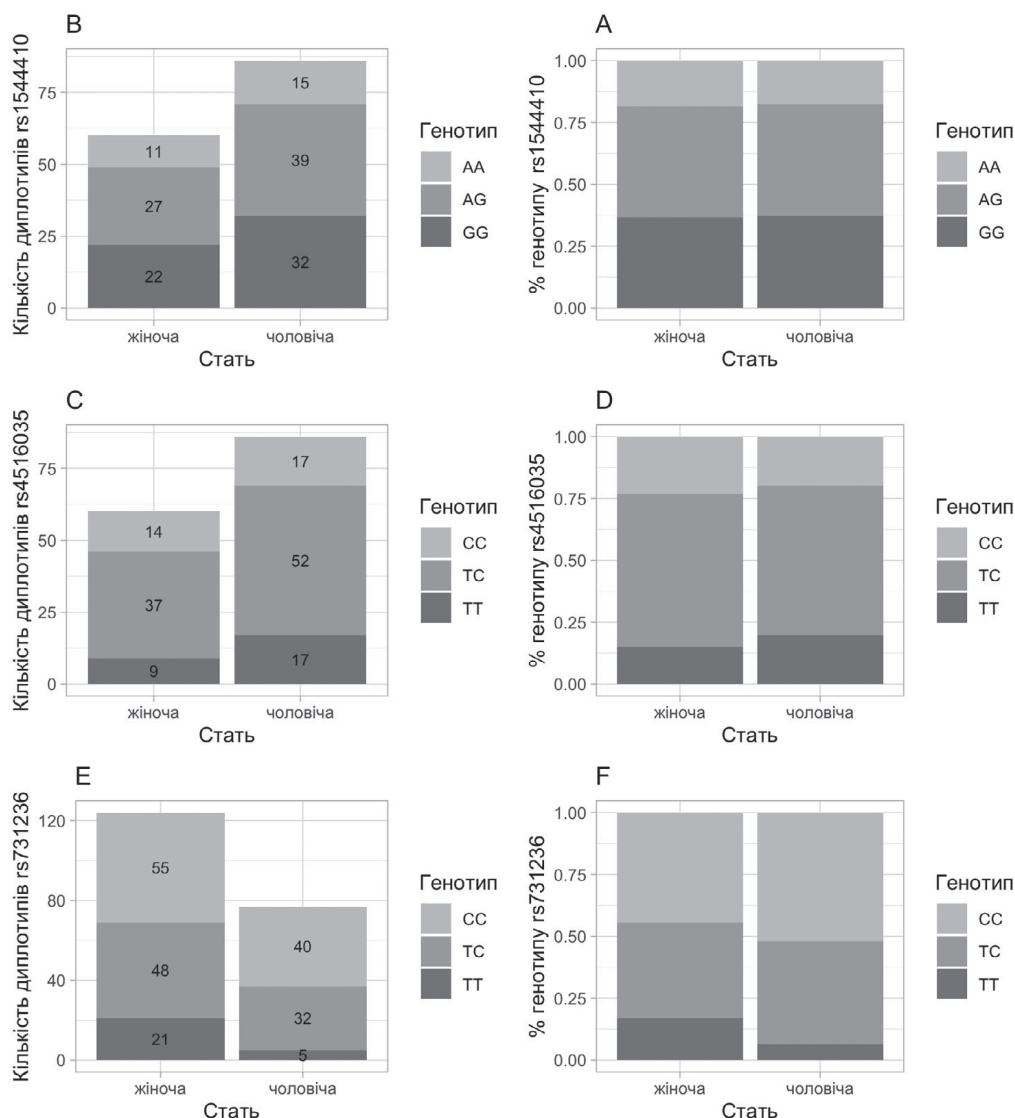


Рис. 4. Розподіл учасників за досліджуваними алелями та статтю

алелю «t». Цей поліморфізм виникає в острівці CpG, що впливає на статус метилювання [14]. Варіантний алель (Tt+tt) поліморфізму TaqI асоційований з кращою відповіддю на дотації вітаміну D ($p = 0,02$) [13].

ВИСНОВКИ

У носіїв поліморфного варіанта GATA (rs4516035) гена-рецептора вітаміну D переважали генотиipi TC – 54,79% та CC – 18,5%. За даними літератури відомо, що дефіцит вітаміну D виявляли частіше у носіїв алеля C, відповідно ці варіанти можуть зумовлювати підвищений ризик недостатності та дефіциту вітаміну D.

У нашому дослідженні поліморфного варіанта BsmI (rs1544410) переважали генотиipi AG – 46,21% та AA – 17,81%. За даними літератури, дефіцит вітаміну D виявляли частіше у носіїв алеля A, що може пояснити дефіцит цього вітаміну в українській популяції.

Описана краща відповідь на дотацію вітаміну D частіше у гомозиготних пацієнтів за алелем T поліморфного варіанта TaqI (rs731236). Ми виявили перевагу генотипів CC – 49,25% та TC – 44,28%, а генотип TT мали лише 6,47% обстежуваних, що може свідчити про погану відповідь у носіїв цього поліморфного варіанта на дотацію вітаміну D.

Виявлення носіїв мутацій у гені VDR дозволить удосконалити якість діагностики, що дасть можливість забезпечити персоналізовану профілактику недостатності та дефіциту вітаміну D і патологій, пов'язаних із цим геном, а також стратифікувати населення за групами ризику на доклінічному етапі.

Перспективою подальших досліджень є оптимізація та персоналізована корекція дефіциту і недостатності вітаміну D з урахуванням генотипу пацієнта.

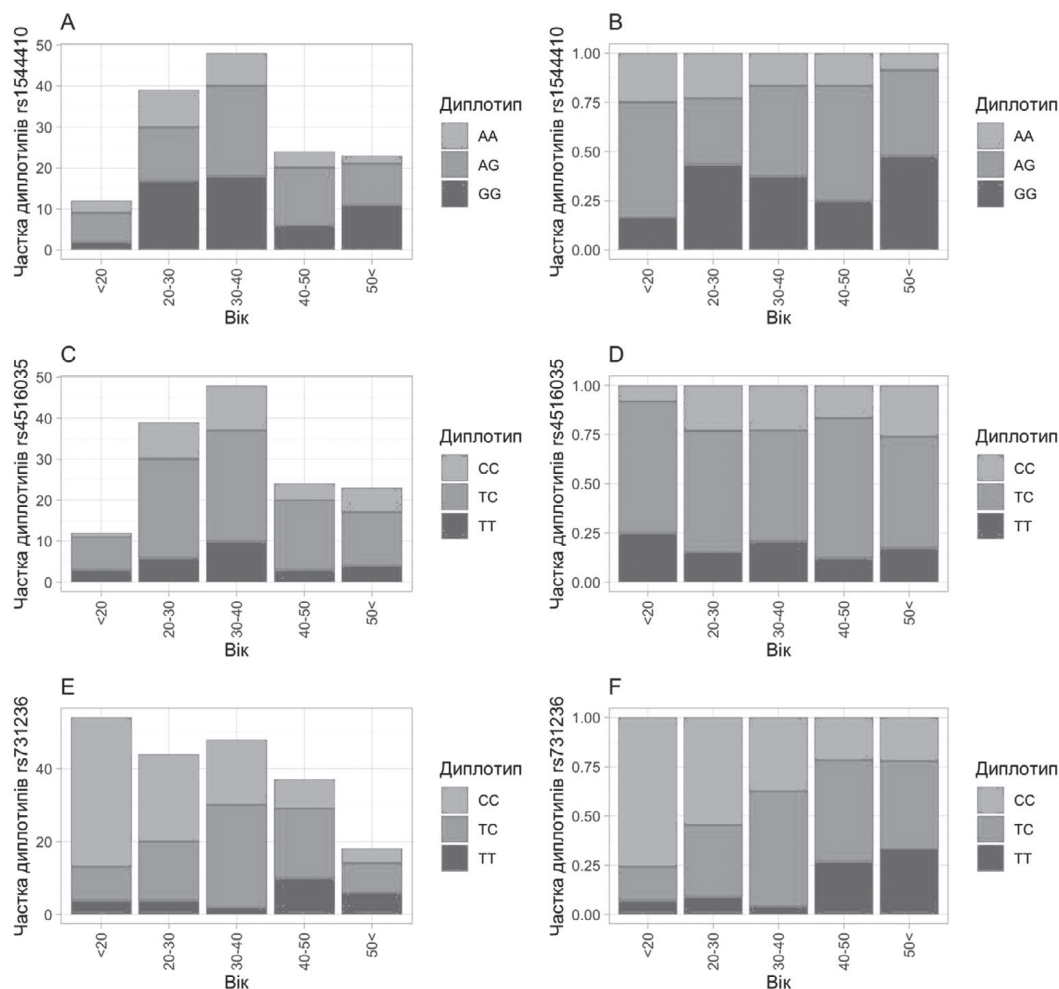


Рис. 5. Структура результатів за поліморфними варіантами та віком

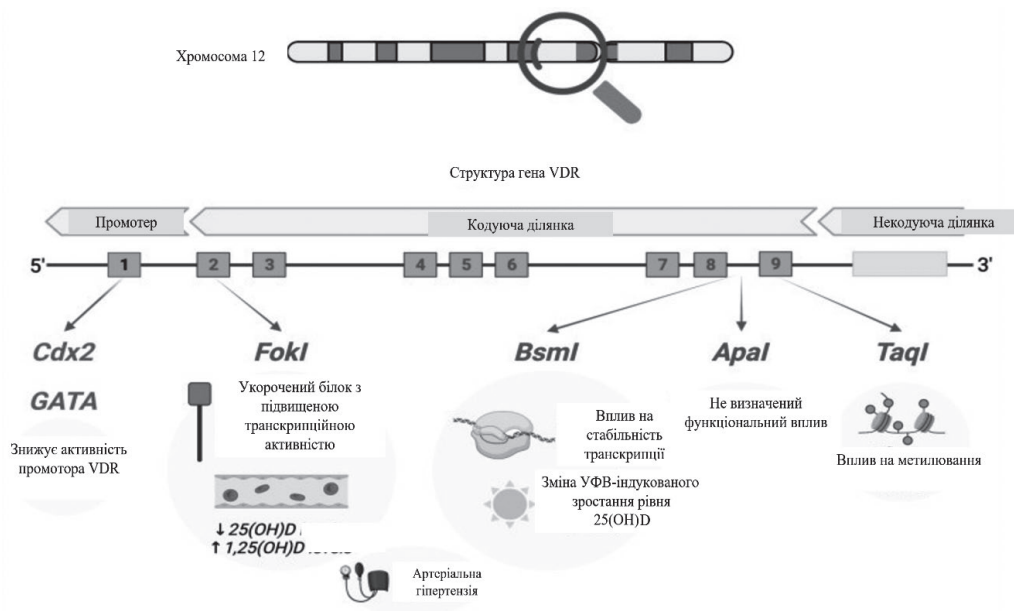


Рис. 6. Основні поліморфізми, що характеризують рецептор вітаміну D. Кожен з них зображено під відповідним ексоном (зазначені цифрами від 1 до 9), позначено чорними стрілками з наведеними дослідженими клінічними наслідками поліморфних варіантів VDR [14]

Відомості про авторів

Турова Людмила Олександрівна – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: Turova_mila@ukr.net, dr.turova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4481-3009

Вежновець Тетяна Андріївна – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: taveg1962@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1156-8614

Курченко Андрій Ігорович – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: andriy.kurchenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6858-2025

Копнов Павло Володимирович – ПП «Перша соціальна медична лабораторія «Ескулаб», м. Львів. *E-mail: pkopnov@esculab.com*

Information about the authors

Turova Lyudmila O. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: Turova_mila@ukr.net, dr.turova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4481-3009

Vezhnovets Tatiana A. – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: taveg1962@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1156-8614

Kurchenko Andrii I. – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: andriy.kurchenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6858-2025

Kopnov Pavlo V. – Private Enterprise “First Social Medical Laboratory “Esculab”, Lviv. *E-mail: pkopnov@esculab.com*

ПОСИЛАННЯ

- Povoroznyuk W, Balatska NO. Vitamin D deficiency in the population of Ukraine and risk factors for its development. *Reprod Endocrinol.* 2013;13(5):7-13.
- Calagna G, Catinella V, Polito S, Schiattarella A, De Francisois P, D'Antonio F, et al. Vitamin D and Male Reproduction: Updated Evidence Based on Literature Review. *Nutrients.* 2022;14(16):3278. doi: 10.3390/nu14163278.
- Costanzo PR, Knoblovits P. Vitamin D and male reproductive system. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;28(3):151-9. doi: 10.1515/hmbci-2016-0049.
- Rezayat AA, Asadpour AA, Yarahmadi A, Ahmadnia H, Hakkak AM, Soltani S. Association Between Serum Vitamin D Concentration with Spermogram Parameters and Reproductive Hormones Among Infertile Iranian Males: a Cross-sectional Study. *Reprod Sci.* 2022;29(1):270-6. doi: 10.1007/s43032-021-00771-4.
- Wang L, Lu H, Wang S, Liu H, Guo M, Bai H, et al. Vitamin D Receptor affects male mouse fertility via regulation of lipid metabolism and testosterone biosynthesis in testis. *Gene.* 2022;834:146589. doi: 10.1016/j.gene.2022.146589.
- Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? *Isr Med Assoc J.* 2017;19(7):438-43.
- Rebelos E, Tentolouris N, Jude E. The Role of Vitamin D in Health and Disease: A Narrative Review on the Mechanisms Linking Vitamin D with Disease and the Effects of Supplementation. *Drugs.* 2023;83(8):665-85. doi: 10.1007/s40265-023-01875-8.
- Fetahu IS, Höbaus J, Kállay E. Vitamin D and the epigenome. *Front Physiol.* 2014;5:164. doi: 10.3389/fphys.2014.00164.
- Snegarova V, Naydenova D. Vitamin D: a Review of its Effects on Epigenetics and Gene Regulation. *Folia Med (Plovdiv).* 2020;62(4):662-7. doi: 10.3897/folmed.62.e50204.
- Mazur A, Frączek P, Tabarkiewicz J. Vitamin D as a Nutri-Epigenetic Factor in Autoimmunity-A Review of Current Research and Reports on Vitamin D Deficiency in Autoimmune Diseases. *Nutrients.* 2022;14(20):4286. doi: 10.3390/nu14204286.
- Wimalawansa SJ. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. *Biology (Basel).* 2019;8(2):30. doi: 10.3390/biology8020030.
- Karlic H, Varga F. Impact of vitamin D metabolism on clinical epigenetics. *Clin Epigenetics.* 2011;2(1):55-61. doi: 10.1007/s13148-011-0021-y.
- Usategui-Martín R, De Luis-Román DA, Fernández-Gómez JM, Ruiz-Mambrilla M, Pérez-Castrillón JL. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms Modify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;14(2):360. doi: 10.3390/nu14020360.
- Volitan G, Cannito M, Ferrarese M, Ceccato F, Camozzi V. Vitamin D: An Overview of Gene Regulation, Ranging from Metabolism to Genomic Effects. *Genes (Basel).* 2023;14(9):1691. doi: 10.3390/genes14091691.
- Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JBJ, Pols HAP, Van Leeuwen JPTM. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 2004;338:143-56. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.
- Levin GP, Robinson-Cohen C, de Boer IH, Houston DK, Lohman K, Liu Y, et al. Genetic variants and associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with major clinical outcomes. *JAMA.* 2012;308(18):1898-905. doi: 10.1001/jama.2012.17304.
- d'Alésio A, Garabédian M, Sabatier JP, Guaydier-Souquères G, Marcell C, Lemaçon A, et al. Two single-nucleotide polymorphisms in the human vitamin D receptor promoter change protein-DNA complex formation and are associated with height and vitamin D status in adolescent girls. *Hum Mol Genet.* 2005;14(22):3539-48. doi: 10.1093/hmg/ddi382.
- Berretta M, Quagliariello V, Bignucolo A, Facchini S, Maurea N, Di Francia R, et al. The Multiple Effects of Vitamin D against Chronic Diseases: From Reduction of Lipid Peroxidation to Updated Evidence from Clinical Studies. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(6):1090. doi: 10.3390/antiox11061090.
- Arai H, Miyamoto KI, Yoshida M, Yamamoto H, Taketani Y, Morita K, et al. The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene. *J Bone Miner Res.* 2001;16(7):1256-64. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.7.1256.
- Pouresmaeili F, Jamshidi J, Azargashb E, Samangouee S. Association between Vitamin D Receptor Gene BsmI Polymorphism and Bone Mineral Density in A Population of 146 Iranian Women. *Cell J.* 2013;15(1):75-82.
- Liao JL, Qin Q, Zhou YS, Ma RP, Zhou HC, Gu MR, et al. Vitamin D receptor Bsm I polymorphism and osteoporosis risk in postmenopausal women: a meta-analysis from 42 studies. *Genes Nutr.* 2020;15(1):20. doi: 10.1186/s12263-020-00679-9.

Стаття надійшла до редакції 23.10.2024. – Дата першого рішення 28.10.2024. – Стаття подана до друку 27.11.2024

ОЛІДЕТРИМ® Д₃ ФОРТЕ 10000

ЄДИНИЙ ВІТАМІН Д₃
З ДОЗУВАННЯМ 10 000 МО
НА РИНКУ УКРАЇНИ



НОВИНКА



Повна відповідність Консенсусу українських експертів (2023) терапевтичного дозування для пацієнтів груп ризику з дефіцитом вітаміну Д



Швидке досягнення оптимального рівня 25(OH)D



Упаковка розрахована на місяць лікування пацієнтів груп ризику з дефіцитом вітаміну Д та\або на 15 тижнів профілактики у пацієнтів з низьким комплаєнсом



Може використовуватися в різних режимах дозування (щоденно або 1-2 рази на тиждень)



Містить сафлорову олію у якості розчинника

Григор'єва Н.В. та соавт. Діагностика, профілактика та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих: Консенсус українських експертів. Pain, joints, spine. 2023;13(2):60-76. doi: 10.22141/pjs.13.2.2023.368. P.C. ОЛІДЕТРИМ® Д₃ форте (OLIDETRIM D3 forte) UA/20119/01/01 від 17.07.2023 до 17.07.2028. Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Препарат відпускається за рецептом. Перелічені назви препаратів є зареєстрованими торговими марками Польфарма. Права на використання торгових марок належать Польфарма. З інформацією про препарати ви можете ознайомитися в інструкціях для медичного застосування. За додатковою інформацією про препарати ви можете звернутися до ТОВ "Польфарма ЮА": 04070, м.Київ, вул.Лінійська, 8, п.11, 5 поверх, тел. (044) 498-90-07, факс (044) 498-93-87. Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препарату ви можете до ТОВ "Польфарма ЮА": 04070, м.Київ, вул.Лінійська, 8, п.11, 5 поверх, тел. (044) 498-90-07, факс (044) 498-93-87, e-mail: info.ukraine@polpharma.com

Правове регулювання застосування репродуктивних технологій в Україні

Л. В. Орел¹, В. М. Савченко¹, О. А. Партенадзе², Р. Т. Чернега³, О. М. Байталюк¹

¹Київський столичний університет імені Бориса Грінченка

²Батумський державний університет імені Шота Руставелі, Грузія

³Міжнародний науково-технічний університет імені академіка Юрія Бугая, м. Київ

Україна належить до тих держав, де допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) дозволені на законодавчому рівні. Українська репродуктивна медицина посідає 4-е місце в Європі за кількістю програм ДРТ на рік. Проте в Україні комплексне правове регулювання відносин, що виникають при застосуванні ДРТ, на рівні спеціального закону відсутнє.

Ця стаття є оглядом літератури, метою якого було виявити наявні напрацювання та виробити рекомендації щодо правового регулювання застосування репродуктивних технологій в Україні. Розглянуто міжнародні та нормативно-правові документи України, що регулюють питання стосовно репродуктивного здоров'я. Вивчення документів здійснено методами аналізу, синтезу, бібліосемантичним та порівняльно-правовим методами.

Під час порівняння законодавства, яке регулює питання використання ДРТ в Україні та за кордоном, встановлено, що в Україні питання репродуктивного здоров'я ще не врегульовані так детально, як у країнах Європи. Сьогодні в Україні застосування репродуктивних технологій регламентовано лише окремими статтями законних актів (Конституція України, Цивільний кодекс України, Сімейний кодекс України, Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я») і кількома підзаконними актами.

За відсутності закону, який би безпосередньо регламентував використання репродуктивних технологій в Україні, відносини, що виникають під час застосування ДРТ, врегульовані на рівні підзаконного нормативно-правового акта – Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні, який затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 787 від 09.09.2013 р. Однак цей нормативно-правовий документ призначений для регулювання медичних та організаційних аспектів діяльності лікаря-репродуктолога, визначає умови та механізми проведення ДРТ і лише частково вирішує питання правового забезпечення у цій сфері. Водночас встановлено перелік юридично неврегульованих питань та визначені напрями вдосконалення законодавства та правового захисту в галузі ДРТ в Україні.

Наведені у цій статті юридично неврегульовані принципи та питання щодо застосування ДРТ потребують їхнього розгляду та затвердження в спеціальному законі, який би гарантував баланс інтересів усіх сторін, у пріоритеті зокрема – інтереси дитини.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, лікар-репродуктолог, правове регулювання, закон.

Legal regulation of the use of reproductive technologies in Ukraine

L. V. Orel, V. M. Savchenko, O. A. Partenadze, R. T. Cherneha, O. M. Baitaliuk

Ukraine belongs to those countries where assisted reproductive technologies (ART) are allowed at the legislative level. Ukrainian reproductive medicine ranks the 4th position in Europe in the number of ART programs per year. However, in Ukraine there is no comprehensive legal regulation of relations arising from the application of ART at the level of a special law. This article is a literature review, the purpose of which was to identify existing developments and develop recommendations on the legal regulation of the use of reproductive technologies in Ukraine. International and regulatory legal documents of Ukraine that regulate issues related to reproductive health are considered. The study of documents was carried out using methods of analysis, synthesis, bibliosemantic and comparative law methods.

During a comparison of the legislation regulating the use of ART in Ukraine and abroad, it was established that in Ukraine reproductive health is not yet regulated in as much detail as in European countries. Today, the use of reproductive technologies in Ukraine is regulated only by separate articles of legal acts (the Constitution of Ukraine, the Civil Code of Ukraine, the Family Code of Ukraine, the Law of Ukraine “Basics of the Legislation of Ukraine on Health Care”) and several sub-legal regulatory act. In the absence of a law that would directly regulate the use of reproductive technologies in Ukraine, relations arising during the use of ART are regulated at the level of a sub-legal regulatory act – the Procedure for the use of assisted reproductive technologies in Ukraine, which was approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine from 09.09.2013 No. 787. However, this normative-legal document is intended to regulate the medical and organizational aspects of the activity of a reproductive doctor, defines the conditions and mechanisms of conducting ART and only partially resolves the issue of legal support in this area. At the same time, a list of legally unsettled issues was established and areas for improvement of legislation and legal protection in the field of ART in Ukraine were identified.

The legally unregulated principles and issues regarding the use of ART presented in this article require their consideration and approval in a special law that would guarantee a balance of interests of all parties, with the interests of the child as a priority.

Keywords: assisted reproductive technologies, reproductive medicine doctor, legal regulation, law.

Основною проблемою соціально-економічного розвитку України є масштабна демографічна криза, яка характеризується зниженням рівня народжуваності, високим рівнем смертності, особливо в працездатному віці, посиленням еміграційних процесів та стрімкими темпами скорочення населення. Важливим чинником, що впливає на демографічну ситуацію, є незадовільний стан здоров'я нації, що значно погіршує якісний потенціал людських ресурсів.

Як стверджують В. В. Біленко і С. Ф. Горбань, загалом за 30 років незалежності чисельність населення скоротилась на понад 10 млн осіб, включаючи втрати через окупацію території, або на 20% [1]. Своєю чергою масштабна агресія російської федерації проти України призвела до найбільшої гуманітарної кризи після Другої світової війни, що, зокрема, виявилось найтрагічнішим за всю історію демографічним спадом у країні. П. Токар і Н. Бабічин наводять дані, що у 2021 р. народилось на 34,2% менше дітей, ніж у 2013 р., цей показник є найнижчим за останні 20 років [2].

Н. Я. Жилка і співавтори (2024) інформують, що соціально-економічне становище жінок в Україні, незадовільний стан репродуктивного здоров'я та рівень добробуту жінок і їхньої інтегрованості у суспільно-політичне та економічне життя (Україна на сьогодні посідає 117-е місце серед 177 країн світу) зумовлюють щорічне зниження народжуваності та негативні демографічні тенденції [3]. Тому можна чітко визначити, що зараз відбувається найбільше зниження народжуваності за весь час незалежності, яке почалося ще задовго до повномасштабного вторгнення [2].

Відомо декілька шляхів демографічного розвитку будь-якої цивілізованої країни, зокрема підпорядкування всієї соціальної політики держави демографічним цілям, а не лише стимулюванню народжуваності. Однак у тих випадках, коли сім'я бажає мати дітей, але не може цього здійснити через проблеми зі здоров'ям, то допомоги можуть технології, що відновлюють та підтримують репродуктивне здоров'я.

Згідно з рекомендаціями Міжнародної конференції з питань народонаселення і розвитку (International Conference on Population and Development), яка відбулася в Каїрі у 1994 р., репродуктивне здоров'я визначається як стан повного фізичного, психічного та соціального добробуту, а не лише як відсутність захворювань репродуктивної системи. Сюди входить як відсутність захворювань чи дефектів репродуктивної системи, а й необхідна інформація та послуги, пов'язані з репродуктивним здоров'ям, безпекою від зараження вірусами, бактеріями та іншими шкідливими агентами тощо [4].

Сучасний стан репродуктивного здоров'я у світі та в Україні зокрема складний і має свої проблеми. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) наводить дані, що сьогодні кожна шоста людина у всьому світі є безплідною, а глобальний показник безпліддя становить 17,5% [5]. Разом з цим зростання показника ожиріння в усьому світі та тенденція відкладати народження дітей призводять до ще більшого глобального рівня безпліддя. Також вагомим чинником, що впливає на репродуктивне здоров'я жіночого населення, є аборти [5].

Україна не є винятком. Незважаючи на позитивну динаміку щодо зниження частоти абортів у цілому та

медичних легальних абортів за 2015–2021 рр. в 1,7 раза (за даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України за цей період частота абортів у цілому щороку поступово знижувалася з 9,80 до 5,71 на 1000 жінок фертильного віку) [6], за даними А. Ю. Ковтун і Е. Bieth et al., число абортів в Україні дотепер залишається одним із найвищих у світі та у 8 разів перевищує цей показник у США [7, 8]. Сьогодні вчені стверджують, що абсолютна кількість здорових жінок не перевищує 6%, про що свідчить І. О. Курило [9]. Н. Я. Жилка і співавтори (2021) стверджують, що несприятлива репродуктивна ситуація серед жінок посилюється з підвищенням частоти гінекологічних захворювань – в останні 5 років відзначено зростання захворюваності на ендометріоз (на 46%), запальні захворювання статевих органів (на 30,5%), збільшення кількості випадків розладів менструальної функції [10].

Іншими проблемами, пов'язаними з репродуктивним здоров'ям, є низька поінформованість населення про наявні репродуктивні ресурси та послуги, нерівність у доступі до репродуктивної допомоги та технологій. Доступ до якісної репродуктивної медицини часто обмежений, особливо у країнах з менш розвинутим жіночим та чоловічим здоров'ям, з меншими фінансовими можливостями громадян. Водночас у багатьох країнах діють юридичні обмеження на застосування деяких репродуктивних технологій, які можуть вплинути на використання громадянами своїх прав щодо репродуктивного здоров'я [11–13].

Ще одна специфічна проблема, яка згубно позначається на демографічній ситуації в Україні, негативно впливає і буде значно впливати у майбутньому на репродуктивне здоров'я населення України, – це війна з росією. Війна з російською федерацією також значно негативно впливає на стан громадського здоров'я в Україні [14]. Як сьогодні, так і в післявоєнний час в Україні буде значна кількість осіб, які через отримання інвалідності не зможуть самостійно народжувати дітей, що буде потребувати застосування різних репродуктивних технологій [15–17].

Як зазначено в Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні, затвердженого МОЗ України, допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) – це «методики лікування безпліддя, за яких маніпуляції з репродуктивними клітинами, окремі або всі етапи підготовки репродуктивних клітин, процеси запліднення і розвитку ембріонів до перенесення їх у матку пацієнтки здійснюються в умовах *in vitro*; *in vitro* – техніка виконання експерименту чи інших маніпуляцій у спеціальному лабораторному посуді або у контрольованому середовищі поза живим організмом» [18]. На сьогодні ДРТ вважають ефективним інструментом досягнення вагітності за будь-якої форми жіночого, чоловічого чи змішаного безпліддя.

Україна належить до тих держав, де ДРТ дозволені на законодавчому рівні. Положенням частини 7 статті 281 Цивільного кодексу України [19] закріплено право на проведення ДРТ, де зазначено: «Повнолітні жінка або чоловік мають право за медичними показаннями на проведення щодо них лікувальних програм допоміжних репродуктивних технологій згідно з порядком та умовами, встановленими законодавством».

Вітчизняна репродуктивна медицина посідає 4-е місце в Європі за кількістю програм ДРТ на рік [12]. Наприклад, за інформацією МОЗ України, в Україні у 2020 р. було розпочато 32 664 лікувальних цикли (стимульованих або не стимульованих), протягом яких передбачалося проведення лікування безплідності методами ДРТ [20]. Також МОЗ України наводить дані, що порівняно з 1999 р. кількість розпочатих лікувальних циклів за методами ДРТ у 2020 р. збільшилася у 26,6 раза; кількість розпочатих лікувальних циклів, які закінчилися клінічною вагітністю, щорічно збільшується (35,08 на 100 розпочатих лікувальних циклів у 2020 р. проти 21,89 у 1999 р.); у 2020 р. народилися живими після використання лікувальних циклів 11 027 немовлят, а усього р. – 93 922 дитини [20].

ДРТ не тільки змінюють кількісні та якісні показники народжуваності і модифікують соціально- та економіко-демографічні показники, але і формують нові етичні та правові питання. Розвиток репродуктивних технологій, поява нових методів штучного запліднення, клонування, постмортальна репродукція не могли залишити осторонь необхідність їхнього правового регулювання [21, 22]. Сьогодні в Україні комплексне правове регулювання відносин, що виникають при застосуванні ДРТ, відсутнє [12, 23–26].

В Україні використання ДРТ здійснює репродуктолог. Цей лікар – перша офіційна особа, яка під час надання репродуктивних послуг може стикатися не тільки із запитаннями пацієнта щодо особливостей виконання ДРТ стосовно своєї ситуації, але й деякими правовими питаннями. Безумовно, повне правове супроводження всіх етапів реалізації ДРТ повинен здійснювати юрист, однак від вміння лікаря вчасно правильно надати відповіді на деякі правові запитання залежить вибір пацієнтом закладу охорони здоров'я, того ж лікаря, який буде проводити ДРТ. На наш погляд, репродуктолог повинен мати базові знання щодо правових аспектів репродуктивного здоров'я, знати правові особливості застосування ДРТ за кордоном і в Україні, орієнтуватися в нормативно-правових документах, які регламентують здійснення ДРТ в нашій державі.

Мета роботи: виявлення наявних напрацювань та вироблення рекомендацій щодо правового регулювання застосування репродуктивних технологій в Україні.

Використано міжнародні документи і нормативно-правові документи України, що регулюють питання стосовно репродуктивного здоров'я. Вивчення документів здійснено методами аналізу, синтезу, бібліосемантичним та порівняльно-правовим методами.

Репродуктивне здоров'я та репродуктивна допомога потребують державного правового регулювання.

Використання та правове регулювання застосування ДРТ за кордоном

Репродуктивне здоров'я визнано міжнародним співтовариством одним із ключових компонентів загального здоров'я. Це затверджено Статутом ВООЗ, Загальною декларацією прав людини, Конвенцією про захист прав людини і основоположних свобод. Міжнародних документів у сфері репродуктивних прав і охо-

рони репродуктивного здоров'я існує достатня кількість. Основними з них слід назвати такі [12, 26, 27]:

- Декларація Міжнародної конференції з прав людини (Тегеран, 1968);
- Конвенція Організації Об'єднаних Націй (ООН) про ліквідацію всіх форм дискримінації щодо жінок (1979);
- Конвенція про права дитини (1990);
- Матеріали Міжнародних конференцій ООН з проблем народонаселення і розвитку (Бухарест, 1974; Мехіко, 1984; Каїр, 1994);
- Матеріали Всесвітньої конференції з прав людини (Відень, 1993);
- Платформа дій Четвертої Всесвітньої конференції щодо становища жінок (Пекін, 1995);
- Конвенція Ради Європи № 164 від 4 квітня 1997 р. «Про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (біомедицини)» (Ов'єдо, 1997);
- Декларація тисячоліття ООН, прийнята на Саміті Тисячоліття (Нью-Йорк, 2000);
- Декларація про відданість справі боротьби з ВІЛ/СНІД, прийнята на спеціальній сесії Генеральної Асамблеї ООН (Нью-Йорк, 2001).

Основою для розроблення і прийняття міжнародних актів стосовно захисту репродуктивних прав і охорони репродуктивного здоров'я стала Програма дій Міжнародної конференції з питань народонаселення та розвитку, що відбулася в Каїрі в 1994 р. [4]. Саме на цій конференції було зроблено акцент на необхідності посилення уваги урядів до питань репродуктивного здоров'я.

Програма дій цієї конференції затверджує право чоловіків і жінок на одержання інформації та закликає всі країни забезпечити універсальний доступ до всього спектра безпечних і надійних методів планування сім'ї, відповідних послуг з репродуктивного здоров'я, які не суперечать чинному законодавству. Зазначені права ґрунтуються на визнанні основного права всіх подружніх пар і окремих осіб вільно приймати рішення стосовно кількості своїх дітей, інтервалів між їхнім народженням, часу їхнього народження і мати для цього необхідну інформацію, засоби і право на досягнення максимально високого рівня репродуктивного здоров'я [6, 26, 28, 29].

Надалі увага питанню репродуктивних прав була приділена на Четвертій Всесвітній конференції зі становища жінок, яка відбулась у Пекіні у 1995 р., де було затверджено Платформу дій, у якій передбачено, що репродуктивні права включають право подружніх пар і окремих осіб приймати рішення стосовно відтворення потомства без будь-якої дискримінації, примушування чи насилля, про що йдеться у документах з прав людини.

Під час здійснення цього права подружні пари і окремі особи повинні враховувати потреби своїх існуючих і майбутніх дітей і свою відповідальність перед суспільством (п. 95). Зазначений документ передбачає свободу особи у питанні народження дітей і продовження свого роду та не допускає порушення прав людини у сфері відтворення потомства [27, 30].

Загалом можна стверджувати, що на сьогодні вже сформувалася розгалужена система міжнародних актів у сфері репродуктивних прав. Водночас більшість із проаналізованих документів має лише рекомендаційний характер, і тому їхні положення законодавці різних країн не завжди враховують [27, 31].

Якщо перейти до конкретних питань застосування репродуктивних технологій, то на початку треба звернутися до документів Всесвітньої медичної асоціації (ВМА), яка в 1987 р. прийняла Положення про запліднення *in vitro* і трансплантацію ембріонів, у якому визначено, що запліднення *in vitro* і трансплантація ембріона є медичним методом лікування безпліддя, доступним у багатьох частинах світу [32].

ВМА однозначно визначає сурогатне материнство як метод лікування. У документі йдеться, що використання методу сурогатного материнства супроводжують юридичні, етичні та моральні проблеми, які лікар повинен усвідомлювати і враховувати, ухвалюючи будь-яке рішення стосовно використання цього методу. Система координат для сурогатного материнства, що визначена ВМА, включає такі критерії визнання законності та етичності [33]:

- єдиним медичним показанням є відсутність матки;
- метод повинен бути дозволений на рівні законодавства та нормами медичної етики;
- добровільність методу;
- не схвалюється сурогатне материнство у випадку, якщо сурогатна мати має генетичний зв'язок з дитиною.

Під час аналізу світової практики встановлено, що європейці досить активно застосовують ДРТ (56%), тоді як в Азії – 23%, а у Північній Америці – 15%, про що інформують у своїй монографії С. Б. Булеца і М. В. Менджул. Серед європейських держав у застосуванні ДРТ лідирують Данія, Бельгія, Ісландія, Швеція, Словенія, Чехія, Естонія та Сербія [12].

Щодо оплати, то у світовій практиці є дві моделі надання послуг з ДРТ – безоплатне та комерційне. У більшості держав законодавчо дозволено тільки безоплатне сурогатне материнство (в Австралії, Бельгії, Бразилії, Великій Британії, В'єтнамі, Греції, Данії, Ізраїлі, Канаді, Нідерландах, Новій Зеландії, Португалії, Угорщині, більшості штатів США, Південно-Африканській Республіці та ін.), забороняється грошова винагорода і допускається лише компенсація фактичних витрат. Крім того, є випадки визнання комерційного сурогатного материнства злочином (в Австралії, Бельгії, Гонконгу та ін.) [12, 34].

У деяких державах немає обмежень щодо застосування сурогатного материнства на комерційній основі, зокрема в Таїланді, окремих штатах США (Іллінойс, Каліфорнія, Невада), Індії, Грузії, Росії, Білорусі, Вірменії, Казахстані, Киргизії та Україні [12, 34, 35].

Є країни, де використання будь-яких форм сурогатного материнства заборонено, – це Австрія, Болгарія, Данія, Естонія, Китай, Молдова, Норвегія, Німеччина, Словенія, США (штати Арізона, Мічиган), Італія, Іспанія, Угорщина, Франція, Фінляндія, Швеція, Швейцарія та Хорватія [12, 35].

У таких країнах, як Азербайджан, Албанія, Бельгія, Кіпр (Північний), Латвія, Литва, Люксембург,

Мексика, Нідерланди, Польща, Румунія, Словаччина, Ірландія та Чехія, процедура сурогатного материнства не врегульована [35].

Отже, законодавство європейських держав щодо застосування ДРТ, сурогатного материнства значно відрізняється. Більш детальну інформацію про стан правового регулювання застосування ДРТ, зокрема сурогатного материнства, в країнах світу репродуктолог може знайти у виданнях С. Б. Булеца і М. В. Менджул [12] та Я. О. Триньової [35]. Також інформацію про репродуктивну сферу та репродуктивні права людини, позитивні надбання, недоліки і негативні тенденції застосування ДРТ, що є в зарубіжних країнах, висвітлено в працях прокурора і науковця В. І. Чечерського [21, 28, 29].

Використання та правове регулювання застосування ДРТ в Україні

Національне законодавство України щодо репродуктивного здоров'я включає такі законодавчі акти, як Конституція України, Кодекс законів про працю, Сімейний кодекс, Цивільний кодекс, Закон України «Про охорону здоров'я», Закон України «Про відпустки» та низку інших вітчизняних законодавчих та підзаконних нормативно-правових документів [35, 36].

Основоположним нормативним актом у сфері збереження репродуктивного здоров'я є Конституція України [36], а саме – стаття (ст.) 3, у якій закріплено, що «людина, її життя і здоров'я, честь і гідність, недоторканність і безпека є найвищою соціальною цінністю». Ст. 49 Конституції України гарантує право на охорону здоров'я, медичну допомогу та медичне страхування та визнає його одним із основних прав людини, а ст. 16 вимагає від держави «збереження генофонду Українського народу» [36].

Кодекс законів про працю України (Закон України № 322-VIII від 10 грудня 1971 р., редакція від 15.05.2024 р.) та Закон України «Про відпустки» (Закон України № 504/96-ВР від 15 листопада 1996 р., редакція від 24.12.2023 р.) містять положення про відпустки, у тому числі для вагітних та матерів, і положення про забезпечення безпечних умов праці для жінок дітородного віку [37, 38].

Сімейний кодекс України (Закон України № 2947-III від 10 січня 2002 р., редакція від 01.01.2024 р.) визначає право на материнство (ст. 49) та батьківство (ст. 50) як одне з немайнових прав подружжя, гарантує можливість компенсації у разі втрати репродуктивного здоров'я [39].

Сімейний кодекс також регулює визначення походження дитини, народженої в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій (ст. 123, ст. 136). У ст. 123 зазначено, що «у разі народження дружиною дитини, зачатої в результаті застосування ДРТ за письмовою згодою її чоловіка, він записується батьком дитини; у разі перенесення в організм іншої жінки ембріона людини, зачатого подружжям (чоловіком та жінкою) в результаті застосування ДРТ, батьками дитини є подружжя; визнається батьками дитини подружжя, народженої дружиною після перенесення в її організм ембріона людини, зачатого її чоловіком та іншою жінкою в результаті застосування ДРТ» [39].

Водночас положенням ст. 139 Сімейного кодексу передбачено можливість «оскарження материнства жінкою, яка зареєстрована як мати дитини або яка самостійно ідентифікує себе як мати дитини, але не зареєстрована» [39]. Однак материнство біологічної матері не може бути оскаржене. Материнство від сурогатної матері не допускається. Це положення регулюється законом, щоб запобігти претензіям або спробам сурогатної матері привласнити дитину як свою власну [39].

Цивільний кодекс України (Закон України № 435-IV від 16 січня 2003 р., редакція від 27.04.2024 р.) у ст. 281 містить не тільки положення про життя та смерть фізичних осіб, право на штучне переривання вагітності за бажанням жінки, але й право за медичними показаннями на проведення лікувальних програм ДРТ [19]. У свою чергу ст. 290 закріплює право людини на донорство репродуктивних клітин [19].

Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» (Закон України № 2801-ХІІ від 19 листопада 1992 р., редакція від 19.04.2024 р.) визначає права громадян на охорону та зміцнення свого здоров'я (без уточнення щодо репродуктивного здоров'я) [40]. Також у законі закріплено право на штучне запліднення та імплантацію ембріона (ст. 48) [40]. Однак цей головний закон України про охорону здоров'я не регулює питання застосування сурогатного материнства та інших методів ДРТ.

Опосередковане, але важливе значення щодо використання репродуктивних технологій має Закон України «Про заборону репродуктивного клонування людини» (Закон України № 2231-IV від 14 грудня 2004 р., редакція від 19.04.2024 р.), який забороняє репродуктивне клонування людини та ввезення на територію України і вивезення з території України клонуваних ембріонів людини [41].

Кримінальний кодекс України у ст. 146 передбачає відповідальність за незаконне позбавлення волі або викрадення людини, що на законодавчому рівні захищає права біологічних батьків від випадків, коли сурогатна матір не хоче віддавати їм дитину [42]. За даними досліджень вчених з кримінального права, випадки невиконання сурогатною матір'ю своїх договірних обов'язків, зокрема незаконне утримання дитини, народженої внаслідок застосування ДРТ, є непоодинокими [35].

Наразі в Україні немає окремого закону, який би безпосередньо регламентував застосування ДРТ, зокрема сурогатне материнство. Спеціальні нормативно-правові акти регулювання репродуктивного здоров'я та застосування репродуктивних технологій неодноразово вносилися на розгляд Верховної Ради України [15, 34, 43].

Контакт-аналіз існуючих проектів законів, поданих до Верховної Ради України, та наукових публікацій дозволив Я. О. Триньовій з'ясувати, що станом на січень 2022 р. існувало 14 проектів законів про ДРТ [43]. Я. О. Триньова робить висновок, що жоден із поданих законів не може бути прийнятий до розгляду Верховною Радою України, оскільки вони концептуально не відповідають сучасній демографічній та суспільно-політичній ситуації, яка склалася в Україні. Як стверджують Б. В. Островська і Я. О. Триньова, основною вадою є їхня орієнтація передусім на комерційні інтереси медичних закладів, що нада-

ють послуги з ДРТ, зокрема сурогатного материнства, і переважно розраховані на іноземців, які мають фінансові можливості для оплати таких послуг [15, 43].

На сьогодні в Україні найбільш детально відносять, що виникають під час застосування ДРТ, врегульовані на рівні підзаконного нормативно-правового акта «Порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні», який затверджено Наказом МОЗ України від 09.09.2013 р. № 787 [18].

Цей Порядок визначає умови та механізми проведення «обстеження осіб, яким застосовуються лікувальні програми ДРТ; методик лікування ДРТ з показаннями і протипоказаннями до їх проведення, з описом необхідних процедур ДРТ; внутрішньоматкової інсемінації; донації гамет та ембріонів; сурогатного (замінного) материнства; кріоконсервації сперми, ооцитів, ембріонів та біологічного матеріалу, отриманого з яєчка або його придатка, оваріальної тканини; редукції ембріонів; розсічення блискучої оболонки ембріона; преімплантаційної медико-генетичної діагностики; транспортування кріоконсервованих ембріонів/ооцитів/сперми/тканини яєчника/яєчка або його придатка в межах України та поза її межами; порядку застосування ДРТ з метою збереження фертильності» [18]. Наведені положення Порядку регламентують медичні та організаційні аспекти діяльності репродуктолога.

Що стосується правових та юридичних питань здійснення ДРТ, то в Порядку [18] можна виділити такі положення:

- ДРТ є видом медичної допомоги, яка надається в умовах конфіденційності відповідно до ст. 40 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» [40];
- донором ооцитів може бути жінка віком від 18 до 36 років у разі наявності народженої здорової її дитини;
- донором сперми може бути чоловік віком від 20 до 40 років у разі наявності народженої здорової його дитини;
- донорство гамет та ембріонів здійснюється за наявності відповідної документації:
 - інформованої добровільної згоди на донорство сперми;
 - інформованої добровільної згоди на донорство ооцитів;
 - інформованої добровільної згоди на донорство ембріонів;
- використання донорських гамет та ембріонів здійснюється за наявності:
 - заяви пацієнтки/пацієнтів про використання донорських ооцитів;
 - заяви пацієнта/пацієнтів щодо застосування допоміжних репродуктивних технологій із гаметами/ембріонами донорів;
 - інформованої добровільної згоди на донорство ембріонів;
- сурогатною матір'ю може бути повнолітня дієздатна жінка за умови наявності власної здорової дитини, добровільної письмово оформленої заяви сурогатної матері та відсутності медичних протипоказань;

- перелік документів, необхідних для проведення сурогатного материнства, з боку сурогатної матері:
 - заява сурогатної матері;
 - копія паспорта сурогатної матері;
 - копія свідоцтва про шлюб або про розлучення сурогатної матері (крім одиноких жінок);
 - копія свідоцтва про народження дитини (дітей);
 - згода чоловіка сурогатної матері на її участь у програмі сурогатного материнства;
- подружжя, в інтересах якого здійснюється сурогатне материнство, для його проведення надає такі документи:
 - заява пацієнта/пацієнтів щодо застосування ДРТ;
 - копії паспортів;
 - копія свідоцтва про шлюб;
 - нотаріально засвідчена копія письмового спільного договору між сурогатною матір'ю та жінкою (чоловіком) або подружжям;
- у разі народження дитини жінкою, якій в організм було перенесено ембріон людини, зачатий подружжям у результаті застосування ДРТ, державна реєстрація народження дитини проводиться за заявою подружжя, яке дало згоду на таке перенесення. Одночасно з документом, що підтверджує факт народження дитини цією жінкою, подається заява про її згоду на запис подружжя батьками дитини, справжність підпису на якій має бути нотаріально засвідчена, а також довідка про генетичну спорідненість батьків (матері чи батька) з плодом. При цьому в графі «Для відміток» актового запису про народження робиться такий запис: «Матір'ю дитини згідно з медичним свідоцтвом про народження є громадянка (прізвище, власне ім'я, по батькові)», а також зазначаються найменування закладу (установи), що видав(ла) довідку, дата її видачі та номер, дані нотаріуса (прізвище та ініціали, нотаріальний округ чи державна нотаріальна контора), дата та за яким реєстровим номером засвідчено справжність підпису жінки на заяві про її згоду на запис подружжя батьками дитини відповідно до пункту 11 глави 1 розділу III Правил державної реєстрації актів цивільного стану в Україні [44];
- кріоконсервація сперми, ооцитів, ембріонів та біологічного матеріалу, отриманого з яєчка або його придатка, оваріальної тканини та їхнє зберігання здійснюються за:
 - заявою на кріоконсервацію сперми, ооцитів, оваріальної тканини чи біологічного матеріалу, отриманого з яєчка або його придатка;
 - заявою на кріоконсервацію ембріонів;
- процедура заморожування та розморожування проводиться ембріологом на підставі:
 - заяви на розморожування сперми, ооцитів, оваріальної тканини чи біологічного матеріалу, отриманого з яєчка або його придатка;
 - заяви на розморожування і перенесення ембріонів;
- у разі вирішення питання про зменшення кількості ембріонів, що розвиваються (редукція ембріонів), кількість ембріонів, які підлягають

редукції, визначається пацієнткою за рекомендацією лікаря та письмово оформленою нею заявою на проведення редукції ембріонів;

- за волевиявленням пацієнтки/пацієнтів може бути проведено преімплантаційне генетичне дослідження, для цього потрібна заява на преімплантаційне генетичне дослідження;
- за бажанням пацієнта/пацієнтів їхній біологічний матеріал може бути транспортований до іншого закладу охорони здоров'я як на території України, так і за її межами, для цього потрібно:
 - письмова заява пацієнта/пацієнтів;
 - акт про передачу кріоконсервованих ембріонів/ооцитів/сперми/тканини яєчника/яєчка або його придатка;
- у певних випадках (перед лікуванням онкологічних захворювань) за бажанням жінки та за письмовою заявою пацієнта/пацієнтів щодо застосування ДРТ проводиться програма ДРТ з метою кріоконсервації ооцитів, ембріонів.

Характерною особливістю розглянутого Порядку є те, що для здійснення донорства репродуктивного матеріалу не потрібна наявність низки документів, у тому числі й договору, що передбачалося попереднім нормативним документом [45].

В Україні надання послуг з ДРТ може здійснюватися на комерційній основі, оскільки наразі немає жодного законного чи підзаконного нормативно-правового акта, який би забороняв це. Україна є однією з небагатьох країн світу, де іноземці можуть скористатися комерційним замінним (сурогатним) материнством, тому що чинне вітчизняне законодавство також це не забороняє.

Більш детальну інформацію про стан правового регулювання застосування ДРТ, зокрема сурогатного материнства, в Україні репродуктолог може знайти у відповідних розділах видань С. Б. Булеца і М. В. Менджул [12] та Я. О. Триньової [35]. Певний внесок у правове забезпечення діяльності лікарів-репродуктологів робить Українська асоціація репродуктивної медицини (<https://uarm.org.ua/>).

Напрями вдосконалення законодавства та правового захисту в галузі ДРТ в Україні

Порівнюючи законодавство, яке регулює питання щодо використання ДРТ в Україні та за кордоном, то в Україні питання репродуктивного здоров'я ще не врегульовано так детально, як у тих же країнах Європи. Раніше зазначалося, що наразі в Україні немає закону, який би безпосередньо регламентував застосування ДРТ. Існуючий Порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій [18] не врегулює усі юридично значущі елементи правовідносин, які настають під час проведення ДРТ. Для запобігання негативним правовим наслідкам використання ДРТ слід розглянути такі практичні поради.

Закладам охорони здоров'я слід враховувати, що правовідносини з учасниками програм ДРТ (подружжям, донорами та сурогатними матерями) мають переважно цивільно-правовий характер. Більшість прав та обов'язків сторін можуть бути юридично і належним чином закріплені за допомогою договору, укладеного

в простій формі. При цьому сторони не зобов'язані брати на себе договірних зобов'язань щодо вибору сурогатної матері або донора та відповідальності за їхні дії. Такі функції більш характерні для посередників. У свою чергу, можна рекомендувати органам охорони здоров'я не втручатися у правові відносини між біологічним батьком і сурогатною матір'ю.

Згідно з Цивільним кодексом України, отримання дитини біологічними батьками від сурогатної матері не може бути предметом договору. З метою створення найсприятливіших умов для виношування і подальшої реабілітації дитини сурогатною матір'ю правильно складений договір має передбачати виплату тільки фінансової (та іншої матеріальної) винагороди.

У договорі має бути передбачена відповідальність сурогатної матері за порушення конфіденційності, медичних приписів або рекомендацій (наприклад, шкідливі звички, обмеження в харчуванні, нехтування режимом), спроби залишити дитину, ухилення від підписання документів, необхідних для подальшої реєстрації дитини в органах реєстрації актів цивільного стану. Порушення цих вимог може призвести до того, що сурогатна мати не тільки втратить право на винагороду, а й буде змушена відшкодувати всі витрати біологічного батька за договором.

Потребують уваги питання захисту прав дитини, яка народжується в результаті застосування ДРТ, та надання послуг замінного материнства, зокрема на ім'я та громадянство і на зростання у сімейному оточенні. Правила державної реєстрації актів цивільного стану в Україні, затверджені Наказом Міністерства юстиції України від 18.10.2000 р. № 52/5, регламентують лише особливості визначення походження дитини, народженої сурогатною матір'ю [44]. Про інші випадки реєстрації народження дитини при застосуванні ДРТ у цьому нормативно-правовому акті взагалі не згадується.

Потребує детального врегулювання захист прав іноземців, які беруть участь в українських програмах сурогатного материнства. Більшість випадків юридичних проблем, пов'язаних із вилученням дітей, народжених в іноземних програмах сурогатного материнства, пов'язана з ігноруванням їхніми батьками норм чинного українського законодавства. Зокрема, багато проблем виникає, коли сурогатна мати одночасно є і донором яйцеклітини, тобто біологічною матір'ю [15, 46]. Державні правоохоронні органи розглядають такі угоди як торгівлю дітьми і навіть визнають їх кримінальним злочином за ст. 149 Кримінального кодексу України № 2341-III від 5 квітня 2001 р. [42].

Узагальнюючи думки вітчизняних правників і юристів [12, 17, 23, 35, 43], юридично неврегульованими питаннями застосування ДРТ в Україні можна вважати такі:

- трактування зв'язку діагнозу безпліддя з репродуктивним віком жінки та чоловіка;
- визначення кола суб'єктів, які можуть скористатись правом використання ДРТ, зокрема одиноких жінок і чоловіків, що потребує визнання рівних можливостей для всіх осіб незалежно від статі, наявності та строку шлюбних відносин;
- кількість ембріонів при ембріотрансфері (пропонується обмежитися лише одним ембріоном);

- вибір статі ембріона для його подальшого трансферу в тіло людини (пропонується заборонити такий вибір);
- порядок реалізації права ВІЛ-інфікованих пар на репродукцію;
- порядок проведення постмортальної репродукції (пропонується дозволити, що зумовлено наслідками війни України з російською федерацією і загибеллю дітородно активної частини населення України);
- заборона створення химер під час формування ембріонів;
- порядок вивезення за кордон репродуктивного матеріалу;
- гарантії дотримання прав дитини, яка народжена з використанням ДРТ, наприклад, завчасне внесення компенсаційної виплати потенційними батьками на користь народженої дитини;
- використання договору про сурогатне материнство для закріплення правовідносин між усіма учасниками застосування ДРТ – не визначені офіційно форми та основні положення такого договору;
- надання довідки про відсутність перебування сурогатної матері на обліку у психіатра;
- надання потенційними батьками певних документів, які б свідчили про можливість усиновити дитину;
- відповідальність сурогатної матері за неправдиву медичну інформацію про себе;
- проведення сурогатною матір'ю абортів, неналежних дій, що потенційно можуть призвести до каліцтва майбутньої дитини;
- відповідальність медичного закладу за підбір сурогатної матері та її повне попереднє медичне обстеження;
- обов'язки генетичних батьків стосовно дитини, народженої сурогатною матір'ю, у тому числі у разі, якщо дитина матиме вади розвитку;
- порядок та умови сплати компенсацій сурогатній матері тощо.

В Україні не встановлено на рівні закону кримінальної відповідальності за можливі зловживання та правопорушення у сфері застосування ДРТ.

Ще одним неврегульованим питанням застосування репродуктивних технологій в Україні є відсутність єдиної термінології у цій сфері. Діючий підзаконний акт «Порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій» [18] дає визначення лише кільком термінам – «допоміжні репродуктивні технології», «in vitro», «інтрацитоплазматична ін'єкція сперми» та «процедура аспірації сперми з яєчка». У Законі України «Про заборону репродуктивного клонування» можна знайти визначення ембріона людини – «зародок людини на стадії розвитку до восьми тижнів» [39].

Наразі можна стверджувати, що нормами чинного законодавства України не визначено більшість понять для сфери репродуктивної медицини та репродуктивного права, вони існують лише в суспільних відносинах, пов'язаних із сучасними репродуктивними технологіями [47]. Це стосується таких термінів, як «генетичні батьки»,

«сурогатна (замінна) матір», «сурогатне (замінне) материнство», «допоміжна гестація», «гестаційний кур'єр», «донор репродуктивних клітин», «репродуктивні клітини», «штучне запліднення», «імплантація ембріона», «постмортальна (посмертна) репродукція», «репродуктивний вік» тощо. Визначення цих термінів можна знайти лише в працях науковців, які займаються питаннями правового забезпечення репродуктивного здоров'я та застосування репродуктивних технологій [12, 23, 48].

Наведені вище неврегульовані принципи та питання щодо застосування ДРТ потребують їхнього розгляду та затвердження в окремому законі, який би регулював застосування репродуктивних технологій. Основна цінність нового закону має полягати в гарантуванні балансу інтересів усіх сторін і, зокрема, гарантування пріоритету інтересів дитини. Як вважають вітчизняні юристи, прийняття такого закону загалом дозволить [12, 17, 23, 35, 43]:

- визнати на рівні держави існування у людини репродуктивних прав та забезпечити їхнє здійснення;
- підвищити культуру статевого виховання та освіти;
- забезпечити рівень надання послуг у сфері здійснення та охорони репродуктивного здоров'я та застосування репродуктивних технологій і планування сім'ї;
- зробити доступно інформацію про репродуктивні права, нові репродуктивні технології та методи планування сім'ї та водночас забезпечити конфіденційність інформації про здійснення фізичною особою репродуктивних прав;
- підвищити рівень правової захищеності людини та громадянина в сфері здійснення та охорони репродуктивного здоров'я;
- формувати здоровий генофонд нації та подолати демографічну кризу і підвищити народжуваність у країні.

Ураховуючи відсутність закону, який би регулював застосування репродуктивних технологій, та наявність значної кількості законопроектів, поданих до Парламенту України, деякі юристи-практики пропонують для прискорення створення і прийняття такого закону використати діючий Порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій [18]. Так, Я. О. Триньова пропонує доповнити зазначений Порядок відповідними

новими положеннями щодо кола суб'єктів, які можуть використовувати методики ДРТ; прав та обов'язків осіб, щодо яких можуть застосовуватись ДРТ; порядку застосування постмортальної репродукції та надати новому нормативному акту статусу закону, а зміст договору сурогатного материнства помістити в Цивільний кодекс [43].

ВИСНОВКИ

Порівнюючи законодавство, яке регулює використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) в Україні та за кордоном, встановлено, що в нашій країні питання репродуктивного здоров'я ще не врегульовані так детально, як у країнах Європи. Сьогодні в Україні застосування репродуктивних технологій регламентовано лише окремими статтями законних актів (Конституція України, Цивільний кодекс України, Сімейний кодекс України, Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я») і кількома підзаконними актами.

За відсутності закону, який би безпосередньо регламентував застосування репродуктивних технологій в Україні, відносини, що виникають під час застосування ДРТ, врегульовані на рівні підзаконного нормативно-правового акта «Порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні», який затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 09.09.2013 р. № 787. Однак цей нормативно-правовий документ призначений для регулювання медичних та організаційних аспектів діяльності лікаря-репродуктолога, визначає умови та механізми проведення ДРТ і лише частково вирішує питання правового забезпечення у цій сфері.

Водночас науковцями, які займаються питаннями правового забезпечення репродуктивного здоров'я та застосування репродуктивних технологій, встановлено перелік юридично неврегульованих питань та визначені напрями вдосконалення законодавства та правового захисту в галузі ДРТ в Україні.

За одностайною думкою всіх учасників сфери застосування репродуктивних технологій, правове регулювання цієї діяльності повинно бути на рівні закону України. Наведені в цій статті юридично неврегульовані принципи та питання щодо застосування ДРТ потребують їхнього розгляду та затвердження в окремому законі, який би гарантував баланс інтересів усіх сторін, зокрема у пріоритеті – інтереси дитини.

Відомості про авторів

Орел Лілія Василівна – д-р юр. наук, проф., Київський столичний університет імені Бориса Грінченка; тел.: (044) 485-20-67. *E-mail: lorel@kubg.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-7054-3751

Савченко Валентин Михайлович – д-р мед. наук, проф., Київський столичний університет імені Бориса Грінченка; тел.: (044) 272-18-62. *E-mail: v.savchenko@kubg.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-8483-9748

Партенадзе Омар Асланович – канд. юр. наук, проф., Батумський державний університет імені Шота Руставелі, Грузія; тел.: +995(422)27-17-80. *E-mail: omar.phartenadze@bsu.edu.ge*

ORCID: 0000-0001-6155-0047

Чернега Роман Тарасович – д-р юр. наук, доц., Міжнародний науково-технічний університет імені академіка Юрія Бугая, м. Київ; тел.: (050) 505-24-40. *E-mail: o_romen2004@ukr.net*

ORCID: 0009-0002-8875-6875

Байталюк Ольга Михайлівна – Київський столичний університет імені Бориса Грінченка; тел.: (044) 485-20-67. *E-mail: o.baytalyuk@kubg.edu.ua*

ORCID: 0000-0001-6778-8785

Information about the authors

Orel Liliia V. – Doctor of Law, Professor, Borys Grinchenko Kyiv Metropolitan University; tel.: (044) 485-20-67. *E-mail:* L.orel@kubg.edu.ua

ORCID: 0000-0002-7054-3751

Savchenko Valentyn M. – MD, PhD, DSc, Professor, Borys Grinchenko Kyiv Metropolitan University; tel.: (044) 272-18-62. *E-mail:* v.savchenko@kubg.edu.ua

ORCID: 0000-0002-8483-9748

Partenadze Omar A. – Doctor of Law, Professor, Batumi Shota Rustaveli State University, Georgia; tel.: +995 (422) 27-17-86. *E-mail:* omar.phartenadze@bsu.edu.ge

ORCID: 0000-0001-6155-0047

Cherneha Roman T. – Doctor of Law, Associate Professor, Academician Yurii Buhai International Scientific and Technical University, Kyiv; tel.: (050) 505-24-40. *E-mail:* o_romen2004@ukr.net

ORCID: 0009-0002-8875-6875

Baitaliuk Olga M. – Borys Grinchenko Kyiv Metropolitan University; tel.: (044) 485-20-67. *E-mail:* o.baytalyuk@kubg.edu.ua

ORCID: 0000-0001-6778-8785

ПОСИЛАННЯ

1. Bilenko O, Gorban S. Demographic situation in Ukraine: current situation and main problems. *Effective Economy*. 2022;(1):7. doi: 10.32702/2307-2105-2022.1.78.
2. Tokar P, Babichyn N. Demographic consequences of the war in Ukraine and the need for refugee return strategies. *Geopolitics Ukr: History Modern Times*. 2023;2(31):87-99. doi: 10.24144/2078-1431.2023.2(31).87-99.
3. Zhylyka NYa, Shcherbinska OS, Goida NH, Golubchikov MV. The impact of national strategies for preserving reproductive health on the improvement of the demographic situation in Ukraine. *Reprod Health Woman*. 2024;(4):8-15. doi: 10.30841/2708-8731.4.2024.308990.
4. United Nations. Program of Action of the International Conference on Population and Development [Internet]. In: *International Conference on Population and Development*; 1994 Sep 5-13; Cairo. Cairo: UN; 1994. 195 p. Available from: https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/icpd_rus.pdf.
5. World Health Organization. Infertility prevalence estimates 1990-2021 [Internet]. Geneva: WHO; 2023. 98 p. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366700/9789240068315-eng.pdf?sequence=1>.
6. Goyda NG, Otkysyuk ZhS. Analysis of some indicators of the reproductive health of the female population in Ukraine. *Ukr Med J*. 2022;5(151)-IX/X:99-101. doi: 10.32471/umj.1680-3051.151.234026.
7. Kovtyn A. The invisible aspect of the demographic crisis: impaired reproductive health in women. *Psychol Stud*. 2023;(3):57-61. doi: 10.32782/psych.studies/2023.3.8.
8. Bieth E, Hamdi SM, Miesusset R. Genetics of the congenital absence of the vas deferens. *Hum Genet*. 2021;140:59-76. doi: 10.1007/s00439-020-02122-w.
9. Kurylo IO. Demographic Aging in the Capital of Ukraine, its Features and Modern Challenges. *Demography Soc Economy*. 2020;3(41):17-36. doi: 10.15407/dse2020.03.017.
10. Zhylyka NY, Slabkiy GO, Shcherbinska OS. The state of female reproductive health in Ukraine. *Literature review. Reprod Endocrinol*. 2021;4(60):65-9. doi: 10.18370/2309-4117.2021.60.67-71.
11. United States. World Family Planning 2020 Highlights: Accelerating action to ensure universal access to family planning (ST/ESA/SER.A/450) [Internet]. New York: United Nations; 2020. 46 p. Available from: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Sep/unpd_2020_worldfamilyplanning_highlights.pdf.
12. Buletsa SB, Mendzhul MV, editors. *The Fourth Generation of Human Rights: Peculiarities of Legal Regulation, Problems and Prospects for Development in the Field of Health Care*: Monograph. Uzhgorod: UzhNU Publishing House «Hoverla»; 2020. 444 p.
13. Serdyuk AM, Polka NS, Medvedovska NV, Stovban IV, Kvach MD. Analysis of initiatives for regulatory provision of formation, preservation and strengthening of reproductive health. *J Nat Ac Med Sci Ukr*. 2021;27(3):209-17. doi: 10.37621/JNAMSU-2021-3-7.
14. 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.
15. Ostrovska B. Children of War: problems of surrogate motherhood during military aggression of the Russian Federation against Ukraine. *New Ukr Law*. 2022;(2):73-9. doi: 10.51989/NUL.2022.2.10.
16. Moskaliuk N, Sloma V. Historical aspects and current status of the application of DRT in Ukraine and the World. *Actual Probl Law*. 2023;1(33):102-08. doi: 10.35774/app2023.01.102.
17. Menzhul MV. Legal regulation of the use of surrogate motherhood technology in Ukraine during a full-scale war. *Uzhhorod National University Herald*. Series: Law. 2023;77(1):154-8. doi: 10.24144/2307-3322.2023.77.1.24.
18. Ministry of Health of Ukraine. On the 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#top>.
19. Verkhovna Rada of Ukraine. Civil Code of Ukraine: Law of Ukraine [Internet]. 2003. Order No. 435-IV; 2003 Jan 16. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/435-15#Text>.
20. Ministry of Health of Ukraine. Informational and Statistical Guide on Assisted Reproductive Technologies in Ukraine [Internet]. Ministry of Health of Ukraine. In: Rudenko NG, Rudenko OV, editors. *Kyiv: Center for Public Health*; 2022. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXXI.html>.
21. Checherskiy VI. International legal warranties of human rights for reproductive procreation. *Almanac Int Law*. 2019;22:26-34. doi: 10.32841/ILA.2019.22.03.
22. Onyshko O, Parasiuk V. Protection of the person's reproductive rights in Ukraine and in the European countries. *Anal Comp Jurisp*. 2023;(2):120-8. doi: 10.24144/2788-6018.2023.02.20.
23. Martynyuk LP. Legal regulation of the use of assisted reproductive technologies in Ukraine: problem aspects. *Bull Odesa Nat Uni Jurisp*. 2019;24(34):93-105. doi: 10.18524/2304-1587.2019.1(34).170523.
24. Belo LYu. The current state and prospects for the development of legal regulation of the use of assisted reproductive technologies. *Subcarpath Law Herald*. 2020;2(31):23-7. doi: 10.32837/pyuv.v0i2(31).558.
25. Lebedieva YV. Constitutional and legal provision of a person's freedom of reproductive choice. *Anal Comp Jurisp*. 2023;(3):61-7. doi: 10.24144/2788-6018.2023.03.11.
26. Boldizhar SO, Pishta VI. Modern Trends in Legal Protection of the Latest Rights in the Field of Health Care: Monograph. Uzhhorod: FOP Sabov A.M.; 2022. 250 p.
27. Holovchak YV. On the international legal coverage characteristics of reproductive rights. *Med Law*. 2019;23(1):26-33. doi: 10.25040/medicallaw2019.01.026.
28. Checherskiy VI. Representation of human right to reproductive procreation in the legislation of foreign countries: a comparative legal research. *Comparative Anal Law*. 2019;(5):81-4. doi: 10.32782/2524-0390/2019.5.18.
29. Checherskiy VI. Human right to reproductive procreation as a subject to international legal regulation. *Uzhhorod Nat Uni Herald*. Series: Law. 2019;57(1):58-61. doi: 10.32782/2307-3322.57-1.12.
30. Verkhovna Rada of Ukraine. The Beijing Declaration [Internet]. 1995. Declaration 995_507; 1995 Sep 15. In: *United Nations Organization*; 1995. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_507#Text.
31. Checherskiy VI. Artificial population of pregnancy and the right to life of the born: axiological aspect. *Sci Bull Int Hum Uni*. Series: Jurisprudence. 2019;42(1):59-62. doi: 10.32841/2307-1745.2019.42-1.13.
32. World Medical Assembly. WMA Statement on In-Vitro Fertilization and Embryo Transplantation [Internet]. In: *39th World Medical Assembly*; Madrid. Madrid; 1987. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-statement-on-in-vitro-fertilization-and-embryo-transplantation/>.
33. Senyuta IYa. *Civil Law Regulation of Relations in the Field of Medical Care: Issues of Theory and Practice*: Monograph. Lviv: LCCF «Medicine and Law» Publishing House; 2018. 640 p.
34. Slobodska I, Protsko V. Legislative consolidation of the exercise of the right to artificial reproduction. *Law Herald*. 2021;58(1):128-34. doi: 10.18372/2307-9061.58.15319.
35. Trineva YO. *Surrogate Motherhood*. Desktop book of a lawyer, a doctor, surmami, genetic parents and a law enforcement officer. Rule of Law. Kyiv; 2021. 356 p.
36. Verkhovna Rada of Ukraine. Constitution of Ukraine: Law of Ukraine. *Bulletins of the Verkhovna Rada of Ukraine [Internet]*. 1996. Order No. 254к/96-ВР; 1996 June 28. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254к/96-вр#n4234>.

37. Verkhovna Rada of Ukraine. Code of Labor Laws of Ukraine [Internet]. 1971. Law of Ukraine No. 322-VIII; 1971 Dec 10. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/322-08#Text>.
38. Verkhovna Rada of Ukraine. Vacations [Internet]. 1996. Law of Ukraine No. 504/96-VR; 1996 Nov 15. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/504/96-%D0%B2%D1%80#Text>.
39. Verkhovna Rada of Ukraine. Family Code of Ukraine [Internet]. 2002. Law of Ukraine No. 2947-III; 2002 Jan 10. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2947-14#Text>.
40. Verkhovna Rada of Ukraine. Fundamentals of Ukrainian legislation on health care [Internet]. 1992. Law of Ukraine No. 2801-XII; 1992 Nov 19. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>.
41. Verkhovna Rada of Ukraine. Prohibition of Human Reproductive Cloning [Internet]. 2004. Law of Ukraine No. 2231-IV; 2004 Dec 14. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2231-15#Text>.
42. Verkhovna Rada of Ukraine. Criminal Code of Ukraine [Internet]. 2001. Law of Ukraine No. 2341-III; 2001 April 05. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2341-14#Text>.
43. Trineva YO. Review of legislation in the field of assisted reproductive technologies in Ukraine [Internet]. Protokol. 2022. Available from: https://protocol.ua/ua/oglyad_zakonodavstva_v_sferi_dopomighnih_reproduktivnih_tehnologiy_v_ukraini/.
44. Ministry of Justice of Ukraine. Rules of state registration of acts of civil status in Ukraine [Internet]. 2000. Order No. 52/5; 2000 Oct 18. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0719-00#Text>.
45. Ministry of Health of Ukraine. Approval of the Instructions on the procedure for the use of assisted reproductive technologies [Internet]. 2008. Order No. 771; 2008 Dec 23. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0263-09#Text>.
46. Maydanyk R. Legal regulation of the relations of surrogacy with a foreign element. Implementation of the best practices in Ukraine. Law Ukr. 2020;(3):121-38. doi: 10.33498/loou-2020-03-121.
47. Gladushnyak AA. Legal regulation of surrogacy: current state and prospects of development. Bull Odesa Nat Uni Jurispr. 2014;19(22):37-45.
48. Bysaga YuM, editor. Electronic scientific publication «Comparative and analytical law» [Internet]. Vol. 3. Uzhgorod: DVNZ Uzhgorod National University; 2019. 271 p. Available from: <http://pap-journal.in.ua/wp-content/uploads/2020/08/Porivnyalno-analitichne-pravo-3-2019-1.pdf>.

Стаття надійшла до редакції 09.09.2024. – Дата першого рішення 13.09.2024. – Стаття подана до друку 10.10.2024

The influence of infections and immune disorders on the development of intra-uterine pathology in women with antenatal fetal death in the anamnesis

N. M. Hychka¹, V. O. Beniuk¹, A. S. Chebotarova¹, O. O. Chorna¹, V. O. Polovynka¹, M. V. Shumeiko¹, B. S. Lytvyn²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Lesia Ukrainka Volyn National University, Lutsk

Reproductive losses remain an urgent problem among the female population, of which antenatal fetal death (AFD) takes a leading place. The pathogenesis of this pathology is multifactorial, but at the same time, it is impossible to accurately determine the single cause of AFD.

Analyzing the frequency of AFD in the world, a tendency towards repeated episodes of AFD or AFD combined with reproductive losses in early pregnancy has been established. The literature has presented data on causal relationships with existing endometrial pathology, among which the inflammatory process in the endometrium takes the leading position, and pregnancy losses with inadequate immune system response.

The objective: to determine the state of the immune system, infectious profile and features of the immunohistochemical state of the endometrium in women with a history of AFD at the stage of prepregnancy preparation.

Materials and methods. A clinical examination was performed on 30 patients with a history of AFD who had applied to the antenatal clinic of the municipal non-profit enterprise “Kyiv City Maternity Hospital No. 3” regarding planning their next pregnancy. A general clinical examination, a detailed analysis of the general, gynecological anamnesis, and data on the course of the previous pregnancy and childbirth were performed.

All patients underwent microscopic examination of vaginal discharge stained with Gram and assessed according to the Hay–Ison criteria. The state of the endometrium was studied by microscopic examination and immunohistochemical analysis with the determination of CD-138 and CD-56. The state of the immune system was assessed by determining the activity of the cellular component (T- and B-lymphocytes) and cytokine proteins (IL-1 α , IL-6, IL-8, γ -INT, TNF- α).

Results. According to the somatic anamnesis, a high percentage of morbidity of the urinary system of an infectious-inflammatory nature (53.3%) and pathology of the cardiovascular system (63.3%) was determined. Among gynecological pathology inflammatory diseases of the genital tract (53.3%) and uterine leiomyoma (33.3%) predominated. In the obstetric anamnesis the spontaneous miscarriage was detected in almost every second woman (46.7%) and in every seventh woman – AFD (13.3%). During microscopic examination of vaginal discharge, the majority of women were diagnosed with stage III and IV according to the Hay–Ison criteria. During microscopic examination of the endometrium, disorders of its proliferation was detected in 2/3 of the patients, and during immunohistochemical examination – a positive reaction of CD-138 and an increased concentration of CD-56. During the study of the state of the immune system a decreased level of T-suppressors, B-lymphocytes were observed, with increased in T-killers and pro-inflammatory cytokines.

Conclusions. Women with a history of antenatal fetal death have certain features of the regulatory mechanisms of the immune system both at the local and generalized levels, which prompts a detailed study and diagnosis at the pre-gravid stage when determining further reproductive plans. Research of extragenital pathology, infectious profile and the state of local immunity in the uterine cavity is especially necessary.

Keywords: antenatal fetal death, immunity, infection, CD-138, CD-56, Pipelle biopsy, pregnancy, endometritis, T-lymphocytes.

Вплив інфекцій та імунних порушень на розвиток внутрішньоматкової патології у жінок з антенатальною загибеллю плода в анамнезі

Н. М. Гичка, В. О. Бенюк, А. С. Чеботарьова, О. О. Чорна, В. О. Половинка, М. В. Шумейко, Б. С. Литвин

Актуальною проблемою серед жіночого населення залишаються репродуктивні втрати, з них антенатальна загибель плода (АЗП) посідає провідне місце. Патогенез виникнення цієї патології є мультифакторним, але, у той самий час, неможливо точно визначити єдину причину АЗП.

Аналізуючи частоту АЗП у світі, встановлено тенденцію до повторних епізодів АЗП або АЗП, поєднану із репродуктивними втратами у ранній термін вагітності. У літературі зареєстровано дані про причинно-наслідкові зв'язки із наявною патологією ендометрія, серед яких лідируючі позиції займає запальний процес в ендометрії, і втратами вагітності за неадекватної відповіді імунної системи.

Мета дослідження: визначення стану імунної системи, інфекційного профілю та особливостей імуністохімічного стану ендометрія у жінок з АЗП в анамнезі на етапі прегравідарної підготовки.

Матеріали та методи. Здійснено клінічне обстеження 30 пацієнток з АЗП в анамнезі, які звернулись до жіночої кон-

сультації комунального некомерційного підприємства «Київський міський пологовий будинок № 3» щодо планування наступної вагітності. Проведені загальноклінічне дослідження, детальний аналіз загального, гінекологічного анамнезу, даних перебігу попередньої вагітності та розродження.

Усім пацієнткам виконано мікроскопічне дослідження вагінальних виділень, зафарбованих за Грамом та оцінених за критеріями Нау–Ison. Вивчення стану ендометрія здійснено методом мікроскопічного дослідження та за допомогою імуногістохімічного аналізу з визначенням CD-138 та CD-56. Стан імунної системи оцінювали шляхом визначення активності клітинної ланки (Т- та В-лімфоцитів) і протеїнів цитокінового ряду (IL-1 α , IL-6, IL-8, γ -INT, TNF- α).

Результати. Згідно з даними соматичного анамнезу, встановлено високий відсоток захворюваності сечовидільної системи інфекційно-запального характеру (53,3%) та патології серцево-судинної системи (63,3%). Серед гінекологічної патології анамнестично переважали запальні захворювання статевих шляхів (53,3%) та лейоміома матки (33,3%). В акушерському анамнезі майже у кожній другій жінки виявляли мимовільний викидень (46,7%) та у кожній сьомій – АЗП (13,3%). Під час мікроскопічного дослідження вагінальних виділень у більшій частині встановлено III і IV ступені за критеріями Нау–Ison. Під час мікроскопічного визначення стану ендометрія у 2/3 пацієнток встановлено порушення його проліферації і під час імуногістохімічного дослідження – позитивну реакцію CD-138 та збільшену концентрацію CD-56. Під час вивчення стану імунної системи спостерігалось зниження рівня Т-супресорів, В-лімфоцитів за збільшення вмісту Т-кілерів та прозапальних цитокінів.

Висновки. Жінки з антенатальною загибеллю плода в анамнезі мають певні особливості регуляторних механізмів імунної системи як на локальному, так і на генералізованому рівні, що спонукає до детального вивчення і діагностики на прегравідарному етапі під час визначення подальших репродуктивних планів. Особливо потребує дослідження екстрагенітальна патологія, інфекційний профіль і стан локального імунітету у порожнині матки.

Ключові слова: антенатальна загибель плода, імунітет, інфекція, CD-138, CD-56, пайпель-біопсія, вагітність, ендометрит, Т-лімфоцити.

The problem of miscarriage remains a topical issue among the female population [24, 31, 35, 39]. The frequency of miscarriage varies from 10% to 30% of the total number of pregnancies and there is no tendency to decrease. In particular, the frequency of spontaneous miscarriages is 15–25% of the total number of pregnancies, including 12% in the II trimester [22, 26]. Antenatal fetal death (AFD) occurs in up to 2 children per 1,000 live births in countries with an average and high level of development and up to 8 cases per 1,000 live births in countries with a low level of development [4, 29]. In Ukraine, the frequency of stillbirths is 5–6 cases per 1000 live births [6, 7].

The main problem related to the study of the pathogenesis of pregnancy loss is due to the polyetiological component, which is combined with an imbalance in the immune system and hormonal homeostasis in the early stages of pregnancy [10, 44]. At the same time, the immune system plays an important role as a regulator of stability of homeostasis and supports the development of pregnancy. In particular, during pregnancy due to the balance of proteins of the cytokine series, namely interleukin 10 (IL-10) and tumor necrosis factor α (TNF α), the recognition of the embryo and the emergence of tolerance of the mother's body to the fetus occur, preventing the phenomenon of "rejection" [23, 38]. Progesterone affects the increase of T-lymphocytes, which contributes to the inhibition of the immune cells activity [32].

According to the literature, one of the factors of immune disorders during pregnancy can be oxidative stress, the destructive effect of which is an important factor in the development of inflammatory and autoimmune processes in the body, which is associated with disorders in the hemostasis system [16, 41]. Recently, many publications have appeared indicating the pathogenetic influence of changes in the hemostasis system, namely hypercoagulation, on the occurrence of a missed pregnancy in the II and III trimesters of pregnancy and directly or indirectly related to a violation of the implantation process [13, 40]. After all, the trophoblast acts as one of the regulators of favorable implantation and maintenance of the viability of the embryo due to rapid integration with

the endometrium and the formation of immunological "masking", when the fetus is actually protected from the influence of the maternal immune system [42].

According to the literature, during the study of endometrial tissues in cases of habitual miscarriage, changes in the morphofunctional state of the mucous membrane due to opportunistic pathogens are recorded [2, 12, 18, 36].

In the sources of the world literature, there are registered data on the violation of the receptive apparatus of the endometrium during a missed pregnancy in a short period of time [27]. These changes are associated with the occurrence of a chronic inflammatory process and a violation of the index of the ratio of estradiol and progesterone receptors [5]. Especially pronounced changes are observed in the stroma. During pregnancy, which occurred against the background of chronic endometritis, there is a violation of implantation due to changes in the work of the immune system, such as: an increase in the concentration of B-lymphocytes, cellular and mediator imbalance, suppression of the phagocytic activity of leukocytes [25, 30, 34]. Similar results were demonstrated in the study by K. Kitaya, in which in women with chronic endometritis, pregnancy loss related to implantation disorders was registered in every third case [19, 43].

NK cells (CD-56) are diagnostic markers of the endometrium state, which play a leading role in the regulation of trophoblast cell invasion, vascular remodeling, and cytotoxicity [11]. In a normal pregnancy, the cytotoxicity of CD-56 decreases, which contributes to the progression of pregnancy. With high levels of CD-56, the prognosis of a favorable course of pregnancy decreases, and with the decompensation of adaptive mechanisms, the pregnancy missed [17, 28, 37]. The CD-138 protein plays an important role in the implantation process. Data on the direct dependence of the presence of CD-138 and the occurrence of reproductive losses are recorded in the literature. This has been demonstrated by many studies not only during the use of assisted reproductive technologies, but also during spontaneous pregnancy [14, 15, 20, 37]. An increase in CD-138 levels in early pregnancy is an unfavorable prognostic factor for pregnancy outcome [33].

Therefore, in our opinion, the determination of the main markers of the chronic inflammatory process of the endometrium after a missed pregnancy, especially in the second half of gestation, is of great importance for the implementation of the woman's further reproductive plans.

The objective: to determine the state of the immune system, infectious profile and features of the immunohistochemical portrait of the endometrium in women with a history of antenatal fetal death at the stage of pre-pregnancy preparation.

MATERIALS AND METHODS

To achieve the goal, we conducted a clinical examination and study of the expression of CD-138 and CD-56 in the endometrium of 30 patients with a history of AFD who were planning the next pregnancy on the basis of the women's consultation of the Kyiv maternity hospital No. 3 in the period from 2021 to 2023. The average value of the intergenetic interval in women of the examined group was 4.4 ± 0.3 years.

During the clinical examination, data on hereditary anamnesis, extragenital pathology, anamnesis of gynecological diseases, parity, gestational age and features of the course of pregnancy before AFD, features of childbirth and the postpartum period with AFD were taken into account.

The microbiocenosis of the genital tract was studied using Gram-stained vaginal smear microscopy and evaluated using the Hay-Ison criteria, which distinguish 5 types of vaginal biotope [3].

I – normal vaginal microflora with *Lactobacillus* spp. dominance.

II – mixed bacterial microflora with *Lactobacillus* spp. and conditionally pathogenic microorganisms.

III – absent or in insignificant amount of *Lactobacillus* spp., conditionally pathogenic microorganisms prevail.

IV – *Lactobacillus* spp. were not detected, Cocci and pathogenic microorganisms prevail.

Real-time polymerase chain reaction (PCR) was used to determine the composition of microorganisms in vaginal secretions.

Samples of the endometrium for research were selected after general clinical methods of examination with the help of Pipelle biopsy on the 7th - 10th day of the menstrual cycle. Aspirate biopsy was performed in an outpatient department using the Pipelle system (JS Medical Materials, Ukraine), the procedure did not require additional anesthesia.

Syndecan-1 CD-138 (CD-138) is a membrane protein that interprets the work of plasma cells and acts as the "gold standard" in the diagnosis of chronic endometritis, which was determined using CD138 immune serum (Dako, USA).

CD-56 is a prototypic marker of NK cells. NK cells are natural killers with a heterogeneous population of immune system lymphocytes with cytolytic activity. According to its functional activity, it refers to a local marker of inflammation and an apoptosis factor.

The study of the immune system was carried out by determining the activity of the cell line in aspirate from the uterine cavity, total level of leukocytes namely general level lymphocytes and T-lymphocytes (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+) and B-lymphocytes (CD22+) using the method of current cytofluorimetry on a NAVIOS cytometer (Beckman Coulter, USA). The immunoregulatory index (IRI) was determined by the ratio of the number of T-helpers (CD4+) to the number of T-suppressors (CD8+). Proteins of the cytokine series (pro-inflammatory – IL-1 α , IL-6, IL-8, γ -INT) and anti-inflammatory – TNF α) were determined with the help of enzyme immunoassay on the analyzer "EL 808" ("Bio Tech Instruments", China).

Statistical data processing was carried out on a personal computer using Microsoft Excel 2013 software and further verification of the obtained data in the Statistica for Windows program and Microsoft Excel 13.0.

RESULTS AND DISCUSSION

The age of patients with AFD varied from 24 to 39 years. The average age of patients with AFD was 31.5 ± 1.8 years.

Analyzing the data of the somatic history, it was established that every second patient with AFD has a history of chronic pathology of the urinary system of an infectious nature 16 (53.3%); pathology of the cardiovascular system occurred in 19 (63.3%) patients. Predominant were vegetative-vascular dystonia 11 (36.7%), arterial hypertension 5 (16.7%), mitral valve prolapse 2 (6.7%), chronic endocarditis 1 (3.3%), etc. Varicose veins disease of the lower extremities were observed in 14 (43.3%) of patients with a history of AFD (Table 1).

Every fourth patient has a history of chronic tonsillitis (8 (26.7%) women) as a chronic source of secondary infection, and 3 (10.0%) patients underwent tonsillectomy due to recurrent paratonsillar abscesses.

Among gynecological pathologies in the anamnesis, the leading place was occupied by inflammatory diseases of the genital tract (16 – 53.3%) with detection of specific (9 (30.0%) and non-specific microflora (13 – 43.3%) (Table 2).

Benign diseases of the uterine body, namely uterine leiomyoma, were registered in every third woman's history (10 – 33.3%); adenomyosis occurred in every fourth patient (8 – 26.7%).

Among pregnancy parity, it was found that for 11 (36.7%) patients, the pregnancy that ended with AFD was the first, every third patient with AFD in anamnesis (10 (33.3%) women) had artificial abortions, in almost half of the women (14 (46.7%) patients) had a history of miscarriage. 4 (13.3%) patients had a history of repeated stillbirths.

Table 1

Extragenital pathology in patients with AFD in anamnesis, abs. number (%)

Nosology	Number of patients in the examined group, n = 30
Diseases of the urinary system	16 (53.3)
Varicose veins disease of the lower extremities	13 (43.3)
Pathology of the thyroid gland	8 (26.7)
Diabetes	4 (13.3)
Metabolic syndrome	5 (16.7)
COVID-19	5 (16.7)
Connective tissue pathology	3 (10.0)

Table 2
Obstetrics and gynecology pathology in patients with history of AFD, abs. number (%)

Nosology	Number of patients in the examined group, n = 30
Inflammatory diseases of genital organs	16 (53.3)
Sexually transmitted infections	9 (30.0)
Non-specific vulvovaginitis	13 (43.3)
Uterine leiomyoma	10 (33.3)
Adenomyosis	8 (26.7)
Endometrial polyp	5 (16.7)
Cervical dysplasia	5 (16.7)
Polycystic ovary syndrome	2 (6.7)
Infertility	2 (6.7)
Repeated pregnancy losses	14 (46.7)
Repeated antenatal fetal death	4 (13.3)
Premature birth	7 (23.3)
Artificial abortion	10 (33.3)

The distribution of women with AFD depending on the gestation period did not establish a reliable difference: in the 22–28th week of gestation, AFD of the fetus was registered in every third woman (8 (26.7%) patients); 28–34 weeks – 6 (20.0%) women; 34–37 weeks – 7 (23.3%) women; ≥ 37 weeks – 9 (30.0%) patients ($p > 0.005$).

The method of delivery was determined according to the obstetric situation and in the presence of violations in the main vital indicators. After all, additional injury and infection of the uterus can provoke an increased immune response in the uterine cavity [8, 9]. Thus, in 27 (90.0%) patients, childbirth took place through the natural birth canal; 3 (10.0%) – by caesarean section, the indications for which were: premature detachment of the placenta – 1 (3.3%) patient with subsequent development of the decimated intravascular coagulation syndrome; severe preeclampsia with a history of operated uterus – 2 (6.7%) women. The frequency and structure of complications during childbirth and in the postpartum period are presented in the table 3.

Among the patho-anatomical causes of antenatal fetal death, intrauterine infection of the fetus was on the first place – 11 (36.7%) cases; on second place – extragenital pathology of the mother – 7 (23.3%) cases, premature placental abruption – 1 (3.3%); umbilical cord anomalies – 8 (26.7%); severe preeclampsia – 2 (6.7%) women; fetal malformations – 2 (6.7%). It is worth noting that in 11 (36.7%) cases a combination of several causes was established, but in 4 (13.3%) cases the cause could not be established.

Given the presence in the structure of extragenital and gynecological pathology of conditions that contribute to chronic infection or its manifestation, a study was conducted to determine the microbiocenosis of the genital tract and the immunological status of these patients.

The results of the study of vaginal microbiocenosis according to the Hay–Ison criteria showed a significant decrease in the number of *Lactobacillus* spp. At the same time, every third patient has stage I and II according to the Hay–Ison criteria (stage I – 4 (13.3%); stage II – 7 (23.3%) patients) (Table 4).

Table 3
Peculiarities of the course of childbirth and the postpartum period with AFD in examined women, abs. number (%)

Indicator	Number of patients in the examined group, n = 30
Abnormalities of the contractile activity of the uterus	5 (16.7)
Bleeding in labor	3 (10.0)
Episio-, perineotomy	7 (23.3)
Placental tissue defect	11 (36.7)
Hypotonic bleeding in the postpartum period	4 (13.3)
Thrombosis of the ovarian vein	1 (3.3)
Chorionamnionitis	5 (16.7)
Postpartum endometritis	4 (13.3)

Table 4
The state of the microbiocenosis of the genital tract in the examined women when evaluated according to the Hay–Ison criteria, abs. number (%)

Grade according to the Hay–Ison criteria	Number of patients in the examined group, n = 30
I (Normal state)	4 (13.3)
II (Intermediate state)	7 (23.3)
III (Bacterial vaginosis)	11 (36.7)
IV (Aerobic vaginitis)	8 (26.7)

Grade III according to the Hay–Ison criteria was found in a third (11 (36.7%)) of patients, which corresponded to bacterial vaginosis, and Grade IV – in 8 (26.7%) patients. Among the detected microorganisms, the following prevailed: *Ureaplasma urealiticum* – 10 (33.3%); *Enterococcus faecalis* – 9 (30.0%); *Gardnerella vaginalis* – 8 (26.7%); *Escherichia coli* – 8 (26.7%); *Staphylococcus aureus* – 7 (23.3%); *Candida* spp. – 7 (23.3%); *Streptococcus agalactiae* – 5 (16.7%). Only 2 (6.7%) patients noted discomfort in the genital area.

Analyzing the results of the pathohistological examination, which consisted of two main parts: a microscopic description and an immunohistochemical examination, we established that the majority of examined patients had signs of chronic endometritis (23 (76.7%) women).

During the microscopic description, the following results were obtained: a normal type of endometrial proliferation was found in every fifth woman with a history of AFD (7 (23.3%) patients) (Table 5).

Violation of endometrial proliferation was manifested in the form of: micropolyps (6 (16.7%) women); focal stroma fibrosis (2 (6.7%) women); sclerosis (2 (6.7%) women) and thrombosis (1 (3.3%) women) of arterial walls.

Lympholeucocytic infiltration was found in more than half of the patients (17 (56.7%) women), which is the dominant sign of inflammation of the mucous layer of the uterus. The detected infiltrates consisted of lymphocytes and plasma cells, and in some cases with admixtures of leukocytes and histiocytes located around blood vessels and individual uterine glands.

Table 5

Variants of microscopic description of the endometrium, abs. number (%)

Microscopic features of the endometrium	Number of patients in the examined group, n = 30
Normal endometrial proliferation	7 (23.3)
Violated proliferation:	23 (76.7)
- Micropolyps	6 (16.7)
- Lymphocytic infiltration	17 (56.7)
- Clubs of spiral arteries	7 (23.3)
- Plasma cells	11 (36.7)
- Focal fibrosis of the stroma	2 (6.7)
- Sclerosis of arterial walls	2 (6.7)
- Thrombosis of spiral arteries	1 (3.3)

Table 6

Indicators of cellular immunity in examined women, M±m

Indicators of cellular immunity	Women with a history of AFD	Reference value
Leukocytes, 10 ⁹ /l	9.7 ± 0.8	4.0–9.0
Lymphocytes, %	18.0 ± 1.3	18–40
CD3+, %	61.4 ± 4.8	60–89
CD4+, %	33.7 ± 2.8	31–61
CD8+, %	12.7 ± 1.2	14–36
CD16+, %	30.8 ± 2.7	4–26
CD22+, %	5.3 ± 0.5	11.1–37
IRI, %	9.1 ± 0.6	1.0–3.5

Plasma cells are located mainly in single clusters or diffuse growths and were found in every third woman (11 (36.7%) women).

Therefore, in our opinion, these changes indicated the presence of signs of chronic endometritis and required a detailed immunohistochemical examination of the endometrium to determine the local immunological profile of the endometrium in this category of patients.

According to the results of immunohistochemical examination of the endometrium, a positive reaction of CD-138 (DAKO, clone MI15) was established in 19 (63.3%) in a significant number of plasma cells; in every fourth (8 (26.7%) of patients) women, a positive CD-138 reaction was noted in a moderate number of plasma cells; in 3 (10.0%) women, a positive CD-138 reaction was determined in single plasma cells.

The number of natural killer cells (CD-56) in an increased concentration was found in every third patient with a history of AFD (11 (36.6%) women). At the same time, every fourth woman (7 (23.3%) women) showed a decrease in the number of CD-56, which means the presence of immune hyporeactivity and reduced protection against viral damage to the endometrium.

Analyzing the cellular link of the immune system in the aspirate from the uterine cavity, in almost all patients with a history of AFD (26 (86.7%) women), the concentration of T-suppressive cells – CD8+ decreased and was 12.7 ± 1.2% (Table 6).

However, persistence of chronic endometrial inflammation was established in 20 (66.7%) women. Natural killers – CD16+ were found in concentration 30.8 ± 2.7% and exceeds the levels of reference values, which confirms the immune response to the inflammatory process in the uterine cavity. The relative number of B-lymphocytes (CD22+) was found to be reduced by almost two times, which confirms the exhaustion of the immune response in the uterine cavity and requires further careful treatment and preparation for the onset of the next pregnancy.

There is no doubt that AFD has a systemic effect on the body, disrupting the work of the endocrine, nervous and immune systems. Coordination of actions between systems is ensured by specific peptides – cytokines, which regulate intercellular and intersystem interactions, such as: cell development, stimulation and inhibition of growth, apoptosis and functional activity.

When studying the state of the immune system in women with a history of AFD, attention was also paid to the level of pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins in the aspirate from the uterine cavity. In 22 (73.3%) patients, pro-inflammatory cytokines – IL-10 – prevailed. The level of IL-1 constituted 29.5 ± 2.1 pg/ml (reference values: 0–10 pg/ml), IL-6 – 22.3 ± 2.9 pg/ml (reference values: < 0–10 pg/ml), which is a marker of intrauterine infection. These changes, in our opinion, may indicate chronic inflammation in the uterine cavity and activation of specific immunization.

Draws attention that the concentration of IL-10 was registered 37.3 ± 3.2 pg/ml (reference values: < 0–10 pg/ml), which is not typical and differs from the indicators of immunity in a missed pregnancy in a short term [1, 21].

The concentration of TNF-α, as one of the main regulators of the body's hereditary resistance, in women with AFD in history was 17.7 ± 1.3 pg/ml which exceeded the reference value of the indicator by almost 2 times (reference value: < 8.1 pg/ml). Clinically, in our opinion, this is due to the presence in the anamnesis of diseases of the cardiovascular system (19 (63.3%) women) and endocrinopathies (5 (16.7%) patients) and a chronic inflammatory response manifested by inflammatory diseases genital tract (16 (53.3%) patients).

Therefore, analyzing the state of the immune system in patients with AFD, a significant difference was established in the indicators of cellular immunity due to a decrease in T-suppressors and an increase in T-killers, a decrease in B-lymphocytes.

CONCLUSIONS

1. According to the somatic anamnesis data, it was established that half of the patients with antenatal fetal death have a history of pathology of the urinary system of an infectious nature, and a fourth of the patients have chronic inflammatory diseases of the otorhinolaryngology organs. Among gynecological pathologies in the anamnesis, inflammatory diseases of the genital tract (53.3%) and uterine leiomyoma (33.3%) prevailed.

2. Analyzing the data of the obstetric anamnesis, we found that the majority of women from the examined group had repeated pregnancy losses in the anamnesis (46.7%). As for births with AFD, in 90.0% of cases they occurred through natural birth canals, and in every third case – with a defect of the placental tissue, and in every seventh – with postpartum septic diseases of the uterus (13.3%).

3. According to the results of the conducted microscopic examination according to the Hay-Ison criteria, 2/3 of patients with AFD with a history of III and IV degree of biotope of vaginal secretions with a predominance of microorganisms causing aerobic vaginitis were established (26.7%).

4. When analyzing the morphofunctional characteristics of the endometrium, every fifth woman with AFD (23.3%) had normal endometrial proliferation. With the pathological type of proliferation, the leading place was occupied by lympholeucocytic infiltration (56.7%); increased number of plasma cells (36.7%); micropolyposis (16.7%), which are symptoms of a chronic inflammatory process of the endometrium.

5. Analyzing the cellular link of the immune system in the aspirate from the uterine cavity, in almost all patients with APD in history (26 (86.7%) women), the concentration of T-suppressive cells – CD8+ decreased and

amounted to $12.7 \pm 1.2\%$. Natural killers – CD16+ were detected at a concentration of $30.8 \pm 2.7\%$, which exceeds the reference values, and confirms the immune response to the inflammatory process in the uterine cavity.

In 22 (73.3%) patients, pro-inflammatory cytokines – IL-10 – prevailed. The level of IL-1 was 29.5 ± 2.1 pg/ml, IL-6 was 22.3 ± 2.9 pg/ml. These changes, in our opinion, may indicate chronic inflammation in the uterine cavity and activation of specific immunization which confirms the increased immune response to the inflammatory process in the uterine cavity.

6. Therefore, women with a history of antenatal fetal death have certain peculiarities in the regulatory mechanisms of the immune system both at the local and generalized level and require a detailed study and diagnosis at the pre-gravid stage during subsequent reproductive plans.

Information about the authors

Ничка Назарій М. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0001-9863-6207

Беніук Василь О. – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: beniukdoc@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Чеботарова Антоніна С. – MD, PhD, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: doctortonya@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-4365-2685

Чорна Олена О. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-9137-5056

Половynка Владислав О. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-5893-5402

Шумейко Микола В. – PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-1069-7652

Литвин Богдан С. – MD, PhD, Lesia Ukrainka Volyn National University, Lutsk

ORCID: 0009-0000-1105-8927

Відомості про авторів

Гичка Назарій Михайлович – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0001-9863-6207

Беніук Василь Олександрович – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: beniukdoc@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Чеботарова Антоніна Сергіївна – канд. мед. наук, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: doctortonya@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-4365-2685

Чорна Олена Олександрівна – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-9137-5056

Половynка Владислав Олександрович – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-5893-5402

Шумейко Микола Володимирович – канд. фарм. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-1069-7652

Литвин Богдан Степанович – канд. мед. наук, Волинський національний університет імені Лесі Українки, м. Луцьк

ORCID: 0009-0000-1105-8927

REFERENCES

1. Ali S, Majid S, Niamat Ali M, Taing S. Evaluation of T cell cytokines and their role in recurrent miscarriage. *Int Immunopharmacol.* 2020;82:106347. doi: 10.1016/j.intimp. 2020.106347.
2. Beniuk V, Goncharenko V, Kravchenko Yu, Kalenska O, Niki Abedi Astaneg V. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of hyperplastic endometrial processes. *Reprod Health Woman.* 2021;(4):7-18. doi: 10.30841/2708-8731.4.2021.238156.
3. Beniuk V, Hychka N, Kovalyuk T, Beniuk S, Oleshko V, Komar V, et al. Modern trends in the treatment of bacterial vaginosis in primigravida in the first half of gestation. *Reprod Health Woman.* 2024;(3):88-94. doi: 10.30841/2708-8731.3.2024.306430.
4. Bohiltea R, Turcan N, Cavinder CM, Ducu I, Paunica I, Andronache LF, et al. Risk factors, predictive markers and prevention strategies for intrauterine fetal death. An integrative review. *J Mind Med Sci.* 2020;7(1):52-60. doi: 10.22543/7674.71.P5260.
5. Brentjens LS, Habets D, Den Hartog J, Al-Nasiry S, Wieten L, Morré S, et al. Endometrial factors in the implantation failure spectrum: protocol of a multidisciplinary observational cohort study in women with repeated implantation failure and recurrent miscarriage (MURIM Study). *BMJ Open.* 2022;12(6):e056714. doi: 10.1136/bmjopen-2021-056714.
6. Chebotarova AS. Forecasting and prevention of hemostasis disorders in preg-

- nant women with antenatal fetal death [dissertation]. Kyiv: Bogomolets National Medical University; 2024. 232 p.
7. Chebotarova AS, Beniuk VO, Hychka NM, Drupp YuG. Assessment of psycho-emotional condition of pregnant women with antenatal fetal death in anamneses. *Scie Digest Assoc Obstet Gynecol Ukr.* 2020;45(1):75-9. doi: 10.35278/2664-0767.1(45).2020.212261.
 8. Chen Y, Ismail F, Xiong Z, Li M, Chen I, Wen SW, et al. Association between perceived birth trauma and postpartum depression: A prospective cohort study in China. *Int J Gynecol Obstet.* 2022;157(3):598-603. doi: 10.1002/ijgo.13845.
 9. Cowell W, Colicino E, Lee AG, Bosquet Enlow M, Flom JD, Berin C, Wright RJ. Data-driven discovery of mid-pregnancy immune markers associated with maternal lifetime stress: results from an urban pre-birth cohort. *Stress.* 2020;23(3):349-58. doi: 10.1080/10253890.2019.1686612.
 10. Cuadrado-Torroglosa I, García-Velasco JA, Alecsandru D. Maternal-Fetal Compatibility in Recurrent Pregnancy Loss. *J Clin Med.* 2024;13(8):2379. doi: 10.3390/jcm13082379.
 11. Elagab EA, Alshahrani M, Elbadawi AA, Aedh AI, Osman AM, Osman HM. Decidual Natural Killer Cells Are Essential for a Successful Pregnancy. *Adv Reprod Sci.* 2022;10(3):73-90. doi: 10.4236/arsci.2022.103008.
 12. Farghali MM, Abdelazim I, El-Ghazaly TE. Relationship between chronic endometritis and recurrent miscarriage. *Menop Rev.* 2021;20(3):116-21. doi: 10.5114/pm.2021.109769.
 13. Grandone E, Piazza G. Thrombophilia, inflammation, and recurrent pregnancy loss: a case-based review. *Sem Reprod Med.* 2021;39(01/02):62-8. doi: 10.1055/s-0041-1731827.
 14. 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 Genet.* 2022;39(2):473-9. doi: 10.1007/s10815-021-02374-z.
 15. Hue HJ, Choi H, Lee HK, Lee JR, Jee BC, Choo CW, et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis diagnosed using CD138 in patients with recurrent implantation failure. *Clin Exp Reprod Med.* 2024;51(2):163-9. doi: 10.5653/cerm.2023.06170.
 16. Hussain T, Murtaza G, Metwally E, Kalhoro DH, Kalhoro MS, Rahu BA, et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidant Balance in Pregnancy. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:9962860. doi: 10.1155/2021/9962860.
 17. Iarova I. Modern assessment of the endometrium (Literature review). *Reprod Health Woman.* 2022;4(4):57-64. doi: 10.30841/2708-8731.4.2022.262794.
 18. Kaku S, Kubo T, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Murakami T. Relationship of chronic endometritis with chronic deciduitis in cases of miscarriage. *BMC Women's Health.* 2020;20:114. doi: 10.1186/s12905-020-00982-y.
 19. Kitaya K, Ishikawa T. Chronic endometritis: simple can be harder than complex? *Fert Ster.* 2021;115(6):1443-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.023.
 20. Kosei N, Tatarchuk T, Vetokh N, Vasylychenko L. Current global trends in the study of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic endometritis. *Reprod Health Woman.* 2023;5(5):7-12. doi: 10.30841/2708-8731.5.2023.286763.
 21. Kwiatek M, Gęca T, Kwaśniewska A. Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in the First Trimester – Comparison of Missed Miscarriage and Normal Pregnancy. *Int J Environm Res Public Health.* 2021;18(16):8538. doi: 10.3390/ijerph18168538.
 22. Laisk T, Soares ALG, Ferreira T, Painter JN, Censin JC, Laber S, et al. The genetic architecture of sporadic and multiple consecutive miscarriage. *Nat Commun.* 2020;11(1):5980. doi: 10.1038/s41467-020-19742-5.
 23. Löb S, Ochmann B, Ma Z, Vilsmaier T, Kuhn C, Schmoeckel E, et al. The role of Interleukin-18 in recurrent early pregnancy loss. *J Reprod Immunol.* 2021;148:103432. doi: 10.1016/j.jri.2021.103432.
 24. McCarthy CM, Meaney S, Rice R, Sheehan J, O'Donoghue K. The general population's understanding of first trimester miscarriage: a cross sectional survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;254:200-05. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.042.
 25. Morimune A, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Takashima A, Amano T, et al. The effects of chronic endometritis on pregnancy outcomes. *Am J Reprod Immunol.* 2021;85(3):e13357. doi: 10.1111/aji.13357.
 26. Nepyivoda OM, Ryvak TB. Threatened miscarriage and pregnancy loss: contemporary aspects of the problem. *Wiad Lek.* 2020;73(5):1021-7. doi: 10.36740/WLek202005134.
 27. Nevhadovska PM, Chechuga SB, Nochvina EA, Dzis NP. Anatomic-functional characteristics of the pelvic organs in women with habitual miscarriage and chronic endometritis. *Rep Morphol.* 2020;26(4):36-41. doi: 10.31393/morphology-journal-2020-26(4)-06.
 28. Nevhadovska PM, Chechuga SB. Diagnosis of chronic endometritis in women with habitual miscarriage. *Sci Bull Uzhhorod Univ Ser Med.* 2023;67(1):57-60. doi: 10.32782/2415-8127.2023.67.10.
 29. Ota E, da Silva Lopes K, Middleton P, Flenady V, Wariki WM, Rahman MO, et al. Antenatal interventions for preventing stillbirth, fetal loss and perinatal death: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12(12):CD009599. doi: 10.1002/14651858.CD009599.pub2.
 30. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2021;115(3):546-60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.010.
 31. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podesek M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet.* 2021;397(10285):1658-67. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
 32. Rafiee M, Rezaei A, Alipour R, Sereshki N, Motamedi N, Naseri M. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) influences the expression of membrane progesterone receptors (mPRs) on peripheral CD4+ T lymphocyte cells in normal fertile females. *Hormones (Athens).* 2021;20(3):507-14. doi: 10.1007/s42000-021-00291-5.
 33. Rimmer MP, Fishwick K, Henderson I, Chinn D, Al Wattar BH, Quenby S. Quantifying CD138+ cells in the endometrium to assess chronic endometritis in women at risk of recurrent pregnancy loss: A prospective cohort study and rapid review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(2):689-97. doi: 10.1111/jog.14585.
 34. Romanenko T, Haiduk A. Immunomorphological signs of chronic endometritis in patients after failed attempts of auxiliary reproductive technologies. *Reprod Health Woman.* 2022;3(3):27-33. doi: 10.30841/2708-8731.3.2022.262368.
 35. Rynda-Dziuryi NA, Govsieiev DO. Key mechanisms underlying miscarriage, (literature review). *Ukr J Health Woman.* 2023;165(2):35-9. doi: 10.15574/HW.2023.165.35.
 36. Shahid M, Quinlivan JA, Peek M, Castaño-Rodríguez N, Mendz GL. Is there an association between the vaginal microbiome and first trimester miscarriage? A prospective observational study. *J Obst Gynecol Res.* 2022;48(1):119-28. doi: 10.1111/jog.15086.
 37. Shakerian B, Irvani S, Mostafavi S, Moghtaderi M. Quantitative serum determination of CD3, CD4, CD8, CD16, and CD56 in women with primary infertility: The role of cell-mediated immunity. *Turk J Obstet Gynecol.* 2022;19(3):242. doi: 10.4274%2Ftjod.galenos.2022.47527.
 38. Stavros S, Panagopoulos P, Machairiotis N, Potiris A, Mavrogianni D, Sfaki-anakis A, et al. Association between cytokine polymorphisms and recurrent pregnancy loss: A review of current evidence. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024;167(1):45-57. doi: 10.1002/ijgo.15575.
 39. Strumpf E, Lang A, Austin N, Derksen SA, Bolton JM, Brownell MD, C et al. Prevalence and clinical, social, and health care predictors of miscarriage. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):185. doi: 10.1186/s12884-021-03682-z.
 40. Sultanova NA. Treatment of hypercoagulable conditions in women with miscarriage in early gestation. *Asian J Multidimens Res.* 2020;12(9):13-6. doi: 10.5958/2278-4853.2020.00320.1.
 41. Tobola-Wróbel K, Pietryga M, Dydownicz P, Napierala M, Brazert J, Florek E. Association of Oxidative Stress on Pregnancy. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:6398520. doi: 10.1155/2020/6398520.
 42. Xu L, Li Y, Sang Y, Li DJ, Du M. Crosstalk Between Trophoblasts and Decidual Immune Cells: The Cornerstone of Maternal-Fetal Immunotolerance. *Front Immunol.* 2021;12:642392. doi: 10.3389/fimmu.2021.642392.
 43. Yasuo T, Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(11):2711. doi: 10.3390/diagnostics12112711.
 44. Zhao Y, Zhao X, Feng X. Alpha-lipoic acid upregulates the PPAR γ /NRF2/GPX4 signal pathway to inhibit ferroptosis in the pathogenesis of unexplained recurrent pregnancy loss. *Open Med (Wars).* 2024;19(1):20240963. doi: 10.1515/med-2024-0963.

Стаття надійшла до редакції 23.09.2024. – Дата першого рішення 27.09.2024. – Стаття подана до друку 23.10.2024

Ефективний досвід лікування захворювань, спричинених вірусами папіломи людини, у жінок репродуктивного віку

В. О. Бенюк¹, С. М. Геряк², В. М. Гончаренко³, О. Й. Гриневич⁴, Н. А. Годлевська⁵, В. І. Пирогова⁶, О. О. Ревенько⁷, А. А. Суханова⁸, М. Н. Шалько^{8,9}

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

²Тернопільський національний медичний університет імені І. Горбачевського МОЗ України

³Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ

⁴ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм», м. Київ

⁵Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України

⁶Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України

⁷ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

⁸Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

⁹КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини»

Незважаючи на первинні та вторинні заходи профілактики і природний перебіг папіломавірусної інфекції, що забезпечує тривалу латентну фазу, протягом якої можна запобігти її розвитку, у всьому світі, як і раніше, щорічно діагностують рак шийки матки (РШМ) у більш ніж 500 000 жінок. При цьому приблизно 90% випадків РШМ і смертей від нього фіксують у країнах із низьким і середнім рівнем доходу.

Згідно із сучасними настановами, скринінг РШМ (ВООЗ, 2018, 2021, 2022) включає тестування на наявність вірусу папіломи людини (ВПЛ) для виявлення передракових станів із подальшим призначенням відповідного лікування, що визначає актуальність досліджень, проведених з використанням оригінального українського лікарського засобу з прямим протівірусним впливом на папіломавірус – протефлазиду, зокрема у формі супозиторіїв для вагінального застосування. **Мета дослідження:** аналіз досвіду використання протефлазиду (супозиторії та краплі) при захворюваннях статевих органів у жінок репродуктивного віку, спричинених ВПЛ.

Матеріали та методи. Проведено аналіз публікацій з даними клінічних досліджень, в яких упродовж десятирічного періоду вивчали підходи до лікування та профілактики папіломавірусної інфекції лікарським засобом протефлазид (супозиторії) у жінок із цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями – CIN I та CIN II і оцінювали їхню ефективність.

Результати. Клінічні дослідження встановили високу ефективність лікування лікарськими засобами на основі діючої речовини протефлазид CIN легкого та помірного ступенів, при цьому доведено їхній низький рівень токсичності. Це дозволяє застосовувати їх навіть під час вагітності та годування груддю.

Висновки. Лікарські засоби з протефлазидом (краплі та супозиторії) на сьогодні є препаратами для специфічної протівірусної терапії ВПЛ-інфекції з метою ерадикації папіломавірусу у жінок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією (CIN I, CIN II) на тлі ВПЛ-інфікування та з позитивним ВПЛ-тестом за нормальної цитологічної картини. При лікуванні препаратом протефлазиду (супозиторії) дисплазії епітелію шийки матки, що зумовлена папіломавірусною інфекцією, відзначається нормалізація цитологічної картини або перехід цервікальної інтраепітеліальної неоплазії класу CIN II (дисплазія середнього ступеня) до класу CIN I (дисплазія слабого ступеня).

Препарат протефлазиду (супозиторії) сприяє усуненню дисбіотичних порушень мікрофлори статевих шляхів, відновлює нормальний біотоп піхви, прискорює процеси відновлення епітелію слизової оболонки шийки матки, попереджує рецидиви захворювань.

Ключові слова: папіломавірусна інфекція, інтраепітеліальна неоплазія шийки матки, мікробіота піхви, протефлазид, краплі, супозиторії.

Effective experience of treatment of diseases caused by human papillomaviruses in women of reproductive age

V. O. Beniuk, S. M. Heryak, V. M. Goncharenko, O. Yo. Hrynevych, N. A. Godlevska, V. I. Pyrohova, O. O. Revenko, A. A. Sukhanova, M. N. Shalko

Despite primary and secondary prevention measures and the natural course of human papillomavirus infection, which provides a long latent phase during which its development can be prevented, cervical cancer (CC) is still diagnosed in more than 500,000 women worldwide each year. At the same time, approximately 90% of cervical cancer cases and deaths from it are recorded in low- and middle-income countries.

According to current guidelines, cervical cancer screening (WHO, 2018, 2021, 2022) includes testing for the presence of human papillomavirus (HPV) to detect precancerous conditions with subsequent prescription of appropriate treatment, which determines the relevance of studies conducted using the original Ukrainian drug with a direct antiviral effect on papillomavirus – proteflazid, in particular in the form of suppositories for vaginal use.

The objective: to analyze the experience of using proteflazid (suppositories and drops) for diseases of the genital organs in women of reproductive age caused by HPV.

Materials and methods. An analysis of publications with data from clinical studies was conducted, in which over a ten-year period, approaches to the treatment and prevention of papillomavirus infection with the drug proteflazid (suppositories) in women with cervical intraepithelial neoplasia – CIN I and CIN II were studied and their effectiveness was evaluated.

Results. Clinical studies have established high effectiveness of treatment with medications based on the active substance proteflazid CIN of mild and moderate degrees, while a low level of toxicity has been proven. This allows it to be used even during pregnancy and breastfeeding.

Conclusions. Proteflazid (drops and suppositories) is currently a medication for specific antiviral therapy of HPV infection with the aim of eradicating the papillomavirus in women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN I and CIN II) against the background of HPV infection and with a positive HPV test with a normal cytological picture.

When treating cervical epithelial dysplasia caused by papillomavirus infection with proteflazid (suppositories), normalization of the cytological picture or the transition of cervical intraepithelial neoplasia of class CIN II (moderate dysplasia) to class CIN I (mild dysplasia) is determined.

The drug proteflazid (suppositories) helps to eliminate dysbiotic disorders of the genital tract microflora, restores the normal biotope of the vagina, accelerates the processes of restoration of the epithelium of the mucous membrane of the cervix, prevents recurrence of diseases.

Keywords: papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia, vaginal microbiota, proteflazid, drops, suppositories.

Рак шийки матки (РШМ) є четвертим за поширеністю злоякісним новоутворенням у жінок в Україні. Станом на 2018 р. серед злоякісних новоутворень у жінок в європейських країнах РШМ посідав сьоме місце як за поширеністю (11,2 на 100 тис. населення), так і за смертністю (3,8 на 100 тис.), а в Україні – четверте місце за поширеністю (17,1) та шосте – за смертністю [4, 20].

Переважає більшість (понад 95%) випадків РШМ спричинена вірусом папіломи людини (ВПЛ) [3]. На сьогодні доведено, що вірусна інфекція може залишатися латентною протягом декількох років, при цьому її наявність підвищує ймовірність розвитку РШМ у середньому у 300 разів за персистенції штамів високого канцерогенного ризику [15, 16].

Незважаючи на первинні та вторинні заходи профілактики та природний перебіг папіломавірусної інфекції (ПВІ), що забезпечує тривалу латентну фазу, протягом якої можна запобігти її розвитку, у всьому світі, як і раніше, щорічно діагностують РШМ у більш ніж 500 000 жінок і фіксують 300 000 пов'язаних з ним смертей [3, 4]. Приблизно 90% випадків РШМ і смертей реєструють у країнах із низьким і середнім рівнем доходу.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) нещодавно оприлюднила Глобальну стратегію щодо прискорення ліквідації раку шийки матки, у якій викладено 3 ключові кроки:

- вакцинація проти ВПЛ;
- скринінг шийки матки;
- лікування передракових уражень.

Успішна реалізація всіх трьох кроків може скоротити більш ніж на 40% кількість нових випадків РШМ та 5 млн пов'язаних з ним смертей до 2050 року [25]. Однак ця ініціатива вимагає не тільки високого рівня прихильності до програм імунізації проти ВПЛ, інноваційних підходів до скринінгу, але й забезпечення ефективного лікування передракових уражень шийки матки [1, 22].

Згідно із сучасними настановами, скринінг РШМ (ВООЗ, 2018, 2021, 2022) включає тестування на ВПЛ-інфекцію для виявлення передракових станів із подальшим призначенням відповідного лікування [24, 25], що визначає актуальність досліджень, проведених з використанням оригінального українського лікар-

ського засобу з прямим противірусним впливом на папіломавірус – ПРОТЕФЛАЗІД®, зокрема у формі супозиторіїв для вагінального застосування.

Мета дослідження: аналіз досвіду використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії та краплі) при захворюваннях статевих органів у жінок репродуктивного віку, спричинених ВПЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналіз публікацій з даними клінічних досліджень, у яких упродовж десятирічного періоду після реєстрації лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) вивчали підходи до лікування та профілактики ПВІ у жінок з CIN I та CIN II та оцінювали їхню ефективність.

В аналіз включено публікації з результатами клінічних досліджень, які виконували на клінічних базах кафедр акушерства та гінекології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, у клінічних закладах ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», клінічній лікарні «Феофанія» Державного управління справами, КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» відповідно до принципів 7-го перегляду Гельсінської декларації прав людини (2013), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, законів України за наявності позитивних рішень локальних етичних комісій установ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході численних досліджень, проведених з ініціативи ТОВ «НВК «Екофарм», був отриманий препарат з прямим противірусним впливом на папіломавірус – ПРОТЕФЛАЗІД® у формі розчину для перорального застосування та супозиторіїв для вагінального застосування [7, 10, 14, 21].

Доклінічні дослідження механізму дії діючої речовини лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при ПВІ люди-

ни були проведені в ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» (м. Київ) під керівництвом д-ра мед. наук С. Л. Рибалко та оприлюднені у 1918 р. у науковому виданні «Доповіді Національної академії наук України» [21].

У дослідях *in vitro* на експериментальних моделях онкогенних ВПЛ продемонстровано, що діюча речовина лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® має специфічну антивірусну активність та інгібує репродукцію ВПЛ на 2 lg ID₅₀. Діюча речовина препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (флавоноїди) була виділена з рослин, які ростуть на території України. Препарат не має аналогів у світі і на сьогодні є єдиним лікарським засобом, здатним впливати безпосередньо на ВПЛ. Спеціально для терапії дисплазії шийки матки створений лікувальний комплекс ПРОТЕФЛАЗІД® у лікарській формі супозиторії [7, 10].

Результати доклінічних досліджень засвідчили наявність у діючої речовини препарату ПРОТЕФЛАЗІД® прямої противірусної дії стосовно ДНК-вмісних ВПЛ (інгібує синтез ДНК-вірусів в інфікованих клітинах завдяки пригніченню активності вірус-специфічних ферментів РНК- і ДНК-полімераз, тимідинкінази і зворотної транскриптази) та імунотропних властивостей [10, 14, 17, 21]. Разом з цим ПРОТЕФЛАЗІД® є індуктором синтезу альфа- і гамма-інтерферонів, що відіграє важливу роль у непряму проти вірусному ефекті препарату [9].

У 2014 р. Науково-технічна рада ДЕЦ МОЗ України прийняла позитивне рішення щодо можливості початку клінічного випробовування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) у пацієнток з дисплазією епітелію шийки матки, зумовленою ПВІ [7].

У 2015 р. з урахуванням результатів доклінічних (ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм», м. Київ) та багатоцентрових клінічних досліджень в Україні зареєстровано лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) з прямим противірусним впливом на ВПЛ: Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/4220/02/01; Рішення про реєстрацію нової лікарської форми лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® виробництва ТОВ «НВК «Екофарм» (Київ, Україна); Наказ МОЗ України № 468 від 27.07.2015 р.).

Про унікальність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® для етіотропної терапії ПВІ йшлося на пресконференції 24 червня 2015 року в інформаційному агентстві «Уніан» [9].

Усього в дослідженнях ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® щодо впливу на різні вірусні інфекції взяла участь більше 11 000 пацієнтів. У ході клінічних досліджень було доведено, що препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) є противірусним засобом з доведеним механізмом противірусної дії при ПВІ статевих шляхів у жінок, який покращує наслідки лікування дисплазії шийки матки (ДШМ) різного ступеня, має хороший профіль ефективності та безпеки [11].

У процесі клінічних досліджень у пацієнток не виявлено значних побічних реакцій та негативних змін досліджуваних лабораторних показників, що дозволило розцінювати переносимість засобу як хорошу [6, 10]. Отримані дані дозволили зробити висновок, що ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) може бути рекомен-

дований як ефективний і безпечний засіб для лікування хворих з ДШМ, зумовленою ПВІ [7, 12].

Клінічні дослідження встановили високу ефективність лікування лікарськими засобами на основі діючої речовини протекфлазид цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (CIN) легкого та помірного ступенів, при цьому доведено низький рівень токсичності. Це дозволяє застосовувати його навіть під час вагітності та годування груддю [6, 13].

У низці клінічних досліджень було засвідчено, що діюча речовина лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® виявляє поліфармакологічний вплив, а саме – реалізує противірусну, імунокоригувальну, антиоксидантну та апоптозмодулювальну дію, що сприяє ерадикації ВПЛ, усуненню дисбіотичного стану мікрофлори піхви, відновленню нормального біотопу статевих шляхів, зниженню частоти рецидивів та інфікування ВПЛ. Це приводить до нормалізації стану епітелію шийки матки внаслідок зменшення проліферативної активності уражень, що дозволяє застосовувати органозберігальне лікування при ураженнях шийки матки з досягненням стійкого терапевтичного ефекту [2, 8, 11, 14, 18].

Вивчення багаторічних клінічних спостережень, представлених у системному аналізі під проводом акад. В. В. Камінського, щодо комплексного використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) при лікуванні папіломавірусних уражень статевих органів засвідчило зниження частоти рецидивів кондиломатозних уражень у дослідних групах пацієнтів (використовували лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД®) у 5,5 раза порівняно з контролем (без використання засобу ПРОТЕФЛАЗІД®); зниження частоти виявлення ВПЛ (за допомогою методу ПЛР) у 6,7 раза та зниження частоти реплікації ВПЛ у 4,7 раза в основній групі.

Автори аналізу зазначили, що дія лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® сприяє елімінації ВПЛ з організму (попереджає рецидиви захворювання) та знижує ризик виникнення ВПЛ-індукованих неопластичних процесів. Це дозволило рекомендувати лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) як ефективну схему комплексного лікування патології шийки матки та уrogenітальних захворювань, зумовлених ПВІ, у гострий період, у період реконвалесценції та за умов персистенції ВПЛ [11].

У дослідженні, присвяченому порівняльному оцінюванню ефективності різних схем використання ПРОТЕФЛАЗІДУ® у терапії CIN легкого та помірного ступенів, асоційованих з папіломавірусною інфекцією, колективом авторів встановлено, що лікування препаратом з діючою речовиною прямої противірусної дії ПРОТЕФЛАЗІД® CIN I та CIN II, асоційованих з ПВІ, є етіологічно і патогенетично обґрунтованим з урахуванням його прямої противірусної дії на ВПЛ і механізми впливу на трансформацію клітин, уражених вірусом [12].

Системне застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі, *per os*) при лікуванні неоплазії легкого та помірного ступенів приводить до покращання стану епітелію шийки матки та ерадикації ВПЛ у 73,3% пацієнток. Топічне застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) при CIN I–II нормалізує цитологічну картину або зумовлює перехід CIN II у

CIN I у 63,3% жінок; при цьому ДНК ВПЛ після лікування не виявляють у 76,7% випадків [12].

Разом з тим одночасне місцеве та системне застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у двох лікарських формах протягом 3 міс. під час терапії CIN I та CIN II, асоційованих з ПВІ, зумовлює регресію CIN I до норми, а CIN II у CIN I у 83,3% хворих; відсутність ДНК ВПЛ у 90,0% випадків. Отже, зазначена схема одночасного місцевого та системного використання двох лікарських форм ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі, per os) та ПРОТЕФЛАЗІД® (супозорії, вагінально) забезпечує найвищу терапевтичну ефективність [12].

Автори рекомендують лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (супозорії) та ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) як безпечні та ефективні препарати для лікування хворих з CIN I та CIN II, зумовлених ПВІ, як для монотерапії, так і для одночасного комплексного системного і топічного лікування (краплі + супозиторії), що забезпечує найвищу терапевтичну ефективність [12].

У дослідженні колективу авторів щодо впливу препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (супозорії) на місцевий імунітет при захворюваннях, спричинених ПВІ, герпесвірусами, або при змішаних уrogenітальних інфекціях було встановлено, що ПРОТЕФЛАЗІД® (супозорії) значно підвищує рівень елементів місцевого імунітету (sIgA, лізоциму і C₃-компонента комплементу) у цервікальному слизі, що зберігається протягом тривалого часу після лікування [8].

Автори встановили, що препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (супозорії) сприяє корекції дерегульованих факторів природного захисту під час загострення перебігу мікст-інфекцій, коли за рахунок зниження рівня sIgA та лізоциму може спостерігатися активація C₃-компонента комплементу. Після лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (супозорії) спостерігається підвищення рівнів всіх трьох компонентів природного захисту, а співвідношення між ними вирівнюється до оптимальних значень, за яких може реалізуватися найбільш значний протиінфекційний захист [8].

Отже, використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у формі супозиторіїв у терапії уrogenітальних вірусних інфекцій суттєво та стабільно покращує вміст та співвідношення таких основних факторів місцевого імунітету, як sIgA, лізоцим та C₃-компонент комплементу, що посилює антиінфекційний захист цервікального слизу [8].

У дослідженні Н. А. Годлевської та А. В. Старовер (2017) [5], присвяченому вивченню клінічної ефективності вагінальних супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні CIN легкого та помірного ступенів на тлі інфікування ВПЛ, встановлено, що після тримісячної циклічної монотерапії (14 днів упродовж 3 міс.) спостерігається зниження частоти виявлення LSIS з 80% до 8% (за даними рідинної цитології); нормальна кольпоскопічна картина лікування у 82% жінок; зникнення маркерів проліферації p16 та Ki-67 у всіх досліджуваних випадках; достовірне зменшення вірусного навантаження в 1,8 раза, а також морфологічно підтверджений регрес CIN у 96% випадків.

Одночасно авторами відзначено позитивний вплив супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗІД® на стан мікробіоти піхви, що проявлялось зменшенням кількості лейкоцитів у полі зору у 2,16 раза, підвищенням частоти виявлення лактобацил у 5,6 раза. Автори зазначили,

що лікування добре переносили пацієнтки, воно було зручним, не вимагало госпіталізації та практично не мало побічних ефектів [5].

У клінічній роботі, присвяченій вивченню способів зниження діагностичної та лікувальної агресії ВПЛ у пацієнок репродуктивного віку, Н. М. Волошиною та Е. Д. Званцевою було засвідчено, що після комплексного лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) протягом 3 міс. регрес CIN відзначали у 93% пацієнок [23]. У всіх випадках зафіксовано зниження вірусного навантаження більш ніж на 2 Lg ВПЛ/10⁵, що є маркером ефективності протівірусної терапії. Через 6 міс. після лікування у 84% пацієнок, а через 9 міс. – у 88% спостерігалася повна елімінація ВПЛ або зниження вірусного навантаження до клінічно незначущих величин [23].

Терапію пацієнтки переносили добре, незначний свербіж у перші дні введення супозиторіїв не вимагав відміни препарату. Автори зазначили, що у подальшому 93% пролікованих жінок не потребували застосування деструктивних методів терапії, що важливо з урахуванням їхніх майбутніх репродуктивних планів. На підставі одержаних результатів автори рекомендували одночасне застосування препаратів ПРОТЕФЛАЗІД® (супозорії) та ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) як ефективний і безпечний спосіб лікування пацієнок з CIN легкого та середнього ступенів тяжкості (CIN I та CIN II), асоційованих з ВПЛ, зазначивши водночас, що запропонована схема лікування дає можливість уникнути застосування необґрунтованих інвазійних втручань у пацієнок з ВПЛ-асоційованими захворюваннями шийки матки [23].

У дослідженні В. І. Пирогової, Н. Голук (2013) [19], мета якого – вивчення поширеності фонові і передракової патології шийки матки з папіломавірусним інфікуванням у користувачів КОК (комбіновані оральні контрацептиви) та оцінювання ефективності застосування протівірусного лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у терапії патології шийки матки при інфікуванні ВПЛ, було встановлено високий рівень ВПЛ-інфікування (61,5%) у користувачів КОК. При цьому у жінок без патології шийки матки інфікованість ВПЛ становила 28,3%, яка у пацієнок з фоновими захворюваннями шийки матки зростала до 66,2%, а високоонкогенні типи ВПЛ виявляли у 47,8% випадків.

Автори інформували, що після 6 міс. застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® повна елімінація ВПЛ з шийки матки відбулася у 87,95% випадків. Це свідчить про високу ефективність застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® за папіломавірусного інфікування [19].

Надзвичайно цікавими є дослідження проф. В. О. Потапова, присвячені клінічному і молекулярно-морфологічному оцінюванню ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні ПВІ у жінок із цитологічною койлоцитарною реакцією, а також у поєднанні з CIN I епітелію шийки матки [17, 18].

Результати продемонстрували, що одночасне застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) і ПРОТЕФЛАЗІД® (супозорії) протягом 3 міс. у ВПЛ-інфікованих жінок без ознак морфологічного пошкодження шийки матки сприяє ерадикації ВПЛ



Сертифікат Європейської комісії для Проекту ТОВ «НВК «Екофарм», 2019 р.

у 76,7–86,7% випадків, а за поєднання ВПЛ-інфекцій із CIN I – у 76,7% пацієток до її стійкого регресу. Це зумовлено не лише противірусною дією ПРОТЕФЛАЗИД[®], але і його багатовекторним впливом (за результатами імуногістохімічного дослідження) на зниження експресії ядерних білків p16 і Ki-67, які є зворотними регуляторами клітинного циклу і значно посилюються за ураження ВПЛ епітеліальних клітин шийки матки.

Терапія ВПЛ-інфекції із застосуванням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД[®] у жінок із CIN I сприяє стійкому регресу диспластичного ураження епітелію шийки матки, оскільки протягом 24 міс. спостереження після лікування в обстежених жінок тести на ВПЛ були негативними [17].

Автор зазначив, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗИД[®] на сьогодні є одним із найефективніших препаратів для лікування ВПЛ-інфекції, який можна рекомендувати для ерадикації папіломавірусів у жінок як із CIN I, так і з позитивним ВПЛ-тестом за нормального результату ПАП-тесту [18].

Отримані дані яскраво свідчать про необхідність проведення противірусного лікування у жінок на початковому етапі ВПЛ-інфікування, яке у цитологічних зразках проявляється койлоцитозом, тобто до того моменту, коли ВПЛ може спричинити CIN I або більш тяжкі диспластичні ураження шийки матки. Таке лікування можна віднести до первинної профілактики РШМ, оскільки доведено, що жінки за відсутності ВПЛ-інфекції мають вкрай низький ризик розвитку цервікального раку [18].

У Національному консенсусі щодо ведення пацієток з CIN, зумовлених папіломавірусною інфекцією, також зазначено, що одним із найбільш перспективних напрямків лікування та вторинної профілактики папіломавірусної інфекції є застосування противірусних препаратів прямої дії (діюча речовина протекфлазид), які водночас є імуномодуляторами, активізують апоптоз та здійснюють антипроліферативний вплив [26].

Завдяки здатності безпосередньо впливати на активність вірус-специфічних ферментів ДНК- та РНК-полімераз, застосування цієї групи препаратів (ПРОТЕФЛАЗИД[®] краплі та супозиторії) справляє виражений прямий віростатичний ефект на віруси ДНК- та РНК-груп, включаючи ВПЛ [26].

Слід ураховувати, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗИД[®] (краплі та супозиторії), який поєднує пряму противірусну дію та імуномодульвальну активність, дозволений до застосування у період гестації. Це допомагає не тільки підвищити ефективність лікування уражень статевих органів, спричинених ВПЛ, але й знизити частоту асоційованих акушерських та перинатальних ускладнень вагітності у жінок з ВПЛ-інфекцією [6].

Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗИД[®] (краплі та супозиторії) сьогодні є препаратом для специфічної противірусної терапії ВПЛ-інфекції з метою ерадикації папіломавірусу у жінок з CIN I та CIN II на тлі ВПЛ-інфікування та з позитивним ВПЛ-тестом за нормальної цитологічної картини [12, 18, 23].

Отже, наведене вище дозволяє рекомендувати одночасне комплексне застосування (системне та місцеве) лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД[®] (краплі та супозиторії) з діючою речовиною прямої противірусної дії для лікування та протирецидивної терапії CIN I та CIN II, ерадикації папіломавірусу людини зі зниженням частоти інвазійних втручань на шийці матки.

Ураховуючи вагомe значення досліджень у сфері профілактики та лікування захворювань статевих шляхів у жінок, зумовлених ВПЛ, для охорони їхнього репродуктивного здоров'я, Європейська комісія нагородила Проект ТОВ «НВК «Екофарм» «*Innovative direct action antiHPV agent for cervical cancer prevention*» сертифікатом Європейської комісії «SEAL OF EXCELLENCE» («Відмінний знак») у лютому 2019 року [7]. SEAL OF EXCELLENCE – це знак якості, яким нагороджують за проектні пропозиції, подані на фінансування у межах програми «Горизонт 2020», що оцінюються Європейською комісією за трьома показниками: відмінність, якість та ефективність впровадження (фото).

ВИСНОВКИ

Лікування CIN I та CIN II, зумовлених ПВІ, необхідно здійснювати шляхом використання комплексного системного (per os) та місцевого (інтравагінально) призначення лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗИД[®] (краплі) та ПРОТЕФЛАЗИД[®] (супозиторії) задля запобігання травматичному хірургічному втручанню і збереження репродуктивної функції жінок дітородного віку.

З метою проведення протирецидивної терапії та сприяння відновленню і зміцненню імунної системи у жінок дітородного віку, що особливо важливо у боротьбі з ВПЛ, необхідно курсово призначати препара-

ти з прямою противірусною дією – ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі, per os) та ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії, інтравагінально).

Лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) на сьогодні є єдиними відомими препаратами для високоефективної терапії ВПЛ-інфекції, які

фахові спеціалісти успішно використовують і рекомендують застосовувати для ерадикації папіломавірусів у жінок, як з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, так за позитивного ВПЛ-тесту.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олександрович – д-р мед. наук, проф., заслужений діяч науки і техніки України, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 405-60-33. *E-mail: beniukdoc@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Геряк Світлана Миколаївна – д-р мед. наук, проф., Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (050) 377-43-17. *E-mail: heryak@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-7894-1009

Гончаренко Вадим Миколайович – д-р мед. наук, проф., заслужений лікар України, Центр жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ; тел.: (067) 639-37-14. *E-mail: goncharenk@ua.fm*

ORCID: 0000-0002-8317-3737

Гриневич Олександр Йосипович – д-р мед. наук, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат премії КМ України, ТОВ «НБК «Екофарм», м. Київ; тел.: (067) 321-31-91. *E-mail: o.hrynevych@ecopharm.ua*

ORCID: 0000-0001-6542-8102

Годлевська Наталія Аркадіївна – канд. мед. наук, доц., Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 783-63-45. *E-mail: Godlevskaya1903@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-5127-4138

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

Ревенько Олег Олександрович – д-р мед. наук, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (067) 730-97-90. *E-mail: revoleg71@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5784-3477

Суханова Ауріка Альбертівна – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 467-03-03. *E-mail: a.sukhanova@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0482-2653

Шалько Мирослава Назарівна – канд. мед. наук, доц., заслужений лікар України, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 411-87-26. *E-mail: shalko2012@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0302-9699

Information about the authors

Beniuk Vasyl O. – MD, PhD, DSc, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: ((044) 405-60-33. *E-mail: beniukdoc@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Heryak Svitlana M. – MD, PhD, DSc, Professor, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (050) 377-43-17. *E-mail: heryak@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-7894-1009

Goncharenko Vadym M. – MD, PhD, DSc, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Women's Health Center of the Feofania Clinical Hospital of the State Administration of Affairs, Kyiv; tel.: (067) 639-37-14. *E-mail: goncharenk@ua.fm*

ORCID: 0000-0002-8317-3737

Hrynevych Oleksandr Yo. – MD, PhD, DSc, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Laureate of the Prize of the Cabinet of Ministers of Ukraine, Ecopharm Research and Production Complex LLC, Kyiv; tel.: (067) 321-31-91. *E-mail: o.hrynevych@ecopharm.ua*

ORCID: 0000-0001-6542-8102

Godlevska Nataliia A. – MD, PhD, Associate Professor, Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pirogov; tel.: (067) 783-63-45. *E-mail: Godlevskaya1903@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-5127-4138

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

Revenko Oleg O. – MD, PhD, DSc, State Institution «All-Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (067) 730-97-90. *E-mail: revoleg71@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5784-3477

Sukhanova Aurika A. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 467-03-03. *E-mail: a.sukhanova@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0482-2653

Shalko Myroslava N. – MD, PhD, Associate Professor, Honored Doctor of Ukraine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 411-87-26. *E-mail: shalko2012@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0302-9699

ПРОТЕФЛАЗІД®

ЕТІОТРОПНА ТЕРАПІЯ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

Рекомендоване одночасне застосування

ПРОТЕФЛАЗІД® краплі та ПРОТЕФЛАЗІД® супозиторії¹



- ✓ папіломавірусна інфекція
- ✓ генітальний герпес
- ✓ інфекції змішаної етіології¹

ПРОТЕФЛАЗІД® краплі

Інформація на підставі інструкції для медичного застосування лікарського засобу Протефлазид® краплі (зі змінами у відповідності до Наказу МОЗ України №2131 від 25.11.2022)

Склад: 1 мл крапель містить 1 мл рідкого екстракту Протефлазид (вміст флавоноїдів не менше 0,32 мг/мл у перерахунку на рутин, вміст карбонових кислот не менше 0,30 мг/мл у перерахунку на яблучну кислоту) із трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Віяника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.) (1:1). Розчинник екстракції: етанол 96%. **Фармакотерапевтична група.** Протівірусні засоби прямої дії. Код АТХ J05A X. **Фармакологічні властивості.** Флавоноїди, які входять до складу препарату, пригнічують реплікацію ДНК- та РНК-вірусів як *in vitro*, так і *in vivo*. Доведено, що механізм прямої протівірусної дії полягає в інгібуванні вірусоспецифічних ферментів – ДНК- та РНК-полімераз, тимідинінази, зворотної транскриптази, 3СL протеази та нейрамінідази. Препарат має імуномодулюючі властивості. Захищає слизову оболонку, нормалізуючи показники місцевого імунітету (лактофєрин, секреторний імуноглобулін А, лізоцим та С₃ компонент комплекменту). Препарат є індуктором синтезу ендогенних α- та γ-інтерферонів до фізіологічно активного рівня. Клінічні дослідження показали, що за умови щоденного прийому, згідно з віковими дозами та схемами застосування, препарат не чинить імуноотоксичної дії та не викликає рефрактерності (гіперреактивності) імунної системи; не спостерігається пригнічення синтезу альфа- та гамма-інтерферонів, що дає можливість застосовувати препарат протягом тривалого часу. Препарат є модулятором апоптозу, підсилює дію апоптозіндуруючих речовин та активує каспазу 9, чим сприяє елімінації уражених вірусом клітин та перинній профілактиці виникнення хронічних захворювань на фоні латентних вірусних інфекцій. **Показання.** Етіотропна терапія легких та середніх форм дисплазії шийки матки (CIN1 та CIN2), спричиненої папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штамами. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату, викликаних папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штамами. **Побічні реакції.** В осіб із підвищеною чутливістю, можуть мати місце реакції гіперчутливості. Рідко алергічні реакції, включаючи еритематозні висипання, свербіж. Поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея. У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення, виникнення гастрозофалеального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту). У поодиноких випадках головний біль, загальна слабкість, транзиторне підвищення температури тіла до 38 °C на 3-10-й день терапії препаратом. При вірусних гепатитах у 10-15% хворих із вираженим цитолітичним синдромом спостерігається підвищення активності амінотрансфераз (рідне – рівня білірубіну). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «НВК «Екофарм».

ПРОТЕФЛАЗІД® супозиторії

Інформація на підставі інструкції для медичного застосування лікарського засобу Протефлазид® супозиторії (зі змінами у відповідності до Наказу МОЗ України №2271 від 15.12.2022)

Склад. Діюча речовина: 1 супозиторій містить флавоноїди Протефлазид, одержані із суміші (1:1) трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Віяника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.), не менше 1,8 мг; допоміжні речовини: бутилгідроксінізол (Е 320), поліетиленгліколь-400, поліетиленгліколь-1500, поліетиленгліколь-4000, до одержання маси 3 г. **Фармакотерапевтична група.** Протівірусні засоби прямої дії. Код АТХ J05A X. Інші гінекологічні засоби. Код АТХ G02 C X. **Фармакологічні властивості.** Інгібує синтез ДНК- та РНК-вірусів завдяки пригніченню активності вірусоспецифічних ферментів РНК- ДНК-полімераз, тимідинінази та зворотної транскриптази; має імуномодулюючі властивості. Сприяє синтезу ендогенних α- та γ-інтерферонів до фізіологічно активного рівня (без виникнення явища рефрактерності); відновлює захисну функцію слизової оболонки піхви та шийки матки завдяки нормалізації факторів місцевого імунітету (ІІІа, лізоцим та С₃ компонент комплекта). У досліджах на експериментальних моделях онкогенних вірусів папіломи людини *in vitro* показано, що діюча речовина лікарського засобу має специфічну антивірусну активність та інгібує репродукцію ВПВ на 2 і 3 ID₅₀. Тригнічує проліферативну та структурну дію ВПВ на клітині. При лікуванні дисплазії епітелію шийки матки, що зумовлена ПВІ, відзначається нормалізація цитологічної картини або період черв'ячної інтраепітеліальної неоплазії класу CIN-I (дисплазія середнього ступеня) до класу CIN-I (дисплазія слабого ступеня). Препарат є модулятором апоптозу. **Показання.** Лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених вірусами папіломи людини (ВПЛ), включаючи онкогенні штами. **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування.** Етіопатогенетичну терапію захворювань, зазначених у розділі «Показання», крім місцевої терапії препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії), необхідно доповнити парентеральним застосуванням препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) за схемою та у дозах, вказаних у відповідній інструкції. **Побічні реакції.** Можливий незначний місцевий свербіж або печія слизової оболонки, як зникають самостійно та не потребують відміни препарату. Можливі реакції гіперчутливості, алергічні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «НВК «Екофарм».

Посилання: 1. Інструкції для медичного застосування препаратів Протефлазид® краплі та Протефлазид® супозиторії.

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препаратів Протефлазид® краплі та Протефлазид® супозиторії.

Інформація про лікарські засоби для використання у професійній діяльності працівниками медичної та фармацевтичної галузі та розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах та ін. заходах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення ПРОТЕФЛАЗІД® краплі №UA/4220/01/01, термін дії необмежений. Реєстраційне посвідчення ПРОТЕФЛАЗІД® супозиторії UA/4220/02/01, термін дії необмежений.



ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм».

Україна, 03045, м. Київ, вул. Набережно-Корчуватська, 136-Б.

Тел/факс: (044) 594-05-99 office@ecopharm.ua

www.ecopharm.ua

ПОСИЛАННЯ

1. Allanson ER, Schmelzer KM. Preventing Cervical Cancer Globally: Are We Making Progress? *Cancer Prev Res (Phila)*. 2021;14(12):1055-60. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-21-0016.
2. Benyuk VO, Hrynevych OJ, Usevich IA, Sikachova IS, Shepetko MV. Therapeutic efficacy of Proteflazid, suppository among the patients with genitourinary viral-bacterial infection. *Health Woman*. 2016;108(2):162-6. doi: 10.15574/HW.2016.108.162.
3. Bogani G, Chiappa V, Pinelli C, Lopez S, Signorelli M, Taverna F, et al. Trends in prevalence in human papillomavirus types and their association with cervical dysplasia: an analysis on 15 138 women over 20 years. *Eur J Cancer Prev*. 2020;29(5):452-7. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000565.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
5. Godlevska NA, Starover AV. Clinical efficacy of topical use of vaginal suppositories Proteflazid® in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia of mild and moderate degree caused by the human papilloma virus. *Health Woman*. 2017;118(2):55-60. doi: 10.15574/HW.2017.118.55.
6. Heryak S, Petrenko N, Dobrianska V. Prevention of perinatal complications in pregnant women with chronic papillomavirus infection. *Pol Merkur Lekarski*. 2020;48(285):157-61.
7. Hrynevych OJ, editor. PROTEFLAZID®: clinical experience. Kyiv; 2024. 478 p.
8. Kaminsky V, Chernyshov V, Grynevych O, Benyuk V, Kornatskaya A, Shalko M, et al. Proteflazid® and local immunity in diseases caused by human papillomavirus, herpesvirus and mixed urogenital infections. *Pol Merkur Lekarski*. 2017;42(249):110-15.
9. Kaminsky W, Hrynevych OJ, Novik AM, Rybalko SL. An effective treatment for patients with cervical dysplasia secondary to papillomavirus infection has been found. *Med Aspects Womens Health*. 2015;91(5):59-61.
10. Kaminsky W, Shalko MN, Hrynevych OJ. Comparative efficacy and safety of suppositories and drops Proteflazid® in patients with epithelial dysplasia of the cervix caused by HPV infection. *Ukr Med J*. 2015;108(4):57-9.
11. Kaminsky W, Shalko MN, Mikhailov VS, Lesnikova MV, Yashchenko LA, Hrynevych OJ, et al. Evaluation of the efficacy of PROTEFLAZID® in the treatment of papillomavirus infection: meta-analysis of the results of long-term clinical trials. *Med Aspects Womens Health*. 2015;92(6):5-14.
12. Kaminsky W, Sukhanova AA, Shalko MN, Sumenko W, Lavreniuk YuV. Comparative evaluation of the effectiveness of various regimens for the use of natural flavonoids of Proteflazid® in the treatment of mild to moderate cervical intraepithelial neoplasia (CIN) associated with genital papillomavirus infection. *Health Woman*. 2019;137(1):48-54.
13. Kaminsky W, Shalko MH, Hrynevych OJ. Proteflazide in pregnant women: a systematic review of the results of post-registration safety and efficacy studies. *Health Woman*. 2014;92(6):84-9.
14. Kaminsky W, Shalko MH, Vorobiova LI, Romashchenko OV, Hrynevych OJ. Proteflazid: specific activity in preclinical studies; efficacy and safety in clinical practice in diseases caused by human papillomavirus (systematic review). *Health Woman*. 2015;99(3):128-38. doi: 10.15574/HW.2015.99.128.
15. Ntanas-Stathopoulos I, Kyriazoglou A, Lontos M, A Dimopoulos M, Gavriatopoulou M. Current trends in the management and prevention of human papillomavirus (HPV) infection. *J Buon*. 2020;25(3):1281-85.
16. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(5):602-08. doi: 10.1080/01443615.2019.1634030.
17. Potapov VO. Results of clinical and molecular-histological evaluation of the efficacy of the drug PROTEFLAZID® in the treatment of papillomavirus infection in women with cervical intraepithelial neoplasia. In: PROTEFLAZID®: clinical experience. Kyiv; 2024, p. 259-70.
18. Potapov VO, Garagulia IS. Results of the clinical and molecular-histological assessment of the effectiveness of the drug PROTEFLAZID® in the treatment of papillomavirus infection in women with cervical intraepithelial neoplasia. *Ukr J Health Woman*. 2024;173(4):5-14. doi: 10.15574/HW.2024.4(173).514.
19. Pyrokhova VI, Holuk NY. Hormonal contraception in women with background cervical diseases and papillomavirus infection – diagnostic and therapeutic aspects. *Health Woman*. 2013;81(5):132-6.
20. Ministry of Health of Ukraine. Cervical cancer screening: management of patients with abnormal screening results and precancerous conditions of the cervix: clinical practice guideline [Internet]. 2024. Order No. 1057; 2024 June 18. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/rak-shytky-matky/>.
21. Spivak MY, Rybalko SL, Starosyla DB, Zavelevych MP, Oleksienko IP, Dyadun ST, et al. Evaluation of the effect of the flavonoid drug Proteflazid on in vitro models of papillomavirus infection. *Proc Natl Acad Sci Ukr*. 2018;(10):103-11.
22. Svyntsytskiy VS, Pryimak W, Renkas OP. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cervical cancer. *Ukr Med J*. 2020;(2):1-7.
23. Voloshyna NM, Zvantseva ED. Ways to reduce diagnostic and therapeutic aggression in patients with HPV infection in reproductive age. *Health Woman*. 2017;125(9):51-8. doi: 10.15574/HW.2017.125.51.
24. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: use of mRNA tests for human papillomavirus (HPV) [Internet]. Geneva: WHO; 2021. 63 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240040434>.
25. World Health Organization. Global strategy towards the elimination of cervical cancer as a public health problem 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>.
26. Zaporozhan VM, Kaminsky W, Svyntsytskiy VS, Benyuk VO, Voloshina NM, Honcharenko VM, et al. National consensus on the management of patients with cervical intraepithelial neoplasia caused by papillomavirus infection. *Health Woman*. 2017;123(7):16-24.

Стаття надійшла до редакції 10.10.2024. – Дата першого рішення 15.10.2024. – Стаття подана до друку 19.11.2024

Клінічні аспекти перебігу пологів у роділь, які обрали альтернативний метод розродження

Т. М. Фурса-Совгира, В. О. Бенюк, В. Ф. Олешко, Т. В. Ковалюк, С. В. Бенюк, А. С. Чеботарьова, С. О. Брюхань

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

Питання збереження здоров'я роділлі та плода, а в подальшому – і новонародженого, є одним із найпріоритетніших завдань сучасної акушерської служби. На сьогодні особливістю сучасної акушерської допомоги в Україні є її перехід до пацієнт-орієнтованості, що зумовлює не лише модифікацію підходів до ведення вагітності та пологів, але й створення комфортних та безпечних умов для матері і новонародженого. Також наразі відзначається тенденція до підвищення попиту з боку майбутніх вагітних і роділь на нетрадиційні немедикаментозні методи знеболювання та альтернативні підходи до ведення пологів, які орієнтовані на зменшення вираженості пологового болю без застосування медичних засобів, забезпечення вільного пересування під час пологів, формування психологічного комфорту та позитивного пологового досвіду для роділлі та її партнера.

Мета дослідження: оцінювання перебігу пологів у роділь, залучених до спроби розродження у воді.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 150 вагітних, яких залежно від запропонованої методики розродження розподілено на:

- основну групу (ОГ) – 66 вагітних, у яких розродження відбувалося із застосуванням гідротехнологій у перший та другий періоди пологів;
- групу порівняння (ГП) – 34 вагітні, у яких розродження відбувалося із використанням гідротехнологій лише у перший період пологів;
- контрольну групу (КГ) – 50 вагітних, у яких пологи відбувалися за загальноприйнятими стандартами.

Додатково у динаміці першого періоду пологів у всіх роділь оцінювали інтенсивність пологового болю за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ).

Результати. У динаміці пологового акту розрив плодових оболонок відбувався за більшого розкриття шийки матки на фоні задовільного прогресу пологової діяльності у роділь із застосуванням гідротехнологій (ОГ – $8,6 \pm 0,3$ см, ГП – $8,1 \pm 0,4$ см, КГ – $5,6 \pm 0,3$ см; $p < 0,05$). Помірна інтенсивність пологового болю зберігалася у перший період пологів при відкритті шийки матки на 6–7 см у роділь на фоні застосування гідротехнологій (ОГ – 56 (84,8%) роділь, ГП – 29 (85,3%), КГ – 15 (30,0%); $p < 0,05$). У роділь з КГ відзначався сильний – 14 (28,0%) та нестерпний біль – 11 (22,0%), що стало показанням до застосування медикаментозних методів знеболювання (ММЗ) в перший період пологів.

Наприкінці першого періоду пологів у переважній більшості роділь, які в якості альтернативного підходу до ведення пологів обрали пологи у воді, зберігалася тенденція до утримання інтенсивності пологового болю, що оцінювали за ВАШ у 4–6 балів: ОГ – 48 (96,0%), ГП – 24 (96,0%), КГ – 34 (68,0%) жінки; $p < 0,05$. На сильний пологовий біль, що оцінювали у 6–8 балів, скаржилися – 31 (32,0%) роділля КГ, 2 (4,0%) – ОГ, 1 (4,0%) – ГП ($p < 0,05$).

Висновки. Позитивний ефект від застосування гідротехнологій під час пологів підтверджується наявністю достовірно меншої кількості ускладнень, що вимагали оперативного розродження в перший (ОГ – 3 (5,6%) жінки, ГП – 2 (7,4%), КГ – 20 (28,6%) та другий періоди пологів (дистрес плода: ОГ – 2 (4,0%) жінки, ГП – 4 (16,0%), КГ – 8 (16,0%); $p < 0,05$); слабкості пологової діяльності, що не піддається медичній корекції, серед роділь ОГ не встановлено (ГП – 2 (8,0%), КГ – 4 (8,0%) жінки; $p > 0,05$). Через наявні ускладнення під час другого періоду пологів виникала необхідність у застосуванні хірургічного розродження шляхом накладання вакуумекстрактора (ОГ – 2 (4,0%), ГП – 6 (24,0%), КГ – 12 (24,0%) жінок; $p < 0,05$). Результати дослідження засвідчують ефективність пологів із застосуванням гідротехнологій у вагітних низького ризику щодо зниження рівня акушерських ускладнень, і, як результат, це відображається в достовірно більшій кількості випадків фізіологічного розродження (ОГ – 39 (78,0%), ГП – 14 (56,0%), КГ – 27 (54,0%) роділь; $p < 0,05$).

Ключові слова: вагітність, пологи, розродження у воді, пологовий біль, візуальна аналогова шкала, акушерські ускладнення, гідротехнології.

Clinical aspect of the delivery course in women in labor who chose the alternative method of delivery

T. M. Fursa-Sovhyra, V. O. Beniuk, V. F. Oleshko, T. V. Kovaliuk, S. V. Beniuk, A. S. Chebotarova, S. O. Briukhan

The issue of preserving the health of the woman in labor and the fetus, and later – the newborn, is one of the most priority tasks of modern obstetric service. Today, a feature of modern obstetric care in Ukraine is its transition to patient orientation, which determines not only a modification of management of pregnancy and childbirth, but also the creation of comfortable and safe conditions for the mother and newborn. There is also a tendency to increase the demand from future pregnant women and women in labor for “non-traditional” non-medicinal methods of pain relief and alternative approaches to childbirth, which are focused on reducing the severity of labor pain without the use of medical devices, ensuring free movement during childbirth, creating psychological comfort and a positive childbirth experience for the woman in labor and her partner.

The objective: to evaluate the course of childbirth in women in labor who were involved in an attempt to give birth in water.

Materials and methods. The study involved 150 pregnant women, who, depending on the proposed delivery method, were divided into:

- main group (MG) – 66 pregnant women, in whom delivery took place with the use of hydrotechnologies in the first and second stages of labor;

- comparison group (CompG) – 34 pregnant women, in whom delivery took place with the use of hydrotechnologies only in the first stage of labor;
 - control group (CG) – 50 pregnant women, in whom childbirth took place according to generally accepted standards.
- Additionally, in the dynamics of the first stage of labor, all women in labor were assessed for the intensity of labor pain using a visual analog scale (VAS).

Results. In the dynamics of labor, rupture of the fetal membranes occurred with greater cervical dilation against the background of satisfactory progress of labor in women in labor with the use of hydrotechnologies (MG – 8.6 ± 0.3 cm, CompG – 8.1 ± 0.4 cm, CG – 5.6 ± 0.3 cm; $p < 0.05$). Moderate intensity of labor pain persisted in the first stage of labor when the cervix was dilated by 6–7 cm in women in labor with the use of hydrotechnologies (MG – 56 (84.8%) women in labor, CompG – 29 (85.3%), CG – 15 (30.0%); $p < 0.05$). Women in labor with CG had severe pain – 14 (28.0%) and unbearable pain – 11 (22.0%), which was an indication for the use of pharmacological analgesia methods in the first stage of labor.

At the end of the first stage of labor, the vast majority of women who chose water birth as an alternative approach to labor management had a tendency to maintain the intensity of labor pain, which was assessed by VAS at 4–6 points: MG – 48 (96.0%), CompG – 24 (96.0%), CG – 34 (68.0%) women; $p < 0.05$. Severe labor pain, assessed at 6–8 points, was complained of by 31 (32.0%) CG women, 2 (4.0%) women in MG, 1 (4.0%) – CompG ($p < 0.05$).

Conclusions. The positive effect of the use of hydrotechnologies during childbirth is confirmed by the presence of a significantly lower number of complications requiring surgical delivery in the first (MG – 3 (5.6%) women, CompG – 2 (7.4%), CG – 20 (28.6%) and second stages of labor (fetal distress: MG – 2 (4.0%) women, CompG – 4 (16.0%), CG – 8 (16.0%); $p < 0.05$); weakness of labor activity that is not amenable to medical correction was not detected among parturients in MG (CompG – 2 (8.0%) persons, CG – 4 (8.0%) women; $p > 0.05$). Due to existing complications during the second stage of labor, there was a need to use surgical delivery by applying a vacuum extractor (MG – 2 (4.0%), CompG – 6 (24.0%), CG – 12 (24.0%) women; $p < 0.05$). The results of the study demonstrate the effectiveness of childbirth with the use of hydrotechnologies in low-risk pregnant women in reducing the level of obstetric complications, and, as a result, this is reflected in a significantly higher number of cases of physiological delivery (MG – 39 (78.0%), CompG – 14 (56.0%), CG – 27 (54.0%) women in labor; $p < 0.05$).

Keywords: pregnancy, childbirth, delivery in water, labor pain, visual analog scale, obstetric complications, hydrotechnologies.

В умовах сьогодення питання збереження здоров'я роділлі і плода, а в подальшому – і новонародженого, є одним із найпріоритетніших завдань сучасної акушерської служби, адже саме перебіг вагітності, пологів і періоду новонародженості є визначальними на початку життя кожної людини [1–3].

На сьогодні в Україні відзначається неухильна тенденція до зниження рівня репродуктивного здоров'я серед жінок молодого віку, що вкрай негативно впливає на репродуктивний потенціал нації і набуває особливої актуальності в умовах повномасштабної військової агресії. Такі обставини зумовлюються поширенням соматичної та гінекологічної патології, а також порушеннями у психоемоційній сфері, погіршенням сімейних відносин, що негативно впливає на формування розуміння про функцію родини та батьківства в цілому [4–6].

Саме тому питання зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень, а також пов'язаних з ними патологічних станів є надзвичайно актуальним і потребує запровадження нових та модифікації існуючих наукових підходів і технологій, спрямованих на поліпшення перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду [6–8].

Відомо, що сам процес вагітності і пологів передбачає значне психоемоційне навантаження для майбутньої матері, що визначає необхідність впровадження родино-орієнтованих технологій під час ведення вагітності, пологів з урахуванням психологічних аспектів перинатального періоду для формування позитивного пологового досвіду [9–11].

Особливістю сучасної акушерської допомоги в Україні є її перехід до пацієнторієнтованості, що зумовлює не лише модифікацію підходів до ведення вагітності та пологів, але й створення комфортних і безпечних умов для матері та новонародженого [10–15]. Також сьогодні відзначається тенденція до підвищення попиту від майбутніх вагітних і роділь на нетрадиційні немедикаментозні методи знеболювання та альтернативні підходи до ведення пологів [16–18].

Ці підходи до розродження передбачають зменшення вираженості пологового болю без застосування медикаментозних засобів, забезпечення вільного пересування під час пологів, формування психологічного комфорту та позитивного пологового досвіду для роділлі та її партнера. Впровадження таких підходів до розродження у державних пологових закладах разом із застосуванням сучасних родинно- та пацієнторієнтованих технологій має бути частиною загальної політики, спрямованої на поліпшення здоров'я матері та дитини, тоді як партнерові відводиться провідна роль у психологічній підтримці роділлі [8, 9].

На сьогодні в Україні та світі у цілому набувають популярності альтернативні методи ведення пологів: лотосові пологи, пологи із доулою, пологи «навпочіпки», пологи із застосуванням гідротехнологій [19–22]. Такі варіанти розродження мають на меті зменшення інтенсивності пологового болю та забезпечення більшого контролю роділлю самого процесу пологів.

Пологи із застосуванням гідротехнологій є новими для нашої країни, і в опрацьованих літературних джерелах відсутні наукові обґрунтування їхньої методології в акушерському стаціонарі. Також залишається повністю не вивченим вплив такого типу розродження на акушерські та перинатальні наслідки, що й визначило мету і завдання цього дослідження.

Мета дослідження: оцінювання перебігу пологів у роділь, залучених до спроби розродження у воді.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До проспективного етапу дослідження включено 150 вагітних, яких залежно від запропонованої методики розродження розподілено на:

- основну групу (ОГ) – 66 вагітних, у яких розродження проводили із застосуванням гідротехнологій у перший та другий періоди пологів;
- групу порівняння (ГП) – 34 вагітні, у яких розродження відбувалося із використанням гідротехнологій лише у перший період пологів;

- контрольну групу (КГ) – 50 вагітних, у яких пологи проводили за загальноприйнятими стандартами.

Пологи у жінок досліджуваних груп здійснювали відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги № 170 від 26 січня 2022 р. «Фізіологічні пологи» [23]. У роділь ОГ та ГП додатково застосовували розроблений нами підхід до ведення пологів у воді, який передбачав у перший період пологів:

- забезпечення сухості підлоги навколо ванни, вистилання ванни одноразовою прорезиненою тканиною, бортів ванни – рушником;
- забезпечення чистоти води у ванні – видалення калових мас та згустків крові за допомогою сита, у разі значного забруднення – повна заміна води;
- кратність аускультативного серцебиття плода в латентній фазі – кожні 30 хв, в активній – кожні 15 хв;
- вагінальний огляд – кожні 4 год;
- заохочення до вживання великої кількості прохолодної рідини та їжі або солодких цукерок з метою профілактики кетоацидозу;
- заохочення роділлі до сечовипускання кожні 2 год;
- постійне перебування акушерки разом з роділлею;
- припинення пологів у воді у разі підвищення температури тіла роділлі понад 37,5 °С за двох вимірювань з інтервалом у 30 хв.

Під час другого періоду пологів:

- залучення двох акушерок, компетентних у наданні акушерської допомоги роділлям, які виконують спробу пологів у воді;
- вимірювання температури води у ванні – кожні 15 хв з фіксацією результатів вимірювання у партограмі;
- контроль серцебиття плода – кожні 5 хв під час ранньої фази та після кожної перейми у пізній фазі;
- відмова від заохочення роділлі до ранніх потуг;
- відмова від надання ручної акушерської допомоги;
- відмова від стимуляції головки новонародженого під водою;
- повне занурення у воду новонародженого на етапі прорізування плечиків;
- відмова від раннього затискання та перетинання пуповини;
- розташування новонародженого на грудях породіллі з послідовним виконанням етапів теплового ланцюжка і заохочування до раннього початку грудного вигодовування.

У динаміці пологового акту фіксація даних відбувалася у модифікованій нами партограмі для пологів у воді, основною відмінністю якої від традиційної є додання рядків, що містять відомості про час занурення роділлі у воду, її температуру та щогодинний підпис акушерки, яка супроводжує пологи у воді. Температура води у ванні під час першого та другого періодів пологів підтримувалася на рівні, що не перевищував 37,5 °С. Додатково у динаміці першого періоду пологів у всіх роділь проводили оцінювання інтенсивності пологового болю за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ).

Критерії включення у дослідження: бажання жінки, доношена одноплідна вагітність, головне передлежання плода, необтяжений перебіг вагітності, відсутність ек-

страгенітальної захворюваності, що може бути причиною відмови від спроби пологів у воді, спонтанний початок пологової діяльності, активні перейми на момент спроби пологів у воді, нормальне розташування плаценти, нормальний об'єм навколоплідних вод, частота серцевих скорочень плода в межах норми, відсутність призначення опіатів для знеболювання протягом 2 год до занурення у воду, відсутність фізичних вад, що можуть впливати на здійснення спроби пологів у воді без сторонньої допомоги, передбачувана маса плода від 2500 до 4000 г.

Критерії виключення з дослідження: відмова жінки, термін вагітності більше 42 тиж, багатоплідна вагітність, наявність екстрагенітальної захворюваності, що може бути причиною відмови від спроби пологів у воді, патологічне розташування плаценти, незадовільний прогрес пологів, необхідність стимулювання пологів окситоїчною сумішшю, допологовий розрив плодових оболонок, індукція пологової діяльності, бради/тахікардія у плода, патологічний об'єм амніотичної рідини, призначення опіатів для знеболювання протягом 2 год до занурення у воду, наявність фізичних вад, що можуть впливати на здійснення спроби пологів у воді без сторонньої допомоги, затримка внутрішньоутробного росту плода, маса плода, що перевищує 4000 г.

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології № 3 Національного медичного університету (НМУ) імені О. О. Богомольця. Дослідження не мало підвищеного ризику для його суб'єктів та виконано з урахуванням чинних біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів.

Проведення дослідження узгоджено і затверджено на засіданні комісії з питань біоетики при НМУ імені О. О. Богомольця (протокол № 151 від 25.10.2021 р.). Інформовану згоду пацієнток на участь у дослідженні отримано.

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

Розбіжності визначали як можливі при $p < 0,05$. Зіставлення результатів дослідження виконували шляхом множинного кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Термін початку пологового акту у жінок досліджуваних груп становив $40,2 \pm 0,3$ тиж, не мав достовірних відмінностей (ОГ – $40,1 \pm 0,5$ тиж, ГП – $40,3 \pm 0,3$ тиж, КГ – $40,4 \pm 0,4$ тиж; $p > 0,05$) і в 100,0% випадків виявився спонтанним, а середня тривалість преліментарного періоду не мала достовірної відмінності і становила $6,6 \pm 0,2$ год (ОГ – $6,3 \pm 0,2$ год, ГП – $6,8 \pm 0,3$ год, КГ – $7,1 \pm 0,2$ год; $p > 0,05$).

Переважає більшість жінок народжували з партнером (ОГ – 64 (96,9%) жінки, ГП – 31 (91,2%), КГ – 43 (86,0%); $p > 0,05$). Застосування гідротехнологій у роділь ОГ та ГП розпочинали з початку регулярної пологової діяльності з фіксацією часу початку перебування роділлі у воді та температури води в партограмі.

Структура ускладнень у перший період пологів, абс. число (%)

Показник	ОГ, n = 53	ГП, n = 27	КГ, n = 70
Дистрес плода	2 (3,7)*	1 (3,7)*	10 (14,3)
Клінічно вузький таз	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (5,7)
ПВНРП	1 (1,8)	1 (2,9)	3 (4,2)
Використання ММЗ	0 (0,0)	0 (0,0)	39 (55,7)
Слабкість пологової діяльності	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (22,8)

Примітка. * – Достовірні відмінності (p<0,05).

Значення серцевого ритму плода у латентну (ОГ – 132,7±10,4 уд/хв, ГП – 151,4±11,5 уд/хв, КГ – 146,6±12,2 уд/хв; p>0,05) та активну (ОГ – 125,6±11,6 уд/хв, ГП – 143,3±12,4 уд/хв, КГ – 139,5±11,8 уд/хв; p>0,05) фази першого періоду пологів були у межах фізіологічної норми і становили в середньому 143,4±12,8 уд/хв.

У динаміці пологового акту розрив плодових оболонок відбувався за більшого розкриття шийки матки на фоні задовільного прогресу пологової діяльності у роділь із застосуванням гідротехнологій (ОГ – 8,6±0,3 см, ГП – 8,1±0,4 см, КГ – 5,6±0,3 см; p<0,05).

У достовірної більшості роділь ОГ та ГП за відкриття шийки матки 3–4 см за ВАШ встановлювали слабку інтенсивність пологового болю, яку оцінювали в 2–4 бали (ОГ – 48 (72,7%) жінок, ГП – 25 (73,5%), КГ – 28 (56,0%); p<0,05), що виявилось зіставним з фазою пологів. Помірну інтенсивність пологового болю, яку оцінювали в 4–6 балів, встановлювали у вагітних КГ в переважній більшості випадків – 22 (44,0%) (ОГ – 18 (27,3%), ГП – 9 (26,5%); p<0,05).

Помірна інтенсивність пологового болю (4–6 балів) зберігалася в динаміці першого періоду пологів за відкриття шийки матки на 6–7 см у роділь на фоні застосування гідротехнологій (ОГ – 56 жінок (84,8%), ГП – 29 (85,3%), КГ – 15 (30,0%); p<0,05). У роділь з КГ спостерігався сильний (6–8 балів) – 14 (28,0%) та нестерпний (8–10 балів) біль – 11 (22,0%), що стало показанням до застосування медикаментозних методів знеболювання (ММЗ) у перший період пологів.

У 10 (20,0%) роділь КГ відзначали зменшення вираженості пологового болю у динаміці спостереження (2–4 бали), що вимагало проведення диференціальної діагностики для підтвердження або спростування діагнозу слабкості пологової діяльності. Значну інтенсивність пологового болю (6–8 балів) фіксували у 6 (9,1%) роділь ОГ та у 3 (8,8%) роділь ГП, що стало показанням до призначення ММЗ і підставою для виключення цих роділь з дослідження.

У 4 (6,1%) роділь ОГ та 2 (5,9%) роділь ГП відзначали зменшення вираженості пологового болю в динаміці спостереження (2–4 бали), що потребувало проведення диференціальної діагностики для підтвердження або спростування діагнозу слабкості пологової діяльності і стало підставою для виключення цих жінок зі спроби пологів у воді. Також серед жінок ОГ та ГП зафіксовано 3 (4,5%) та 2 (5,9%) випадки відмови від продовження спроби пологів у воді. Цих вагітних у подальшому переведено до КГ. Отже, 13 (19,7%) роділь ОГ та 7 (20,6%) роділь ГП виключено зі спроби пологів у воді і переведено до КГ.

Порушення серцевого ритму плода за типом брадикардії з подальшим встановленням діагнозу дистресу плода відзначали у 2 (3,7%) роділь ОГ та у 1 (3,7%) роділь ГП (табл. 1).

У роділь КГ кількість випадків порушення серцевого ритму плода за типом брадикардії становила 10 (14,3%); p<0,05. Різниця у кількості випадків передчасного відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП) не виявлено (ОГ – 1 (1,8%), ГП – 1 (2,9%), КГ – 3 (4,2%); p>0,05).

У 4 (5,7%) жінок КГ встановлено діагноз «Клінічно вузький таз». У 16 (22,8%) роділь КГ визначали слабкість пологової діяльності, що стало показанням до

призначення медикаментозної корекції із використанням окситотичної суміші, яка виявилась ефективною в 13 (18,6%) випадках. У 3 (4,2%) випадках терапія окситотичною сумішшю була неефективною.

Випадки порушення серцевого ритму плода, ПВНРП, клінічно вузького таза та слабкості пологової діяльності, що не піддавалась медикаментозній корекції, стали підставою для виконання кесаревого розтину у 3 роділь ОГ, 2 роділь ГП та 20 роділь КГ. Отже, відсоток проведених кесаревих розтинів у жінок, які в якості альтернативного методу ведення пологів обрали пологи у воді, становив: у ОГ – 5,7%, ГП – 7,4%, КГ – 28,6% (p<0,05).

Наприкінці першого періоду пологів, за розкриття шийки матки до 9–10 см, у переважній більшості роділь, які в якості альтернативного підходу до ведення розродження обрали пологи у воді, зберігалася тенденція до утримання інтенсивності пологового болю, що за оцінкою ВАШ становив 4–6 балів: ОГ – 48 (96,0%) жінок, ГП – 24 (96,0%), КГ – 34 (68,0%); p<0,05. На сильний пологовий біль, що оцінювали у 6–8 балів, скаржилися 16 (32,0%) роділь КГ, 2 (4,0%) – ОГ, 1 (4,0%) – ГП (p<0,05).

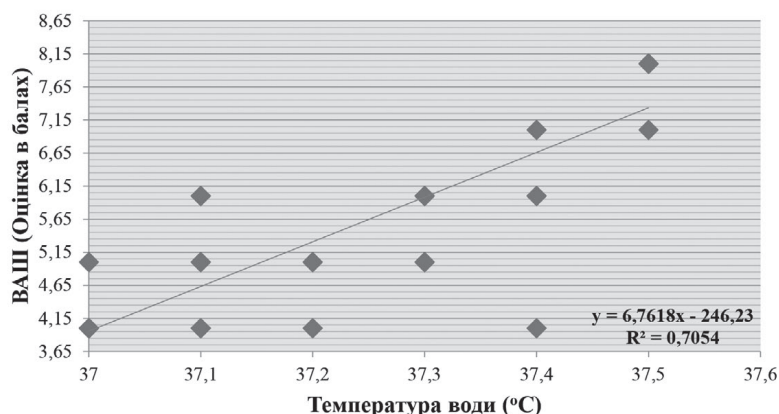
При розкритті шийки матки більше 6–7 см встановлено закономірність, що підтверджувалася наявністю сильного прямого кореляційного зв'язку ($r=0,8399$) між температурою води у ванні та оцінкою інтенсивності пологового болю за ВАШ (рисунком), який засвідчував сталість помірного рівня пологового болю при підтриманні температури води у ванні на рівні близько 37,0 °С.

Середнє значення серцевого ритму плода у ранню фазу (ОГ – 129,3±10,5 уд/хв, ГП – 133,4±9,7 уд/хв, КГ – 124,7±8,9 уд/хв; p>0,05) та у фазу потуг (ОГ – 121,3±10,3 уд/хв, ГП – 119,5±10,8 уд/хв, КГ – 126,6±12,1 уд/хв, p>0,05) у другий період пологів не мало достовірної різниці і становило 127,5±11,6 уд/хв.

Оцінка інтенсивності пологового болю у другий період пологів демонструвала стійке його утримання на помірно рівні (4–6 балів) у роділь ОГ, тоді як у роділь ГП виявлено зменшення кількості випадків помірного болю, що наближалася до показника роділь КГ (ОГ – 48 (96,0%) роділь, ГП – 19 (76,0%), КГ – 32 (64,0%); p<0,05).

Водночас у роділь ГП відзначали збільшення числа випадків сильного пологового болю (6–8 балів) – 4 (16,0%); ОГ – 2 (4,0%); p<0,05, що не мало достовірних відмінностей порівняно з родільями КГ – 8 (16,0%); p>0,05. Такі обставини, найімовірніше, пояснюються застосуванням традиційного підходу до ведення другого періоду пологів у цієї категорії жінок.

Кореляція: $r=0,8399$



Пряма кореляційна залежність ($r=0,8399$) між оцінкою болю за ВАШ та температурою води при розкритті шийки матки більше 6–7 см

Протягом другого періоду пологів серед жінок ГП фіксували 2 (8,0%) випадки зниження інтенсивності пологового болю (2–4 бали), а у жінок КГ – 10 (20,0%), що розцінювали як симптом слабкості пологової діяльності.

У структурі ускладнень другого періоду пологів у роділь ОГ встановлено 2 (4,0%) випадки дистресу плода у фазі потуг, що передбачало виконання епізіотомії з подальшою вакуумекстракцією плода ($p<0,05$). У роділь ГП та КГ кількість випадків дистресу плода не мала достовірних відмінностей (ГП – 4 (16,0%), КГ – 8 (16,0%) роділь; $p>0,05$). Слабкість пологової діяльності, що не піддавалася медичній корекції, стала показанням до проведення епізіотомії з подальшим накладанням вакуумекстрактора на головку плода у 2 (8,0%) вагітних ГП та у 4 (8,0%) – КГ ($p<0,05$).

Ведення третього періоду пологів у жінок, які народжували через природні пологові шляхи, проводили із застосуванням активної тактики ведення у 125 (100,0%) випадках. Середня тривалість третього періоду пологів становила $19,1\pm 1,4$ хв (ОГ – $17,3\pm 1,4$ хв, ГП – $21,6\pm 1,8$ хв, КГ – $18,5\pm 1,9$ хв; $p>0,05$).

У 39 (78,0%) породіль ОГ пологи завершилися фізіологічно (ГП – 14 (56,0%), КГ – 27 (54,0%); $p<0,05$). У решти породіль встановлено наявність ускладнень, у тому числі поєднаних: ОГ – 11 (22,0%), ГП – 11 (44,0%), КГ – 23 (46,0%); $p<0,05$.

Кількість розривів промежини I ступеня у роділь ОГ та ГП не мала достовірних відмінностей (ОГ – 8 (16,0%), ГП – 6 (24,0%); $p>0,05$), тоді як для роділь КГ виявилася характерною достовірно більша кількість розривів промежини I ступеня – 16 (32,0%); $p<0,05$. Наявність розриву промежини I ступеня, згідно з положенням Уніфікованою клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи», не було підставою для встановлення діагнозу «Патологічні пологи» (табл. 2) [23].

Кількість розривів піхви та шийки матки у породіль ОГ – 2 (4,0%) і 1 (2,0%) відповідно та ГП – 3 (12,0%) і 2 (8,0%) відповідно не мали достовірних відмінностей ($p>0,05$). Проте слід відзначити достовірно більшу кількість таких ускладнень у роділь з традиційним підходом до ведення пологів порівняно із застосуванням гідротехнологій у перший та другий періоди

пологів (ОГ – 2 (4,0%) і 1 (2,0%), КГ – 12 (24,0%) і 5 (10,0%) відповідно; $p<0,05$).

Достовірної різниці у кількості випадків дефекту плаценти та плацентарних оболонок не встановлено (ОГ – 3 (6,0%), ГП – 2 (8,0%), КГ – 3 (6,0%); $p>0,05$). Наявність цього ускладнення фіксували одразу після народження посліду, воно не асоціювалося зі збільшенням об'єму крововтрати під час пологів [24].

Середнє значення загальної крововтрати під час пологів становило $287,9\pm 25,8$ мл і не мало достовірних відмінностей серед жінок досліджуваних груп (ОГ – $277,9\pm 22,6$ мл, ГП – $286,4\pm 26,8$ мл, КГ – $299,5\pm 27,4$ мл; $p>0,05$). У жінок досліджуваних груп у ранній післяпологовий період відзначали випадки крововтрати – 1 (2,0%) – ОГ, 1 (4,0%) – ГП та 2 (4,0%) – КГ ($p>0,05$), об'єм якої до моменту її спинення не перевищував 0,5% від маси тіла.

Достовірне зменшення кількості випадків помірного, сильного та відсутність нестерпного болю під час пологів, ймовірно, стало можливим саме завдяки застосуванню гідротехнологій у перший та другий періоди пологів. В окремих літературних джерелах є відомості про зниження інтенсивності болю під час перейм та дискомфорту навіть без застосування анестезії під час пологів із використанням гідротехнологій [25–28]. Це стає можливим завдяки тому, що роділля може обирати зручну по-

Таблиця 2

Структура ускладнень, встановлених у ранній післяпологовий період, абс. число (%)

Показник	ОГ, n = 50	ГП, n = 25	КГ, n = 50
Розрив промежини I ступеня	8 (16,0) *	6 (24,0)	16 (32,0)
Розрив промежини II ступеня	2 (4,0) * °	4 (16,0)	14 (28,0)
Епізіотомна рана	2 (4,0) * °	6 (24,0)	12 (24,0)
Розрив піхви	2 (4,0) *	3 (12,0) •	12 (24,0)
Розрив шийки матки	1 (2,0) *	2 (8,0)	5 (10,0)
Дефекти плаценти/ оболонок	3 (6,0)	2 (8,0)	3 (6,0)
Кровотеча	1 (2,0)	1 (4,0)	2 (4,0)

Примітки: * – достовірні відмінності між ОГ та КГ ($p<0,05$), ° – достовірні відмінності між ОГ та ГП ($p<0,05$), • – достовірні відмінності між ГП та КГ ($p<0,05$).

зицію під час першого періоду пологів. Також це сприяє зменшенню тиску на голову плода шляхом зменшення опору промежини під час другого періоду пологів.

У динаміці спостереження відзначено недостовірну тенденцію до зменшення тривалості першого (ОГ – $8,4 \pm 0,9$ год, ГП – $8,3 \pm 1,2$ год, КГ – $9,9 \pm 1,4$ год; $p > 0,05$) та другого періодів пологів (ОГ – $28,2 \pm 1,9$ хв, ГП – $31,6 \pm 2,8$ хв, КГ – $33,4 \pm 3,2$ хв; $p > 0,05$) на фоні достовірного збільшення кількості випадків фізіологічного завершення пологового акту (ОГ – 39 (78,0%), ГП – 14 (56,0%), КГ – 27 (54,0%) жінок; $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

Отримані результати дослідження свідчать про те, що впровадження гідротехнологій у практику акушерських відділень може дозволити зменшити фармакологічне навантаження на роділлю і плід шляхом відмови від застосування медикаментозних методів знеболювання пологів, що підтверджується виявленою кореляційною залежністю (сильний прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,8399$) між температурою води у ванні та оцінкою інтенсивності пологового болю за ВАШ, який свідчить про сталість помірного рівня пологового болю в разі підтримання температури води у ванні на рівні близько $37,0^\circ\text{C}$), а також зменшити тривалість першого та другого періодів пологів та кількість випадків оперативного розродження. Це може бути альтернативою для практично здорових вагітних і створювати сприятливі умови для покращення перинатальних наслідків і пологового досвіду.

Позитивний ефект від застосування гідротехнологій під час пологів підтверджується достовірно меншою кількістю ускладнень в перший період пологів, що потребувало оперативного розродження у першій: роділлі, розродження яких відбувалося із застосуванням гідротехнологій у перший та другий періоди пологів, – 3 (5,6%); роділлі, розродження яких відбувалося із застосуванням гідротехнологій лише у перший період пологів, – 2 (7,4%); роділлі із загальноприйнятим підходом до ведення пологів – 20 (28,6%) та у другий періоди пологів (дистрес плода: роділлі, розродження яких відбувалося із застосу-

ванням гідротехнологій у перший та другий періоди пологів, – 2 (4,0%); роділлі, розродження яких відбувалося із застосуванням гідротехнологій лише у перший період пологів – 4 (16,0%); роділлі із загальноприйнятим підходом до ведення пологів – 8 (16,0%), ($p < 0,05$); слабкості пологової діяльності, що не піддається медичній корекції, в групі роділь, розродження яких відбувалося із застосуванням гідротехнологій у перший та другий періоди пологів, не встановлено; у групі роділь, розродження яких відбувалося із застосуванням гідротехнологій лише у перший період пологів, – 2 (8,0%), у групі роділь із загальноприйнятим підходом до ведення пологів – 4 (8,0%) випадки; $p > 0,05$).

Через наявні ускладнення під час другого періоду пологів виникала необхідність у застосуванні хірургічного розродження шляхом накладання вакуумекстрактора (роділлі, розродження яких проводили із застосуванням гідротехнологій у перший та другий періоди пологів, – 2 (4,0%); роділлі, розродження яких проводили із застосуванням гідротехнологій лише у перший період пологів, – 6 (24,0%); роділлі із загальноприйнятим підходом до ведення пологів – 12 (24,0%); $p < 0,05$).

Результати дослідження засвідчують ефективність пологів із застосуванням гідротехнологій у вагітних низького ризику щодо зниження рівня акушерських наслідків і, як результат, це відображається в достовірно більшій кількості випадків фізіологічного завершення пологового акту (роділлі, розродження яких відбувалось із застосуванням гідротехнологій у перший та другий періоди пологів, – 39 (78,0%); роділлі, розродження яких відбувалося із застосуванням гідротехнологій лише у перший період пологів, – 14 (56,0%); роділлі із загальноприйнятим підходом до ведення пологів – 27 (54,0%); $p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень. Наступний етап дослідження передбачає аналіз перинатальних наслідків у жінок із застосуванням гідротехнологій у перший та другий періоди пологів порівняно з жінками, які народжували за традиційними методами.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Фурса-Совгіра Тетяна Миколаївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* Fursa-sovgira@ukr.net

ORCID: 0000-0002-1146-7568

Бенюк Василь Олексійович – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* beniukdoc@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Олешко Віктор Федорович – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* docolv@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2493-2892

Ковалюк Тетяна Володимирівна – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* tatyana7@meta.ua

ORCID: 0000-0001-9339-881X

Бенюк Світлана Василівна – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* sbenyuk@ukr.net

ORCID: 0000-0003-4273-3934

Чеботарьова Антоніна Сергіївна – канд. мед. наук, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* doctortonya@ukr.net

ORCID: 0000-0003-4365-2685

Брюхань Софія Олександрівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* safia332003@gmail.com

ORCID: 0009-0005-8279-7731

Information about the authors

Fursa-Sovhyra Tetiana M. – MD, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: Fursa-sovgira@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-1146-7568

Beniuk Vasyly O. – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: beniukdoc@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Oleshko Viktor F. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: docolv@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2493-2892

Kovaliuk Tetiana V. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: tatyannah7@meta.ua*

ORCID: 0000-0001-9339-881X

Beniuk Svitlana V. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: sbenyuk@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-4273-3934

Chebotarova Antonina S. – MD, PhD, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: doctortonya@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-4365-2685

Briukhan Sofiia O. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: sofia332003@gmail.com*

ORCID: 0009-0005-8279-7731

ПОСИЛАННЯ

- Zabchenko IA, Tertychna-Teliuk SV, Korniets NG, Kovalenko TM. Perinatal aspects of preservation of pregnancy with chronic stress. *Reproductive Endocrinology*. 2019;1(45):29-34. doi: 10.18370/2309-4117.2018.45.29-33.
- Shelest TD, Snicar JuR. Cuchasni aspekty partners'kyh poljoviv. In: *Material 10th International scientific and practical conference "Actual trends of modern scientific research"*. 2021 May 9–11, Munich. Munich: MDPC Publishing; 2021, p. 82.
- World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean. Report on the meeting of national maternal, neonatal and child health programme managers: addressing the main causes of maternal, neonatal and child mortality, Amman, Jordan 29 March – 2 April 2015 [Internet]. Geneva: WHO; 2015. 41 p. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/254310>.
- Chan JC, Nugent BM, Bale TL. Parental Advisory: Maternal and Paternal Stress Can Impact Offspring Neurodevelopment. *Biological Psychiatry*. 2018;83:886-94. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.10.005.
- El-Wahab N, Robinson N. Analgesia and anaesthesia in labour. *Obstet, Gynaecol Reprod Med*. 2014;24(4):97-102. doi: 10.1016/j.ogrm.2014.01.006.
- Evertz K, Janus L, Linder R. *Handbook of Prenatal and Perinatal Psychology*. Springer: New York; 2020. 817 p.
- Heryak SM, Kuchmij VYu, Buryak MV, Bahniy LV. Characteristics of childbirth in women – temporarily displaced persons who have experienced stress as a result of military aggression. *Reprod Health Woman*. 2024;72(2):18-23. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304642.
- Skipchenko NY, Nevyshna YuV, Lozova IA, Pavlova OM, Gerevich N, et al. Current aspects of delivery in healthy women in accordance with the data of retrospective analysis. *Wiad Lek*. 2021;10(1):2463-65.
- Romanenko A, Kuchyn Yu. Methods of Labor Analgesia by Determining the Level of Childbirth Satisfaction. *Pain, Anaesth & Intensive Care*. 2022;(99)2:49-55. doi: 10.25284/2519-2078.2(99).2022.265839.
- Baryshnikova W. The use of virtual reality technologies for the relaxation of pregnant and parturient women: the results of a pilot study. *Insight: Psychological Dimensions Soc*. 2022;(8):89-109. doi: 10.32999/2663-970X/2022-8-7.
- Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(2):89-94. doi: 10.5830/CVJA-2016-021.
- Kim P, Strathearn L, Swain JE. The maternal brain and its plasticity in humans. *Horm Behav*. 2016;77:113-23. doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.08.001.
- Murphy T. The Oxford handbook of perinatal psychology. *J Reprod Infant Psychol*. 2017;35(5):1-2. doi: 10.1080/02646838.2017.1354361.
- Yakymchuk N. The widening of the scale fuels the psychological dominant and the peculiarities of the psychoemotional state in women with placental dysfunction. *Psychosom Med Gen Pract*. 2019;4(2):e0402162-e0402162.
- Vdovichenko SY, Insarova KS. Family-oriented technologies for women with infertility in anamnesis. *Reprod Health Woman*. 2020;3(3):21-3. doi: 10.30841/2708-8731.3.2020.215005.
- Vorobyeva II, Skipchenko NYa, Tkachenko VB, Tolkach SI, Hrazdaybedin SM. Peculiarities of the inflammatory reactions development in placenta at delivery in different gestational terms. *Reprod Endocrinol*. 2020;3(53):44-8. doi: 10.18370/2309-4117.2020.53.44-48.
- Czech I, Fuchs P, Fuchs A, Lorek M, Tobolska-Lorek D, Droszol-Cop A, et al. Pharmacological and Non-Pharmacological Methods of Labour Pain Relief-Establishment of Effectiveness and Comparison. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(12):2792. doi: 10.3390/ijerph15122792.
- Zhylyka NYa, Kovalova OM, Shcherbinska OS, Dudnyk S, Prishchepa A, Shchedrov AO. *Reprod Health Woman*. 2024;2(73):36-44. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304650.
- ACOG Committee Opinion Number 679. Immersion in water during labor and delivery. *ACOG*. November 2016. *Obst Gynecol*. 2016;128(5):e231-6. doi: 10.1097/AOG.0000000000001771.
- Clews C, Church S, Ekberg M. Women, and waterbirth: A systematic meta-synthesis of qualitative studies. *Women Birth*. 2020;33(6):566-73. doi: 10.1016/j.wombi.2019.11.007.
- Cluett ER, Burns E, Cuthbert A. Immersion in water during labour and birth. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;5(5):CD000111. doi: 10.102/14651858.CD000111.pub4.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Intrapartum Care: Care of Healthy Women and Their Babies During Childbirth* [Internet]. London: NICE; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555206/>.
- Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care "Physiological childbirth" [Internet]. 2022. Order No. 170; 2022 Jan 26. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/fiziologichni-pology/>.
- Ministry of Health of Ukraine. Clinical protocol "Obstetric bleeding" [Internet]. 2014. Order No. № 205. 2014 March 24. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0205282-14#Text>.
- Angelis C, Angelis C, Santangelo F, Ioffredo D, Cinzia Paino JA, et al. Immersion in water during labor and delivery. *Perinatal J*. 2020;28:202-05. doi: 10.2399/prn.20.0283012.
- Claire F, Ethel B, Normal Birth 9. Optimising Physiology: Labouring in Water and Waterbirth. *Practising Midwife*. 2021;24(5):18-25. doi: 10.55975/PNU Q2484.
- Moirangthem R. All We Need to Know About Water Birth: An Overview. *Int J Sci Res*. 2024;13:748-9. doi: 10.21275/SR24610113859.
- Snapp C, Stapleton SR, Wright J, Niemczyk NA, Jolles D. The experience of land and water birth within the American Association of Birth Centers Perinatal Data Registry, 2012-2017. *J Perinatal Neonatal Nurs*. 2020;34(1):16-26. doi: 10.1097/JPN.0000000000000450.

Стаття надійшла до редакції 20.09.2024. – Дата першого рішення 27.09.2024. – Стаття подана до друку 25.10.2024

Зміни гемодинаміки в системі мати–плацента–плід залежно від фактора безпліддя та менеджмент вагітних після застосування репродуктивних технологій

Л. М. Вигівська, І. В. Майданник, О. О. Чорна, І. А. Усевич, М. С. Пучко, А. А. Момот,
О. І. Осовецька-Сокол

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

Під час вагітності найбільш значні зміни спостерігаються з боку серцево-судинної системи, яка є найважливішою в процесі життєзабезпечення. Ці зміни необхідні для досягнення точної відповідності рівня функціонування фізіологічних систем зростаючим енергетичним і пластичним потребам організму вагітної та плода.

Основним методом оцінювання стану матково-плацентарного кровообігу та гемодинаміки плода є доплерометричне дослідження. Більшість робіт, присвячених вивченню кровотоку в маткових артеріях за допомогою доплерометрії, продемонстрували широкі можливості цього методу для прогнозування ускладнень вагітності, таких, як гестоз, затримка росту плода, передчасні пологи, а також негативних перинатальних результатів.

Мета дослідження: вивчення у динаміці II триместра гестації особливостей гемодинаміки у вагітних залежно від фактора безпліддя в анамнезі та визначення ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу під час корекції гемодинамічних порушень системи мати–плацента–плід у динаміці вагітності у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) для вдосконалення тактики антенатального спостереження та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень.

Матеріали та методи. Проведене проспективне клінічне обстеження 299 вагітних. До основної групи включено 249 жінок, вагітність яких настала у результаті використання ДРТ; до контрольної групи увійшли 50 вагітних зі спонтанною вагітністю.

На першому етапі дослідження залежно від причини безпліддя жінок основної групи розподілили на підгрупи: I підгрупа – 94 вагітні з трубно-перитонеальним типом безпліддя в анамнезі, II підгрупа – 87 вагітних з ендокринним типом безпліддя в анамнезі, III підгрупа – 68 вагітних з чоловічим фактором безпліддя в анамнезі. На другому етапі залежно від призначеної терапії жінки були розподілені на підгрупи: літера А – жінки отримали запропонований лікувально-профілактичний та психоемоційний корекційний комплекс; літера Б – вагітні спостерігались відповідно до загальноновизнаних стандартів акушерської допомоги. Отже: підгрупа IA – 49 вагітних, підгрупа IB – 45, підгрупа IА – 48, підгрупа ІВ – 39, підгрупа ІІА – 36 та підгрупа ІІВ – 32 вагітні.

Усім жінкам ультразвукове дослідження з визначенням швидкостей кровотоку (систоло-діастолічне співвідношення (СДС) в основних судинах за допомогою доплерометрії у термінах вагітності 16–17, 24–25 тиж та 27–28 тиж. Рекомендованим комплексом лікувально-профілактичних заходів (РКЛПЗ) для вагітних після ДРТ є: прогестеронова підтримка, магнієве насичення, фолієва кислота, L-аргініну аспартат, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, тривала психологічна корекція.

Результати. Зважаючи на виявлені в результаті виконання попереднього розділу дослідження порушення кровотоку в основних артеріях фетоплацентарного комплексу, проведено повторне обстеження у динаміці лікування на 27–28-у тижнях вагітності.

Середнє значення інтенсивності кровотоку у правій матковій артерії у жінок підгруп IA та IА було достовірно нижчим (підгрупа IA – 1,6, підгрупа IB – 2,3, $p < 0,05$; підгрупа IА – 1,7, підгрупа ІВ – 2,4; $p < 0,05$), а також у лівій матковій артерії (підгрупа IA – 1,7, підгрупа IB – 2,5, $p < 0,05$; підгрупа IА – 1,6, підгрупа ІВ – 2,3; $p < 0,05$) і відповідало значенням вагітних з III підгрупи та контрольної групи.

Для оцінювання ефективності лікування РКЛПЗ у всіх вагітних основних груп на 34–35-у тижнях вагітності проведено комплексне ультразвукове обстеження: фетометрію, плацентографію та визначення кількості амніотичної рідини. Результати продемонстрували, що розміри плодів відповідали термінам гестації, а частота випадків симетричної затримки росту плода у вагітних підгруп IA та IА значно знизилася (підгрупа IA – 2 (4,1%), підгрупа IB – 7 (15,5%); підгрупа IА – 2 (4,2%), підгрупа ІВ – 6 (15,4%); $p < 0,05$). Новонароджені у жінок підгруп IA та IА з'явилися на світ у передбачувані терміни пологів, що позитивно вплинуло на перинатальні результати.

Серед жінок, які отримували стандартну терапію (підгрупи IА, ІВ та ІІА), було зареєстровано по одному випадку затримки розвитку плода у кожній підгрупі. При застосуванні РКЛПЗ у вагітних підгруп IA та IА відзначено суттєве зниження частоти плацентарної дисфункції (підгрупа IA – 7 (14,3%), підгрупа IB – 14 (31,1%); підгрупа IА – 6 (12,5%), підгрупа ІВ – 11 (28,2%); $p < 0,05$), що супроводжувалося нормалізацією товщини плаценти, хоча й без статистично значущих відмінностей (підгрупа IA – $37,1 \pm 0,3$ мм, підгрупа IB – $40,2 \pm 0,3$ мм; $p > 0,05$, підгрупа IА – $37,3 \pm 0,5$ мм, підгрупа ІВ – $39,7 \pm 0,3$ мм; $p > 0,05$).

Висновки. При проведенні доплерометрії у жінок після застосування ДРТ у 16–17 тиж гестації виявлено відсутність двох основних критеріїв – стабільності та ідентичності показників фетоплацентарного кровотоку, зокрема в середній мозковій артерії (СМА), як кінцевої ланки гемодинамічних змін.

Так, у жінок з чоловічим фактором безпліддя СДС було співставне – 3,2 (3,1–3,3) порівняно зі спонтанною вагітністю, де цей показник становив 3,4 (3,4–3,5). У пацієток з ендокринним безпліддям спостерігалось достовірне підвищення кровотоку в СМА – 2,8 (2,7–2,9), а також збільшення показників у артерії пуповини. У плодів жінок з трубно-перитонеальним фактором спостерігався найнижчий периферійний опір у СМА – 4,4 (4,3–4,5).

Отримані результати визначення СДС в основних артеріях матки та фетоплацентарного комплексу в 27–28 тиж, фетометрії та амніометрії – в 34–35 тиж демонструють ефективність запропонованого комплексу заходів (прогестеронова підтримка, магнієве насичення, фолієва кислота, L-аргініну аспарат, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, тривала психологічна корекція) в усуненні порушень гемодинаміки у вагітних після застосування ДРТ.

Показники СДС у маткових артеріях у підгрупі із запропонованим комплексом заходів були в 1,4 раза нижчими, ніж у жінок, у яких використовували стандартне ведення вагітності, та наближались до таких у жінок, у яких вагітність настала спонтанно; знизилася частота реєстрації випадків плацентарної дисфункції у вагітних з трубно-перитонеальним фактором безпліддя завдяки застосуванню рекомендованого комплексу у 2,2 раза та з ендокринним – у 1,4 раза; знизилася частота фіксації аномальної кількості амніотичної рідини у вагітних з трубно-перитонеальним фактором безпліддя за використанням рекомендованого комплексу у 2,1 раза та з ендокринним – у 1,7 раза.

Ключові слова: вагітність, пологи, перинатальні наслідки, стан плода, доплерометрія, затримка росту плода, допоміжні репродуктивні технології.

Hemodynamic changes in the mother–placenta–fetus system depending on the infertility factor and the management of pregnant women after the use of reproductive technologies

L. M. Vygvivska, I. V. Maidannyk, O. O. Chorna, I. A. Usevych, M. S. Puchko, A. A. Momot, O. I. Osovska-Sokol

During pregnancy the most significant changes are observed in the cardiovascular system, which is the most important in the process of life support. These changes are necessary to achieve an accurate correspondence of the level of functioning of physiological systems to the growing energy and plastic needs of the pregnant woman and the fetus.

The main method of assessing the state of uterine placental circulation and fetal hemodynamics is Doppler ultrasonography. Most of the researches devoted to the study of blood flow in the uterine arteries using Doppler have demonstrated the wide possibilities of this method for predicting pregnancy complications, such as gestosis, fetal growth retardation, premature birth, as well as negative perinatal outcomes.

The objective: to study the features of hemodynamics in pregnant women depending on the factor of infertility in the anamnesis in the dynamics of the second trimester of pregnancy and to determine the effectiveness of the proposed treatment and prevention complex during the correction of hemodynamic disorders of the mother-placenta-fetus system in the dynamics of pregnancy in women after the use of assisted reproductive technologies (ART) to improve the management of antenatal care and prevention of obstetric and perinatal complications.

Materials and methods. A prospective clinical examination of 299 pregnant women was conducted. The main group included 249 women whose pregnancy occurred as a result of the use of ART; the control group included 50 pregnant women with spontaneous pregnancy.

At the first stage of the study, depending on the cause of infertility the women in the main group were divided into subgroups: I subgroup – 94 pregnant women with a tubal infertility, II subgroup – 87 pregnant women with a history of endocrine type of infertility, III subgroup – 68 pregnant women with a history of male factor infertility. At the second stage, depending on the prescribed therapy, women were divided into subgroups: letter A – women received the proposed therapeutic and prophylactic and psycho-emotional correction complexes; letter B – pregnant women were observed in accordance with generally accepted standards of obstetric care. So: subgroup IA – 49 pregnant women, subgroup IB – 45, subgroup IIA – 48, subgroup IIB – 39, subgroup IIIA – 36 and subgroup IIIB – 32 pregnant women.

All women underwent ultrasound examination with determination of blood flow velocity (systolic/diastolic (SR) ratio) in the main vessels using Doppler ultrasonography at 16–17, 24–25 and 27–28 weeks of gestation. The recommended therapeutic-preventive complex (RCTPC) for pregnant women after ART is: progesterone support, magnesium saturation, folic acid, L-arginine aspartate, omega-3 polyunsaturated fatty acids, long-term psychological correction.

Results. Given the blood flow disorders in the main arteries of the fetoplacental complex identified in the previous stage of the study, a repeated examination was performed in the dynamics of treatment at 27–28 weeks of pregnancy.

The average value of blood flow intensity in the right uterine artery in women of subgroups IA and IIA was significantly lower (IA subgroup – 1.6, IB subgroup – 2.3, $p < 0.05$; subgroup IIA – 1.7, subgroup IIB – 2.4; $p < 0.05$), as well as in the left uterine artery (subgroup IA – 1.7, subgroup IB – 2.5, $p < 0.05$; subgroup IIA – 1.6, subgroup IIB – 2.3; $p < 0.05$) and corresponded to the values of pregnant women from subgroup III and the control group.

To assess the effectiveness of treatment of RCTPC in all pregnant women of the main groups at 34–35 weeks of pregnancy, a comprehensive ultrasound examination was performed: fetometry, placentography and determination of the amount of amniotic fluid. The results showed that the sizes of the fetuses corresponded to the gestational age, and the frequency of cases of symmetric fetal growth retardation in pregnant women of subgroups IA and IIA significantly decreased (subgroup IA – 2 (4.1%), subgroup IB – 7 (15.5%); subgroup IIA – 2 (4.2%), subgroup IIB – 6 (15.4%), $p < 0.05$). Newborns in women of subgroups IA and IIA were born at the expected term of delivery, which had a positive effect on perinatal outcomes. Among women receiving standard therapy (subgroups IIA, IIB and IIIA), one case of fetal growth retardation was determined in each subgroup. When using RCTPC in pregnant women of subgroups IA and IIA, a significant decrease in the incidence of placental dysfunction was found (subgroup IA – 7 (14.3%), subgroup IB – 14 (31.1%); subgroup IIA – 6 (12.5%), subgroup IIB – 11 (28.2%); $p < 0.05$), which was accompanied by normalization of placental thickness, although without statistically significant differences (subgroup IA – 37.1 ± 0.3 mm, subgroup IB – 40.2 ± 0.3 mm; $p > 0.05$, subgroup IIA – 37.3 ± 0.5 mm, subgroup IIB – 39.7 ± 0.3 mm; $p > 0.05$).

Conclusions. When conducting Doppler ultrasonography in women after the use of ART at 16–17 weeks of gestation, the absence of two main criteria was revealed - stability and identity of fetoplacental blood flow indicators, in particular in the middle cerebral artery (MCA), as the final link of hemodynamic changes.

Thus, in women with male factor infertility, the S/D ratio was comparable – 3.2 (3.1–3.3) compared to spontaneous pregnancy, where this indicator was 3.4 (3.4–3.5). In patients with endocrine infertility, a significant increase in blood flow in the MCA was observed – 2.8 (2.7–2.9), as well as an increased indicators in the umbilical artery. In fetuses of women with tubal factor, the lowest peripheral resistance in the MCA was observed – 4.4 (4.3–4.5).

The obtained results of determining the S/D ratio in the main arteries of the uterus and fetoplacental complex at 27–28 weeks, fetometry and amniometry at 34–35 weeks demonstrate the effectiveness of the proposed complex of measures (progesterone support, magnesium saturation, folic acid, L-arginine aspartate, omega-3 polyunsaturated fatty acids, long-term psychological correction) in eliminating hemodynamic disorders in pregnant women after the use of ART.

The S/D ratio indicators in the uterine arteries in the subgroup with the proposed complex of measures were 1.4 times lower than in women who used standard pregnancy management, and approached those in women in whom pregnancy occurred spontaneously; the frequency of placental dysfunction in pregnant women with tubal infertility factor decreased due to the use of the recommended complex by 2.2 times and with endocrine one – by 1.4 times; The frequency of abnormal amount of amniotic fluid in pregnant women with tubal infertility factor decreased by 2.1 times when using the recommended complex, and with endocrine infertility – by 1.7 times.

Keywords: pregnancy, childbirth, perinatal consequences, fetal condition, Doppler ultrasound, fetal growth restriction, assisted reproductive technologies.

Під час вагітності найбільш значні зміни спостерігаються з боку серцево-судинної системи, яка є найважливішою в процесі життєзабезпечення. Ці зміни необхідні для досягнення точної відповідності рівня функціонування фізіологічних систем зростаючим енергетичним і пластичним потребам організму вагітної та плода. Вони пов'язані з посиленням обмінних процесів та вираженими нейрогормональними й ендокринними змінами, які виникають під час вагітності, а також з механічними факторами, зумовленими збільшенням маси тіла вагітної, ростом плода, високим розташуванням діафрагми, зміною положення серця, певним перегином великих судин і виникненням плацентарного кровообігу [1, 2].

Гемодинамічні зміни під час вагітності є адаптацією до співіснування організмів вагітної та плода і включають: приріст об'єму крові, збільшення серцевого викиду, підвищення частоти серцевих скорочень і венозного тиску [3–5].

Основним методом оцінювання стану матково-плацентарного кровообігу та гемодинаміки плода є доплерометричне дослідження [6–8]. Більшість робіт, присвячених вивченню кровотоку в маткових артеріях за допомогою доплерометрії, продемонстрували широкі можливості цього методу для прогнозування ускладнень вагітності, таких, як гестоз, затримка росту плода, передчасні пологи, а також негативних перинатальних результатів [9–13]. Водночас досі немає єдиної думки щодо доцільності використання доплерометрії як скринінгового методу та визначення оптимальних термінів вагітності для проведення цього дослідження [14–16]. Також відсутня узгодженість щодо критеріїв, які описують патологічний тип кривих швидкостей кровотоку в першій половині вагітності [15, 17–21].

Мета дослідження: вивчення в динаміці II триместра гестації особливостей гемодинаміки у вагітних залежно від фактора безпліддя в анамнезі та визначення ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу під час корекції гемодинамічних порушень системи мати-плацента-плід у динаміці вагітності у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) для вдосконалення тактики антенатального спостереження та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Протягом 2019–2024 рр. у Комунальному некомерційному підприємстві «Київський міський пологовий будинок №3» та Клінічній лікарні «Феофанія» Дер-

жавного управління справами проведено проспективне клінічне обстеження 299 вагітних:

- до основної групи (ОГ) включено 249 жінок, вагітність яких настала у результаті застосування ДРТ,
- до контрольної групи (КГ) увійшли 50 вагітних зі спонтанною вагітністю.

На першому етапі дослідження залежно від причини безпліддя жінок основної групи розподілили на підгрупи:

- I підгрупа – 94 вагітні з трубно-перитонеальним типом безпліддя в анамнезі,
- II підгрупа – 87 вагітних з ендокринним типом безпліддя в анамнезі,
- III підгрупа – 68 вагітних з чоловічим фактором безпліддя в анамнезі.

На другому етапі залежно від призначеної терапії ці жінки були розподілені на такі підгрупи: літера А – жінки отримали запропоновані лікувально-профілактичний та психоемоційний корекційний комплекси; літера Б – вагітні спостерігались відповідно до загальноновизнаних стандартів акушерської допомоги. Отже: підгрупа IA – 49 вагітних, підгрупа IB – 45 пацієнток, підгрупа IА – 48, підгрупа ІВ – 39 вагітних, підгрупа ІІА – 36 та підгрупа ІІВ – 32 вагітні

Усі вагітні були обстежені відповідно до стандартів якості за Наказами Міністерства охорони здоров'я України № 1437 «Стандарти медичної допомоги «Нормальна вагітність» від 09.08.2022 р., № 787 «Порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» від 09.09.2013 р. [22, 23].

Усім жінкам досліджуваних груп в динаміці вагітності проводили ультразвукове дослідження з визначенням швидкостей кровотоку в основних судинах за допомогою доплерометрії. Дослідження виконували на апараті «Acuson X300» («Siemens», Німеччина) з використанням забезпечення для визначення гестаційної маси плода і терміну вагітності та секторального датчика з частотою сканування 3,5 МГц у термінах вагітності 16–17, 24–25 тиж та 27–28 тиж.

Для визначення особливостей кровотоку оцінювали гемоциркуляцію в маткових артеріях (МА), середньомозкової артерії плода (СМА), артерії пуповини (АП) та в аорті плода за допомогою кольорового доплерівського картування (КДК). Дослідження особливостей кровотоку передбачало визначення стандартних показників систоло-діастолічного співвідношення – СДС [7, 11–13, 17].

Рекомендованим комплексом лікувально-профілактичних заходів (РКЛПЗ) для вагітних після застосування ДРТ є:

1. Прогестеронова підтримка (мікронізований прогестерон перорально або вагінально 200–400 мг двічі на добу) з 18-го тижня до 36-го тижня з корекцією доз препаратів прогестерону залежно від клінічної картини перебігу вагітності [24].
2. Магнієве насичення (магнію оксид легкий 342 мг і магнію карбонат легкий 670 мг, що відповідає іонам магнію 365 мг, по одній шипучій таблетці один раз на добу протягом вагітності).
3. Фолієва кислота – із розрахунку 200 мкг фолієвої кислоти та 200 мкг метафоліну по 1 таблетці 1 раз на добу перорально під час їжі до вагітності та протягом перших 16 тиж вагітності.
4. L-аргініну аспартат у розчині для перорального використання по 5 мл (1 мл розчину містить 200 мг L-аргініну аспартату) 3 рази на добу, починаючи з 8-го тижня вагітності до 16-го тижня вагітності.
5. Омега-3 поліненасичені жирні кислоти по 1 капсулі тричі на добу, починаючи з 12-го тижня вагітності.
6. Тривала психологічна корекція – напередодні застосування програми ДРТ, на 8–10-у, 16–18-у та 28–30-у тижнях вагітності. Для жінок досліджуваних груп заняття з психокорекції проводили у закритій однорідній групі (від 7 до 12 учасниць) з періодичністю 3 рази на тиждень по 1,5 години протягом 2–3 тиж.

Психокорекція базувалася в основному на методі кататимно-імажинативного переживання образів, так само застосовували елементи тілесно-орієнтованих методів і аутогенного тренування. Проводили виявлення негативних тригерів, їхнє руйнування, що сприяло поліпшенню психологічного і соматичного стану респондентів. Крім того, робота в групі була спрямована на гармонізацію особистості, вихід із вузького егоцентричного світу та залучення в транспersonальні переживання.

Дослідження не містило ризику для пацієнток і виконувалось відповідно до затверджених біоетичних норм, наукових підходів, стандартів та правил щодо нормативів проведення клінічних досліджень, що передбачають залучення пацієнтів. Проведення дослідження узгоджено і затверджено на засіданні комісії з питань біоетики при Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця (протокол № 118 від 18.01.2019 р.). У всіх жінок напередодні дослідження отримували поінформовану згоду.

Статистичне опрацювання одержаних результатів проводили з використанням ліцензійних стандартизованих пакетів прикладних програм багатомірного статистичного аналізу SPSS Release 19.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois, ліцензія № 15G09207000A).

Статистичне оброблення результатів досліджень здійснювали за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента та його аналога для непараметричних розподілів – критерію Манна–Уїтні [25].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для виконання однієї з частин цього дослідження проведено доплерометрію основних судин матки в першій половині вагітності, а також досліджували судини пуповини та плода (СМА та АП) у другій половині вагітності.

СДС для правої маткової артерії (ПМА) було таким: I група – 2,6 (2,5–3,2), II група – 3,1 (2,5–3,3), III група – 2,1 (1,9–2,6). Подібні результати були отримані під час аналізу швидкостей кровотоку в лівій маткової артерії (ЛМА): I група – 2,7 (2,5–2,9), II група – 3,2 (2,6–3,4), III група – 2,2 (1,9–2,5), що перевищує аналогічні показники кровотоку в маткових артеріях у жінок КГ. Для ПМА значення становило 1,6 (1,5–1,8), для ЛМА – 1,8 (1,6–2,0).

Це свідчить про ймовірну неповноцінність другої хвилі інвазії трофобласта, яка має завершитись до цього терміну вагітності.

У вагітних контрольної групи СДС в АП плода майже не відрізнялось від показників вагітних I та III груп (КГ – 3,4 (3,3–3,5), I група – 3,5 (3,5–3,6), III група – 3,3 (3,5–3,6); $p > 0,05$). Водночас у пацієнток II групи спостерігалось значне підвищення значення кровотоку в АП (СДС – 4,5 (4,4–4,7); $p < 0,05$), що свідчить про підвищення периферійного судинного опору в плаценті. Це, ймовірно, зумовлено зниженням васкуляризації та ураженням мікросудин кінцевих ворсин.

Під час аналізу кровотоку в СМА плода у жінок контрольної групи показник СДС був 3,4 (3,4–3,5), що співпадало з показником в АП – 3,4 (3,3–3,5); $p > 0,05$ (табл. 1).

Під час дослідження у вагітних з ДРТ було виявлено відсутність двох основних критеріїв – стабільності та ідентичності показників фетоплацентарного кровотоку.

Зокрема, у жінок III групи відзначено підвищення інтенсивності кровотоку в СМА, що проявлялося значним зниженням показника СДС – 3,2 (3,1–3,3), порівняно з КГ, де цей показник становив 3,4 (3,4–3,5) ($p < 0,05$). У пацієнток II групи спостерігалось достовірне підвищення кровотоку в СМА – 2,8 (2,7–2,9), а також збільшення показників у АП ($p < 0,05$).

Рання централізація кровообігу плода з гіперперфузією його інтракраніальних структур на тлі недостатності фетоплацентарної гемодинаміки стала одним із компенсаторних механізмів системи мати–плацента–плід.

У плодів жінок I групи спостерігався найнижчий периферійний опір у СМА – 4,4 (4,3–4,5); $p < 0,05$. Це свідчило про значне зниження інтенсивності церебрального кровотоку порівняно з іншими групами.

Допплерометрія є одним з провідних методів діагностики стану фетоплацентарного комплексу, проте цей метод практично не використовується у I триместрі вагітності, а враховуючи отримані дані змін гемодинаміки у вагітних після застосування ДРТ, вбачається доцільним проведення доплерометрії у I триместрі [4, 6, 8].

Одним з обов'язкових правил дослідження матково-фетоплацентарної гемодинаміки є визначення швидкості кровообігу в МА. Дослідження кровотоку в інтервельозному просторі далеко не всіма

Показники систоло-діастолічного співвідношення у II триместрі (16–17 тиж)

Досліджувані судини	ОГ, n = 249			КГ, n = 50
	I група, n = 94	II група, n = 87	III група, n = 68	
ПМА	2,6 (2,5-3,2)	3,1 (2,5-3,3)	2,1 (1,9-2,6)	1,6 (1,5-1,8)
ЛМА	2,7 (2,5-2,9)	3,2 (2,6-3,4)	2,2 (1,9-2,5)	1,8 (1,6-2,0)
АП	3,5 (3,5-3,6)	4,5 (4,4-4,7)	3,3 (3,2-3,6)	3,4 (3,3-3,5)
СМА	4,4 (4,3-4,5)	2,8 (2,7-2,9)	3,2 (3,1-3,3)	3,4 (3,4-3,5)

Показник	Імовірність помилки, p					
	КГ-III	КГ-II	КГ-I	II-III	I-III	I-II
ПМА	0,674	0,0001	0,0001	0,0001	0,0238	0,0221
ЛМА	0,557	0,0001	0,0001	0,0161	0,048	0,0183
АП	0,693	0,0001	0,0482	0,0001	0,2674	0,0206
СМА	0,069	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

авторами розглядається як необхідний діагностичний критерій, в той час як інші – наполягають на необхідності цього дослідження для прогнозування та діагностики ускладнень вагітності [7, 8]. Навіть сьогодні ведуться дискусії щодо методики його виконання. Збільшення тиску у фетоплацентарному руслі призводить до розширення функціональної площі і збільшує площу газообміну. В той самий час дослідження гемодинамики в АП дозволяє оцінити характер змін у кровопостачанні та провести ранню діагностику в разі ускладнення вагітності [4].

На 25-у тиждні вагітності під час ультразвукового дослідження у більшості випадків фетометричні показники відповідали терміну гестації. Ознаки початкового ступеня симетричної затримки росту плода (ЗРП) найчастіше виявляли у вагітних I (20 – 21,3%) та II груп (22 – 25,3%), рідше – у жінок III групи (5 – 7,3%) та контрольної групи (2 (4,0%); p<0,05).

Гіперпластичні та деструктивні зміни в плаценті були зафіксовані у 26 (27,7%) вагітних I групи, 21 (24,1%) вагітної II групи, 14 (20,6%) вагітних III групи та у 5 (10,0%) жінок контрольної групи

(p < 0,05). Середня товщина плаценти у жінок досліджуваних груп значно не відрізнялась: I група – 37,4±0,5 мм, II група – 38,1±0,4 мм, III група – 36,8±0,6 мм, КГ – 35,9±0,4 мм (p > 0,05).

Подальший аналіз гемодинаміки фетоплацентарного комплексу на 24–25-у тижнях виявив певні закономірності, які сприяють прогнозуванню перебігу вагітності (табл. 2). У вагітних контрольної групи показники кровотоку в МА залишались стабільними, майже не відрізняючись від значень на 16–17-у тижнях.

Однак було відзначено збільшення кровотоку в АП (СДС – 3,1 (2,6–3,4) разом із підвищенням судинного опору в СМА (СДС – 4,1 (3,6–4,4)). Це може бути пояснено зростанням периферійного опору в СМА для захисту головного мозку від надлишкового надходження кисню, що може розглядатись як скринінговий маркер нормального перебігу вагітності.

У вагітних II групи за зниженої інтенсивності матково-фетоплацентарної гемодинаміки (високі значення СД у ПМА, ЛМА та АП були виявлені ознаки централізації плодового кровообігу, що проявлялися низькими значеннями СДС у СМА (СДС – 3,4 (3,3–3,5).

Таблиця 2

Показники СДС у матково- і фетоплацентарних судинах у 24–25 тиж гестації

Досліджувані судини	ОГ, n = 249			КГ, n = 50
	I група, n = 94	II група, n = 87	III група, n = 68	
ПМА	2,4 (2,2–2,4)	2,4 (2,1–2,6)	1,7 (1,5–1,9)	1,6 (1,5–1,7)
ЛМА	2,4 (2,0–2,6)	2,3 (2,0–2,5)	1,8 (1,6–2,0)	1,7 (1,6–1,8)
АП	3,6 (3,4–3,7)	3,5 (3,4–3,6)	3,1 (2,7–3,4)	3,1 (2,6–3,4)
СМА	4,6 (4,5–4,8)	3,4 (3,3–3,5)	4,0 (3,5–4,4)	4,1 (3,6–4,4)

Показник	Імовірність помилки, p		
	I-КГ	II-КГ	III-КГ
ПМА	0,001	0,001	0,665
ЛМА	0,001	0,001	0,485
АП	0,007	0,007	0,200
СМА	0,001	0,001	0,241

У вагітних I групи спостерігалися найвищі значення показника СДС як в АП (СДС – 3,6 (3,4–3,7), так і в СМА (СДС – 4,6 (4,5–4,8), що може свідчити про відсутність компенсаторного механізму, здатного забезпечити належну церебральну гемодинаміку.

У II триместрі вагітності серед жінок досліджуваних груп встановлено достовірні відмінності значень СДС у ПМА: I група – 2,6 (2,5–3,2), II група – 3,1 (2,5–3,3), III група – 2,1 (1,9–2,6) та в ЛМА: I група – 2,7 (2,5–2,9), II група – 3,2 (2,6–3,4), III група – 2,2 (1,9–2,5). Це, ймовірно, свідчить про недостатню інвазію трофобласта, яка завершується до цього терміну гестації. Також виявлено достовірне підвищення показника кровотоку в АП (СДС – 4,5 (4,4–4,7); $p < 0,05$) – це інформує про зростання опірності в судинах плодової частки, що реалізується шляхом уповільнення кровопостачання з ушкодженням капілярів термінальних ворсин.

Підвищення інтенсивності кровотоку в АП (СДС – 3,1 (2,6–3,4) разом зі зростанням периферійного опору в СМА (СДС – 4,1 (3,6–4,4) у вагітних контрольної групи може бути маркером нормального перебігу вагітності, оскільки свідчить про прогресивне збільшення периферійного опору в СМА.

Зважаючи на виявлені порушення кровотоку в основних артеріях фетоплацентарного комплексу, було проведено повторне його обстеження у динаміці лікування на 27–28-у тижнях вагітності, враховуючи РКЛПЗ (табл. 3).

Середнє значення інтенсивності кровотоку у ПМА у жінок підгруп ІА та ІА було достовірно нижчим (підгрупа ІА – 1,6, підгрупа ІБ – 2,3, $p < 0,05$; підгрупа ІА – 1,7, підгрупа ІБ – 2,4, $p < 0,05$), а також у ЛМА (підгрупа ІА – 1,7, підгрупа ІБ – 2,5, $p < 0,05$; підгрупа ІА – 1,6, підгрупа ІБ – 2,3, $p < 0,05$) і відповідало значенням вагітних з III підгрупи та контрольної групи.

Під час вивчення інтенсивності кровотоку в АП і СМА відзначено тенденцію до зниження цих показників, що розцінено як наближення до нормальних значень.

На підставі нашого досвіду та даних інших фахівців, найбільш значущими ускладненнями III триместра вагітності є: загроза передчасних пологів, плацентарна дисфункція, порушення стану плода, негативні зміни мікробного складу піхви та кишечника, а також анемія I–II ступеня [26, 27].

Частота плацентарної дисфункції у вагітних із застосуванням ДРТ становила 32,5–86,6% [11, 26–28].

Водночас проведення лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на нормалізацію функції плаценти та кровотоку у системі мати–плацента–плід, дозволяє пролонгувати вагітність і сприяє народженню дітей з високою оцінкою за шкалою Апгар. До комплексу таких заходів входять препарати з вазоактивною дією, метаболічні засоби та донатори оксиду азоту, гепатотропні препарати, вітамінні та імуномодулювальні комплекси. Форми застосування препаратів і тривалість їхнього використання залежать від ступеня змін у взаємодії між плодом та плацентою, ефективності терапії та індивідуальних особливостей вагітної [11,28].

Для оцінювання ефективності РКЛПЗ у всіх вагітних основних груп на 34–35-у тижнях вагітності проведено комплексне ультразвукове дослідження: фетометрію, плацентографію та визначення кількості амніотичної рідини. Результати продемонстрували, що розміри плодів відповідали термінам гестації, а частота випадків симетричної ЗРП у вагітних підгруп ІА та ІА значно знизилася (підгрупа ІА – 2 (4,1%), підгрупа ІБ – 7 (15,5%); підгрупа ІА – 2 (4,2%), підгрупа ІБ – 6 (15,4%); $p < 0,05$). Новонароджені від жінок підгруп ІА та ІА з'явилися на світ у передбачувані терміни, що позитивно вплинуло на перинатальні результати.

Серед жінок, які отримували стандартну терапію (підгрупи ІА, ІБ та ІА), було зареєстровано по одному випадку ЗРП у кожній підгрупі. При застосуванні РКЛПЗ у вагітних підгруп ІА та ІА відзначено суттєве зменшення кількості випадків плацентарної дисфункції (підгрупа ІА – 7 (14,3%), підгрупа ІБ – 14 (31,1%); підгрупа ІА – 6 (12,5%), підгрупа ІБ – 11 (28,2%); $p < 0,05$). Це супроводжувалося нормалізацією товщини плаценти, хоча й без статистично значущих відмінностей (підгрупа ІА – $37,1 \pm 0,3$ мм, підгрупа ІБ – $40,2 \pm 0,3$ мм; $p > 0,05$, підгрупа ІА – $37,3 \pm 0,5$ мм, підгрупа ІБ – $39,7 \pm 0,3$ мм; $p > 0,05$).

Частота виявлення аномальної кількості амніотичної рідини у вагітних, що проходили РКЛПЗ, була вдвічі нижчою порівняно з тими, хто отримував загальноприйнятну терапію (підгрупа ІА – 5 (10,2%), підгрупа ІБ – 12 (26,7%); $p < 0,05$, підгрупа ІА – 3 (6,3%), підгрупа

Таблиця 3

Показники матково- і фетоплацентарної гемодинаміки (СДС) у 27–28 тижнів у вагітних після застосування ДРТ та проведення РКЛПЗ

Досліджувані судини	ОГ, n = 249						КГ, n = 50
	I група, n = 94		II група, n = 87		III група, n = 68		
	Підгрупа ІА, n = 49	Підгрупа ІБ, n = 45	Підгрупа ІА, n = 48	Підгрупа ІБ, n = 39	Підгрупа ІА, n = 36	Підгрупа ІБ, n = 32	
ПМА	1,6* (1,5–1,8)	2,3 (2,2–2,4)	1,7* (1,5–1,8)	2,4 (2,1–2,6)	1,6 (1,5–1,9)	1,7 (1,5–1,9)	1,7 (1,5–1,9)
ЛМА	1,7* (1,6–1,9)	2,5 (2,0–2,6)	1,6* (1,5–1,9)	2,3 (2,0–2,5)	1,7 (1,6–2,0)	1,8 (1,6–2,0)	1,8 (1,6–1,9)
АП	3,1 (2,6–3,5)	3,5 (3,4–3,7)	3,0 (2,6–3,5)	3,5 (3,4–3,6)	3,2 (2,7–3,4)	3,1 (2,7–3,4)	3,2 (2,6–3,5)
СМА	4,1 (3,6–4,4)	4,7 (4,1–4,8)	4,0 (3,6–4,4)	4,4 (3,8–4,6)	4,1 (3, –4,4)	4,0 (3,5–4,4)	4,2 (3,6–4,5)

Примітка. * – Достовірні відмінності між підгрупами А і Б ($p < 0,05$) у межах групи.

ПБ – 8 (20,5%); $p < 0,05$), а середній амніотичний індекс у підгрупах ІБ та ПБ був незначно вищий (підгрупа ІА – $13,4 \pm 0,4$ мм, підгрупа ІБ – $17,4 \pm 0,4$ мм; $p > 0,05$, підгрупа ІА – $12,9 \pm 0,4$ мм, підгрупа ПБ – $16,8 \pm 0,4$ мм; $p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

Під час проведення доплерометрії у жінок після застосування ДРТ у 16–17 тиж виявлено відсутність двох основних критеріїв – стабільності та ідентичності показників фетоплацентарного кровотоку, зокрема в середньомозковій артерії плода (СМА), як кінцевої ланки гемодинамічних змін. Так, у жінок з чоловічим фактором безпліддя показник був зіставним – 3,2 (3,1–3,3) порівняно з показником жінок зі спонтанною вагітністю, у яких він становив 3,4 (3,4–3,5). У пацієток з ендокринним безпліддям спостерігалось достовірне підвищення кровотоку в СМА – 2,8 (2,7–2,9), а також збільшення показників у артерії пуповини. У плодів жінок з трубно-перитонеальним фактором спостерігався найнижчий показник периферійного опору у СМА – 4,4 (4,3–4,5).

Отримані результати визначення систоло-діастолічного співвідношення (СДС) в основних артеріях

матки (АМ) та фетоплацентарного комплексу в 27–28 тиж, фетометрії та амніометрії в 34–35 тиж демонструють ефективність запропонованого комплексу заходів (прогестеронова підтримка, магнієве насичення, фолієва кислота, L-аргініну аспартат, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, тривала психологічна корекція) при лікуванні порушень гемодинаміки у вагітних після застосування ДРТ.

Показник СДС у маткових артеріях у підгрупі із запропонованим комплексом заходів був в 1,4 раза нижчий, ніж у жінок, котрі отримували стандартне ведення вагітності, та наближався до показників жінок, у яких вагітність настала спонтанно. Фіксували зниження: частоти плацентарної дисфункції завдяки застосуванню рекомендованого комплексу у вагітних з трубно-перитонеальним фактором безпліддя – у 2,2 раза та з ендокринним – в 1,4 раза; частоти виявлення аномальної кількості амніотичної рідини за використання рекомендованого комплексу у вагітних з трубно-перитонеальним фактором безпліддя – у 2,1 раза та з ендокринним – в 1,7 раза.

Конфлікт інтересів. Автори зазначають відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Вигівська Лілія Миколаївна – канд. мед. наук, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ.

E-mail: obstetrics.gyn3@nmu.ua
ORCID: 0000-0001-8939-2239

Майданник Ігор Віталійович – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* maidannyk@nmu.ua

ORCID: 0000-0003-0849-0406

Чорна Олена Олександрівна – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* chorna@nmu.ua

ORCID: 0000-0002-9137-5056

Усевич Ігор Анатолійович – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* 7870587@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5200-8184

Пучко Марина Сергіївна – канд. мед. наук, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* obstetrics.gyn3@nmu.ua

ORCID: 0000-0002-2936-7741

Момот Альона Анатоліївна – канд. мед. наук, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* afnag3@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7120-0307

Осовецька-Сокол Ольга Іванівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* obstetrics.gyn3@nmu.ua

ORCID: 0009-0000-3984-4022

Information about the authors

Vygivska Lilia M. – MD, PhD, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* obstetrics.gyn3@nmu.ua

ORCID: 0000-0001-8939-2239

Maidannyk Igor V. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* maidannyk@nmu.ua

ORCID: 0000-0003-0849-0406

Chorna Olena O. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* maidannyk@nmu.ua

ORCID: 0000-0003-0849-0406

Usevych Igor A. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* 7870587@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5200-8184

Puchko Maryna S. – MD, PhD, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* obstetrics.gyn3@nmu.ua

ORCID: 0000-0002-2936-7741

Momot Aliona A. – MD, PhD, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* afnag3@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7120-0307

Osovetska-Sokol Olga I. – MD, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* obstetrics.gyn3@nmu.ua

ORCID: 0009-0000-3984-4022

ПОСИЛАННЯ

1. Akhemiichuk Yu, Slobodian O, Lavriv L. Prenatal development of organs and body structure. *Experimental Clin Med*. 2014;(3):18-21.
2. Kalinivska IV, Lisova KM. Features of development of the embryo in pregnant women with the dysfunction of child-bearing. *Neonatal Surg Perinatal Med*. 2017;26(7):91-4. doi: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.16.
3. Aggarwal N, Sharma GL. Fetal ultrasound parameters: Reference values for a local perspective. *Indian J Radiol Imaging*. 2020;30(2):149-55. doi: 10.4103/ijri.IJRI_2_87_19.
4. Lisova KM, Kalinivska I, Tokar P. Ultrasound characteristic of embryo, fetal egg and chorionic structures in pregnant women with miscarriage. *Wiad Lek*. 2022;75(1):75-8.
5. Qu H, Khalil RA. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(3):661-81. doi: 10.1152/ajpheart.00202.2020.
6. Boichuk AV, Ovcharuk VV, Khlibovska OI. Diagnosis and correction of disorders in pregnant women with placental dysfunction. *Obstet Gynecol Genetics*. 2017;3(2):5-7.
7. Borzenko IB. Prediction and early diagnosis of fetal growth retardation in pregnant women with placental dysfunction [dissertation]: Kharkiv: Kharkiv National Medical University; 2020. 212 p.
8. Bansal S, Deka D, Dhadwal V, Mahendru R. Doppler changes as the earliest parameter in fetal surveillance to detect fetal compromise in intrauterine growth-restricted fetuses. *Srp Arh Celok Lek*. 2016;144(1-2):69-73. doi: 10.2298/sarh16.02069b.
9. Rymarchuk MI. On the issue of prenatalization and prevention of non-stationary complications in women with a risk of placental dysfunction. *Khalytsky Med Bull*. 2015;3(2):65-8.
10. Makarenko MV. The place and role of the fetoplacental system in the development of fetal growth retardation syndrome [dissertation]. Kharkiv: Kharkiv National Medical University; 2015. 299 p.
11. Maslo DM. Optimisation of tactics of conducting pregnancy and labours at women after auxiliary reproductive technologies. *Health Woman*. 2016.5(111):160-4. doi: 10.15574/HW.2016.111.160.
12. Seliukova Nlu, Kustova SP, Boiko MO, Brechka NM, Korenieva YeM, Mysiura KV. Placental insufficiency: the state of the problem and means of early prevention of its consequences. *Odesa Med J*. 2019;(3):40-5.
13. Yurieva LM. Peculiarities of the functional state of the mother-placenta-fetus system in pregnant women with placental dysfunction. *Clin Anat Oper Surg*. 2018;17(3):24-8. doi: 10.24061/1727-0847.17.3.2018.4.
14. Khong SL, Kane SC, Brennecke SP, da Silva Costa F. First-trimester uterine artery Doppler analysis in the prediction of later pregnancy complications. *Dis Markers*. 2015;2015:679730. doi: 10.1155/2015/679730.
15. Bulavenko OV, Muntian OA, Konkov DH, Furman OV. Ultrasound characteristics of blood circulation in uterine vessels in the I trimester of pregnancy in women with the history of recurrent miscarriage. *Repo Vinnytsia National Med Uni*. 2018;22(1):72-6. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-14.
16. Bhoil R, Kaushal S, Sharma R, Kaur J, Sharma T, Thakur R, et al. Color Doppler ultrasound of spiral artery blood flow in mid first trimester (4-8 weeks) in cases of threatened abortion and in normal pregnancies. *J Ultrason*. 2019;19(79):255-60. doi: 10.15557/JoU.2019.0038.
17. Guo J, Feng Q, Chaemsaitong P, Appiah K, Sahota DS, Leung BW, et al. Biomarkers at 6 weeks' gestation in the prediction of early miscarriage in pregnancy following assisted reproductive technology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(8):1073-83. doi: 10.1111/aogs.14618.
18. Carter EB, Goetzinger K, Tuuli MG, Odibo L, Cahill AG, Macones GA, et al. Evaluating the Optimal Definition of Abnormal First-Trimester Uterine Artery Doppler Parameters to Predict Adverse Pregnancy Outcomes. *J Ultrasound Med*. 2015;34(7):1265-9. doi: 10.7863/ultra.34.7.1265.
19. Komacki J, Skrzypczak J. The use of Doppler in the second half of pregnancy. *Ginekol Pol*. 2015;86(8):626-30.
20. Nevyshna YV. Modern views on the prevention of obstetric and perinatal complications in healthy pregnant women (Literature review). *Reprod Health Woman*. 2021;(1):49-53. doi: 10.30841/2708-8731.1.2021.229715.
21. Safonova IM. The value of ultrasound and Doppler exams after 22 weeks of gestation for the diagnosis of obstetric and perinatal pathology in low risk pregnancies. *Perinatol Pediatr*. 2016;65(1):81-7. doi: 10.15574/PP.2016.65.81.
22. Ministry of Health of Ukraine. On Approval of the Standards of Medical Care "Normal Pregnancy" [Internet]. Order No. № 1437; 2022 Aug 09. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/normalna-vagitnist/>.
23. Ministry of Health of Ukraine. Approval of the Procedure for the use of assisted reproductive technologies in Ukraine [Internet]. Order No. 787; 2013 Sep 09. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text>.
24. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):161-80. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.576.
25. Babenko VV, Mokienko AV, Levkovska Vlu. Biostatistics: teaching-method manual for students of higher medical educational institutions of II-IV levels of accreditation. Odesa: ONMedU; 2022. p. 124-57.
26. Golyanovskiy O, Zukin V, Shemyakina N, Rubinshtein A. Features of pregnancy, delivery and postpartum on the background of assisted reproductive technologies. *Reprod Health Woman*. 2021;(9-10):79-87. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252598.
27. Rubinstein A. Management of pregnancy, delivery, and postpartum in patients of advanced maternal age with pregnancies obtained by assisted reproductive technologies. *Reprod Health Woman*. 2022;(4):16-22. doi: 10.30841/2708-8731.4.2.022.262761.
28. Andriichuk TP, Senchuk A, Chermak V. Condition of the mother-placenta-fetal system in pregnant women with a general gynecological anamnesis. *Reprod Health Woman*. 2021;(1):70-4. doi: 10.30841/2708-8731.1.2021.229719.

Стаття надійшла до редакції 03.10.2024. – Дата першого рішення 09.10.2024. – Стаття подана до друку 15.11.2024

Сучасний підхід до лікування жінок раннього репродуктивного віку з первинною дисменореєю

В. О. Бенюк¹, В. М. Гончаренко², Т. В. Ковалюк¹, Н. Г. Корнієць³, Т. В. Ільницька¹,
І. С. Тисовська¹, В. Ф. Олешко¹

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

²КЛ «Феофанія» ДУС, м. Київ

³ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне

Дисменорея є одним з найбільш поширених гінекологічних розладів, що значно погіршує якість життя жінок репродуктивного віку. Характерним проявом первинної дисменореї є болісні спазми внизу живота, які з'являються незадовго до або на початку менструації і супроводжують її перебіг за відсутності органічної патології органів малого таза. Серед жінок раннього репродуктивного віку поширеність дисменореї становить близько 65%, причому близько 20% зазначають початок її проявів з підліткового віку, що вкрай негативно впливає на якість життя.

Мета дослідження: визначення ефективності препаратів магнію у комплексному лікуванні пацієнток раннього репродуктивного віку з первинною дисменореєю.

Матеріали та методи. Обстежено 51 жінку віком 18–24 роки з клінічними проявами первинної дисменореї, яких на етапі призначення терапії розподілено на основну групу та групу порівняння.

Жінки основної групи отримували комбінований естроген-гестагенний препарат, що містить 20 мкг етинілестрадіолу та 3 мг дроспіренону, в циклічному режимі (24 + 4) в комбінації з препаратом, до складу якого входить хелатна форма морського магнію «Simag 55» 272 мг (очищений природний морський мінеральний екстракт магнію) з двома провідниками (вітамін В₆ – 2,7 мг та оротова кислота – 25 мг) для забезпечення найвищої біодоступності. Другий препарат призначали двічі на добу у формі пероральних капсул упродовж трьох місяців з перервою на 3 міс. протягом 1 року.

З метою оцінювання ефективності запропонованої терапії всі жінки заповнювали візуальну аналогову шкалу (ВАШ) та проходили тестування за шкалою «САН» у перший-другий день менструації у 1-й, 6-й та 12-й місяці від початку лікування.

Результати. Дослідження інтенсивності менструального болю за ВАШ через 12 міс. від початку лікування встановило вкрай слабку інтенсивність болю (0–1 бал) у більшості пацієнток основної групи – 16 (59,3%) (група порівняння – 8 (33,3%); $p < 0,05$). У решти жінок основної групи – 11 (40,7%) та групи порівняння – 13 (54,2%) спостерігалася слабка інтенсивність менструального болю, кількість його випадків не мала достовірної відмінності ($p > 0,05$).

Через 12 міс. від початку лікування на фоні достовірного зниження інтенсивності болю у жінок основної групи реєстрували середню кількість балів, що достовірно перевищувала середню кількість балів через 6 міс. від початку лікування та середню кількість балів у жінок групи порівняння, за блок «Самопочуття» (основна група через 12 міс. від початку лікування – $6,1 \pm 0,3$ бала та через 6 міс. від початку лікування – $5,3 \pm 0,3$ бала, група порівняння – $5,2 \pm 0,2$ бала; $p < 0,05$), блок «Активність» (основна група через 12 міс. від початку лікування – $6,6 \pm 0,2$ бала та через 6 міс. від початку лікування – $5,7 \pm 0,2$ бала, група порівняння – $5,5 \pm 0,3$ бала; $p < 0,05$). Це приводило до збільшення середньої кількості балів за блок «Настрій» (основна група через 12 міс. від початку лікування – $7,1 \pm 0,2$ бала та через 6 міс. від початку лікування – $6,3 \pm 0,3$ бала, група порівняння – $6,5 \pm 0,2$ бала; $p > 0,05$).

Висновки. За призначення препарату з хелатною формою морського магнію «Simag 55» у складі комбінованого лікування упродовж року пацієнток раннього репродуктивного віку з первинною дисменореєю встановлено достовірно більш швидке зниження інтенсивності менструального болю з сильного (6–8 бала за ВАШ) – 17 випадків (63,0%) та нестерпного (8–10 балів за ВАШ) – 10 (37,0%) до вкрай слабого (0–1 бал за ВАШ) – 16 (59,3%) та слабого (2–4 бали за ВАШ) – 11 (40,7%) на фоні достовірно кращих результатів згідно з опитувальником «САН» (блок «Самопочуття»: 1-й місяць від початку лікування – $2,1 \pm 0,2$ бала, 12-й місяць від початку лікування – $6,1 \pm 0,3$ бала; блок «Активність»: 1-й місяць від початку лікування – $1,8 \pm 0,3$ бала, 12-й місяць від початку лікування – $6,6 \pm 0,3$ бала; блок «Настрій»: 1-й місяць від початку лікування – $2,0 \pm 0,2$ бала, 12-й місяць від початку лікування – $7,1 \pm 0,2$ бала).

Спільне використання препарату, до складу якого входить магній «Simag 55» з комбінованими естроген-гестагенними препаратами, є ефективним у лікуванні первинної дисменореї у пацієнток раннього репродуктивного віку, які не мають репродуктивних планів.

Ключові слова: первинна дисменорея, комбіновані естроген-гестагенні препарати, візуальна аналогова шкала, самопочуття, активність, настрій, магній «Simag 55», лікування.

Modern approach to the treatment of early reproductive age women with primary dysmenorrhea
V. O. Beniuk, V. M. Goncharenko, T. V. Kovaliuk, N. G. Korniets, T. V. Ilnytska, I. S. Tysovska, V. F. Oleshko

Dysmenorrhea is one of the most common gynecological disorders, which significantly worsens the quality of life of women of reproductive age. A characteristic manifestation of primary dysmenorrhea is painful spasms in the lower abdomen, which appear shortly before or at the beginning of menstruation and accompany its course in the absence of organic pathology of the pelvic organs.

Among women of early reproductive age, the prevalence of dysmenorrhea is about 65%, and about 20% of women complain on the onset of its manifestations in adolescence, which has an extremely negative impact on the quality of life.

The objective: to determine the effectiveness of magnesium preparations in the complex treatment of patients of early reproductive age with primary dysmenorrhea.

Materials and methods. 51 women aged 18–24 years with clinical manifestations of primary dysmenorrhea were examined. They were divided into the main group and the comparison group at the stage of therapy.

Women in the main group received a combined estrogen-gestagen drug containing 20 mcg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone, in a cyclic regimen (24 + 4) in combination with a drug containing the chelated form of marine magnesium “Simag 55” 272 mg (purified natural marine mineral extract of magnesium) with two carriers (vitamin B₆ – 2.7 mg and orotic acid – 25 mg) to ensure the highest bio-availability. The second drug was prescribed twice a day in the form of oral capsules for three months with a break of 3 months for 1 year. In order to assess the effectiveness of the proposed therapy all women filled out a visual analog scale (VAS) and underwent testing on the “WAM” scale on the first-second day of menstruation in the 1st, 6th and 12th months from the start of treatment.

Results. The study of the intensity of menstrual pain according to VAS after 12 months from the start of treatment established an extremely weak intensity of pain (0–1 point) in the majority of patients in the main group – 16 (59.3%) (comparison group – 8 (33.3%); $p < 0.05$). In other women in the main group – 11 (40.7%) and the comparison group – 13 (54.2%), a weak intensity of menstrual pain was observed, the number of its cases did not have a significant difference ($p > 0.05$).

After 12 months from the start of treatment on the background of a significant decrease in pain intensity, women in the main group indicated an average number of points that significantly exceeded the average number of points after 6 months from the beginning of treatment and the average number of points in women of the comparison group, for the block “Well-being” (the main group after 12 months from the beginning of treatment – 6.1 ± 0.3 points and after 6 months from the beginning of treatment – 5.3 ± 0.3 points, the comparison group – 5.2 ± 0.2 points; $p < 0.05$), the block “Activity” (the main group after 12 months from the beginning of treatment – 6.6 ± 0.2 points and after 6 months from the beginning of treatment – 5.7 ± 0.2 points, the comparison group – 5.5 ± 0.3 points; $p < 0.05$). This led to an increased average number of points for the “Mood” block (the main group after 12 months from the start of treatment – 7.1 ± 0.2 points and after 6 months from the start of treatment – 6.3 ± 0.3 points, the comparison group – 6.5 ± 0.2 points; $p > 0.05$).

Conclusions. The use of the drug with the chelated form of marine magnesium “Simag 55” as part of the combined treatment for a year in patients of early reproductive age with primary dysmenorrhea leads to a significantly faster decrease in the intensity of menstrual pain was established from severe (6–8 points on VAS) – 17 cases (63.0%) and unbearable (8–10 points on VAS) – 10 (37.0%) to extremely weak (0–1 point on VAS) – 16 (59.3%) and weak (2–4 points on VAS) – 11 (40.7%) against the background of significantly better results according to the “WAM” questionnaire (block “Well-being”: the 1st month from the start of treatment – 2.1 ± 0.2 points, the 12th month from the start of treatment – 6.1 ± 0.3 points; block “Activity”: the 1st month from the start of treatment – 1.8 ± 0.3 points, the 12th month from the start of treatment – 6.6 ± 0.3 points; block “Mood”: the 1st month from the start of treatment – 2.0 ± 0.2 points, the 12th month from the start of treatment – 7.1 ± 0.2 points).

The combined use of the drug, which includes magnesium “Simag 55” with combined estrogen-gestagen drugs is effective in the treatment of primary dysmenorrhea in patients of early reproductive age who do not have reproductive plans.

Keywords: primary dysmenorrhea, combined estrogen-gestagen drugs, visual analog scale, well-being, activity, mood, magnesium “Simag 55”, treatment.

Дисменорея (Д), або болісність під час менструації, є одним з найбільш поширених гінекологічних розладів, що значно погіршує якість життя жінок репродуктивного віку. Незважаючи на високу частоту та значну поширеність цього патологічного стану серед жінок репродуктивного віку, Д у переважній більшості випадків недооцінюється як пацієнтками, так і практикуючими клініцистами, що призводить до недостатньої діагностики та відтермінованого або в цілому не призначеного лікування [1, 2].

Біль у нижній частині живота є основною скаргою при Д, а головний біль, нудота і блювання найчастіше виникають на фоні больового синдрому. Характерним для болю, що з'являється на початку менструації, є іррадіація в стегна чи спину, а його тривалість може перевищувати 72 год, але болісні відчуття можуть початися і за декілька днів до моменту настання менструації і турбувати пацієнтку протягом всього її перебігу [3–5].

Відповідно до міжнародної класифікації хвороб десятого перегляду виділяють первинну (N94.4), вторинну (N94.5) та неуточнену дисменорею (N94.6). З патофізіологічного погляду, виділяють первинну та вторинну Д [6, 7]. Характерним проявом первинної дисменореї (ПД) є болісні спазми внизу живота, які з'являються незадовго до або на початку менструації і супроводжують її перебіг за відсутності органічної патології органів малого тазу.

Для практикуючого лікаря діагноз ПД є діагнозом виключення, оскільки тільки відсутність органічної

патології на фоні вираженого больового синдрому під час менструації дає можливість констатувати, що ПД є самостійною патологією. Втім, слід відзначити, що ПД розвивається на фоні овуляторних менструальних циклів, а її початкові прояви супроводжують менструації ще з підліткового віку і остаточно маніфестують протягом перших двох років після менархе [8, 9].

Поширеність Д серед жінок репродуктивного віку коливається у межах від 45% до 93%. Слід зазначити, що серед жінок раннього репродуктивного віку поширеність Д становить близько 65%, причому близько 20% зазначають початок її проявів з підліткового віку, що вкрай негативно впливає на якість життя. Саме на ранній репродуктивний вік припадає активне навчання та опанування майбутньої спеціальності, в той час як клінічні прояви Д можуть негативно впливати на якість навчання, сну, емоційну стабільність та можливість налагоджувати контакти з оточуючими, призводячи до замкнутості та невпевненості в собі [10, 11].

Патогенез Д найчастіше реалізується на фоні відносної гіперестрогенемії, яка спричинює вивільнення циклооксигенази (ЦОГ), а також активний синтез і викид простагландинів F_{2α}, E₂, тромбоксану A₂ і лейкотрієнів у кровоносне русло в другій фазі менструального циклу. Саме гіперпродукування простагландинів, тромбоксану A₂ і лейкотрієнів спричинює спастичні скорочення міометрія, ангіоспазм та появу болю під час менструації [2–14].

Сучасні рекомендації щодо терапії пацієнок з клінічними проявами ПД містять три основні напрямки лікувальних підходів [15, 16]. Нестероїдні протизапальні препарати визначають як першу ланку надання допомоги, оскільки саме вони здатні перервати синтез простагландинів, зумовлений вивільненням ЦОГ, і, як наслідок, вважаються одним з провідних патогенетичних підходів до лікування болю у пацієнок з ПД [17, 18].

Комбінований естроген-гестагенний препарат може бути ефективним у лікуванні ПД завдяки впливу на вироблення простагландинів і лейкотрієнів, що досягається шляхом блокування овуляції і, як наслідок, проліферативних змін в ендометрії [19, 20]. Нефармакологічні методи лікування передбачають виконання фізичних вправ, дихальної гімнастики, застосування ароматерапії або акупунктури, ґрунтуються виключно на індивідуалізованому підході і не мають доведеної ефективності [21, 22].

Сьогодні в окремих публікаціях з'являються відомості про ефективність препаратів магнію в терапії ПД, яка реалізується за рахунок впливу на продукування простагландинів у тканинах матки, стабілізації процесів збудження та гальмування в центральній нервовій системі [23, 24]. Саме зацікавленість щодо можливості ефективності препаратів магнію в терапії пацієнок з ПД й зумовила мету і завдання нашого дослідження.

Мета дослідження: визначення ефективності препаратів магнію в комплексному лікуванні пацієнок раннього репродуктивного віку з ПД.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження залучено 51 жінку віком 18–24 роки з клінічними проявами ПД, яких на етапі призначення терапії розподілено на основну групу ($n = 27$) та групу порівняння ($n = 24$).

Жінки основної групи отримували комбінований естроген-гестагенний препарат, що містив 20 мкг етинілестрадіолу та 3 мг дроспіренону, в циклічному режимі (24 + 4) у комбінації з препаратом «Прегнемаг» (Біхелс, Україна), до складу якого входить хелатна форма морського магнію «Simag 55» 272 мг (очищений природний морський мінеральний екстракт магнію) з двома провідниками (вітамін B_6 – 2,7 мг та оротова кислота – 25 мг) для забезпечення найвищої біодоступності.

Препарат «Прегнемаг» (Біхелс, Україна) призначали двічі на добу у формі пероральних капсул упродовж трьох місяців з перервою на 3 міс. протягом 1 року.

Жінкам групи порівняння пропонували терапію виключно естроген-гестагенним препаратом, що містив 20 мкг етинілестрадіолу та 3 мг дроспіренону, в циклічному режимі (24 + 4).

Загальний курс лікування комбінованим естроген-гестагенним препаратом становив 1 рік. Вибір комбінованого естроген-гестагенного препарату як основного засобу для лікування ПД ґрунтувався першою чергою на відсутності короткострокових репродуктивних планів у жінок, залучених до дослідження.

З метою оцінювання ефективності запропонованої терапії всі жінки заповнювали візуальну аналогову шкалу (ВАШ) та проходили тестування за шкалою «САН» у перший-другий день початку менструації у 1-й, 6-й та 12-й місяці від початку лікування.

Шкала ВАШ представляє собою лінію довжиною 10 см, намальовану на чистому аркуші паперу з таким маркуванням:

- 0–2 – «вкрай слабкий біль»,
- 2–4 – «слабкий біль»,
- 4–6 – «помірний біль»,
- 6–8 – «сильний біль»,
- 8–10 – «нестерпний біль».

До шкали «САН» входять 30 тверджень, розділених на три блоки – «Самопочуття» (питання 1, 2, 7, 8, 13, 14, 19, 20, 25, 26), «Активність» (питання 3, 4, 9, 10, 15, 16, 21, 22, 27, 28) та «Настрій» (питання 5, 6, 11, 12, 17, 18, 23, 24, 29, 30). Ця шкала складається з індексів (3 2 1 0 1 2 3), розташованих між тридцятьма парами слів протилежного значення, що відображують рухливість, швидкість і темп функцій (активність), силу, здоров'я, стомлюваність (самопочуття), а також характеристики емоційного стану (настрій).

Під час оброблення оцінки респонденток перекодовували таким чином: індекс 3 поряд з негативним твердженням відповідав максимально незадовільному самопочуттю, низькій активності і поганому настрою, що становило 1 бал; індекс 3 поряд з позитивним твердженням відповідав максимально доброму самопочуттю, високій активності і чудовому настрою, що становило 7 балів. Отже, позитивний стан завжди отримував більш високі бали, а негативний – низькі. Від отриманої суми балів розраховували середнє арифметичне за кожним з напрямків: активність, самопочуття, настрої.

Критерії включення до дослідження: бажання жінки, вік – 18–24 років, відсутність гінекологічних захворювань в анамнезі, підтверджених гінекологічних захворювань на момент участі в дослідженні, репродуктивних планів та вагітностей в анамнезі.

Критерії виключення з дослідження: небажання жінки брати участь у дослідженні на будь-якому з етапів його проведення, бажання реалізації репродуктивних планів протягом наступного року, наявність гінекологічних захворювань на момент включення до дослідження.

Дослідження не містило ризику для пацієнок і виконувалося відповідно до науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Обґрунтування ролі сучасних лікувально-діагностичних технологій в забезпеченні якості життя жінок репродуктивного та перименопаузального віку» (державний реєстраційний номер: 0124U001136). У всіх жінок напередодні дослідження отримували поінформовану згоду.

Статистичне оброблення результатів виконували з використанням критеріїв Фішера; обчислення – за допомогою програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 13.0. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік залучених до дослідження жінок коливався від 18 до 24 років і в середньому становив $21,4 \pm 2,1$ року. Достовірна більшість жінок – 38 (74,5%) вважали себе соматично здоровими, а серед обстежених, які мали соматичну захворюваність в анамнезі – 13 (25,5%; $p < 0,05$), визначали захворювання травного тракту – 6 (46,2%), хвороби очей – 4 (30,8%) та опорно-рухової системи – 3 (23,0%).

Таблиця 1
Оцінка інтенсивності болю в перший місяць від початку лікування, абс. число (%)

Показник	Основна група, n = 27	Група порівняння, n = 24
0–1 бал – вкрай слабкий біль	0 (0,0)	0 (0,0)
2–4 бали – слабкий біль	0 (0,0)	0 (0,0)
4–6 балів – помірний біль	0 (0,0)	0 (0,0)
6–8 балів – сильний біль	17 (63,0)	16 (66,7)
8–10 балів – нестерпний біль	10 (37,0)	8 (33,3)

Таблиця 3
Оцінка інтенсивності болю через 12 міс. від початку лікування, абс. число, (%)

Показник	Основна група, n = 27	Група порівняння, n = 24
0–1 бал – вкрай слабкий біль	16 (59,3) *	8 (33,3)
2–4 бали – слабкий біль	11 (40,7)	13 (54,2)
4–6 балів – помірний біль	0 (0,0)	3 (12,4)
6–8 балів – сильний біль	0 (0,0)	0 (0,0)
8–10 балів – нестерпний біль	0 (0,0)	0 (0,0)

Примітка. * – Відмінності достовірні.

Відповідно до критеріїв включення до дослідження жінки не мали вагітностей в анамнезі, а також гінекологічної патології, та мали сталі овуляторні менструальні цикли. Середній вік початку менархе становив $13,2 \pm 1,6$ року. Середній вік початку проявів ПД визначали анамнестично, і в середньому він становив $15,2 \pm 1,4$ року.

Під час оцінювання інтенсивності болю за ВАШ (табл. 1) на перший-другий день менструального циклу у перший місяць призначення лікування встановлено відсутність достовірної різниці в інтенсивності болю у жінок основної групи та групи порівняння. Значну інтенсивність менструального болю, який оцінювали в 6–8 балів, встановлювали у достовірної більшості жінок як основної групи – 17 (63,0%), так і групи порівняння – 16 (66,7%); $p > 0,05$.

У кожної третьої жінки основної групи – 10 (37,0%) та групи порівняння – 8 (33,3%) фіксували нестерпний менструальний біль, який оцінювали в 8–10 балів ($p > 0,05$).

Під час повторного дослідження, проведеного через 6 міс. від початку лікування (табл. 2), встановлено достовірне зменшення кількості випадків помірної інтенсивності менструального болю (4–6 балів за ВАШ) серед пацієток основної групи – 14 (51,9%) жінок (група порівняння – 18 (75,0%) жінок; $p < 0,05$). Практично у кожній другій пацієнтки основної групи реєстрували слабку інтенсивність менструального болю, який оцінювали в 2–4 бали, – 11 (40,7%) жінок (група порівняння – 4 (16,7%) жінки; $p < 0,05$).

Також слід відзначити два випадки вкрай слабого болю, який оцінювали за ВАШ в 0–1 бал, серед жінок основної групи на фоні запропонованої терапії.

Дослідження інтенсивності менструального болю за ВАШ через 12 міс. від початку лікування (табл. 3) встановило вкрай слабку інтенсивність болю (0–1 бал) у більшості пацієток основної групи – 16 (59,3%) жінок (група порівняння – 8 (33,3%) жінок; $p < 0,05$).

Таблиця 2
Оцінка інтенсивності болю через 6 міс. від початку лікування, абс. число (%)

Показник	Основна група, n = 27	Група порівняння, n = 24
0–1 бал – вкрай слабкий біль	2 (7,4)	0 (0,0)
2–4 бали – слабкий біль	11 (40,7) *	4 (16,7)
4–6 балів – помірний біль	14 (51,9) *	18 (75,0)
6–8 балів – сильний біль	0 (0,0)	2 (8,3)
8–10 балів – нестерпний біль	0 (0,0)	0 (0,0)

Примітка. * – Відмінності достовірні.

Таблиця 4
Кількість балів за опитувальником «САН», M±m

Показник	Основна група, n = 27	Група порівняння, n = 24
1-й місяць від початку лікування		
Блок «Самопочуття»	2,1±0,2	2,0±0,2
Блок «Активність»	1,8±0,3	1,9±0,2
Блок «Настрій»	2,0±0,2	2,1±0,2
6-й місяць від початку лікування		
Блок «Самопочуття»	5,3±0,3 *	4,3±0,2
Блок «Активність»	5,7±0,2 *	5,0±0,3
Блок «Настрій»	6,3±0,3	6,2±0,2
12-й місяць від початку лікування		
Блок «Самопочуття»	6,1±0,3 * •	5,2±0,2
Блок «Активність»	6,6±0,2 * •	5,5±0,3
Блок «Настрій»	7,1±0,2 * •	6,5±0,2

Примітки: * – достовірні відмінності в основній групі та групі порівняння; • – достовірні відмінності в основній групі через 6 міс. та 12 міс. від початку лікування.

У решти жінок основної групи – 11 (40,7%) та групи порівняння – 13 (54,2%) фіксували слабку інтенсивність менструального болю, кількість випадків його не мала достовірної відмінності ($p > 0,05$).

Слід відзначити, що протягом року лікування у жінок групи порівняння, які отримували виключно терапію із застосуванням комбінованого естроген-гестагенного препарату, що містив 20 мкг етинілестрадіолу та 3 мг дроспіренону, в циклічному режимі встановлено 3 (12,4%) випадки помірного болю. Серед жінок основної групи, які отримували поєднану терапію із використанням комбінованого естроген-гестагенного препарату, що містив 20 мкг етинілестрадіолу та 3 мг дроспіренону, в циклічному режимі у комбінації з препаратом «Прегнемаг» (Біхелс, Україна), випадків помірного, сильного та нестерпного менструального болю не виявлено.

Під час первинного анкетування за шкалою «САН» встановлено відсутність достовірних відмінностей у середній кількості балів за блок «Самопочуття» (основна група – $2,1 \pm 0,2$ бала, група порівняння – $2,0 \pm 0,2$ бала; $p > 0,05$), блок «Активність» (основна група – $1,8 \pm 0,3$ бала, група порівняння – $1,9 \pm 0,2$ бала; $p > 0,05$), блок «Настрій» (основна група – $2,0 \pm 0,2$ бала, група порівняння – $2,1 \pm 0,2$ бала; $p > 0,05$), що ми розцінювали як прояви незадовільного стану респонденток на фоні ПД у перший місяць призначення відповідної терапії (табл. 4).

Через 6 міс. від початку лікування у пацієток основної групи відзначено достовірну тенденцію до збіль-

шення середньої кількості балів за блок «Самопочуття» (основна група – $5,3 \pm 0,3$ бала, група порівняння – $4,3 \pm 0,2$ бала; $p < 0,05$), блок «Активність» (основна група – $5,7 \pm 0,2$ бала, група порівняння – $5,0 \pm 0,3$ бала; $p < 0,05$), що зумовило збільшення середньої кількості балів за блок «Настрій» (основна група – $6,3 \pm 0,3$ бала, група порівняння – $6,2 \pm 0,2$ бала; $p > 0,05$).

Вже через 12 міс. від початку лікування на фоні достовірного зменшення інтенсивності болю у жінок, які як терапію ПД отримували поєднане лікування із використанням комбінованого естроген-гестагенного препарату, що містив 20 мкг етинілестрадіолу та 3 мг дроспіренону, в циклічному режимі у комбінації з препаратом «Прегнемаг» (Біхелс, Україна), визначали середню кількість балів, що достовірно перевищувала середню кількість балів через 6 міс. від початку лікування та середню кількість балів у жінок групи порівняння, за блок «Самопочуття» (основна група через 12 міс. від початку лікування – $6,1 \pm 0,3$ бала та через 6 міс. від початку лікування – $5,3 \pm 0,3$ бала, група порівняння – $5,2 \pm 0,2$ бала; $p < 0,05$), блок «Активність» (основна група через 12 міс. від початку лікування – $6,6 \pm 0,2$ бала та через 6 міс. від початку лікування – $5,7 \pm 0,2$ бала, група порівняння – $5,5 \pm 0,3$ бала; $p < 0,05$). Це приводило до збільшення середньої кількості балів за блок «Настрій» (основна група через 12 міс. від початку лікування – $7,1 \pm 0,2$ бала та через 6 міс. від початку лікування – $6,3 \pm 0,3$ бала, група порівняння – $6,5 \pm 0,2$ бала; $p > 0,05$).

Вища ефективність від запропонованої терапії у жінок основної групи, які окрім комбінованого естроген-гестагенного препарату, що містив 20 мкг етинілестрадіолу та 3 мг дроспіренону, в циклічному режимі отримували препарат «Прегнемаг» (Біхелс, Україна), з нашого погляду, пояснюється додатковою дією хелатної форми морського магнію «Simag 55» 272 мг (очищена природна морська мінеральна форма екстракту магнію), яка спрямована на зменшення концентрації простагландинів $F_{2\alpha}$ у тканинах матки, покращення гемодинаміки завдяки реалізації вазодилатувального ефекту в органах малого таза, що значно зменшує больові відчуття у пацієнок з ПД [25, 26].

Достатня концентрація магнію та вітаміну B_6 допомагають підтримувати баланс процесів збудження і гальмування у центральній нервовій системі шляхом збільшення концентрації серотоніну [13, 27, 28], що

підтверджувалось у пацієнок основної групи при анкетуванні за опитувальником «САН» у динаміці лікування – достовірне збільшення кількості балів за блоки «Активність» та «Настрій».

Також у контексті терапії комбінованим естроген-гестагенним препаратом, що містить 20 мкг етинілестрадіолу та 3 мг дроспіренону, та препаратом «Прегнемаг» (Біхелс, Україна) слід зазначити, що саме призначення препаратів магнію дозволяє нівелювати КОК-залежне зниження концентрації магнію та вітамінів групи В, яке реалізується естрогенами шляхом підвищення екскреції магнію через нирки та збільшення його поглинання кишечником [24, 29]. Ці обставини додатково засвідчують ефективність застосування препаратів магнію у пацієнок з ПД, які отримують терапію із застосуванням комбінованих естроген-гестагенних препаратів.

ВИСНОВКИ

За призначення препарату «Прегнемаг» (Біхелс, Україна) у складі комбінованого лікування упродовж року пацієнок раннього репродуктивного віку з первинною дисменореєю встановлено достовірно більш швидке зниження інтенсивності менструального болю з сильного (6–8 балів за ВАШ) – 17 випадків (63,0%) та нестерпного (8–10 балів за ВАШ) – 10 (37,0%) до вкрай слабкого (0–1 бал за ВАШ) – 16 (59,3%) та слабкого (2–4 бали за ВАШ) – 11 (40,7%) на фоні достовірно кращих результатів згідно з опитувальником «САН» (блок «Самопочуття»: 1-й місяць від початку лікування – $2,1 \pm 0,2$ бала, 12-й місяць від початку лікування – $6,1 \pm 0,3$ бала; блок «Активність»: 1-й місяць від початку лікування – $1,8 \pm 0,3$ бала, 12-й місяць від початку лікування – $6,6 \pm 0,3$ бала; блок «Настрій»: 1-й місяць від початку лікування – $2,0 \pm 0,2$ бала, 12-й місяць від початку лікування – $7,1 \pm 0,2$ бала).

Спільне використання препарату «Прегнемаг» (Біхелс, Україна) з комбінованими естроген-гестагенними препаратами є ефективним у лікуванні первинної дисменореї у пацієнок раннього репродуктивного віку, які не мають репродуктивних планів.

Перспективи подальших досліджень. Це дослідження є завершеним.

Конфлікт інтересів. Автори зазначають відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олексійович – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0002-5984-3307

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


Ковалюк Тетяна Володимирівна – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0001-9339-881X

Корнієць Нелля Григорівна – канд. мед. наук, доц., ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне
ORCID: 0000-0002-2816-1995

Ільницька Тетяна Володимирівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0009-0005-5922-7482

Тисовська Іванна Сергіївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0009-0007-9762-5646

Олешко Віктор Федорович – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (099) 043-16-50. E-mail: docolv@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2493-2892

 2 КАПСУЛИ
НА ДОБУ
300 мг активного Mg

СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ЖІНОК РАНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ПЕРВИННОЮ ДИСМЕНОРЕЄЮ

12+

Дорослим та
дітям з 12 років

Simag⁵⁵
виробництва
Франції

PregneMag[®]
Прегнемаг[®]



**Хелатний комплекс Морського Магнію «Simag™55»
та вітамінів B6 і B13 – Mg – fixing Agent**

- Сприяє швидкому зменшенню інтенсивності менструального болю у складі комбінованого лікування первинної дисменореї¹
- Натуральний Морський Магній Simag™55 – унікальний екстракт морських мінералів вищої якості екстрагується без розчинників, що гарантує високий вміст активного магнію²
- Пролонгований ефект – Додавання вітаміну B6 оптимізує всмоктування, B13 (оротова кислота) – Mg-fixing agent – фіксує Mg в клітинах, таким чином потенціює та пролонгує ефект Mg³

¹ Науково – практичний журнал «Репродуктивне здоров'я жінки» № () 2024

² <https://www.nexira.com/brand/simag/>

³ Науково – практичний журнал «Репродуктивне здоров'я жінки» №1 (64), 2023



Information about the authors

Beniuk Vasyly O. – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0002-5984-3307

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

Kovaliuk Tetiana V. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0001-9339-881X

Korniets Nellia G. – MD, PhD, Associate Professor, SE "Lugansk State Medical University", Rivne
ORCID: 0000-0002-2816-1995

Ilnytska Tetiana V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0009-0005-5922-7482

Tysovska Ivanna S. – Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0009-0007-9762-5646

Oleshko Viktor F. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (099) 043-16-50.

E-mail: docolv@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2493-2892

ПОСИЛАННЯ

- Markevich BO. Prediction, diagnosis and prevention of primary dysmenorrhea in pubertal patients of different somatotypes [dissertation]. Vinnytsia: Pirogov Vinnytsia National Medical University; 2023. 257 p.
- Shurpyak SO. Dysmenorrhea – diagnosis and treatment in the practice of a family doctor. *Pract Doctor*. 2024;(1):52-6.
- Affaitati G, Costantini R, Fioraliso M. Pain from Internal Organs and Headache: The Challenge of Comorbidity. *Diagnostics*. 2024;14(16):1750. doi: 10.3390/diagnostics14161750.
- Amin SM, El-Sayed MM, El-Monshed AH. The hidden link: dysmenorrhea, emotion regulation, and attitudes toward marriage in female nursing students. *BMC Nursing*. 2024;23(1):721. doi: 10.1186/s12912-024-02341-w.
- Katib Y, Almehtadi M, Alhajaji F. Prevalence of Primary Dysmenorrhea and Its Effect on the Quality of Life Among Female Students at Umm Al-Qura University. *Cureus*. 2024;16(10):e72136. doi: 10.7759/cureus.72136.
- Fartushok TV, Fartushok NV. Primary dysmenorrhea: pathophysiology, improving diagnostic and treatment options. *Med Perspect*. 2024;(1):81-9. doi: 10.26641/2307-0404.2024.1.300504.
- Syamsudi NA, Mayasari NR, Solihah LA. Stress, physical activity, and dietary intake are associated with dysmenorrhea among female students. *Indones Midwifery Health Sci J*. 2024;8(3):289-99. doi: 10.20473/imhsj.v8i3.2024.2.89-299.
- Skorbach OI, Barysheva DV, Topchiy AS, Strahovetskaya MV. Assessment of quality of life in women with primary dysmenorrhea in wartime. In: *Material IV International Scientific and Theoretical Conference «Current issues of science, prospects and challenges*. 2023 May 05; Sydney. Sydney; 2023, p. 194. doi: 10.36074/scientia-05.05.2023.
- Zhu M, Huang F, Xu J, Chen W, Ding B, Shen Y. Risk factors and nomogram construction for predicting women with chronic pelvic pain: a cross-sectional population study. *Heliyon*. 2024;10(14):e34534. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e34534.
- McKenna KA, Fogleman CD. Dysmenorrhea. *Am Fam Physician*. 2021;104(2):164-70.
- Gutman G, Nunez AT, Fisher M. Dysmenorrhea in adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2022;52(5):101186. doi: 10.1016/j.cpedp.2022.101186.
- ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. 2018;132(6):249-58. doi: 10.1097/AOG.0000000000002978.
- Bobrus ME, Kalinina AS. The effect of stress on the menstrual cycle of women. In: *Material 15th International scientific and practical conference "Distance education as the main problem of young people"*. 2023 Dec 26-29; Madrid. Madrid: International Science Group; 2023, p. 159. doi: 10.46299/ISG.2.023.2.15.
- Jin P, Wang F, Zeng F, Yu J, Cui F, Yang B, et al. Revealing the mechanism of central pain hypersensitivity in primary dysmenorrhea: evidence from neuroimaging. *Quant Imaging Med Surg*. 2024;14(4):3075-85. doi: 10.21037/qims-23-1687.
- Destariani E, Yuniarti Yu, Widiyanti D. The Pengaruh Video Guided imagery terhadap Penurunan Dismenoreia pada Remaja Putri. *The Effect of Video Guided imagery in Reducing Dysmenorrhea in Adolescent Girls*. *J Kesehatan Komunitas*. 2024;10(2):413-8. doi: 10.25311/keskom.Vol10.Iss2.1823.
- Panda N, Desaraju S, Panigrahy RP, Ghosh U, Saxena S, Singh P, et al. Menstrual health and hygiene amongst adolescent girls and women of reproductive age: a study of practices and predictors. *BMC Womens Health*. 2024;24(1):144. doi: 10.1186/s12905-024-02894-7.
- Wiratni IGA, Thanaya SAP, Tianing NW, Kamayoga IDGA. The relationship between sedentary lifestyle and intensity of primary dysmenorrhea in adolescent. *Phys Ther J Indones*. 2024;5(2):178-81. doi: 10.51559/ptji.v5i.2.218.
- Núñez-Troconis JT, Carvallo-Ruiz DE, Martínez-Núñez EN, Núñez-Urdaneta RA. Psychosocial stress as a predisposing risk factor of primary dysmenorrhea: a Venezuelan cross-sectional study *Estrés psicosocial, como factor de riesgo predisponente de la dismenoreia primaria: un estudio transversal venezolano*. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2024;89(4):251-8. doi:10.24875/RECHOG.23.000137.
- Guo Q, Allen-Brady K, Olszewska M. Women in Applied Genetic Epidemiology. *Front Genet*. 2024;(15):508169. doi: 10.3389/fgene.2024.1508169.
- Siscadarsih I, Dewi NIK. Disminore dan gangguan aktivitas praktikum di laboratorium kebidanan. *Health Educ Lab*. 2024;1(1):648. doi: 10.37275/a-mcr.v.5i4.648.
- Argarwal P, Sharma K, Verma A, Prakash H. A review on lasuna (garlic): a boon for women. *J Pharm Sci Innov*. 2021;10(1):13-6. doi: 10.7897/2277-4572.101197.
- Wahdah R. Beyond Painkillers: A Meta-Analysis of Non-Pharmacological Approaches for Managing Dysmenorrhea Symptoms. *J Adv Pharm Sci*. 2024;5(4):1084-98. doi: 10.1016/j.bjpt.2024.101018.
- Fonseca VG, Franco EM, Navroski EC. Correlation between primary dysmenorrhea and mood disorders in nulliparous young women. *Brazilian J Phys Ther*. 2024;(28):101018. doi: 10.1016/j.bjpt.2024.101018.
- Kirsch E, Rahman S, Kerulus K, Hasan R, Kowalska DB, Desai A, et al. Dysmenorrhea, a Narrative Review of Therapeutic Options. *J Pain Res*. 2024;17:2657-66. doi: 10.2147/JPR.S459584.
- Tadess B. Associations of Magnesium Intake With Acyclic Pelvic Pain and Dysmenorrhea [Master's thesis]. Washington: University of Washington; 2023. 132 p.
- Pirnia B, Masoudi R, Pirnia K, Jalali M, Eslami MR, Malekanmehr P, et al. Effect of Magnesium Sulfate Added to Tincture of Opium and Buprenorphine on Pain and Quality of Life in Women with Dysmenorrhea: A Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Addict Health*. 2020;12(4):259-68. doi: 10.22122/ahj.v12i4.285.
- Ebada HMK, Nasra M, Hazzah H, Youssef O. Mucoadhesive buccal tablets incorporating curcumin solid dispersion as a potential approach for enhancing curcumin therapeutic efficacy in oral inflammatory disorders. *J Adv Pharm Sci*. 2024;1(2):100-17.
- Deole S, Pati SS. Recent advances in magnetic nanomaterials in wastewater treatment: a review. *Nanomater Energy*. 2024;13(1):12-31. doi: 10.1680/jnae.n.23.00105.
- Eriyani NR. Endorphin Massage Therapy for Dysmenorrhea in Adolescent Girls at Takwa High School Palembang. *J Educ Innov Public Health*. 2024;2(4):205-10. doi: 10.55606/innovation.v2i4.3268.

Стаття надійшла до редакції 14.10.2024. – Дата першого рішення 18.10.2024. – Стаття подана до друку 20.11.2024

Spontaneous pneumothorax in women. Team approach of thoracic surgeons and gynecologists

V. V. Tkalich¹, Yu. V. Nedilia¹, V. I. Borysova¹, O. V. Galiiev¹, S. I. Savoliuk²

¹Kyiv City Hospital № 17

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

The objective: to implement the non-intubated treatment of pneumothorax in women and its inclusion in the protocol of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS).

Materials and methods. Surgical treatment using non-intubated video-assisted thoracic surgery (NIVATS) in 30 women with an average age of 38.56 ± 11.32 years (18–69 years) with spontaneous pneumothorax was analyzed. Most of the patients had a first episode of pneumothorax (90%), 3 people had a recurrent episode.

All patients were operated by the method of non-intubated uniportal video-assisted thoracic surgery (NI-UVATS) with thoracic epidural anesthesia (TEA) as the main method of analgesia in the postoperative period. The average time to surgery was 1.5 days (0–5 days).

Pathohistological studies confirmed the etiology of pneumothorax: bullous disease, thoracic endometriosis. Patients with confirmed thoracic endometriosis were referred to a gynecologist for consultation. The observation period was 48 months.

Results. All patients underwent operative treatment and were satisfied with the NIVATS operation. The level of pain intensity according to the visual analogue scale was 1–2 points. The recurrence rate after NI-VATS surgery was 6.7% (2 patients) with confirmed thoracic endometriosis during the use of combined estrogen and progesterone hormone pills, the recurrences occurred after stop of hormonal treatment.

Conclusions. Non-intubated video-assisted thoracic surgery for spontaneous pneumothorax in women can be considered a safe and effective treatment and as part of enhanced recovery after surgery (ERAS). Long-term follow-up and further clinical studies are needed to confirm the benefits of the proposed approach.

Keywords: catamenial pneumothorax, diaphragmatic endometriosis, spontaneous pneumothorax, non-intubated video-assisted thoracic surgery, video-assisted thoracoscopic surgery, enhanced recovery after surgery.

Спонтанний пневмоторакс у жінок. Командний підхід торакальних хірургів та гінекологів В. В. Ткаліч, Ю. В. Неділя, В. І. Борисова, О. В. Галієв, С. І. Саволіук

Мета дослідження: впровадження неінтубованого лікування пневмотораксу у жінок і включення його до протоколу прискореного відновлення після операції (Enhanced Recovery After Surgery – ERAS).

Матеріали та методи. Проаналізовано хірургічне лікування за допомогою неінтубованої відеоасистованої торакальної хірургії (non-intubated video-assisted thoracic surgery – NIVATS) у 30 жінок середнього віку $38,56 \pm 11,32$ року (18–69 років) зі спонтанним пневмотораксом. У більшості з них був перший епізод пневмотораксу (90%), у 3 осіб – рецидивний.

Усі пацієнтки були прооперовані методом неінтубованої однопортової відеоасистованої торакальної хірургії (non-intubated uniportal video-assisted thoracic surgery – NI-UVATS) з торакальною епідуральною анестезією (TEA) як основним методом знеболювання у післяопераційний період. Середній час до операції становив 1,5 доби (0–5 днів).

Патогістологічними дослідженнями підтверджена етіологія пневмотораксу: бульозна хвороба, торакальний ендометріоз. Пацієнтки з підтвердженим торакальним ендометріозом направлені на консультацію до гінеколога. Термін спостереження становив 48 міс.

Результати. Усі пацієнтки пройшли оперативне лікування та залишилися задоволені операцією NIVATS. Інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою становила 1–2 бали. Частота рецидивів після операції NIVATS становила 6,7% (2 пацієнтки) з підтвердженим торакальним ендометріозом під час використання комбінованих естроген- та прогестеронгормональних таблеток, після припинення вживання яких у них виник рецидив.

Висновки. Неінтубовану відеоасистовану торакальну хірургію спонтанного пневмотораксу у жінок можна вважати безпечним та ефективним методом лікування та як частину прискореного відновлення після операції (ERAS). Для підтвердження переваг запропонованого підходу необхідні тривале спостереження та подальші клінічні дослідження.

Ключові слова: катаменіальний пневмоторакс, ендометріоз діафрагми, спонтанний пневмоторакс, неінтубована відеоасистована торакальна хірургія, відеоасистована торакоскопічна хірургія, прискорене відновлення після операції.

Spontaneous pneumothorax in women is a rare condition and accounts 1,2–6/100 000 per year [1]. The history of treatment of pneumothorax started from conservative treatment (observation), needle aspiration and thoracic drain. After failure of these methods surgery in the way of thoracotomy was established. The era of modern technology switched open thoracic procedures to less invasive

Video Assisted Thoracic Surgery (VATS) and progress and deep understanding of anesthesia gave the possibility to do VATS procedures in non-intubated manner (NIVATS).

The objective: of our study was to implement non-intubated treatment of pneumothorax in women and to make it a part of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol.

MATERIALS AND METHODS

This is a retrospective study which was done in Kyiv City Hospital № 17, polytrauma department from a period of 2017–2023 years. 30 women with spontaneous pneumothorax were included in this study.

The inclusion criteria were: age > 18 years, incidence of spontaneous pneumothorax (1st episode or recurrence).

The study was performed according to all bioethical norms and written consent was obtained from patient.

There is no conflict of interest and financial support in our study.

The diagnosis of pneumothorax was confirmed on chest X-ray (CXR) after admission or computer tomography (CT) if it was done in another hospital. Un patients with the urgent need for chest decompression thoracoscopy was performed under local anesthesia with the aim to examine the lung and diaphragm surfaces. Before the operation chest and abdomen CT and only necessary blood tests (Hb, blood type and Rh-factor, coagulation tests) were performed.

Thoracoscopy was performed under local anesthesia in medial axillary line in th 4–5th intercostal. Thoracoscopic findings: the degree of lung collapse of the initial volume was investigated and was 1/3 to 1/2, in 15 cases small apical blebs and in 10 cases brown spots on tendinous part of the diaphragm suspicious for endometriosis, in 2 cases pleural adhesions were found.

All patients were examined by an anesthesiologist before surgery. Anesthetic risk of surgery (ASA status of patients was I–II), Mallampati score was I, body mass index (BMI) less than 20 kg/m² and physical status were checked. Anesthetic protocol was explained to the participants before surgical procedure and the informed consent was obtained.

Demographic and clinical patient characteristics: age 38.56 ± 11.32 years, weight 56.2 ± 9.3 kg, BMI

20.01 ± 2.39 kg/m², Mallampati score I – 93,4%, II – 6.6%, ASA anesthetic risk for surgery I – 90%, II – 10% (Table).

The indications for surgery were 1st episode of spontaneous pneumothorax in 27 patients (90%), the recurrence of pneumothorax in 3 patients (10%).

Surgical technique

All patients were operated on the lateral decubitus position, with gel positioners and use of forced air warming system (3M, Bair Hugger) during the whole perioperative period using a combination of intravenous anesthesia with spontaneous ventilation and thoracic epidural anesthesia (TEA). A uniportal approach in the 4–5th intercostal space was applied, wound protector SurgiSleeve XS (Covidien, USA) was inserted. After that a Hopkins II 10 mm 30 degree (Storz) thoracoscope was put in the wound and chest cavity was examined: thoracic wall, diaphragm, mediastinum and lung.

Wedge resection of small apical blebs or bullectomy was done with Endo GIA universal stapler (Covidien, USA) with Tri-Staple purple loading units. Resection of fenestrations or pores on the surface of diaphragm, its the tendinous part was done, and sewn with 2–0 Prolene and central tendinous part of the diaphragm was augmented with Prolene mesh. Mechanical pleurodesis was performed with tip cleaner from the apex to the diaphragm. Hemostasis and air leak were checked at the end of operation, wound protector was removed and 18 Fr chest tube (Balton, Poland) was introduced under direct visual control through the same incision under direct camera visualization. We didn't observe any surgical complications.

Administration of anesthesia

Non-intubated thoracoscopic surgeries anesthetic protocol was performed with TEA and intravenous addition of drugs (dexmedetomidine, propofol and fentanyl).

In the operating room after intravenous rehydration with Sterofundin (B-Braun) TEA was performed in the sitting position at the level of T5 – T6 interspace. Spontaneous breathing was preserving with the speed (6–8 ml/h) of bupivacaine hydrochloride 0,25% continuous infusion. T2–T10 level of anesthesia was achieved. Lateral decubitus positioning of the patient for surgery was the next step.

Anesthesia monitoring included non-invasive blood pressure measurement, pulse oximetry, measurement of respiratory rate, electrocardiogram, BIS (bispectral index), and capnography (the detector was attached to the oxygen mask) During the surgery, oxygen supply (FiO₂ 0,4–0,5 and oxygen flow 7–10 L/min) was maintained through a non-rebreathing mask.

The patients didn't have a premedication before the operation. But, in 1 case intravenous injection of Midazolam 5 mg was used to eliminate anxiety and discomfort of the patient. Sterile prepping and draping of the site of surgery were done. Additional local anesthesia with 0,25% bupivacaine hydrochloride 20 ml of the sites of surgical incisions was performed.

The induction dose of dexmedetomidine 1 µg/kg was started for 20 minutes after lateral decubitus positioning of the patient, with further infusion 0,7 µg/kg/h and stopped at the end of pleural abrasion. The depth of anesthesia was under BIS monitor control at the range 40–60 and was

Surgical and anesthetic results: are presented (n = 30)

Variable	Data
Surgical duration (min)	79.7 ± 32.3
Peak EtCO ₂ during operation (mmHg)	49.85 ± 3.69
Peak EtCO ₂ after operation (mmHg)	35.94 ± 1.35
Lowest SpO ₂ during operation (%)	94.1 ± 1.20
Lowest SpO ₂ after operation (%)	98.1 ± 1.7
Conversion to thoracotomy (%)	0 (0%)
Total blood loss (ml)	13.0 ± 12.3
Intraoperative mean arterial pressure (mm Hg)	83.7 ± 21.3
Volume of fluid administration (ml/kg/h)	17.6 ± 7.3
Postoperative pain, visual analogue scale (VAS) scale (0–10 points)	1.8 ± 0.7
Time to the 1st meal after surgery (hours)	0,5–1
Admission time of patients to normal activity (hours)	2–3
Chest drainage (days)	3.56 ± 0.27
Complications	
Air leak > 5 days	2/30 (6.7%)
Recurrence rate of pneumothorax	2 (6.7%)
Mortality	0 (0%)
Follow-up period (months)	48.2 ± 3.9

maintained with fentanyl and propofol continuously infusion at the rate $2 \pm 0,8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ and $3,5 \pm 1,1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$ respectively. The systolic blood pressure and mean arterial pressure were and $108,8 \pm 28,9 \text{ mm Hg}$ and $79,7 \pm 21,4 \text{ mm Hg}$ respectively. Normal capnography parameters and adequate oxygen saturation were observed.

Intraoperatively to reduce coughing area of phrenic and vagus nerves, surface of the lung was sprayed with 20 ml of 0,25% bupivacaine hydrochloride.

After surgery, the patients didn't require stay in ICU (intensive care unit) and with adequate breathing, in conscious and fully awake and were returned directly to the initial department. The pain intensity in postoperative period was assessed according to VAS (1–10 points) and was 0–1 score. Postoperative pain management was obtained with Dexketoprofen 50 mg on demand of day and continuous TEA. We didn't observe any anesthesia complications.

Postoperative period

$3.4 \pm 1,85$ days was the median time of chest drain stay. Lung expansion was confirmed on CXR and chest drain was removed. After chest drain removal the epidural catheter was took off.

1 patient have a prolonged air leak for a period of 6 days.

The patients were discharged on the next day for ambulatory treatment.

After discharge we restrict patients for physical activity and flight for a period of 1 month. In the future their childbirth could be in physiological delivery. C-section is done only for obstetric reasons.

RESULTS AND DISCUSSION

Among 30 patients 27 had a 1st episode of pneumothorax, 3 patients had a recurrence episode: 2 patients had 2nd episode, 1 patient – 4th episode. 3 patients with recurrence had their episodes of pneumothorax treated not in our department and all were. All patients undergone surgical treatment and were satisfied NI-uVATS surgery. According to the time frames of catamenial pneumothorax (CP) (7 days before and after menses) 15 patients had a CP. After pathohistological and immunohistochemical examination 8 patients had catamenial not endometriosis-related pneumothorax (bullous lung disease pathologically confirmed), 7 patients had catamenial endometriosis-related. All patients with confirmed diagnosis of thoracic endometriosis had a consultation of gynecologist. Before thoracic surgery any woman doesn't have a diagnosis or treatment of endometriosis. Abdominal ultrasound was done and revealed foci of suspicious for endometriosis in 2 patients in pelvis. In 3 patients systemic oral progestogen pills Dienogest (Visanne®) were prescribed, another 4 had an observation without any pills. No patients were prescribed the 2nd line hormonal therapy of Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) analogues. MRI of the thoracic abdominal cavity and pelvis was done in 2 patients. MRI showed endometrial cysts in 2 patients with confirmed thoracic endometriosis.

Another 15 patients had a pathohistological confirmation of bullous lung disease.

The observation period was 48 months. The recurrence rate after NI-UVATS surgery was 6.7% – 2 patients with confirmed thoracic endometriosis on Dienogest pills, after

stopping of them 6 months after treatment, had a recurrence.

For a long time it was only British Thoracic Society guidelines for treatment of spontaneous pneumothorax (2010, 2018, 2023 years) [2]. According to these guidelines the indications for surgery were tension pneumothorax, second ipsilateral pneumothorax, first contralateral pneumothorax, synchronous bilateral pneumothorax, persistent air leak, professions at risk, pregnancy.

In the whole world each hospital try to establish protocols/program to minimize LOS (length of stay), ICU time, and to give patients more satisfaction from his surgical journey.

In 1994 R.M. Engelman proposed a concept of fast-track surgery, which was later followed by H. Kehlet (1995, 1999) and Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) project was initiated in 2000 [3]. Nowadays almost every surgical specialty is working on establishing ERAS protocols in their field (Thoracic 2019, Obstetrics and Gynecology 2018, 2019, 2023) [4, 5].

Fast track concept in time of treatment of spontaneous pneumothorax was proposed in 2003 year in articles of Chou, S. H. [6] and Margolis, M. [7], who performed surgery for spontaneous pneumothorax within 12 h after admission and on the next day.

ERAS guidelines propose evidence-based medical knowledge and combine multimodal approach with the aim of giving high quality medical care.

According to ERAS guidelines most of the recommendations were accepted and adopted. In preoperative period patients had all information about their surgery, anesthesia technique, goals of surgery and estimated LOS. All this information increase patient satisfaction, decrease anxiety and misunderstanding, friends and relatives were included in recovery process.

Patients, who's condition was not critical for performing tube thoracostomy/thoracoscopy just now, where informed about the possibility to do a radical surgical intervention without thoracoscopy before this day or on the next.

Anesthesiology check: ASA -status, explain to patient the anesthesia protocol of non intubated technique (BIS monitor control), TEA its role and necessity. The last meal was allowed 6h and drink 2h before the time of surgery.

In females the causes of spontaneous pneumothorax are thoracic endometriosis, bullous lung disease and lymphangioleiomyomatosis. The combination of thoracic endometriosis with bullous lung disease was revealed in 5 cases in our study.

The prevalence of the endometriosis in the world population reaches 11 %, extragenital forms accounts for 12% of them have. Thoracic endometriosis is one of the extragenital form of endometriosis and it can be an independent disease in thoracic cavity. Thoracic endometriosis syndrome (TES) is a clinical manifestation of endometrial tissue growth inside or near the lung [8]. TES includes: catamenial pneumothorax, catamenial haemothorax, catamenial haemoptysis, catamenial chest pain, pulmonary nodules.

The diagnosis of TES in 2/3 of patients is based on clinic and pathohistological examination. The diagnosis of CP is based on the anamnesis of menses, while endometrial or not – on pathohistological examination [9].

The time frames of CP vary from 24 hours before menstruations until 72 hours after their beginning, and up to 7 days before and after menses according to the literature.

The peak of pelvic endometriosis is found at period of 24-29 years, thoracic endometriosis – 5 years later [10]. CP can occur in right, left and both sides [11].

Recurrence following spontaneous pneumothorax is a frequent concern and overall occurs in 32% of patients after a single episode.

18.9±27.0 months is the mean interval time for diagnosis of thoracic endometriosis after the 1st episode of pneumothorax. The 1st episode of pneumothorax according to the British Thoracic Surgery Guideline for pleural disease (2023) the 1st episode of pneumothorax is treated conservatively observation or chest drain. In our practice thoracoscopy under local anaesthesia was established and performed in the 1st episode of pneumothorax with the aim to investigate possible changes in pleural cavity (chest wall, diaphragm, lung). There is no definitive way of CP treatment: surgical, hormonal or combined treatment.

The recurrence rate after surgical treatment of CP is 8–40% in 4 years, after hormonal treatment – 60% in 1 year. Some authors suppose that combination of surgical and hormonal treatment may have better results [12].

Nowadays the approaches and time of surgical intervention of diaphragm endometriosis treatment remains controversial?

The approaches are becoming less invasive: uniportal VATS has changed open thoracotomy approach in majority of cases. The debates about the time of surgery supposed that surgical treatment during menses is feasible and of enhance visualization of endometriotic lesions [13].

During surgery of CP diaphragmatic lesions could be found in 38,6%, visceral pleura endometriosis – in 29,6%, bullae – in 23,1% and no pathology – in 8,5% of cases [14].

One lung ventilation (OLV) is a gold standard for almost all thoracic surgeries but the interest to alternative methods of anaesthesia is constantly growing.

A minimally invasive surgical approach was demonstrated to be superior in shortening the length of stay in hospital, less postoperative pain, improving postoperative lung function and reducing overall morbidities and mortalities after surgery [2].

In the early 2000s, the Awake Thoracic Surgery Research Group at the University of Tor Vergata in Rome started the investigation and implementation of thoracic surgery under spontaneous ventilation without general anaesthesia. Since that date over 5,000 operations have been successfully carried out around the world [15]. Strict surgical and anaesthesiological non-intubated VATS indications and contraindications were developed during investigation period.

Over the last 20 years a lot of thoracic surgeries were performed in the non-intubated VATS technique and showed safety in comparison to standard intubated VATS. Non intubated anesthesia eliminated adverse effects of intubated anesthesia: intubation-associated respiratory trauma, ventilation-induced lung injury, residual neuromuscular blockade, and postoperative nausea and vomiting [16–18]. H. Knoll et al. found that 44% of patients after using double lumen tubes has complained on hoarseness after

surgery [19].

Spontaneous breathing, sedation and adequate analgesia can be maintained with the combination of TEA and intravenous anesthesia. The prevention of respiratory depression and ventilation disorders can be reduced with the add of dexmedetomidine to the propofol and fentanyl anesthesia strategy.

All pathological specimens should undergo immunohistochemical examination; CD 10 markers, progesterone and estrogen receptors for endometriosis confirmation and HMB 45 or lymphangiomyomatosis [20].

Computer tomography and MRI are useful diagnostic tools for many surgical and therapeutic pathologies. CT is the first diagnostic modality in the investigation of pneumothorax in women. It's poorly specific but it can rule out other diagnoses and map the indications for surgery if necessary. CT findings can be haemothorax, haemopneumothorax, diaphragm herniation, nodules (endometrial) on the diaphragm, pneumoperitoneum [21]. In combination with history of disease CT findings could be suspicious for thoracic endometriosis syndrome diagnosis. MRI for diaphragm endometriosis diagnosis has a sensitivity 78–83% among 23 women who were studied and has no value if there are only pores (fenestres) in the diaphragm [22].

Hormonal treatment varies and is controversial till nowadays among gynecologists [23].

Evidence based studies of thoracic endometriosis surgical treatment are controversial. In the works of A. C. Leong et al. (2006) [23], S. Attaran et al. (2013) [24], S. M. Hwang et al. (2015) [25], after surgical treatment alone had a recurrence rate in 100% of cases. P. Ciriaco et al. (2009) [26], in surgical treatment + oestrogen–progesterone therapy had a recurrence rate 100%. S. Attaran et al. (2013) [24], S. M. Hwang et al. (2015) [25] in surgical treatment + GnRH therapy for 6 months had a 0% recurrence rate. D. Subotic et al. (2016) [27] after surgical treatment alone had a recurrence rate in 100% of cases. All series had a small amount of patients from 4 to 10 patients [24–28].

In one of the last review of M. Tang et al. which compare the efficacy of dienogest and GnRH-a after endometriosis surgery there were no differences, but dienogest is better in postoperative recurrence [29]. Some studies propose combined hormonal treatment of genital endometriosis with oral contraceptive pills and GnRH therapy [30].

Prolonged follow-up and further clinical investigations are required to choose the optimal hormonal treatment after thoracic surgery of catamenial pneumothorax.

CONCLUSIONS

1. NIVATS technique can be a part of ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) in thoracic surgery in the treatment of primary spontaneous pneumothorax in women in addition to early mobilization (2 hours after surgery), less pain (TEA and multimodal analgesia, VAS 1.8 ± 0.7 points), lower recurrence rates of pneumothorax (6,7%).

2. Multidisciplinary approach: thoracic surgeons, gynecologist, radiologist, pathologist is more favorable for better results.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Information about the authors

Tkalich Vasyly V. – MD, PhD, Kyiv City Hospital № 17; tel.: (093) 346-33-06. *E-mail: airmj23@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-7696-8403

Nedilia Yurii V. – MD, Kyiv City Hospital № 17. *E-mail: nedilyay@ukr.net*

ORCID: 0009-0005-5860-3204

Borysova Valentyna I. – MD, Kyiv City Hospital № 17. *E-mail: v-borisova@ukr.net*

ORCID: 0009-0009-2999-4196

Galiiev Oleksandr V. – MD, Kyiv City Hospital № 17. *E-mail: galiiev@ukr.net*

ORCID: 0009-0006-5634-5704

Savoliuk Sergii I. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: savoluk@meta.ua*

ORCID: 0000-0002-8988-5866

Відомості про авторів

Ткаліч Василь Васильович – канд. мед. наук, Київська міська клінічна лікарня № 17; тел.: (093) 346-33-06. *E-mail: airmj23@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-7696-8403

Неділя Юрій Вячеславович – Київська міська клінічна лікарня № 17. *E-mail: nedilyay@ukr.net*

ORCID: 0009-0005-5860-3204

Борисова Валентина Іванівна – Київська міська клінічна лікарня № 17. *E-mail: v-borisova@ukr.net*

ORCID: 0009-0009-2999-4196

Галієв Олександр Владиславович – Київська міська клінічна лікарня № 17. *E-mail: galiiev@ukr.net*

ORCID: 0009-0006-5634-5704

Саволук Сергій Іванович – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: savoluk@meta.ua*

ORCID: 0000-0002-8988-5866

REFERENCES

- Hallifax RJ, Goldacre R, Landray MJ, Rahman NM, Goldacre MJ. Trends in the Incidence and Recurrence of Inpatient-Treated Spontaneous Pneumothorax, 1968-2016. *JAMA*. 2018;320(14):1471-80. doi: 10.1001/jama.2018.14299.
- Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA, Bibby AC, Blyth KG, Corcoran JP, et al. British Thoracic Society Guideline for pleural disease. *Thorax*. 2022;78(3):1-42. doi: 10.1136/thorax-2022-219784.
- Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg*. 2017;152(3):292-8. doi: 10.1001/jamasurg.2016.4952.
- Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;55(1):91-115. doi: 10.1093/ejcts/ezy301.
- Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, Glaser G, Altman A, Meyer LA, et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2019 update. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(4):651-68. doi: 10.1136/ijgc-2019-000356.
- Chiu HY, Ho YC, Yang PC, Chiang CM, Chung CC, Wu WC, et al. Recommendation for management of patients with their first episode of primary spontaneous pneumothorax, using video-assisted thoracoscopic surgery or conservative treatment. *Sci Rep*. 2021;11(1):10874. doi: 10.1038/s41598-021-90113-w.
- Tulay CM, Yaldiz S. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for the First Episode of Primary Spontaneous Pneumothorax. *Indian J Surg*. 2021;83:206-10. doi: 10.1007/s12262-020-02362-0.
- Fukuda S, Hirata T, Neriishi K, Nakazawa A, Takamura M, Izumi G, et al. Thoracic endometriosis syndrome: Comparison between catamenial pneumothorax or endometriosis-related pneumothorax and catamenial hemoptysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;225:118-23. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.021.
- Visouli AN, Zarogoulidis K, Kougioumtzi I, Huang H, Li Q, Dryllis G, et al. Catamenial pneumothorax. *J Thorac Dis*. 2014;6(4):448-60. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.49.
- Topbas Selcuki NF, Yilmaz S, Kaya C, Usta T, Kale A, Oral E. Thoracic Endometriosis: A Review Comparing 480 Patients Based on Catamenial and Noncatamenial Symptoms. *J Minim Invasive Gynecol*. 2022;29(1):41-55. doi: 10.1016/j.jmig.2021.08.005.
- Ciriaco P, Muriana P, Lembo R, Carretta A, Negri G. Treatment of Thoracic Endometriosis Syndrome: A Meta-Analysis and Review. *Ann Thorac Surg*. 2022;113(1):324-36. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.09.064.
- Campisi A, Ciarrocchi AP, Grani G, Sanna S, Congiu S, Mazzarra S, et al. The importance of diaphragmatic surgery, chemical pleurodesis and postoperative hormonal therapy in preventing recurrence in catamenial pneumothorax: a retrospective cohort study. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;70(9):818-24. doi: 10.1007/s11748-022-01802-w.
- Mineo TC, Tamburini A, Perroni G, Ambrogio V. 1000 cases of tubeless video-assisted thoracic surgery at the Rome Tor Vergata University. *Future Oncol*. 2016;12(23):13-8. doi: 10.2217/fon-2016-0348.
- Topbas Selcuki NF, Yilmaz S, Kaya C, Usta T, Kale A, Oral E. Thoracic Endometriosis: A Review Comparing 480 Patients Based on Catamenial and Noncatamenial Symptoms. *J Minim Invasive Gynecol*. 2022;29(1):41-55. doi: 10.1016/j.jmig.2021.08.005.
- Szabo Z, Fabo C, Oszlanyi A, Hawchar F, Géczi T, Lantos J, et al. Anesthetic (r)evolution from the conventional concept to the minimally invasive techniques in thoracic surgery-narrative review. *J Thorac Dis*. 2022;14(8):3045-60. doi: 10.21037/jtd-22-80.
- Shah SB, Hariharan U, Chawla R. Choosing the correct-sized adult double-lumen tube: Quest for the holy grail. *Ann Card Anaesth*. 2023;26(2):124-32. doi: 10.4103/aca.aca.140.22.
- Palaczynski P, Misiolek H, Szarpak L, Smereka J, Pruc M, Rydel M, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Efficiency and Safety of Double-Lumen Tube and Bronchial Blocker for One-Lung Ventilation. *J Clin Med*. 2023;12(5):1877. doi: 10.3390/jcm12051877.
- Zhang X, Wang DX, Wei JQ, Liu H, Hu SP. Recent advances in double-lumen tube malposition in thoracic surgery: A bibliometric analysis and narrative literature review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1071254. doi: 10.3389/fmed.2022.1071254.
- Liang J, Liu J, Qiu Z, Sun G, Xiang P, Hei Z, et al. Effect of Esketamine Gargle on Postoperative Sore Throat in Patients Undergoing Double-Lumen Endobronchial Intubation: A Randomised Controlled Trial. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:3139-49. doi: 10.2147/DDDT.S430077.
- Cottin V, Blanchard E, Kerjouan M, Lazor R, Reynaud-Gaubert M, Taille C, et al. French recommendations for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med Res*. 2023;83:101010. doi: 10.1016/j.resmer.2023.101010.
- Rousset P, Rousset-Jablonski C, Alifano M, Mansuet-Lupo A, Buy JN, Revel MP. Thoracic endometriosis syndrome: CT and MRI features. *Clin Radiol*. 2014;69(3):323-30. doi: 10.1016/j.crad.2013.10.014.
- Rousset P, Gregory J, Rousset-Jablonski C, Hugon-Rodin J, Regnard JF, Chapron C, et al. MR diagnosis of diaphragmatic endometriosis. *Eur Radiol*. 2016;26(11):3968-77. doi: 10.1007/s00330-016-4226-5.
- Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res*. 2019;8:F1000. doi: 10.126 88/f1000research.14817.1.
- Staring G, Monteiro F, Barracha I, Amorim R. Multi-Loculated Catamenial Pneumothorax: A Rare Complication of Thoracic Endometriosis. *Cureus*. 2021;13(8):e17583. doi: 10.7759/cureus.17583.
- Hwang SM, Lee CW, Lee BS, Park JH. Clinical features of thoracic endometriosis: A single center analysis. *Obstet Gynecol Sci*. 2015;58(3):223-31. doi: 10.5468/ogs.2015.58.3.223.
- Ciriaco P, Muriana P, Lembo R, Carretta A, Negri G. Treatment of Thoracic Endometriosis Syndrome: A Meta-Analysis and Review. *Ann Thorac Surg*. 2022;113(1):324-36. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.09.064.
- Subotic D, Mikovic Z, Atanasijadis N, Savic M, Moskovljevic D, Subotic D. Hormonal therapy after the operation for catamenial pneumothorax - is it always necessary? *J Cardiothorac Surg*. 2016;11(1):66. doi: 10.1186/s13019-016-0462-7.
- Garner M, Ahmed E, Gatiss S, West D. Hormonal manipulation after surgery for catamenial pneumothorax. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(2):319-22. doi: 10.1093/icvts/ivx319.
- Tang M, Yang W, Zhang H. Comparison of the efficacy of dienogest and GnRH-a after endometriosis surgery. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):85. doi: 10.1186/s12905-022-02118-w.
- Tolstanova G, Lubkovska O, Gladenko S. Features of the course of genital endometriosis and its recurrence in women of reproductive age. *Reprod Health Women*. 2023;(2):38-42. doi: 10.30841/2708-8731.2.2023.278279.

Стаття надійшла до редакції 11.09.2024. – Дата першого рішення 17.09.2024. – Стаття подана до друку 15.10.2024

Контрацепція як фактор збереження репродуктивного здоров'я жінки під час війни

Н. Г. Корнієць, С. В. Тертична-Телюк, О. С. Гришина, Є. В. Краснопольська, Р. М. Прядко, С. В. Кулик

ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне

Під час війни репродуктивне здоров'я (РЗ) жінок стає однією з найбільш вразливих ланок: «омолодження» цілої низки передпухлинних і пухлинних гінекологічних захворювань, збільшення кількості жінок із передчасною недостатністю яєчників, підвищення ризику інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), а регулювання народжуваності відбувається шляхом переривання небажаної вагітності.

Мета дослідження: визначення ступеня обізнаності жінок молодого віку про сучасні гормональні контрацептиви (ГК) та поширеність їхнього використання під час війни.

Матеріали та методи. З 12 листопада 2023 р. до 20 березня 2024 р. за допомогою авторської анкети проведено добровільне інтернет-опитування 311 жінок віком від 14 до 35 років, які законодавчо вважаються молоддю.

Анкета містила 25 запитань українською мовою та івритом, була розміщена на вебсторінці кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Луганський державний медичний університет» і в соціальній мережі Інстаграм. Учасниці дослідження за громадянством і країною проживання розподілені на дві групи: I групу сформували зі 190 громадянок України, II групу – зі 121 громадянки Ізраїлю.

Результати. Найбільший інтерес до опитування проявили респондентки віком від 18 до 27 років. Серед молодих жінок переважали здобувачки вищої освіти. Про статевий дебют у підлітковому віці заявила третина респонденток. Також третина опитаних мала незахищений перший статевий акт. Кожна четверта респондентка I групи та кожна п'ята респондентка II групи на момент першого статевого акту не мали жодного уявлення про наявні засоби попередження непланованої вагітності та ІПСШ.

Найбільш затребуваним засобом попередження небажаної вагітності респондентки I групи називають чоловічий презерватив (37,9%), ГК застосовують лише 15,8% опитаних жінок, частина надає перевагу сперміцидам (8,9%) і перерваному статевому акту (13,7%); результати опитування респонденток II групи після аналізу: 10,6%, 67,8%, 1,7%, 9,9% відповідно. У I групі 24,2% опитаних жінок та 8,3% – у II групі досі зазнають труднощів в отриманні інформації про вплив ГК на загальний стан РЗ.

Низький рівень застосування комбінованої оральної контрацепції переважна більшість респонденток I групи пов'язує із дефіцитом знань про її реальні можливості та можливі ризики, відсутністю впевненості гінекологів під час призначення і високою їхньою ціною.

Висновки. Результати опитування доводять, що сьогодні існують реальні труднощі в здобутті молоддю сексуальних знань: переважна більшість молодих жінок основним джерелом інформації називає виключно соціальні мережі; лише кожна друга респондентка вважає себе цілком обізнаною щодо сучасних засобів контрацепції – вочевидь, необгрунтовано; незначна роль гінекологів, лікарів сімейної медицини, родини в сексуальній освіті молоді.

Задля забезпечення передумов збереження РЗ нації в умовах війни слід змінити парадигму регулювання народжуваності в бік безпечної та ефективної профілактики непланованої вагітності. Підвищення обізнаності молоді про реальні переваги контрацепції можливе завдяки впровадженню сексуальної освіти й виховання в програмі закладів середньої освіти, підвищенню ролі гінекологів і сімейних лікарів у просвітницькій роботі з підлітками.

Ключові слова: контрацепція, консультування, репродуктивне здоров'я, молодь, сексуальна освіта, профілактика інфекцій, що передаються статевим шляхом.

Contraception as a factor for preserving women's reproductive health during war

N. G. Korniiets, S. V. Tertychna-Teliuk, O. S. Hryshyna, Ye. V. Krasnopolska, R. M. Priadko, S. V. Kulyk

During war women's reproductive health (RH) becomes one of the most vulnerable links: "rejuvenation" of a number of precancerous and tumor gynecological diseases, an increased number of women with premature ovarian failure, an increased risk of sexually transmitted infections (STIs), and birth control occurs through the interruption of unwanted pregnancies.

The objective: to determine the level of awareness of young women about modern hormonal contraceptives (HC) and the prevalence of their use during war.

Materials and methods. From November 12, 2023 to March 20, 2024, a voluntary online survey of 311 women aged 14 to 35 years, who are legally considered young people, was conducted using the author's questionnaire.

The questionnaire contained 25 questions in Ukrainian and Hebrew, and was posted on the website of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Luhansk State Medical University and on the social network Instagram. The participants of the study were divided into two groups by citizenship and country of residence: I group was formed by 190 citizens of Ukraine, II group – by 121 citizens of Israel.

Results. The greatest interest in the survey was shown by respondents aged 18 to 27 years. Among young women, those with higher education predominated. A third of the respondents reported their sexual debut in adolescence. Also, a third of the respondents had unprotected first sexual intercourse. Every fourth respondent in the I group and every fifth respondent in the II group at the time of the first sexual intercourse had no idea about the available methods of preventing unplanned pregnancy and STIs.

The most popular methods of preventing unwanted pregnancy among respondents in the I group is the male condom (37.9%), only 15.8% of the surveyed women used HC, some persons preferred spermicides (8.9%) and interrupted sexual intercourse (13.7%); the results of the survey of respondents in the II group after analysis: 10.6%, 67.8%, 1.7%, 9.9%, respectively. In the I group 24.2% of the surveyed women and 8.3% in the II group still experience difficulties in obtaining information about the impact of HC on the general state of reproductive health. The low level of use of combined oral contraception by the vast majority of respondents in the I group is associated with a lack of knowledge about its real possibilities and possible risks, lack of confidence of gynecologists during medical visits and their high price.

Conclusions. The survey results prove that today there are real difficulties in obtaining sexual knowledge by young people: the vast majority of young women name exclusively social networks as their main source of information; only every second respondent considers that she has complete knowledge about modern contraceptives – manifestly unreasonable; the insignificant role of gynecologists, family medicine doctors, and families in the sexual education of young people.

In order to ensure the prerequisites for preserving the nation's reproductive health in war conditions, the paradigm of birth control should be changed towards safe and effective prevention of unplanned pregnancy. Increasing young people's awareness of the real benefits of contraception is possible through the introduction of sexuality education and training into the educational programs of secondary education institutions, increasing the role of gynecologists and family doctors in educational work with adolescents.

Keywords: *contraception, counseling, reproductive health, youth, sexual education, prevention of sexually transmitted infections.*

Під час війни репродуктивне здоров'я (РЗ) жінок стає однією з найбільш вразливих ланок. Спричинені воєнними діями нерегульовані умови, як-от: перебування під впливом потужного персистентного стресу, переселення, недостатні гігієна та забезпеченість харчуванням, обмеження доступності медичної допомоги, необхідних ліків і засобів сучасної контрацепції тощо, негативно впливають на стан жіночого фізичного здоров'я [1, 2]. Уражаються всі верстви населення незалежно від віку й статі. Люди виснажуються фізично та психоемоційно.

Для РЗ жінок створюється небезпечне середовище. Зокрема, спостерігається тенденція до «омолодження» цілої низки передпухлинних і пухлинних гінекологічних захворювань, збільшується кількість жінок із передчасною недостатністю яєчників, підвищується ризик інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), регулювання народжуваності відбувається шляхом переривання небажаної вагітності [3].

В особливо важкому стані перебувають військово-службовиці, які через негативний вплив факторів військового та воєнного середовища мають більше захворювань і проблем із РЗ, ніж представниці «мирних» професій [4]. Саме тому проблема збереження РЗ під час війни виходить на загальнодержавний рівень і набуває першочергового значення [5].

Одну з провідних ролей у формуванні РЗ нації відіграє планування дітонародження та попередження небажаної вагітності шляхом безпечної контрацепції відповідно до стану жінки.

Мета дослідження: визначення ступеня обізнаності жінок молодого віку про сучасні гормональні контрацептиви (ГК) та поширеність їхнього використання під час війни.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети з 12 листопада 2023 р. до 20 березня 2024 р. за авторською анкетой проведено добровільне інтернет-опитування 311 жінок віком від 14 до 35 років, які законодавчо вважаються молоддю [6]. Анкета, що розміщена на вебсторінці кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Луганський державний медичний університет» (м. Рівне) і в соціальній мережі «Інстаграм», містила 25 запитань українською мовою та івритом, які поділені на 6 розділів:

Розділ I: соціальний і сімейний стан.

Розділ II: особливості статевого та репродуктивного анамнезу.

Розділ III: джерела інформації про вплив ГК на стан загального та репродуктивного здоров'я жінки.

Розділ IV: ступінь обізнаності про сучасні засоби контрацепції.

Розділ V: застосовувані раніше засоби контрацепції.

Розділ VI: роль сексуальної освіти у формуванні знань про сучасні ГК.

Проанкетовані жінки за громадянством і країною перебування на час дослідження розподілені на дві групи:

I група – 190 громадянок України;

II група – 121 громадянка Ізраїлю.

Респондентки самостійно приймали рішення про відмову від відповіді на деякі запитання, що враховувалося під час статистичного оброблення отриманих результатів.

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Луганський державний медичний університет». Проведення дослідження узгоджено й затверджено на засіданні комісії з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень ДЗ «Луганський державний медичний університет» (протокол № 3 від 23 жовтня 2023 р).

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили із використанням методу кутового перетворення Фішера. Обчислення отриманих результатів здійснювали за допомогою програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 14.0. Статистичну значущість визначали при $p < 0,05$.

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як свідчать результати проведеного інтернет-опитування, у ньому брали участь переважно незаміжні (I група – 162 (85,3%), II група – 98 (81,0%); $p > 0,05$) і соціально активні молоді жінки (табл. 1).

Найбільший інтерес до опитування серед жінок I групи вказали респондентки віком від 18 до 22 років (89 (46,8%), серед жінок II групи – 21 (17,4%); $p < 0,05$) і віком від 23 до 27 років – I група – 51 (26,8%), II група – 51 (42,1%); $p < 0,05$. Певну зацікавленість питаннями вибору ефективної контрацепції продемонстрували жінки віком до 18 років I групи – 15 (7,9%), тоді як їхні однолітки з II групи фактично не брали участі в опитуванні – 1 (0,8%).

Соціальний і сімейний стан, особливості статевого та репродуктивного анамнезу

Запитання анкети	Відповіді респонденток	I група, n = 190		II група, n = 121	
		Абс. число	%	Абс. число	%
РОЗДІЛ I. Соціальний і сімейний стан					
Вік	До 18 років	15	7,9	1	0,8
	18–22 роки	89	46,8	21	17,4*
	23–27 років	51	26,8	51	42,1*
	28–32 роки	28	14,8	41	33,9*
	33–35 років	7	3,7	7	5,8
Сімейний стан	Одружена	28	14,7	23	19
	Неодружена	162	85,3	98	81
Соціальний стан	Здобувачка освіти	148	77,9	56	46,3*
	Службовиця	15	7,9	2	1,6*
	Військовослужбовиця	5	2,7	26	21,5*
	Робоча	13	6,8	20	16,5*
	Домогосподарка	9	4,7	17	14,1*
Освіта	Неповна вища, у тому числі у: - закладах медичної освіти II (магістерського) рівня; - інших закладах вищої освіти II (магістерського) рівня;	148	77,9	56	46,3*
		93	48,9	15	12,4*
		55	29	41	33,9
	Повна вища, у тому числі III освітньо-наукового рівня	26	13,7	33	27,3*
	Середня	9	4,7	10	8,3
	Середньо-спеціальна	7	3,7	19	15,7*
РОЗДІЛ II. Особливості статевого та репродуктивного анамнезу					
Вік статевого дебюту	До 18 років	109	57,4	81	66,9*
	Після 18 років	63	33,2	38	31,4
	Не мала статевих відносин	18	9,4	2	1,7*
Чи був статевий дебют захищеним?	Так	108	56,8	81	66,9*
	Ні	64	33,7	38	31,4
	Відповіді не отримано	18	9,5	2	1,7*
Чи знали Ви на момент статевого дебюту про методи контрацепції?	Так	126	66,3	96	79,3*
	Ні	46	24,2	23	19,0
	Відповіді не отримано	18	9,5	2	1,7*
Кількість статевих партнерів у статевому анамнезі	Один	64	33,7	21	17,3*
	Два	46	24,2	67	55,4*
	Три та більше	49	25,8	31	25,6
	Відповіді не отримано	31	16,3	2	1,7*
Наявність вагітності в минулому	Так	38	20,0	46	38,0*
	Ні	134	70,5	73	60,3*
	Відповіді не отримано	18	9,5	2	1,7*
Результати вагітностей	Пологи	13	6,8	11	9,1
	Штучний / мимовільний викидень	24	12,6	24	19,8*
	Ектопічна вагітність	1	0,6	11	9,1
	Відповіді не отримано	152	80	75	62,0*

Примітка. * – Достовірність між групами $p < 0,05$.

Меншу зацікавленість в анкетуванні проявили жінки I групи у віці 28–35 років – 35 (18,4%); у II групі – 48 (39,7%), $p < 0,05$, що виявилось у 4 рази нижче порівняно з віковою групою 18–27 років (I група – 140 (73,7%), II група – 72 (59,5%); $p < 0,05$).

Серед жінок II групи також спостерігалася тенденція до зниження у 1,5 раза активності респонденток віком понад 28 років – 48 (39,7%), у I групі – 35 (18,4%), $p < 0,05$, що віддзеркалює сучасні демографічні процеси в Ізраїлі, адже середній вік жінок, які беруть перший шлюб у цій країні, становить 28,4 року, а середній вік народження першої дитини – 27,3 року [6].

За даними Н. А. Жилки і співавторів (2018), головною тенденцією, що спостерігається останніми десятиріччями не лише в Україні, є відкладення шлюбу та дітонородження на більш пізній вік [7]. Так, середній вік укладення першого шлюбу для громадян України уже в 2018 р. сягав 25,9 року, а народження первістка – 25,5 року. За даними Державної служби статистики України останніми роками серед жінок України стало у півтора рази більше тих, хто наважився на народження первістка у віці 30 років і старше [8].

Як свідчить аналіз отриманих відповідей, в обох групах респонденток переважали здобувачки вищої освіти – I група – 148 (77,9%), II група – 56 (46,7%); $p < 0,05$ (див. табл. 1). Майже кожна друга респондентка I групи – 93 (48,9%) та 15 (12,4%; $p < 0,05$) – II групи навчалася у закладах вищої медичної освіти. Серед здобувачок вищої освіти у II групі достовірно переважали здобувачки освіти третього освітньо-наукового рівня – 33 (27,3%) (I група – 23 (12,1%); $p < 0,05$). Середньо-спеціальну освіту мали 7 респонденток I групи (3,7%) та 19 респонденток II групи (15,7%; $p < 0,05$).

Водночас серед респонденток II групи кожна сьома (17 (14,1%), I група – 9 (4,7%); $p < 0,05$) є домогосподаркою, а кожна п'ята (26 (21,5%), I група – 5 (2,7%); $p < 0,05$) – військовослужбовицею. Останній факт вельми важливий, адже для країн, що перебувають у стані перманентних воєнних дій, а їхні жінки – під негативним впливом спричиненого війною хронічного стресу, зацікавленість у збереженні РЗ захисницями держави є запорукою збереження генофонду нації.

Аналізуючи особливості статевих відносин опитуваних жінок, звернено увагу на більш високий рівень відвертості й готовності поділитися своїм досвідом у респонденток II групи: жодна з них не відмовилася від відповіді на «незручні» запитання, тоді як майже 6,8% (13 випадків) жінок I групи уникали відповідей на ті чи інші запитання про їхню сексуальну історію та репродуктивний анамнез.

Про статевий дебют у підлітковому віці повідомили 109 (57,4%) респонденток I групи та 81 (66,9%; $p < 0,05$) респондентка II групи. У 64 жінок I групи (33,7%) і 38 (31,4%; $p > 0,05$) II групи перший статевий контакт був незахищеним, а кожна четверта (46 – 24,2%) і кожна п'ята (23 – 19,0%; $p > 0,05$) респондентки відповідно I та II груп на цей час не мали жодного уявлення про наявні засоби попередження непланованої вагітності та ППСШ, що свідчить про недостатній рівень сексуальної освіти підлітків.

Сьогодні в українському суспільстві й досі відбувається стигматизація проблеми сексуальної освіти молоді, адже провідною залишається теза, що сексуальна освіта – це ви-

ключно про секс. За визначенням ЮНЕСКО (2009), сексуальна освіта – це адаптований до вікових і культурних особливостей підхід до навчання про секс і стосунки, що передбачає надання вірогідної, реалістичної та неупередженої інформації [9]. Тобто сексуальна освіта – це передусім про фізіологію людини та її право на своє тіло, гендерну ідентичність, профілактику ППСШ та небажану вагітність.

Наявність прогалин у сексуальній освіті є однією з причин відмови від моностатевих відносин, настання небажаної вагітності, штучного й мимовільного її переривання, ППСШ і, як наслідок, ектопічної вагітності.

Так, під час опитування надали відповідь на запитання про кількість партнерів у своїй статевій історії 159 жінок I групи, водночас лише кожна третя з них (64 (33,7%); II група – 21 (17,3%); $p < 0,05$) повідомила про наявність єдиного статевого партнера.

Незважаючи на те що в обох групах достовірно переважали жінки, які не мали вагітностей в анамнезі (I група – 134 (70,5%), II група – 73 (60,3%); $p < 0,05$), привертає увагу значна кількість респонденток II групи – 11 жінок (9,1%), I група – 1 випадок (0,6%), які інформують про наявність в анамнезі ектопічної вагітності, одним із факторів ризику якої є запальні захворювання внутрішніх статевих органів на тлі ППСШ [10, 11].

Про історію штучного чи мимовільного переривання вагітності повідомили 12,6% (24) респонденток I групи і 19,8% (24; $p < 0,05$) II групи. Слід зауважити, що в структурі абортів у респонденток обох груп спостерігалася майже паритетне співвідношення штучного (I група – 12 (50,0%), II група – 13 (54,2%); $p > 0,05$) і мимовільного переривання вагітності (I група – 12 (50,0%), II група – 11 (45,8%); $p > 0,05$).

Сьогодні не викликає жодних сумнівів негативна роль як невиношування вагітності, так і штучного її переривання в ініціації розвитку порушень РЗ жінки, а отже, і здоров'я нації загалом, оскільки лише здорова жінка може народити здорову дитину, яка так само зможе народити здорових нащадків [12–17].

Як свідчать результати проведеного опитування, переважна більшість респонденток вважають вкрай важливим професійне інформування молоді щодо можливого застосування засобів попередження непланованої вагітності та профілактики ППСШ.

Сексуальну освіту, особливо інформацію про методи контрацепції та профілактику ППСШ, вважають вельми важливою та наполягають на доцільності своєчасного – у підлітковому віці й до статевого дебюту – оволодіння практичними навичками їхнього застосування 166 (87,4%) опитаних жінок I групи та 104 (86,0%); $p > 0,05$) респонденток II групи (табл. 2). Лише незначна частка респонденток (I група – 7 (3,7%), II група – 1 (0,8%); $p > 0,05$) мала труднощі під час відповіді на це запитання або вважала його неважливим (I група – 17 (8,9%), II група – 16 (13,2%); $p > 0,05$).

Сьогодні на найбільшу увагу заслуговують саме дві останні категорії респонденток, у яких, за певних суспільних умов, ще можна сформувати раціональне ставлення до питань профілактики непланованої вагітності.

Українська молодь сьогодні стикається з реальними труднощами у здобутті сексуальних знань. Попри те, що Державним стандартом повної загальної середньої освіти виокремлено соціальну та здоров'язберігальну освітню га-

Результати опитування щодо джерел інформації та ступінь обізнаності про сучасні засоби контрацепції

Запитання анкети	Відповіді респонденток	I група, n = 190		II група, n = 121	
		Абс. число	%	Абс. число	%
РОЗДІЛ III. Джерела інформації про вплив гормональних контрацептивів на стан загального та репродуктивного здоров'я жінки					
Чи вважаєте Ви важливою сексуальну освіту в підлітковому віці?	Вельми важлива	166	87,4	104	86,0
	Неважлива	17	8,9	16	13,2
	Складно відповісти	7	3,7	1	0,8
Чи вважаєте Ви необхідним залучати до сексуальної освіти фахівців?	Так	137	72,1	108	89,3*
	Ні	53	27,9	13	10,7*
РОЗДІЛ IV. Ступінь обізнаності про сучасні засоби контрацепції					
Чи вважаєте Ви себе обізнаною щодо сучасних контрацептивів?	Не обізнана	15	7,9	—	—
	Скоріше необізнана	32	16,8	14	11,6
	Складно відповісти	37	19,5	36	29,8*
	Цілком обізнана	106	55,8	71	58,6

Примітка. * – Достовірність між групами $p < 0,05$.

лузь із чітко сформульованими вимогами до обов'язкових результатів навчання учнів, що містять, зокрема, моделювання учнем/ученицею власної безпечної сексуальної поведінки, а мета зазначеної галузі передбачає розвиток особистості, здатної до взаємодії, спрямованої на збереження власного здоров'я та здоров'я інших осіб, у навчальних планах закладів загальної середньої освіти відповідно до чинної Типової освітньої програми з пропонованим переліком модельних навчальних програм не передбачено предмета, вивчення якого охоплювало б сексуальне здоров'я [18].

Окремі теми, що стосуються проблем репродуктивного здоров'я, сексу та статевих стосунків, дуже поверхово розглядаються в межах вивчення «Основ здоров'я» і «Біології людини», але увага тут акцентується здебільшого на репродуктивних функціях жінки й чоловіка, не надаючи необхідних знань й умінь підліткам, а значить, реальних досягнень у збереженні РЗ – державі [19].

Водночас, за твердженнями Дугласа Кірбі, який досліджував виправданість найпоширеніших аргументів проти сексуальної освіти в 97 країнах світу, якісна сексуальна освіта сприяє відтермінуванню статевого дебюту до більш пізнього віку, більш частому застосуванню контрацепції, зменшенню кількості сексуальних партнерів і незахищених статевих актів [9].

Сучасна сексуальна освіта базується на п'ятих принципах, серед яких: комплексний підхід, що охоплює фізичний та емоційний аспекти; активна участь батьків; залучення до викладання предмета або його окремих тем спеціально навчених викладачів / викладачок; обов'язкове відвідування занять здобувачами/здобувачками освіти та наявність навчальних програм, що дозволяють говорити на різноманітні теми без табування [20].

Саме про прогалини в системі сексуальної освіти свідчать результати проведеного опитування. Так, оцінюючи ступінь своєї обізнаності щодо сучасних засобів контрацепції, 15 (7,9%) респонденток I групи визнали себе загалом необізнаними, водночас серед респонденток II групи таких не було.

Привертають увагу також респондентки, які вважали себе скоріше необізнаними (I група – 32 (16,8%); II група – 14 (11,6%); $p > 0,05$) або стикаються з труднощами в оціню-

ванні своїх знань і практичних умінь (I група – 37 (19,5%); II група – 36 (29,8%); $p < 0,05$); див. табл. 2. Саме ці молоді жінки сьогодні мають бути під пильною увагою родини та лікарів першого контакту, що сприятиме підвищенню рівня обізнаності в засобах і методах контрацепції.

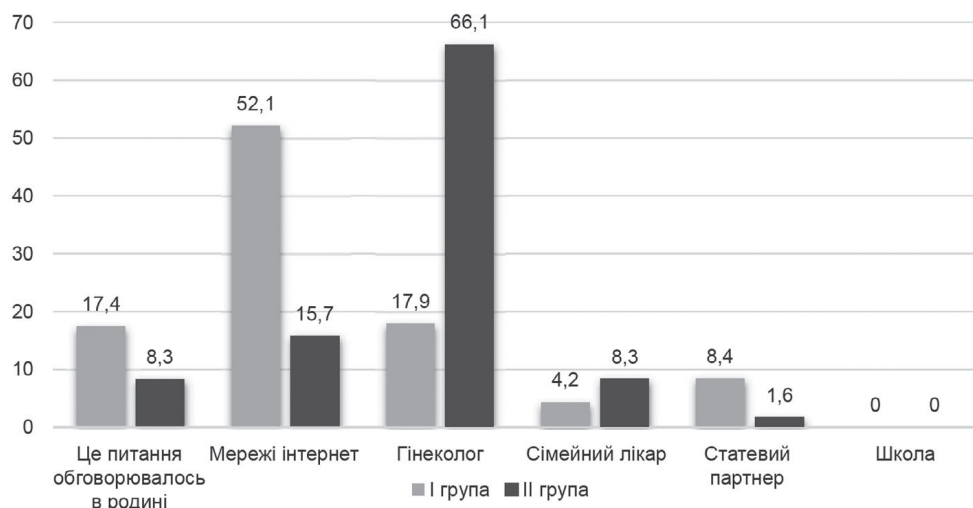
За даними Т. В. Маганової та співавторів (2021), з усім асортиментом сучасних контрацептивів частково ознайомлені 78% жінок, а ступінь освіченості щодо сучасних контрацептивів коливається залежно від віку: серед жінок, яким був відомий увесь асортимент, переважає вікова група 25–29 років (6,42%), після 30 років кожна шоста жінка в Україні не знає про існування тих чи інших видів контрацепції [21].

Не викликає сумнівів той факт, що якість знань і рівень практичних умінь залежать, передусім, від джерела інформації (рисунок). Отримані дані свідчать, що переважна більшість респонденток I групи (99 (52,1%); II група – 19 (15,7%); $p < 0,05$) отримують інформацію про наявні засоби контрацепції, їхні недоліки та переваги через інтернет і соціальні мережі; для переважної більшості жінок II групи джерелом інформації є гінеколог (80 (66,1%); I група – 34 (17,9%); $p < 0,051$).

Водночас в обох країнах залишається вкрай незначною роль лікаря першого контакту – сімейного лікаря (I група – 8 (4,2%), II група – 10 (8,3%); $p > 0,05$). У I групі 17,4% (33 особи; II група – 10 (8,3%); $p < 0,05$) респонденток джерелом інформації назвали свою родину, наголошуючи, що питання контрацепції, статевого та репродуктивного здоров'я членів родини перебувають під пильною увагою батьків.

Незважаючи на це, роль родини в сексуальній освіті молоді в Україні залишається вкрай недостатньою, що можна пояснити, з одного боку, недостатнім рівнем знань самих батьків, адже на сьогодні 32% заміжніх жінок та 38% одружених чоловіків узагалі не використовують засоби запобігання вагітності, а з іншого – табуванням у родині «незручних» тем [21].

Показовим є і той факт, що жодна з респонденток не згадала школу та шкільну програму як тригер сексуальної освіти. Хоча переважна більшість опитаних жінок (I група – 137 (72,1%), II група – 108 (89,3%); $p < 0,05$) вважають, що сексуальна освітня програма



Джерела інформування респонденток про засоби контрацепції, %

для здобувачів/здобувачок середньої освіти із залученням фахівців є необхідною. Це забезпечуватиме високий рівень комплаєнсу з боку молоді.

Аналіз відповідей молодих жінок I групи, які надали інформацію про досвід застосування ними засобів контрацепції (табл. 3), демонструє значну поширеність бар'єрних контрацептивів (72 (37,9%); II група – 13 (10,6%); $p < 0,05$); частота використання ГК (I група – 30 (15,8%), II група – 82 (67,8%); $p < 0,05$) і сперміцидів (I група – 17 (8,9%); II група – 2 (1,7%); $p < 0,05$) виявилася майже однаковою. Про використання комбінації бар'єрних методів контрацепції з будь-якими традиційними та/або сучасними контрацептивами сповістили 27 (14,2%) жінок I групи та 10 (8,3%; $p > 0,05$) жінок II групи. Водночас певна частина респонденток I групи (26 (13,7%); II група – 12 (9,9%); $p > 0,05$) і досі надають перевагу перерваному статевому акту.

Україна стикається з парадоксом у питаннях контрацепції: незважаючи на високу контрацептивну ефективність і численні додаткові ефекти сучасних контрацептивів, українки надають перевагу традиційним засобам, і ця тенденція зберігається упродовж десятиріч. Так, найпоширенішими методами контрацепції в Україні є чоловічий презерватив – 24%, внутрішньоматковий контрацептив (ВМК) – 18% і переривання статевого акту – 10% [22].

Водночас найвищу частоту застосування КОК відзначено в Данії (51%), Швеції (39%) і Норвегії (37%); у Німеччині показник застосування КОК у різні роки становив 35–39% [23]. Отже, українські жінки вдєсятеро рідше використовують комбіновану оральну контрацепцію, яка вважається найефективнішою. Таку загальну тенденцію щодо застосування гормональної контрацепції продемонстрували результати проведеного опитування.

Так, серед респонденток I групи про власний досвід застосування ГК повідомили 30 (15,8%) жінок, що у 2,7 раза менше, ніж у II групі (82 – 67,8%; $p < 0,05$); у I групі питома вага вживання КОК сягала 10,0% (19 респонденток; II група – 76 (62,8%); $p < 0,05$). Відповідно 1 (5,8%) жінок I групи і 6 жінок II групи (4,9%; $p > 0,05$) вдавалися до попередження небажаної вагітності шляхом вживання гормональних препаратів для невідкладної контрацепції. Водночас 54 (28,4%) респондентки I

групи і 97 (80,2%) респонденток II групи ($p < 0,05$) розглядають можливість вживання КОК у майбутньому.

Переважна більшість респонденток I групи (23 (12,1%); II група – 9 (7,5%); $p > 0,05$) припускає використання КОК через їхні додаткові неконтрацептивні або лікувальні властивості, а незначна кількість опитаних жінок цієї групи (12 (6,3%); II група – 2 (1,7%); $p < 0,05$) мають намір вживати КОК після виконання репродуктивних планів. Водночас кожна четверта респондентка I групи (45 (23,7%); II група – 10 (8,3%); $p < 0,05$) на момент опитування не визначилася із можливістю контрацепції за допомогою КОК, пов'язуючи це з дефіцитом знань про їхні побічні ефекти.

Одне з найважливіх і найсерйозніших питань, що мають вирішити молоді жінки перед статевим дебютом, – вибір засобу попередження небажаної вагітності. Поділитися своїм досвідом були готові 169 (88,9%) жінок I групи і 119 (98,23%) жінок II групи ($p < 0,05$). Переважна кількість жінок II групи (76 (62,8%); I група – 42 (22,1%); $p < 0,05$) обирала для себе засіб контрацепції, консультуючись у гінеколога. Такий підхід дозволяє молодій жінці та її статевому партнеру отримати чітку, об'єктивну та вичерпну інформацію, допомагає зробити усвідомлений вибір з урахуванням потреб у конкретній життєвій ситуації, тобто здобути знання про відповідальну статеву поведінку й мати безпечні статеві стосунки.

Довірчий контакт молоді з лікарем забезпечує широкий доступ до контрацептивів, що потенційно забезпечує здоров'я молодих жінок [24, 25]. У проведеному дослідженні серед респонденток I групи достовірно переважали молоді жінки, які обирали засіб профілактики непланованої вагітності самостійно (67 (35,3%); II група – 12 (9,9%); $p < 0,05$), адже вважали це своєю власною проблемою. Жінки I групи (49 (25,8%); II група – 23 (19,0%); $p < 0,05$) залучили до вибору контрацептивів статевого партнера, що підвищувало рівень задоволеності обраним контрацептивом і цілком підтверджує точку зору про позитивний вплив залучення статевого партнера на комплаєнс до засобу контрацепції [26]. Незначною в профілактиці непланованої вагітності опитаних жінок обох країн є роль сім'ї (I група – 6 (3,1%), II група – 8 (6,6%); $p > 0,05$).

Дані про застосовувані раніше засоби контрацепції

Запитання анкети	Відповіді респонденток	I група, n = 190		II група, n = 121	
		Абс. число	%	Абс. число	%
РОЗДІЛ V. Застосовувані раніше засоби контрацепції					
Досвід застосування яких контрацептивів Ви маєте?	Презервативи	72	37,9	13	10,6*
	ГК	30	15,8	82	67,8*
	Поєднання контрацептивів	27	14,2	10	8,3
	Сперміциди	17	8,9	2	1,7*
	Переривання статевого акту	26	13,7	12	9,9
	Відповіді не отримано	18	9,5	2	1,7*
Які гормональні контрацептиви Ви застосовували?	КОК	19	10,0	76	62,8*
	Невідкладна контрацепція	11	5,8	6	4,9
	Відповіді не отримано	160	84,2	39	32,3*
Чи розглядаєте Ви можливість вживання КОК?	Так	54	28,4	97	80,2*
	Ні	91	47,9	14	11,6*
	Не визначилася	45	23,7	10	8,3*
Які властивості КОК відіграватимуть роль у їхньому застосуванні?	Контрацептивні	31	16,3	88	72,7*
	Додаткові неконтрацептивні ефекти	23	12,1	9	7,5
	Відповіді не отримано	136	71,6	24	19,8*
З ким Ви радилися, обираючи контрацептив?	Гінеколог	42	22,1	76	62,8*
	Лікар сімейної медицини	5	2,6	-	
	Власне рішення	67	35,3	12	9,9*
	Разом зі статевим партнером	49	25,8	23	19,0
	Родина	6	3,1	8	6,6
	Відповіді не отримано	21	11,1	2	1,7*
Які властивості контрацептиву для Вас є пріоритетними?	Контрацептивна ефективність	62	32,7	49	40,5
	Просте застосування	19	10,0	20	16,5*
	Зручність	13	6,8	11	9,1
	Захист від ІПСШ	51	26,8	4	3,3*
	Позитивний вплив на стан здоров'я	15	7,9	26	21,5*
	Низька ціна	19	10,0	11	9,1
	Відповіді не отримано	11	5,8	-	
Які причини, на Вашу думку, перешкоджають застосуванню КОК?	Негативний вплив на стан здоров'я	32	16,8	6	5,0*
	Погана переносимість	41	21,6	20	16,5
	Зменшення обсягу менструацій	17	8,9	7	5,8
	Збільшення маси тіла	13	6,8	5	4,1
	Шкідливість застосування до пологів	10	5,3	4	3,3
	Висока ціна	29	15,3	23	19,0
	Усі методи контрацепції однаково ефективні	18	9,5	8	6,6
	Невпевненість гінеколога під час призначення КОК	18	9,5	29	24,0*
	Негативний відгук лікаря суміжної спеціальності	12	6,3	19	15,7*
Чи розглядаєте Ви можливість застосування внутрішньоматкових систем, що вивільняють левоноргестрел?	Ні	82	43,2	14	11,6*
	Не визначилася	39	20,5	30	24,8
	Так, після пологів	69	36,3	77	63,6*

Примітка. * – Достовірність між групами $p < 0,05$.

Обираючи засіб профілактики непланованої вагітності (див. табл. 3), 179 респонденток I групи та 121 респондентка II групи, як і більшість жінок Західної та Східної Європи [27], насамперед звертали увагу на контрацептивну ефективність засобу (I група – 62 (32,7%), II група – 49 (40,5%); $p > 0,05$), простоту (I група – 19 (10,0%), II група – 20 (16,5%); $p < 0,05$) і зручність його застосування (I група – 13 (6,8%), II група – 11 (9,1%); $p > 0,05$).

Респондентки I групи звертали особливу увагу на можливість одночасно попереджати ПСШ (I група – 51 (26,8%), II група – 4 (3,3%); $p < 0,05$), тоді як респонденток II групи більшою мірою цікавив загальний позитивний вплив контрацептиву на стан здоров'я (I група – 15 (7,9%), II група – 26 (21,5%); $p < 0,05$). Для певної кількості жінок важливою була низька ціна контрацептиву (I група – 19 (10,0%), II група – 11 (9,1%); $p > 0,05$).

Сучасна молода жінка, попри війну, що триває в Україні більше ніж 10 років, має можливості для збереження свого РЗ, їй доступні безліч інформаційних каналів у всьому світі, що збільшує можливість поінформованості та обізнаності. Водночас наявний дефіцит знань щодо можливих побічних ефектів КОК відіграє головну роль в обмеженні їхнього застосування.

Серед причин відмови респонденток від КОК провідне місце посідають хибні думки про їхню погану переносимість і негативний вплив на загальний стан здоров'я, про що поінформували відповідно 41 (21,6%); II група – 20 (16,5%); $p > 0,05$) і 32 респондентки I групи (16,8%; II група – 6 (5,0%); $p < 0,05$). Вважають усі методи контрацепції однаково ефективними 18 респонденток I групи (9,5%; II група – 8 (6,6%); $p > 0,05$), а 17 жінок I групи (8,9%; II група – 7 (5,8%); $p > 0,05$) розглядають зменшення обсягу менструальноподібної крововтрати ускладненням.

Про страхи щодо збільшення маси тіла повідомляли 13 (6,8%) респонденток I групи проти 5 (4,1%; $p > 0,05$) респонденток II групи. Питома вага жінок I групи, які вважали шкідливим вживання КОК до пологів, сягала 10 (5,3%) проти 4 (3,3%) у II групі ($p > 0,05$). Кожна п'ята респондентка причиною відмови від КОК назвала їхню ціну (I група – 29 (15,3%), II група – 23 (19,0%); $p > 0,05$).

Однією з ятрогенних причин відмови респонденток обох груп від КОК є невпевненість гінекологів під час консультування з питань ГК (I група – 18 (9,5%), II група – 29 (24,0%); $p < 0,05$) або негативне ставлення лікарів суміжних спеціальностей до гормональних, зокрема оральних, контрацептивів (I група – 12 (6,3%), II група – 19 (15,7%); $p < 0,05$).

Отримані результати опитування молодих жінок підтверджують думку сучасних науковців про значну роль персоналізованого, чіткого й доступного консультування жінок обізнаним гінекологом з питань ГК, яка є найефективнішим засобом запобігання небажаним вагітності [28–31]. Вибір засобу контрацепції з позицій доказової медицини, тобто з урахуванням наявності додаткових переваг препаратів, що доведені науковими дослідженнями, забезпечує високий комплаєнс і задоволення додаткових потреб жінки, створює умови для тривалого й безперервного вживання гормональних препаратів до бажаної вагітності, зменшує кількість штучних абортів і сприяє покращенню РЗ жінок [32–37].

Сьогодні, незалежно від паритету пологів, у світі зростає частота застосування молодими жінками внутрішньоматкових систем з левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС), висо-

кий контрацептивний ефект яких не залежить від помилок споживачок, а за умови використання системи з курсовою дозою 52 мг має додаткові лікувальні властивості [38–42]. Результати проведеного опитування молодих жінок щодо можливості їхнього застосування наведені у табл. 3.

Опитані жінки (I група – 82 (43,2%), II група – 14 (11,6%); $p < 0,05$) упевнено заявили про негативне ставлення до тривалої зворотної контрацепції із застосуванням ЛНГ-ВМС. Водночас 39 (20,5%) респонденток I групи і 30 (24,8%; $p > 0,05$) – II групи не визначилися зі своїм ставленням до цього виду контрацепції головним чином через відсутність достатнього рівня знань про механізм дії, позитивні додаткові ефекти та побічну дію ЛНГ-ВМС. Усі респондентки інформували про повну (I група – 156 (82,1%), II група – 97 (80,2%); $p > 0,05$) або часткову (I група – 34 (17,9%), II група – 24 (19,8%); $p > 0,05$) необізнаність щодо контрацептивних і додаткових ефектів ЛНГ-ВМС.

G. S. Merki-Feld et al. (2018), досліджуючи шляхом опитування лікарів і жінок наявність незадоволених потреб у консультуванні та виборі засобів контрацепції, виявили, що 73% жінок, які не планують вагітність у найближчі 3–5 років, розглянули б засоби тривалої зворотної контрацепції, якби їхній лікар надав би їм відповідну інформацію [28]. Попри це лікарі вважають, що лише для 38% жінок така інформація могла би бути цікавою та корисною.

Безумовно, персоналізоване й чітке консультування жінок, поглиблене вивчення їхніх поглядів на свої проблеми й очікування щодо контрацепції може забезпечити підвищення рівня знань, а значить, і продуктивних обговорень з лікарями першого контакту та більшої ймовірності інформованого вибору контрацепції. За результатами анкетування кожна третя молода жінка I групи – 69 (36,3%) і кожна друга II групи – 77 (63,6%; $p < 0,05$) розглядає можливість контрацепції із застосуванням внутрішньоматкових гормональних систем після пологів.

Проте в Україні жінки, які користуються контрацептивами, і досі стикаються з труднощами в отриманні інформації про реальні можливості та вплив ГК на загальний стан РЗ. Про це повідомили під час опитування 46 (24,2%) жінок I групи та 10 (7,6%) респонденток II групи; $p < 0,05$ (табл. 4).

Аналізуючи можливості попередження небажаної вагітності, профілактики абортів та ПСШ, 137 (77,1%) респонденток I групи та 114 (94,2%) – II групи ($p < 0,05$) вбачають перспективним упровадження сексуальної освіти та виховання в програму закладів середньої освіти, що забезпечить необхідний рівень поінформованості про сексуальне здоров'я молоді та стане передумовою збереження РЗ нації.

ВИСНОВКИ

1. Основними засобами попередження небажаної вагітності в сучасних молодих соціально активних громадянках України залишаються бар'єрні засоби (37,9%), ГК (15,8%), сперміциди (8,9%); у громадянках Ізраїлю – ГК (67,8%) і бар'єрні засоби (10,6%). Питома вага респонденток обох країн, які є прибічницями переривання статевого акту, відповідає 13,7% (Україна) і 9,9% (Ізраїль).

2. Найбільш вагомими причинами обмеженого застосування КОК молодими жінками України є погана їхня переносимість (21,6%; Ізраїль – 16,5%), наявність стигм про негативний вплив КОК на стан здоров'я (16,8%; Ізраїль – 5,0%), висока ціна (15,3%; Ізраїль – 19,0%) і не-

Результати опитування щодо ролі сексуальної освіти у формуванні знань про сучасні ГК

Запитання анкети	Відповіді респонденток	I група, n = 190		II група, n = 121	
		Абс. число	%	Абс. число	%
РОЗДІЛ VI. Роль сексуальної освіти у формуванні знань про сучасні ГК					
Чи зазнаєте Ви труднощів в отриманні інформації про сучасні контрацептиви?	Так	46	24,2	10	8,3*
	Ні	144	75,8	111	91,7*
Чи вбачаєте Ви перспективним упровадження сексуальної освіти та виховання в програму закладів середньої освіти?	Так	137	77,1	114	94,2*
	Ні	53	28,9	7	5,8*

Примітка. * – Достовірність між групами $p < 0,05$.

достатня впевненість гінекологів під час призначення гормональних препаратів (9,5%; Ізраїль – 24,0%).

3. Основним джерелом первинної інформації про засоби контрацепції для зацікавленої української молоді залишаються соціальні мережі та інтернет (52,1%). Необґрунтовано низькою є роль родини (17,4%), гінекологів (17,9%) і лікарів першого контакту (4,2%) у популяризації знань про позитивний вплив раціонального попередження непланованої вагітності на стан репродуктивного здоров'я жінки, тоді як 66,1% респонденток – громадянки Ізраїлю – первинну інформацію про можливості сучасних контрацептивів отримують саме від гінеколога.

4. Серед опитаних громадянок України 24,2% і досі стикаються з труднощами в отриманні інформації про

реальні можливості та вплив ГК на загальний стан РЗ, що в 3 рази більше, ніж серед громадянок Ізраїлю.

5. Громадянки України – 71,1% та громадянки Ізраїлю – 94,3%, які брали участь в опитуванні, вбачають перспективним упровадження сексуальної освіти та виховання в програму закладів середньої освіти для забезпечення необхідного й достатнього рівня інформованості молоді про сексуальне здоров'я, що стане передумовою збереження репродуктивного здоров'я нації.

Перспективи подальших досліджень. Опублікований матеріал є заключним етапом досліджень.

Конфлікт інтересів. Автори зазначають, що конфлікту інтересів немає.

Відомості про авторів

Корнієць Нелля Григорівна – канд. мед. наук, доц., ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. E-mail: kornietsnellia@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2816-1995

Тертична-Телюк Світлана Вікторівна – канд. мед. наук, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. E-mail: svetlana.tertychnaya@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6759-7604

Гришина Олена Сергіївна – ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. E-mail: olenagrishina72@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5452-7719

Краснопольська Єлизавета Володимирівна – ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. E-mail: yelizaveta.krasnopoljsj@lsmu.ukr.education

ORCID: 0009-0003-9732-8992

Прядко Ростислав Миколайович – ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. E-mail: rostislavpryadko2002@gmail.com

ORCID: 0009-0003-2436-1257

Кулик Світлана Віталіївна – ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. E-mail: svitlana.vitaliyivna.kulyk@gmail.com

ORCID: 0009-0006-0511-6485

Information about the authors

Korniets Nellia G. – MD, PhD, Associate Professor, SE «Lugansk State Medical University», Rivne. E-mail: kornietsnellia@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2816-1995

Tertychna-Teliuk Svitlana V. – MD, PhD, SE «Lugansk State Medical University», Rivne. E-mail: svetlana.tertychnaya@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6759-7604

Hryshyna Olena S. – SE «Lugansk State Medical University», Rivne. E-mail: olenagrishina72@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5452-7719

Krasnopoljska Yelizaveta V. – SE «Lugansk State Medical University», Rivne. E-mail: yelizaveta.krasnopoljsj@lsmu.ukr.education

ORCID: 0009-0003-9732-8992

Priadko Rostyslav M. – SE «Lugansk State Medical University», Rivne. E-mail: rostislavpryadko2002@gmail.com

ORCID: 0009-0003-2436-1257

Kulyk Svitlana V. – SE «Lugansk State Medical University», Rivne. E-mail: svitlana.vitaliyivna.kulyk@gmail.com

ORCID: 0009-0006-0511-6485

ПОСИЛАННЯ

- Tatarchuk TF, Yefimenko OO, Myronenko OS, Mnevets RO. Consequences of wartime stress on women's reproductive health. *Reprod Endocrinol.* 2024;(72):28-34. doi: 10.18370/2309-4117.2024.72.28-34.
- Horbatiuk OH, Hryhorenko AP, Shatkovska AS, Vaskiv OV, Herych OKh, Petrash AI. Features of hormonal homeostasis in women with functional hypothalamic amenorrhea and premature ovarian insufficiency caused by posttraumatic stress disorder. *Reprod Health Women.* 2023;3(66):65-72. doi: 10.30841/2708-8731.3.2023.283324.
- Horbatiuk OH, Shatkovska AS, Hryhorenko AP, Vaskiv OV, Bets IO, Kustovska IM, et al. Features of women's reproductive dysfunctions associated with prolonged stressful situations. *Zaporozhye Med J.* 2019;21(117):764-9. doi: 10.14739/2310-1210.2019.6.186501.
- Research Service of the Verkhovna Rada of Ukraine. The concept of legislative provision of reproductive health [Internet]. 2023. Available from: <https://research.rada.gov.ua/uploads/documents/32789.pdf>.
- Law of Ukraine. The Basic Principles of Youth Policy [Internet]. 2021. Law No. 1414-IX; 27 April 2021. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1414-20#n356>.
- World Health Organization. Population, Israel [Internet]. Geneva: WHO; 2022. Available from: <https://data.who.int/countries/376>.
- Zhilka NA, Myronyuk IS, Slabky GO. Characteristics of some indicators of reproductive health of the female population of Ukraine. *Wiad Lekarskie.* 2018;LXXI(9):1803-08.
- State Statistics Service of Ukraine. Statistical collection Tables of fertility, mortality and average life expectancy [Internet]. Kyiv; 2020. Available from: https://ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2021/zb/08/zb_tabl_nar_2020.pdf.
- UNESCO. International technical guidance on sexuality education: an evidence-informed approach for schools, teachers and health educators [Internet]. UNESCO; 2017. 139 p. Available from: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000260840>.
- World Health Organization. Sexually Transmitted Infections (STIs) [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Available from: https://www.who.int/ru/health-topics/sexually-transmitted-infections#tab=tab_1.
- Zhylyka Nla, Shcherbinska OS. Modern probiotics in the treatment of sexually transmitted infections. From the problem to its solution. *Reprod Health Women.* 2023;69(6):15-22.
- Zhabchenko IA. Habitual miscarriage: what you should do and what you should not do (review). *Women Health.* 2018;(1):9-13. doi: 10.15574/HW.2018.127.9.
- Kaminskiy AV, Kharun IL. Rationale for the relationship and "loophole effect" between posttraumatic stress disorder and habitual miscarriage. *Reprod Health Women.* 2023;3(66):18-23. doi: 10.30841/2708-8731.3.2023.283319.
- Romanenko TH, Morozova OV. A modern view of the termination of an unwanted pregnancy by a non-surgical method. *Reprod Health Women.* 2022;56(1):8-12. doi: 10.30841/2708-8731.1.2022.258129.
- Glover AV, Manuck TA. Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(2):126-32. doi: 10.1016/j.siny.2017.11.007.
- Kunpalin Y, Burul G, Greenwold N, Tetteh A, Casagrandi D, Warner D, et al. Factors associated with preterm birth in women undergoing cervical cerclage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;251:141-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.05.027.
- Access to Postabortion Contraception: ACOG Committee Opinion, Number 833. *Obstet Gynecol.* 2021;138(2):91-5. doi: 10.1097/AOG.0000000000004475.
- Markova MV. Sex upbringing and sexual education in Ukraine: to study the non-existent for creating the real. *Ukr J Psychoneurol.* 2024;32,1(118):4-11. doi: 10.36927/2079-0325-V32-is1-2024-1.
- Cabinet of Ministers of Ukraine. On some issues of state standards of complete general secondary education [Internet]. 2022. Resolution No. 898; Sep 30, 2020. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/898-2020-%D0%BF#T_ext.
- Beaumont K, Maquire M. Policies for Sexuality Education in the European Union [Internet]. Brussels: European Union; 2013. 56 p. Available from: [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/note/join/2013/462515/IPOLE-FEMM_NT\(2013\)462515_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/note/join/2013/462515/IPOLE-FEMM_NT(2013)462515_EN.pdf).
- Mahanova TV. Research on the degree of awareness of consumers regarding the selection of contraceptives in the process of family planning. *Manag Econ Qual Assur Pharm.* 2021;65(1):1-7.
- Ministry of health protection of Ukraine. Approval and implementation of medical-technological documents on the standardization of medical care in matters of family planning [Internet]. Order No. 59; 21 Jan 2014. Available from: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ22463>.
- Hognert H, Skjeldestad FE, Gemzell-Danielsson K, Heikinheimo O, Millson I, Lidgaard, et al. Ecological study on the use of hormonal contraception, abortions and births among teenagers in the Nordic countries. *BMJ Open.* 2018;8(10):e022473. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022473.
- Hopkins J. Family Planning: a Global Handbook for Providers. 4th Ed. Geneva: WHO; 2022. 486 p.
- Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Clinical Guideline: Combined Hormonal Contraception [Internet]. FSRH; 2019. Available from: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/combined-hormonal-contraception/>.
- Terefe A, Larson CP. Modern contraception use in Ethiopia: does involving husbands make a difference? *Am J Public Health.* 1993;83(11):1567-71. doi: 10.2105/ajph.83.11.1567.
- Fait T, Buryak D, Cirstoiu MM, Luczai E, Janczura R. Needs and preferences of women users of oral contraceptives in selected countries in Central and Eastern Europe. *Drugs Context.* 2018;(7):212510. doi: 10.7573/dic.212510.
- Merki-Feld GS, Caetano C, Porz TC, Bitzer J. Are there unmet needs in contraceptive counselling and choice? Findings of the European TANCO Study. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2018;23(3):183-93. doi: 10.1080/13625187.2018.1465546.
- Nappi RE, Vermuyten N, Bannemerschult R. Missed opportunities in contraceptive counselling: findings from a European survey-based study with simulated patient consultation. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2022;27(2):85-94. doi: 10.1080/13625187.2021.2010040.
- Barnett C, Hagemann Chr, Dinger J, Minh ThD, Heinemann K. Fertility and combined oral contraceptives – unintended pregnancies and planned pregnancies following oral contraceptive use – results from the INAS-SCORE study. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2017;22(1):17-23. doi: 10.1080/13625187.2016.1241991.
- Archer DF, Merkatz RB, Bahamondes L, Westhoff CL, Darney P, Apter D, et al. Efficacy of the 1-year (13-cycle) segesterone acetate and ethinylestradiol contraceptive vaginal system: results of two multicentre, open-label, single-arm, phase 3 trials. *Lancet Glob Health.* 2019;7(8):e1054-64. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30265-7.
- Simpson J. The new FSRH guideline on Combined Hormonal Contraception: how does it change practice? *BMJ Sex Reprod Health.* 2019;45(2):85. doi: 10.1136/bmjshr-2018-200295.
- FSRH Guideline. Progestogen-only Pills. *BMJ Sexual & Reprod Health.* 2022;48:1-75. doi: 1136/bmjshr-2022-PoP.
- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393-408. doi: 10.1002/ijgo.12666.
- da Silva Filho AL, Caetano C, Lahav A, Grandi G, Lamaita RM. The difficult journey to treatment for women suffering from heavy menstrual bleeding: a multi-national survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2021;26(5):390-8. doi: 10.1080/13625187.2021.1925881.
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602-18. doi: 10.1093/humrep/dey256.
- Zhylyka Nla, Shcherbinska OS, Hoida NH, Holubchuk MV. The impact of national strategies for preserving reproductive health on the improvement of the demographic situation in Ukraine. *Reprod Health Women.* 2024;4(75):8-15.
- Tatarchuk TF, Kvasha TI, Zakharenko NF, Kosei NV, Solskyy VS, Shmuliyan IV. Therapeutic options of endometrial hyperplasia management. Current recommendations and prospective directions of treatment: Literature review. *Reproductive endocrinology.* 2021;60:86-90. doi: 10.18370/2309-4117.2021.60.86-90.
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Best practice in postpartum family planning. Best Practice Paper No. [Internet]. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2015. 17 p. Available from: <https://www.glowm.com/pdf/best-practice-paper-1---post-partum-family-planning.pdf>.
- Bibi S, Shoukat A, Maroof P, Mushraf S. Postpartum contraception utilization and its impact on inter pregnancy interval among mothers accessing maternity services in the public sector hospital of Hyderabad Sindh. *Pak J Med Sci.* 2019;35(6):1482-87. doi: 10.12669/pjms.35.6.914.
- Meaidi A, Kuhr Skals R, Alexander Gerds T, Lidgaard O, Torp-Pedersen C. Decline in Danish use of oral tranexamic acid with increasing use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: a nationwide drug utilization study. *Contraception.* 2020;101(5):321-6. doi: 10.1016/j.contraception.2019.12.013.
- Bianchi P, Guo SW, Habiba M, Benagiano G. Utility of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in the Treatment of Abnormal Uterine Bleeding and Dysmenorrhea: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2022;11(19):5836. doi: 10.3390/jcm11195836.

Стаття надійшла до редакції 05.09.2024. – Дата першого рішення 11.09.2024. – Стаття подана до друку 14.10.2024

Затримка росту плода – новітні молекулярні механізми (Огляд літератури)

Т. О. Степаненко

КНП «КДЦ Дніпровського району м. Києва»

Затримка росту плода (ЗРП) – це ускладнення вагітності, за якого плід не досягає відповідних гестаційному терміну розмірів. Це ускладнення є провідною причиною мертвородження, більше половини випадків неонатальної смерті, а також розладів здоров'я дитини як у період новонародженості, так і в дорослому віці.

Стаття присвячена огляду сучасних літературних джерел щодо різних молекулярних механізмів змін плаценти, які призводять до ЗРП. Патогенез ЗРП є багатофакторним, маючи в основі порушення васкуляризації та неповноцінне постачання кисню і поживних речовин до плода. Морфологічно в плаценті спостерігають меншу кількість екстравастичних трофобластів, недостатнє руйнування шару гладком'язових клітин судин, тобто збереження м'язового шару судинної стінки, менше відкладення фібриноїда в судинній стінці спіральної артерії, звуження її просвіту.

У плацентах від вагітностей з цим ускладненням фіксують підвищену активність апоптозу трофобласта, що зумовлює його обмежену інвазію, а також асептичну запальну реакцію у плаценті. Вивільнення фрагментів трофобласта у материнський кровообіг дає можливість для розпізнавання імунними клітинами вагітної фетальних антигенів, що порушує толерантність. Ця взаємодія може започаткувати «хибне коло», оскільки підвищений оксидантний стрес потенційно залучає більше імунних клітин, що підтримує запалення.

Ожиріння вагітної призводить до зменшення кількості та розміру децидуальних клітин, а також до зміни експресії маркерів децидуалізації, оброблення стромальних клітин ендометрія людини *in vitro* пальмітиновою кислотою призводить до зниження регуляції маркерів децидуалізації. Репродуктивний тракт, і особливо – ендометрій, експресує кілька ізоформ рецепторів лептину, найбільш детально вивченим є рецептор лептину β . Після зв'язування з цим рецептором лептин активує сигнальний шлях Janus-кінази та активатора транскрипції-3, що приводить до фосфорильовання і транслокації цих молекул у ядро, де вони регулюють транскрипцію генів прозапальних цитокінів.

Підвищений рівень sFLT-1 асоційований з розвитком ендотеліальної дисфункції, тому може бути патогенетичним механізмом ЗРП. У дослідженнях, які використовували специфічну культуру мишей з підвищеним продукуванням sFLT-1, встановлено зменшення маси плода та плаценти, пов'язане зі зменшенням транспортного шару трофобласта та змінами в експресії лабіринтних транспортерів поживних речовин.

Ендотеліальна синтаза оксиду азоту-3 (eNOS-3) бере участь у плацентарному ангиогенезі і васкулогенезі та сильно експресується під час ембріонального та внутрішньоутробного розвитку, а низький рівень її експресії безпосередньо пов'язаний з меншою доступністю оксиду азоту, порушенням інвазії трофобласта та, як наслідок, зі зниженням матково-плацентарного кровотоку та оксигенації, що спостерігають при ЗРП. Крім того, було висловлено припущення, що рання ендотеліальна дисфункція у людей, народжених із затримкою росту, відіграє важливу роль у подальшому розвитку гіпертонічної хвороби, яка може бути пов'язана з дефектною функцією eNOS та оксидантним стресом.

Дефектна децидуалізація, опосередкована прогестероном, асоціюється з підвищеним профілем зрілого дендриту та неповноцінним ремоделюванням судин матково-плацентарного кровообігу, що лежить в основі ЗРП. Мікробіологічний профіль тканини плаценти на тлі ЗРП продемонстрував значно більшу відносну кількість патогенних бактерій при порівнянні зі здоровими послідами. Метаболіти патогенної мікрофлори спричинюють патологічні зміни у плаценті.

Ключові слова: затримка росту плода, матково-плацентарні судини, розчинна тирозинкіназа, децидуалізація, мікробіом, плацента.

Fetal growth retardation – the latest molecular mechanisms (Literature review)

Т. О. Stepanenko

Fetal growth restriction (FGR) is a complication of pregnancy in which the fetus does not reach the size typical for the gestation period. This complication is the leading cause of stillbirth, more than half of the cases of neonatal mortality, as well as health disorders of the child both in the newborn period and in adulthood.

The article is devoted to a review of current literature on various molecular mechanisms of placental changes that lead to FGR. The pathogenesis of fetal growth retardation is multifactorial, based on impaired vascularization and insufficient supply of oxygen and nutrients to the fetus. Morphologically, a smaller number of extravillous trophoblasts, insufficient destruction of the vascular smooth muscle cell layer, i.e. preservation of the muscular layer and vascular wall, less fibrinoid deposition in the vascular wall of the spiral artery, and narrowing of the lumen are observed in the placenta.

In placentas from pregnancies with this complication, increased activity of trophoblast apoptosis is determined, which causes its limited invasion, as well as an aseptic inflammatory reaction in the placenta. The release of trophoblast fragments into the maternal circulation provides an opportunity for maternal immune cells to recognize fetal antigens, which breaks tolerance. This interaction can start a “vicious cycle”, as increased oxidative stress potentially attracts more immune cells, which support inflammation.

Obesity in a pregnant woman leads to a decrease in the number and size of decidual cells, as well as to a change in the expression of decidualization markers, treatment of human endometrial stromal cells *in vitro* with palmitic acid leads to a decrease in the

regulation of decidualization markers. The reproductive tract, and especially the endometrium, expresses several isoforms of leptin receptors, the most extensively studied being the leptin receptor β . After binding to this receptor, leptin activates the Janus kinase and transcription activator 3 signaling pathway, which leads to the phosphorylation and translocation of these molecules to the nucleus, where they regulate the transcription of proinflammatory cytokine genes.

The increased level of sFLT1 is associated with the development of endothelial dysfunction, therefore it can act as a pathogenetic mechanism of FGR. Studies using a specific culture of sFLT1 overexpressing mice have shown reduced fetal and placental weight associated with reduced trophoblast transport layer and changes in the expression of labyrinthine nutrient transporters. Endothelial nitric oxide synthase 3 (eNOS-3) is involved in placental angiogenesis and vasculogenesis and is highly expressed during embryonic and intrauterine development, and a low level of expression is directly related to lower nitric oxide availability, impaired trophoblast invasion, and, as a result, decrease in utero-placental blood flow and oxygenation, which is observed in FGR. In addition, early endothelial dysfunction in individuals born with growth retardation has been suggested to play an important role in the subsequent development of hypertension, which may be related to defective eNOS function and oxidative stress. Defective progesterone-mediated decidualization is associated with an elevated mature dendritic profile and defective uteroplacental vascular remodeling underlying FGR. The microbiological profile of the placenta tissue against the background of FGR showed a significantly higher relative number of pathogenic bacteria when compared with healthy placentas. Metabolites of pathogenic microflora cause pathological changes in the placenta.

Keywords: fetal growth restriction, uteroplacental vessels, soluble tyrosine kinase, decidualization, microbiome, placenta.

Затримка росту плода (ЗРП) – ускладнення вагітності, за якого плід не досягає відповідних гестаційному терміну розмірів [1]. ЗРП пов'язана з тяжкими ускладненнями у плода та новонародженого, а також із несприятливими наслідками для здоров'я у дорослому віці. Зокрема, новонароджені із затримкою росту частіше мають респіраторні розлади [3], сепсис та тромбоцитопенію [10]. Серед віддалених наслідків – розлади нервово-психічного розвитку та підвищений ризик метаболічних і серцево-судинних захворювань [28]. Третина всіх випадків внутрішньоутробної загибелі плода пов'язана з недостатнім його ростом (Korteweg F. et al., 2012) [24].

Сорок мільйонів смертей новонароджених щороку, або 60% від загального показника неонатальної смертності, пов'язані із ЗРП – з критичними змінами метаболізму або з екстремальною недоношеністю через необхідність завчасного розродження [43].

Недостатній ріст плода асоціюється зі спадковими генетичними та епігенетичними варіаціями, а також зі змінами, спричиненими раною імплантацією та плацентацією, які мають вирішальне значення для надходження поживних речовин до плода. У дослідженнях з участю людей і на моделях тварин також було доведено, що ЗРП пов'язана з гіпоксемією, порушенням транспортної здатності плаценти, зміною васкулогенезу та ангіогенезу, порушенням регуляції активності інсуліноподібних факторів росту, підвищенням рівня апоптозу, аутофагією та глюкокортикоїдною дією, а також посиленням запальної реакції та дисбалансу імунної системи [8].

Очевидно, що етіологія ЗРП є багатофакторною, для її розвитку значення мають як материнські, так і плодови та плацентарні фактори. За відсутності вад розвитку плода і тяжких соматичних захворювань у вагітної найточнішим поясненням неповноцінного росту плода є саме порушення функції плаценти – типові її ураження, які спостерігаються у плаценті на тлі ЗРП, включають мальперфузію судин вагітної, мальперфузію судин плода і вілзит невідомої етіології [17, 22]. Досить часто спостерігають комбінацію цих уражень [7].

Порушення перфузії материнських судин є прямим наслідком недостатнього ремоделювання спіральних артерій та супроводжується дефіцитом матково-плацентарного кровообігу [40]. Такі зміни асоційовані з меншою кількістю екстраворсинчастих трофобластів, недостатнім руйнуванням шару гладком'язових клі-

тин судин, тобто збереженням м'язового шару судинної стінки, меншим відкладенням фібриноїда в судинній стінці спіральної артерії, звуженням її просвіту. Перфузія в такому випадку характеризується більш високою швидкістю та низьким об'ємом, спричинюючи механічні пошкодження структури ворсинок.

Крім того, такі зміни плацентарного кровотоку можуть призвести до зменшення оксигенації та ішемічно-реперфузійного пошкодження тканини через переривчастий кровотік. Активне надходження кисню після періоду ішемії може спричинити оксидантний стрес і запалення [7], виникають інфаркти плаценти та порушення розвитку ворсинок, що призводить до їхньої гіпоплазії, порушення транспорту через плацентарний бар'єр [15].

Порушення кровотоку плода мають в основі високі індекси звивистості пуповини, фіброзно-м'язовий склероз, інтрамуральне відкладення фібрину або кальцифікатів, що призводить до тромбозу або формування безсудинних ворсинок [19]. Вілзит неінфекційної етіології, згідно із сучасними поглядами, – це явище неповноцінного формування материнсько-фетальної імунної толерантності, що морфологічно проявляється інфільтрацією ворсини як материнськими лімфоцитами, так і макрофагами плодового походження [33].

Порушення імунної толерантності між вагітною та плодом було запропоновано вважати одним з патогенетичних механізмів ЗРП [18]. У плацентах від вагітностей з цим ускладненням фіксували підвищену активність апоптозу трофобласта, що зумовлює його обмежену інвазію, відтак – вже згадане неповноцінне ремоделювання спіральних артерій.

Крім того, пошкодження ворсин можуть безпосередньо спричинювати асептичну запальну реакцію у плаценті. Вивільнення трофобласта фрагментів у материнський кровообіг дає можливість для розпізнавання імунними клітинами вагітної фетальних антигенів, що порушує толерантність. Ця взаємодія може започаткувати «хйбне коло», оскільки посилений оксидантний стрес потенційно залучає більше імунних клітин, що підтримує запалення [9].

Підвищений рівень прозапальних маркерів і пов'язаних з пошкодженням молекулярних структур виявляють як у плаценті, так і в материнській сироватці крові на тлі вагітності, ускладненої ЗРП [37].

Децидуалізація є ключовою подією для успішної імплантації та прогресування вагітності. Цей процес вклю-

чає проліферацію та диференціювання стромальних клітин ендометрія в децидуальні стромальні клітини [51]. Процес регулюється переважно стероїдними гормонами – естрадіолом і прогестероном [2], тобто порушення сигналізації стероїдних гормонів може призвести до невдачі децидуалізації та ускладнень вагітності [14].

Крім стероїдних гормонів, децидуалізація регулюється різними сигнальними шляхами вниз за течією, включаючи циклічний аденозинмонофосфат, простагландінами, E2 зокрема, і мітоген-активованими протеїнкіназами [41].

Функціонально децидуальні стромальні клітини відіграють вирішальну роль у забезпеченні поживними речовинами та ендокринній регуляції ранньої вагітності [30]. Децидуальні стромальні клітини також захищають ембріон від імунологічної реакції вагітної, регулюють інвазію трофобласта шляхом ремоделювання позаклітинного матриксу, контролюють активність протеїназ, що виробляються клітинами трофобласта [16].

Так, дослідження на мишах продемонстрували, що ожиріння, експериментально спричинене дієтою, призводить до зменшення кількості та розміру децидуальних клітин, а також до зміни експресії маркерів децидуалізації [34]. В іншому експерименті оброблення стромальних клітин ендометрія людини *in vitro* пальмітиновою кислотою – жирною кислотою, підвищений вміст якої асоційований з ожирінням, призвело до зниження регуляції маркерів децидуалізації [26].

Крім того, більш високий індекс маси тіла у жінок у дослідженнях був пов'язаний із затримкою відкриття вікна імплантації через змінену сприйнятливості ендометрія [5]. Ожиріння характеризується надмірним накопиченням жирової тканини, основного ендокринного органу, що виділяє різні класи адипокінів [50]. Серед них – лептин, що виконує роль плейотропного гормону, регулюючи не тільки витрати енергії та апетит, але й такі фізіологічні процеси, як метаболізм глюкози, запальна реакція, а також судинну функцію та функцію репродуктивної системи [23].

Репродуктивний тракт, і особливо ендометрій, експресує кілька ізоформ рецепторів лептину, найбільш детально вивченим є рецептор лептину β [38]. Після зв'язування з цим рецептором лептин активує сигнальний шлях Janus-кінази та активатора транскрипції-3, що приводить до фосфорилування і транслокації цих молекул у ядро, де вони регулюють транскрипцію [4].

Три основні модулятори сигналізації лептину регулюють активацію рецепторів лептину, а саме – супресор сигналізації цитокінів-3, тирозин-, протеїнфосфатаза-1В (protein tyrosine phosphatase-1B – PTP-1B) і рецептор білка тирозинфосфатази типу 2 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2 – PTPN-2) [31]. Ці молекули регулюють передачу сигналів лептину шляхом дефосфорилування та інактивації Janus-кінази та активатора транскрипції-3. Такі молекулярні механізми формування ЗРП на тлі ожиріння мають практичне значення для планування вагітності у жінок з цим метаболічним розладом [47].

Плацентарна дисфункція та зниження надходження поживних речовин до плода є основною причиною уповільненого росту плода, однак плацента може компенсувати це й таким чином підтримувати здоров'я плода, що розвивається. Використовуючи лінію ми-

шей, позбавлених гена специфічного плацентарного інсулінподібного фактора росту, що є стандартною тваринною моделлю ЗРП, С. Hayward et al. продемонстрували, що плацента здатна компенсувати транспорт кальцію за рахунок зниження кількості білків, що зв'язують кальцій, який пов'язаний з паратиреоїдним гормоном, і підвищення вмісту кінази, регульованої глюкокортикоїдами [18]. Тому на тлі очевидного дефіциту транспорту всіх інших нутрієнтів та елементів надходження кальцію є компенсованим.

Інший механізм компенсації описаний М. Schmidt et al. на підставі даних вивчення лінії щурів, у яких ЗРП була спричинена експериментально дієтою з низьким вмістом білка під час вагітності. Було встановлено, що потомство продемонструвало значно знижені рівні щечового кортикостерону, – це вони вважають можливим механізмом підтримки розвитку мозку [35]. Реалізація цього, на думку авторів, є можливою за рахунок підвищеної експресії гена 11 β -гідроксистероїддегідрогенази (hydroxysteroid 11-beta dehydrogenase-1 – Hsd-11 β).

ЗРП є одним із основних наслідків преєклампсії, тому їхній патогенез не можна вивчати окремо один від одного. Наразі патогенез преєклампсії асоціюють з надмірною експресією інгібітора ангиогенезу розчинної fms-подібної тирозинкінази 1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1 – sFLT-1) у плаценті з прогресуванням вагітності; sFLT-1 є розчинною формою рецептора фактора росту мембранного судинного ендотелію-1 (vascular endothelial growth factor-1 – VEGFR-1), який містить лише позаклітинний домен.

Отже, sFLT-1 діє як рецептор-приманка, зв'язуючи та знижуючи рівні вільної циркулюючої VEGF, що сприяє ангиогенезу, і фактора росту плаценти (placental growth factor – PlGF), тим самим обмежуючи його біодоступність. Існують переконливі докази того, що надмірне продукування sFLT-1 у плаценті та, як результат, високі рівні sFLT-1 у сироватці крові матері є важливою причиною судинної дисфункції, пов'язаної з преєклампсією через sFLT-1-залежний антагонізм VEGFR. Наразі співвідношення sFLT-1/PlGF використовують як клінічний біомаркер для прогнозування преєклампсії [2].

Крім того, підвищений рівень sFLT-1 асоційований з розвитком ендотеліальної дисфункції, тому може бути патогенетичним механізмом ЗРП. Непрямим шляхом це припущення може підтвердити дослідження R. Thadhani et al., демонструючи, що терапевтичний плазмаферез, який знижує циркулюючі рівні sFLT-1 і тяжкість протеїнурії у жінок з ранньою передчасною преєклампсією, сприяє вагітності без тяжких негативних наслідків для вагітної чи плода [45].

У дослідженнях, які використовували специфічну культуру мишей з підвищеним продукуванням sFLT-1, встановлено зменшення маси плода та плаценти, пов'язане зі зменшенням транспортного шару трофобласта та змінами в експресії лабіринтних транспортерів поживних речовин. Ці результати демонструють, що sFLT-1 не тільки діє безпосередньо на ендотеліальні клітини та змінює фізіологію ендотелію, але також прямо чи опосередковано впливає на розвиток і функцію плаценти [25].

Ендотеліальна синтаза оксиду азоту-3 (endothelial Nitric oxide synthase – eNOS-3) бере участь у пла-

центарному ангиогенезі та васкулогенезі і сильно експресується під час ембріонального та внутрішньо-утробного розвитку, а низький рівень її експресії безпосередньо пов'язаний з меншою доступністю оксиду азоту, порушенням інвазії трофобласта та, як наслідок, зі зниженням матково-плацентарного кровотоку та оксигенації, що спостерігають при ЗРП.

Крім того, було висловлено припущення, що рання ендотеліальна дисфункція у людей, народжених із затримкою росту, відіграє важливу роль у подальшому розвитку гіпертонічної хвороби, яка може бути пов'язана з дефектною функцією eNOS та оксидантним стресом [8].

D. Medina-Bastidas et al. інформували, що зразки плацент від вагітностей, ускладнених ЗРП, мають значно більшу варіабельність транскрипції генів (її було виявлено шляхом визначення мікрорибонуклеїнової кислоти (мРНК) у тканині), ніж плаценти від нормальних вагітностей та від вагітностей з іншими ускладненнями [27]. Це стосується пригнічення генів, залучених до взаємодії нейроактивного ліганду з рецептором, біосинтезу жирних кислот і шляхів, що включають активність NOS-3, біосинтез і метаболізм аргініну, ангиогенез, а також VEGF-сигнальний шлях.

Навпаки, за допомогою мРНК з підвищеною регуляцією у плацентах на тлі ЗРП головним чином були визначені шляхи, пов'язані з імунологічними процесами, такими, як взаємодія між цитокінами та цитокіновими рецепторами, сигнальний шлях рецепторів Т-клітин та відторгнення алотрансплантата. Дисрегуляція генів ІТК (індукована Т-клітинна кіназа), ZAP70 (Zeta chain of T-cell receptor associated protein kinase 70 – протеїнкіназа 70, пов'язана із зета-ланцюгом) і LCK (протоонкоген LCK, LCK proto-oncogene – тирозинкіназа родини Src) була значною мірою залучена до багатьох імунологічних процесів.

LCK і ZAP70 є частиною шляху дозрівання та диференціювання Т-клітин і були ідентифіковані у плацентах із обмеженим ростом як ключові гени, пов'язані із запальними процесами, що лежать в основі цієї патології. Кінази родини Src, такі, як LCK, відіграють різні ролі у функції трофобласта, впливаючи на його інвазію та диференціацію. Отже, зміна їхньої експресії може бути зумовлена неадекватною трансформацією спіральних артерій, що призводить до ішемії плаценти [27].

Крім того, інші дослідження плацентарних мікрочипів, такі, як дослідження V. Sitras et al. також повідомили про диференціальну експресію генів, залучених до опосередкованих запаленням шляхів, пов'язаних із цитокінами та хемокінами [39]. Нещодавно G. Wang та ін. продемонстрували за допомогою секвенування повного транскриптому в пуповинах від вагітностей, ускладнених ЗРП, що основні регуляторні мережі, які включають запальну відповідь, реакцію «трансплантат проти хазяїна» та відторгнення алотрансплантата, залучені до цієї патології, що відповідає нашим знахідкам у плаценті [48]. Окрім імунологічних шляхів, пов'язаних із ЗРП, можливі порушення регуляції генів, асоційовані з процесами апоптозу, деградацією шкідливих хімічних речовин, ангиогенезом та гіпоксією, можуть бути залучені до фізіопатології обмеження росту плода.

Досліджуючи перебіг вагітності у культурі мишей, які мають специфічну делецію гена-рецептора прогестерону у

дендритній клітині, K. Thiele et al. виявили, що порушення перехресного зв'язку між прогестероном і дендритними клітинами призводить до зменшення кількості імунних клітин, які забезпечують імунну толерантність до вагітності, відтак – до формування неповноцінної плацентації та ЗРП [46]. Ці висновки підтверджуються дослідженнями у вагітних C. Dunk et al., у яких дефектна децидуалізація, опосередкована прогестероном, асоціюється з підвищеним профілем зрілого дендриту та порушенням матково-судинного ремоделювання при ЗРП [15].

Про порушення імунної толерантності в межах формування ЗРП засвідчили і R. Bezemer et al. Вони вивчали співвідношення Т-лімфоцитів регуляторного впливу до загальної кількості Т-лімфоцитів, яке в плацентах від вагітностей, ускладнених ЗРП, було вищим, ніж у групі контролю [7]. Т-клітини регуляторного типу беруть участь у підтримці імунної толерантності вагітної, порушення якої відіграє роль у формуванні неповноцінної плаценти. Крім того, в таких плацентах виявлено зниження вмісту антигену макрофага CD206 у співвідношенні до загальної кількості макрофагів (визначено за антигеном CD68). Макрофаги CD206 залучені до процесів ремоделювання тканин, інвазії трофобласта тощо [44].

Плацентарну інфекцію під час вагітності також розглядають як одну з можливих причин ЗРП. В огляді J. Seitz et al. наведені можливі молекулярні механізми інфекції *Plasmodium falciparum* [36]. При плацентарній малярії *P. falciparum* експресує особливий білок мембрани еритроцитів *Plasmodium falciparum*-1 (*P. falciparum* erythrocyte membrane protein-1 – PfEMP-1), антиген VAR2CSA, який може зв'язуватися з хондроїтинсульфатом А, що виробляється клітинами трофобласта. Ця взаємодія зумовлює утримання паразитів у міжворсинчастому просторі, спричинюючи запальну реакцію, відому як інтервіліт.

Жінки в ендемічних регіонах часто мають розвинений гуморальний імунітет, що відображається у виробленні антитіл проти різних штамів PfEMP-1, які експресують *P. falciparum*. Однак оскільки VAR2CSA з'являється лише під час вагітності, у першовагітних ще немає антитіл проти цього антигену, і, знову ж таки, вони піддаються високому ризику розвитку нової інфекції *P. falciparum*. Інфекції під час наступних вагітностей зазвичай менш тяжкі через попередній контакт зі штамми *P. falciparum*, що експресують VAR2CSA, і підвищення імунітету до VAR2CSA. Накопичуючись у плаценті, *P. falciparum* також уникає процесів елімінації у селезінці.

В ендемічних регіонах периферійну інфекцію можна контролювати переважно за допомогою набутого часткового імунітету проти *P. falciparum*, тоді як плазміди можуть зберігатися нерозпізнаними в плаценті та спричинити анемію у вагітної, а також порушення розвитку плода. Окрім *P. falciparum*, *P. vivax* також може призвести до ускладнень вагітності.

J. Hu et al. вивчали можливий зв'язок між мікробіотою травного тракту та розвитком ЗРП [20]. Вони виявили, що підвищення вмісту патогенних бактерій, таких як Neisseriaceae, у мікробіомі порожнини рота вагітної, навіть не в мікробіомі кишечника, може спричинити тканинну гіпоксію через зв'язування з білками, відповідальними за транспорт заліза.

Таке середовище з низьким вмістом кисню перешкоджає колонізації потенційно корисними *Bifidobacteriaceae* і змінює енергетичний метаболізм у факультативних анаеробах, таких як *Lactobacillaceae*, для виробництва лактату та етанолу. Ці метаболіти можуть впливати на мітохондріальну активність клітин і, зрештою, на метаболізм плідно-плацентарного комплексу. Разом із проліферацією анаеробів ці зміни призводять до дисбактеріозу плацентарного мікробіому, який схильний до колонізації умовно-патогенними мікроорганізмами, що ще більше посилює це «хибне коло».

У дослідженні A. Stupak et al. мікробіологічний скринінг плаценти виявив значно більшу відносну кількість патогенних бактерій (наприклад *E. coli*, *Listeria costaricensis*, бактерія Clostridiales) у групі ЗРП порівняно з контролем [42]. Незалежно від мікробного джерела можна припустити існування осі мікробіому плацента–травний тракт (ротова порожнина, кишечник або товста кишка), де дисбактеріоз в останньому відділі може впливати на репродуктивний мікробіом, опосередкований компонентами та/або метаболітами певних мікробів. Дисбактеріоз репродуктивного мікробіому супроводжується патологічними змінами в плаценті, що з часом призводить до проявів ЗРП.

L. Cheng et al. вивчали роль факторів проліферації та апоптозу в патогенезі ЗРП [11]. Зокрема, вони продемонстрували роль зниженої активності Long Intergenic Non-Protein Coding RNA 473 (LINC00473) у розвитку судинних змін, що лежать в основі недостатнього росту плода. Цей ген відповідальний за проліферацію та епітеліально-мезенхімальну проліферацію [12]. Чиста культура клітин карциноми шлунка, позбавлена цього гена, демонструє посилену активність клітинного росту та маркерів епітелізації, підвищена експресія гена – зменшена здатність до росту колоній та домінування маркерів мезенхімалізації [52]. У плацентах від пологів, ускладнених ЗРП, експресія цього фактора є значно зниженою, що корелює зі зменшенням значенням васкулярного судинного індексу.

A. Kajdy et al. вивчали питання клітинного старіння як патогенетичного механізму ЗРП і внутрішньоутробної загибелі плода [21]. Вони описали процес клітинного старіння як термінальний стан клітинного росту. Він може бути спровокований широким спектром як внутрішніх, так і зовнішніх стресорів. Оксидантний стрес є найкраще описаним механізмом, що індукуює старіння клітин [49].

Вільні радикали спричинюють пошкодження дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), що, як наслідок, ініціює апоптоз. Пошкодження ДНК може включати теломерну або геномну ДНК. Короткі або дисфункціональні теломери індукують апоптоз мітотичних клітин. Медіатори відповіді на пошкодження ДНК,

надмірна експресія онкогенної ренін-ангіотензинової системи, передача та активація сигналу, наприклад, мітоген-активована протеїнкіназа, цільовий комплекс рапаміцину у ссавців, порушення хроматину, експресія онкогену, мітохондріальна дисфункція та оксидантний стрес, зумовлений активними формами кисню, також можуть спричинити старіння [6].

Зрілий плацентарний синцитіотрофобласт є молекулярним маркером клітинного старіння. Ці маркери включають підвищену експресію β -галактозидази (senescence-associated beta-galactosidase – SA- β -gal), білків p16, p21 і p53; розвиток гетерохроматинових вогнищ; активацію цільового рапаміцинового комплексу ссавців і вкорочення теломер.

Утім, не лише трофобласт демонструє ознаки старіння. Цей процес також був описаний у материнських децидуальних клітинах і фетоплацентарних мембранах. Це може відігравати важливу роль у початку пологів. Підвищена експресія p53, p21, асоційованого зі старінням секреторного фенотипу (інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-8) і SA- β -gal була виявлена в материнській децидуальній оболонці та плодкових оболонках [44].

Перенесена вагітною травма в дитинстві може мати наслідки не лише для її здоров'я в подальшому (підвищення ризику розвитку ішемічної хвороби серця, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2-го типу), але і для розвитку плода шляхом епігенетичних механізмів, метилювання ДНК зокрема [32].

Моделі метилювання ДНК використовували як біомаркери біологічного старіння – процесу, за допомогою якого цілісність і стійкість клітин, тканин і органів зменшується протягом життя [44]. Біомаркери старіння, які ґрунтуються на метилюванні ДНК, або епігенетичні годинники, були пов'язані зі спектром станів, включаючи серцево-судинні захворювання, цукровий діабет 2-го типу та рак [29].

Визначено, що материнська дитяча травма пов'язана зі змінами епігеному в метилюванні ДНК у пуповинній крові новонароджених та епігенетичними змінами старіння у дітей [13]. Запрограмоване на ранніх стадіях внутрішньоутробного розвитку метилювання ДНК може порушити процес формування плацентарного русла, що лежить в основі як ЗРП, так і преєклампсії [51].

Отже, основою багатофакторності патогенезу ЗРП є судинні, імунні та генетичні механізми. Вони визначають порушення обміну речовин у плаценті та у плода на всіх рівнях, що часто потенціюють одне одного. Подальше вивчення таких механізмів дасть можливість не лише прогнозувати ЗРП, але і більш глибоко вивчити перебіг неонатального періоду для покращення стану здоров'я новонароджених з цим ускладненням.

Відомості про автора

Степаненко Тетяна Олександрівна – канд. мед. наук, КНП «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва»; тел.: (099) 534-82-49. E-mail: tanimona19@gmail.com
ORCID: 0009-0007-9292-9448

Information about the author

Stepanenko Tetyana O. – MD, PhD, Dnyprovsky District Consultive-Diagnostic Department, Kyiv; tel.: (099) 534-82-49.
E-mail: tanimona19@gmail.com
ORCID: 0009-0007-9292-9448

ПОСИЛАННЯ

- Vdovychenko Y, Golyanovsky V. Determination of diagnostic markers of fetal growth retardation in early pregnancy. *Reprod Health Women*. 2021;(1):61-5. doi: 10.30841/2708-8731.1.2021.229717.
- Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhrE Study. *Hypertension*. 2018;71(2):306-16. doi: 10.1161/Hypertensionaha.117.10182.
- Audette MC, Kingdom JC. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(2):119-25. doi: 10.1016/j.siny.2017.11.004.
- Barnes TM, Shah K, Allison MB, Steini GK, Gordian D, Sabatini PV, et al. Identification of the leptin receptor sequences crucial for the STAT3-Independent control of metabolism. *Mol Metabol*. 2020;32:168-75. doi: 10.1016/j.molmet.2019.12.013.
- Bellver J, Marin C, Lathi RB, Murugappan G, Labarta E, Vidal C, et al. Obesity Affects Endometrial Receptivity by Displacing the Window of Implantation. *Reprod Sci*. 2021;28:3171-80.
- Bendix I, Miller SL, Winterhager E. Editorial: Causes and Consequences of Intrauterine Growth Restriction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:205. doi: 10.3389/fendo.2020.00205.
- Bezemer RE, Schoots MH, Timmer A, Scherjon SA, Erwich JJHM, van Goor H, et al. Altered Levels of Decidual Immune Cell Subsets in Fetal Growth Restriction, Stillbirth, and Placental Pathology. *Front Immunol*. 2020;11:1898. doi: 10.3389/fimmu.2020.01898.
- Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):745-61. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.
- Chamley LW, Chen Q, Ding J, Stone PR, Abumaree M. Trophoblast deportation: just a waste disposal system or antigen sharing? *J Reprod Immunol*. 2011;88(2):99-105. doi: 10.1016/j.jri.2011.01.002.
- Chauhan SP, Beydoun H, Chang E, Sandlin AT, Dahlke JD, Igwe E, et al. Prenatal detection of fetal growth restriction in newborns classified as small for gestational age: correlates and risk of neonatal morbidity. *Am J Perinatol*. 2014;31(3):187-94. doi: 10.1055/s-0033-1343771.
- Cheng L, Yuan J, Fang L, Gao C, Cong L. The placental blood perfusion and LINC00473-mediated promotion of trophoblast apoptosis in fetal growth restriction. *Gene*. 2024;927:148727. doi: 10.1016/j.gene.2024.148727.
- Cheng J, Sha Z, Li J, Li B, Luo X, Zhang Z, et al. Progress on the Role of Estrogen and Progesterone Signaling in Mouse Embryo Implantation and Decidualization. *Reprod Sci*. 2023;30(6):1746-57. doi: 10.1007/s43032-023-01169-0.
- Collender P, Bozack AK, Veazie S, Nwanaji-Enwerem JC, Van Der Laan L, Kogut K, et al. Maternal adverse childhood experiences (ACEs) and DNA methylation of newborns in cord blood. *Clin Epigenetics*. 2023;15(1):162. doi: 10.1186/s13148-023-01581-y.
- Cope DI, Monsivais D. Progesterone Receptor Signaling in the Uterus Is Essential for Pregnancy Success. *Cells*. 2022;11(9):1474. doi: 10.3390/cells11091474.
- Dunk C, Kwan M, Hazan A, Walker S, Wright JK, Harris LK, et al. Failure of Decidualization and Maternal Immune Tolerance Underlies Uterovascular Resistance in Intra Uterine Growth Restriction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:160. doi: 10.3389/fendo.2019.00160.
- Favaro R, Abrahamssohn PA, Zorn MT. Decidualization and endometrial extracellular matrix remodeling. *Guide Investig Mouse Pregnancy*. Elsevier: Academic Press; 2014, p. 125-42. doi: 10.1016/B978-0-12-394445-0.00011-4.
- Freedman AA, Keenan-Devlin LS, Borders A, Miller GE, Ernst LM. Formulating a Meaningful and Comprehensive Placental Phenotypic Classification. *Pediatr Dev Pathol*. 2021;24(4):337-50. doi: 10.1177/10935266211008444.
- Hayward CE, McIntyre KR, Sibley CP, Greenwood SL, Dilworth MR. Mechanisms Underpinning Adaptations in Placental Calcium Transport in Normal Mice and Those With Fetal Growth Restriction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:671. doi: 10.3389/fendo.2018.00671.
- Heider A. Fetal Vascular Malperfusion. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(11):1484-9. doi: 10.5858/arpa.2017-0212-RA.
- Hu J, Benny P, Wang M, Ma Y, Lambertini L, Peter I, et al. Intrauterine growth restriction is associated with unique features of the reproductive microbiome. *Reprod Sci*. 2021;(28):828-37. doi: 10.1007/s43032-020-00374-5.
- Kajdy A, Modzelewski J, Cymbaluk-Ploska A, Kwiatkowska E, Bednarek-Jędrzejek M, Borowski D, et al. Molecular Pathways of Cellular Senescence and Placental Aging in Late Fetal Growth Restriction and Stillbirth. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4186. doi: 10.3390/ijms22084186.
- Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NC, Boyd TK, Brundler MA, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(7):698-713. doi: 10.5858/arpa.2015-0225-CC.
- de Kneegt VE, Hedley PL, Kanter JK, Thagaard IN, Krebs L, Christiansen M, et al. The Role of Leptin in Fetal Growth during Pre-Eclampsia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4569. doi: 10.3390/ijms22094569.
- Korteweg FJ, Erwich JJ, Timmer A, van der Meer J, Ravisé JM, Veeger NJ, et al. Evaluation of 1025 fetal deaths: proposed diagnostic workup. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):53.e1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2011.10.026.
- Kühnel E, Kleff V, Stojanovska V, Kaiser S, Waldschütz R, Herse F, et al. Placental-Specific Overexpression of sFlt-1 Alters Trophoblast Differentiation and Nutrient Transporter Expression in an IUGR Mouse Model. *J Cell Biochem*. 2017;118(6):1316-29. doi: 10.1002/jcb.25789.
- Liu H, Huang X, Mor G, Liao A. Epigenetic modifications working in the decidualization and endometrial receptivity. *Cell Mol Life Sci*. 2022;77(11):2091-101. doi: 10.1007/s00188-019-03395-9.
- Medina-Bastidas D, Guzmán-Huerta M, Borboa-Olivares S, Ruiz-Cruz C, Parra-Hernández S, Flores-Piiego A, et al. Placental Microarray Profiling Reveals Common mRNA and lncRNA Expression Patterns in Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3597. doi: 10.3390/ijms21103597.
- Miller S, Huppi P, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome Fetal growth restriction Structural and functional deficits. *J Physiol*. 2016;594:807-23. doi: 10.1113/JP271402.
- Moqri M, Herzog C, Poganik JR; Biomarkers of Aging Consortium; Justice J, Belsky DW, Higgins-Chen A, et al. Biomarkers of aging for the identification and evaluation of longevity interventions. *Cell*. 2023;186(18):3758-75. doi: 10.1016/j.cell.2023.08.003.
- Murata H, Tanaka S, Okada H. The Regulators of Human Endometrial Stromal Cell Decidualization. *Biomol*. 2022;12(9):1275. doi: 10.3390/biom12091275.
- Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:537-56. doi: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100707.
- Peral-Sanchez I, Hojeij B, Ojeda DA, Steegers-Theunissen RPM, Willaime-Morawek S. Epigenetics in the Uterine Environment: How Maternal Diet and ART May Influence the Epigenome in the Offspring with Long-Term Health Consequences. *Genes (Basel)*. 2021;13(1):31. doi: 10.3390/genes13010031.
- Redline RW. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Hum Pathol*. 2007;38(10):1439-46. doi: 10.1016/j.humpath.2007.05.025.
- Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, Schulte MB, Asghar Z, Stephens C, et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Hum Reprod*. 2016;31(6):1315-26. doi: 10.1093/humrep/dew048.
- Schmidt M, Rauh M, Schmidt MC, Huebner H, Ruebner M, Wachtleitner R, et al. Influence of Low Protein Diet-Induced Fetal Growth Restriction on the Neuroplacental Corticosterone Axis in the Rat. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:124. doi: 10.3389/fendo.2019.00124.
- Seitz J, Morales-Prieto DM, Favaro RR, Schneider H, Markert UR. Molecular Principles of Intrauterine Growth Restriction in Plasmodium Falci-parum Infection. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:98. doi: 10.3389/fendo.2019.00098.
- Sharps M, Baker B, Guevera T, Bischof H, Jones RL, Greenwood SL, et al. Increased placental macrophages and a pro-inflammatory profile in placentas and maternal serum in infants with a decreased growth rate in the third trimester of pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2020;84(3):e13267. doi: 10.1111/aji.13267.
- Simitsidellis I, Saunders PTK, Gibson DA. Androgens and endometrium: New insights and new targets. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;465:48-60. doi: 10.1016/j.mce.2017.09.022.
- Sitras V, Paulssen R, Leirvik J, Värtun A, Acharya G. Placental gene expression profile in intrauterine growth restriction due to placental insufficiency. *Reprod Sci*. 2009;16(7):701-11. doi: 10.1177/1933719109334256.
- Spinillo A, Gardella B, Adamo L, Muscettola G, Fiandrino G, Cesari S. Pathologic placental lesions in early and late fetal growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(12):1585-94. doi: 10.1111/aogs.13699.
- Stadtmauer DJ, Wagner GP. Single-cell analysis of prostaglandin E2-induced human decidual cell in vitro differentiation: a minimal ancestral deciduogenic signal. *Biol Reprod*. 2022;106(1):155-72. doi: 10.1093/biolre/iobab183.
- Stupak A, Gęca T, Kwaśniewska A, Miak R, Piwowarczyk P, Nawrot R, et al. Comparative Analysis of the Placental

- tal Microbiome in Pregnancies with Late Fetal Growth Restriction versus Physiological Pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):6922. doi: 10.3390/ijms24086922.
43. Suhag A, Berghella V. Intrauterine growth restriction (IUGR): etiology and diagnosis. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2013;2:102-11. doi: 10.1007/s13669-013-0041-z.
44. Sultana Z, Maiti K, Dedman L, Smith R. Is there a role for placental senescence in the genesis of obstetric complications and fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):762-73. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.567.
45. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, Roth B, Cingoz T, Karumanchi SA, et al. Removal of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 by Dextran Sulfate Apheresis in Preeclampsia. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):903-13. doi: 10.1681/ASN.2015020157.
46. Thiele K, Hierweger AM, Riquelme JIA, Solano ME, Lydon JP, Arck PC. Impaired Progesterone-Responsiveness of CD11c+ Dendritic Cells Affects the Generation of CD4+ Regulatory T Cells and Is Associated With Intrauterine Growth Restriction in Mice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:96. doi: 10.3389/fendo.2019.00096.
47. Walewska E, Makowczenko KG, Witek K, Laniecka E, Molcan T, Alvarez-Sanchez A, et al. Fetal growth restriction and placental defects in obese mice are associated with impaired decidualisation: the role of increased leptin signalling modulators SOCS3 and PTPN2. *Cell Mol Life Sci.* 2024;81(1):329. doi: 10.1007/s00018-024-05336-7.
48. Wang G, Yu J, Yang Y, Liu X, Zhao X, Guo X, et al. Whole-transcriptome sequencing uncovers core regulatory modules and gene signatures of human fetal growth restriction. *Clin Transl Med.* 2020;9(1):9. doi: 10.1186/s40169-020-0259-0.
49. Wang K, Liu H, Hu Q, Wang L, Liu J, Zheng Z, et al. Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):374. doi: 10.1038/s41392-022-01211-8.
50. Wen X, Zhang B, Wu B, Xiao H, Li Z, Li R, et al. Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):298. doi: 10.1038/s41392-022-01149-x.
51. Zhu H, Hou CC, Luo LF, Hu YJ, Yang WX. Endometrial stromal cells and decidualized stromal cells: origins, transformation and functions. *Gene.* 2014;551(1):1-14. doi: 10.1016/j.gene.2014.08.047.
52. Zhuo S, Sun M, Bai R, Die Lu, Shihao Di, Tianshi Ma, et al. Long intergenic non-coding RNA 00473 promotes proliferation and migration of gastric cancer via the miR-16-5p/CCND2 axis and by regulating AQP3. *Cell Death Dis.* 2021;12:496. doi: 10.1038/s41419-021-03775-9.

Стаття надійшла до редакції 02.09.2024. – Дата першого рішення 06.09.2024. – Стаття подана до друку 09.10.2024



ІННОАКТИВНИЙ фолат
4-го покоління



ОМЕГА-3

ВЖЕ
з етапу
планування

Сумавіт матерна



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

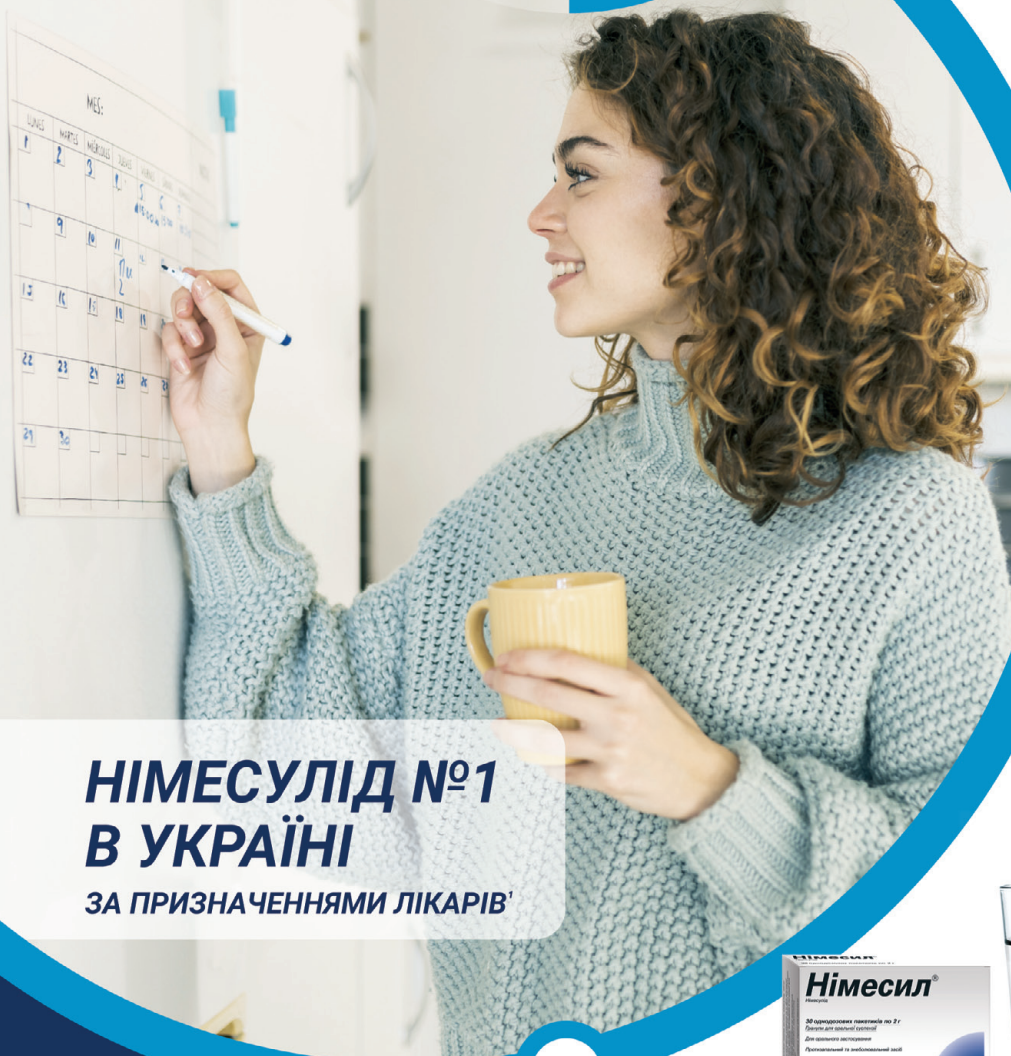
* Quatrefolic® – зареєстрована торговельна марка Gnosis, www.quatrefolic.com.

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.



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 M01A X17 «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. №UA/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 M01A X17. **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. №UA/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**