

Reproductive health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



Репродуктивне здоров'я жінки

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№1 (80) '2025

of Woman

ISSN 2708-8723 (Print)

ISSN 2708-8731 (Online)

РОЛЬ ВПЛ У ПАТОЛОГІЇ
НИЖНЬОГО ВІДДІЛУ
ГЕНІТАЛЬНОГО ТРАКТУ
У ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ 8

ВПЛИВ РІВНЯ ТРИВОЖНОСТІ
ВАГІТНИХ НА ПЕРЕБІГ ПОЛОГІВ 16

ЕФЕКТИВНІСТЬ СУЧАСНИХ
МЕТОДІВ РОЗРОДЖЕННЯ
ВАГІТНИХ З PLACENTA
PREVIA/PERCRETA ЗВ І ЗС 41

ЕНДОМЕТРІОЗ: ДІАГНОСТИКА
ТА ЛІКУВАННЯ (NG73) 50

ЧАСТОТА ТА СПЕКТР АНОМАЛІЙ
КАРІОТИПУ ЕМБРІОНІВ/ПЛОДІВ
ВІД ЗАВМЕРЛИХ ВАГІТНОСТЕЙ
ІЗ ЗАЛУЧЕННЯМ СТАТЕВИХ
ХРОМОСОМ 89



REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

1 (80)/2025

ЗАСНОВНИКИ

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

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

ВСЕУКРАЇНСЬКА ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ
«АСОЦІАЦІЯ ПЕРИНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ»

ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ
«ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»

Згідно з Наказом Міністерства освіти і науки України
25.10.2023 № 1309 науково-практичний журнал
«Reproductive Health of Woman» включено до Категорії «А»
Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть
публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття
наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня
доктора філософії.

Журнал «Reproductive Health of Woman» реферується
Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України.

Журнал «Reproductive Health of Woman» включено у
реферативну базу «Україніка наукова», «SCOPUS»,
а також інші міжнародні наукові реферативні бази,
електронні пошукові системи, інтернет каталоги та
бібліотеки.

Статтям журналу «Reproductive Health of Woman»
присвоюється DOI.

РЕКОМЕНДОВАНО

Наказ від 12.02.2025 № 782 «Про введення в дію рішень вченої
ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 12.02.2025»

Підписано до друку 26.02.2025.

Статті, що публікуються в журналі
«REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN», – рецензовані.
Відповідальність за достовірність фактів та інших відомостей у
публікаціях несуть автори.

Журнал розміщує рекламно-інформаційні матеріали про
лікарські засоби, що не внесені до переліку заборонених для
рекламування, відповідно до статті 21 Закону України
«Про рекламу». Відповідальність за зміст реклами, а також
відповідальність наведених у рекламі відомостей несуть
рекламодавці.

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

КОНТАКТНІ ДАНІ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦЯ

Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91
E-mail: alexandra@professional-event.com
ВГО «АСОЦІАЦІЯ ПЕРИНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ»
01033, м. Київ, вул. Володимирська, буд. 67, прим.7
E-mail: vgo.apu@gmail.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.

Фотовивід і друк

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

- © Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика, 2025
- © ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка
О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук
України», 2025
- © Всеукраїнська громадська організація «Асоціація
перинатологів України», 2025
- © Громадська організація «Всеукраїнська асоціація безперервної
професійної освіти лікарів та фармацевтів», 2025
- © Professional-Event, 2025

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. Хажилєнко
Р. Хомбург (Великобританія)
О.С. Шаповал
С.О. Шурпяк
О.М. Юзько

РЕДАКЦІЙНА РАДА

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

ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

І.М. Лукавенко

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

О.О. Попільнюк

РЕКЛАМА

О.М. Бондар, В.М. Коршук, К.О. Панова

ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

Н.О. Вікторова

КОРЕКТОР

Л.В. Сухих

ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

А.О. Бондаренко, В.М. Семак

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

1 (80)/2025

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»

ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE

PUBLIC ORGANIZATION «ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION OF DOCTORS AND PHARMACISTS»

According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine 25.10.2023 № 1309 scientific and practical journal «Reproductive health of woman» is included in Category «A» of the List of scientific professional publications of Ukraine, in which the results of dissertations for the degree of Doctor of Sciences, Candidate of Sciences and Doctor of Philosophy can be published.

Journal «Reproductive Health of Woman» is reviewed by the Institute of Information Recording of NAS of Ukraine.

Journal «Reproductive Health of Woman» is included in the abstracts database «Ukrainika naukova», «SCOPUS», scientific abstracts, electronic search engines, online catalogs and libraries.

Articles of the journal «Reproductive Health of Woman» are assigned DOI.

RECOMMENDED BY

Order dated February 12, 2025 No. 782 «On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from February 12, 2025»

Passed for printing 26.02.2025.

Articles published in the journal «Reproductive Health of Woman» – reviewed. Authors are responsible for accuracy of the facts and other information in the publication.

The journal publishes advertising and information materials about medicines that are not included in the list of prohibited for advertising, in accordance with Article 21 of the Law of Ukraine On Advertising. Advertisers are responsible for the content of the advertisement, as well as for the information provided in the advertisement.

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 CONTACTS

Tel: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.

E-mail: alexandra@professional-event.com

ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE

01033, Kyiv, Volodymyrska St., Building 67, Room 7

E-mail: vgo.apu@gmail.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, 2025

© SI «Institute of pediatrics obstetrics and gynecology named academic Elena M. Lukyanova National academy of medical sciences of Ukraine», 2025

© Public organization «Association of perinatologists of Ukraine», 2025

© Public organization «All-Ukrainian Association of Continuing Professional Education of Doctors and Pharmacists», 2025

© Professional-Event, 2025

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. Khazhylenko
D. H. Konkov
A. H. Kornatska
I. V. Lakhno
L. G. Nazarenko
L. V. Pakharenska
M. Paulson (Sweden)
V. O. Potapov
V. S. Svintsitskiy
G. O. Slabkiy
V. G. Syusyuka
T. F. Tatarchuk
V. O. Tovstyanovska
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

ЗМІСТ 1 (80)/2025

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Роль ВПЛ у патології нижнього відділу генітального тракту у жінок з безпліддям
Н. П. Бондаренко, О. Д. Нікітін,
І. В. Поладич, М.І. Антонюк 8

Вплив рівня тривожності вагітних на перебіг пологів
В. О. Бенюк, І. В. Майданник,
О. О. Чорна, І. А. Усевич, Т. В. Ковалюк,
В. О. Половинка 16

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Clinical and psychological aspects of reproductive losses
V. H. Siusiuka, N. O. Guba, N. M. Soloviova,
A. O. Shevchenko, O. D. Kyryliuk,
M. Yu. Sergienko 22

Репродуктивне здоров'я жінок і фертильність під час війни та в післявоєнний період
М. Й. Малачинська..... 28

Measuring gene expression and immune level of FOXP3 and its relationship with regulatory T cells in maintaining immune tolerance in both women pregnant and recurrent miscarriage, who suffer from autoimmune thyroid diseases
N. M. Najeeb, S. N. Mohsen,
H. A. Omeag 33

Ефективність сучасних методів розродження вагітних з placenta previa/percreta 3b і 3c
О. В. Голяновський, Н. Є. Гейнц,
І. В. Ключко, О. О. Дядик, Д. С. Федоренко,
І. М. Голєня 41

ГІНЕКОЛОГІЯ

Ендометріоз: діагностика та лікування (NG73)
Настанова NICE..... 50

Альтернативи гормональній терапії в профілактиці та корекції дисгормональних порушень у жінок (Частина I)
В. К. Кондратюк, Н. Є. Горбань,
К. О. Кондратюк, Н. П. Дзись,
Г. А. Дзюба 57

АКУШЕРСТВО

Репродуктивний анамнез вагітних з аномальною плацентацією
В. І. Білий, О. С. Загородня,
С. В. Осадчук, Д. О. Говсєєв 66

Профілактика інфекційних хвороб сечових шляхів у вагітних
М. Є. Кирильчук, А. П. Гайдай 72

Патоморфологічні зміни плаценти у вагітних зі статусом внутрішньо переміщених осіб
К. І. Дерба, О. Д. Щуревська 82

Частота та спектр аномалій каріотипу ембріонів/плодів від завмерлих вагітностей із залученням статевих хромосом
М. Р. Лозинська, Ю. С. Прокопчук,
А. С. Прокопчук 89

TABLE OF CONTENTS 1 (80)/2025

TOPICAL ISSUES

The role of HPV in the pathology of the lower genital tract in women with infertility

N. P. Bondarenko, O. D. Nikitin,
I. V. Poladych, M. I. Antonyuk 8

The impact of pregnant women's anxiety levels on the course of labor

V. O. Beniuk, I. V. Maidannyk, O. O. Chorna,
I. A. Usevych, T. V. Kovaliuk, V. O. Polovynka..... 16

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Clinical and psychological aspects of reproductive losses

V. H. Siusiuka, N. O. Guba, N. M. Soloviova,
A. O. Shevchenko, O. D. Kyryliuk,
M. Yu. Sergienko 22

Women's reproductive health and fertility during the war and post-war period

M. Yo. Malachynska 28

Measuring gene expression and immune level of FOXP3 and its relationship with regulatory T cells in maintaining immune tolerance in both women pregnant and recurrent miscarriage, who suffer from autoimmune thyroid diseases

N. M. Najeeb, S. N. Mohsen, H. A. Omear 33

Effectiveness of modern methods of delivery of pregnant women with placenta previa/percreta 3b and 3c

O. V. Golyanovskiy, N. Ye. Heints,
I. V. Klyuzko, O. O. Dyadyk, D. S. Fedorenko,
I. M. Holenia 41

GYNECOLOGY

Endometriosis: diagnosis and management

NICE guideline [NG73] 50

Alternatives to hormonal therapies in the prevention and correction of dishormonal disorders in women (Part I)

V. K. Kondratiuk, N. Ye. Gorban,
K. O. Kondratiuk, N. P. Dzis,
G. A. Dzuba..... 57

OBSTETRICS

Reproductive history of pregnant women with abnormal placentation

V. I. Bilyi, O.S. Zahorodnia,
S. V. Osadchuk, D. O. Govseev 66

Prevention of urinary tract infectious diseases in pregnant women

M. Ye. Kyrylchuk, A. P. Haidai 72

Pathomorphological changes of the placenta in pregnant women with the status of internally displaced persons

K. I. Derba, O. D. Shchurevska 82

Frequency and spectrum of karyotype abnormalities of embryos/fetuses from missed pregnancies with the involvement of sex chromosomes

M. R. Lozynska, Yu. S. Prokopchuk,
A. S. Prokopchuk 89

Роль ВПЛ у патології нижнього відділу генітального тракту у жінок з безпліддям

Н. П. Бондаренко, О. Д. Нікітін, І. В. Поладич, М. І. Антонюк
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є найбільш поширеною інфекцією, що передається статевим шляхом. Все більше наукових робіт присвячено вивченню ролі ВПЛ у порушеннях репродуктивної функції у подружніх пар із безпліддям. Цей вірус є однією з найпоширеніших статевих інфекцій серед чоловіків та жінок. Хоча більшість досліджень зосереджено на онкогенних властивостях ВПЛ, вплив вірусу на фертильність та здатність до відтворення залишається недостатньо вивченим. **Мета дослідження:** оцінювання клінічного значення впливу ВПЛ-інфікування у жінок з безпліддям на підставі клініко-лабораторних показників вірусного навантаження ВПЛ та стану мікробіому піхви.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 184 жінок репродуктивного віку (20–40 років, середній вік – 31–35 років) із безпліддям. З них 58 осіб, у яких діагностовано безпліддя, хронічні запальні процеси жіночих статевих органів та визначено позитивний ВПЛ-статус, увійшли до основної групи. Група порівняння включала 50 здорових жінок репродуктивного віку без інфікування ВПЛ.

Використовували полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) для виявлення ВПЛ, а також бактеріоскопічні, бактеріологічні методи і ПЛР для визначення мікробіологічного статусу. Результати аналізували за допомогою параметричних і непараметричних статистичних методів.

Результати. ВПЛ виявлено у 31,5% жінок з безпліддям, з яких 60,3% мали штами високого онкогенного ризику – найпоширенішими були ВПЛ-16, ВПЛ-31 та ВПЛ-53. У 63,8% випадків зафіксовано персистенцію ВПЛ. Вторинне безпліддя діагностували у 74,1% жінок основної групи, в той час як первинне безпліддя – у 25,9%. Показано зв'язок між наявністю ВПЛ та підвищенням ризиком виникнення ускладнень вагітності, таких як мимовільні викидні (20,7%) і звичне невиношування (8,6%).

Гінекологічні обстеження виявили у пацієнток основної групи високий рівень хронічних запальних процесів статевих органів: вульвовагініт (51,7%), запалення придатків (31%), матки (17,2%), а також патології шийки матки, включаючи фонові захворювання (22,4%) та передракові стани (75,8%). ВПЛ-інфекція часто поєднувалася з іншими інфекціями, такими як *Chlamydia trachomatis* (8,6%), *Ureaplasma urealyticum* (24,1%), *Mycoplasma hominis* (27,6%). Дисбаланс вагінального мікробіому, що проявлявся зменшенням кількості *Lactobacillus* (87,9%) та збільшенням – умовно-патогенної мікрофлори (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*), корелював із персистенцією ВПЛ. У жінок із ВПЛ і бактеріальним вагінозом спостерігався найвищий ступінь мікробіомного дисбалансу.

Висновки. ВПЛ-інфекція та її персистенція суттєво впливають на перебіг хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів і репродуктивну функцію жінок. Інфікування ВПЛ асоційоване з підвищенням ризиком розвитку дисплазії шийки матки, запальних захворювань та акушерських ускладнень. Важливим є впровадження вакцинації проти ВПЛ для профілактики інфекції, а також корекція мікробіомного дисбалансу як складової комплексного лікування.

Ключові слова: безпліддя, папіломавірусна інфекція, хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів, мікробіом піхви, інтраепітеліальна неоплазія шийки матки.

The role of HPV in the pathology of the lower genital tract in women with infertility

N. P. Bondarenko, O. D. Nikitin, I. V. Poladych, M. I. Antonyuk

Human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted infection. An increasing number of scientific works are devoted to studying the role of HPV in reproductive disorders in infertile couples. This virus is one of the most common sexual infections among men and women. Although most studies have focused on the oncogenic properties of HPV, the impact of the virus on fertility and reproductive capacity remains poorly understood.

The objective: to assess the clinical significance of the impact of HPV infection in women with infertility based on clinical and laboratory indicators of HPV viral load and the state of the vaginal microbiome.

Materials and methods. A survey of 184 women of reproductive age (20–40 years, mean age – 31–35 years) with infertility was conducted. 58 persons of them were diagnosed with infertility, chronic inflammatory processes of the female genital organs and positive HPV status (main group). The comparison group included 50 healthy women of reproductive age without HPV infection. Polymerase chain reaction (PCR) was used to detect HPV, as well as bacterioscopic, bacteriological methods and PCR to determine microbiological status. The results were analyzed using parametric and nonparametric statistical methods.

Results. HPV was found in 31.5% of women with infertility, of which 60.3% had high-risk oncogenic strains – the most common were HPV-16, HPV-31 and HPV-53. HPV persistence was determined in 63.8% of cases. Secondary infertility was diagnosed in 74.1% of women in the main group, while primary infertility was diagnosed in 25.9%. A relationship was established between the presence of HPV and an increased risk of pregnancy complications, such as spontaneous abortions (20.7%) and recurrent miscarriage (8.6%). Gynecological examinations revealed a high level of chronic inflammatory processes of the genital organs in patients in the main group: vulvovaginitis (51.7%), inflammation of the appendages (31%), uterus (17.2%), as well as cervical pathologies,

including background diseases (22.4%) and precancerous conditions (75.8%). HPV infection was often combined with other infections, such as Chlamydia trachomatis (8.6%), Ureaplasma urealyticum (24.1%), Mycoplasma hominis (27.6%). Imbalance of the vaginal microbiome, manifested by a decreased number of Lactobacillus (87.9%) and an increased amount of opportunistic microflora (Staphylococcus spp., Enterococcus faecalis, Gardnerella vaginalis), correlated with HPV persistence. Women with HPV and bacterial vaginosis had the highest degree of microbiome imbalance.

Conclusions. HPV infection and its persistence significantly affect the course of chronic inflammatory diseases of the female genital organs and the reproductive function of women. HPV infection is associated with an increased risk cervical dysplasia, inflammatory diseases and obstetric complications. It is important to introduce HPV vaccination to prevent infection, as well as correct the microbiome imbalance as a component of complex treatment.

Keywords: *infertility, papillomavirus infection, chronic inflammatory diseases of the female genital organs, vaginal microbiome, cervical intraepithelial neoplasia.*

Безпліддя є важливою проблемою здоров'я людини, його діагностують приблизно в 16% пар у світі, а на сьогодні в Україні – майже в 20%, від загальної кількості подружніх пар. У 20–60% випадків жіноче безпліддя спричинене інфекціями, що передаються статевим шляхом, які призводять до запалення органів малого таза та непрохідності труб [1].

Загальновизнано, що інфекції, що передаються статевим шляхом, такі як Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae та Treponema pallidum, можуть призвести до змін фертильності або навіть безпліддя [2, 3]. Також спостерігаються репродуктивні порушення внаслідок впливу вірусів, що передаються статевим шляхом, включаючи вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), цитомегаловірус та вірус простого герпесу.

Інфекції сечостатевих шляхів у чоловіків також можуть уражати різні ділянки чоловічого репродуктивного тракту, такі як яєчко, придаток яєчка та додаткові статеві залози, наслідком яких у 15% випадків є чоловіче безпліддя. На сьогодні доведено, що самі сперматозоїди згодом можуть бути уражені урогенітальними мікст-інфекціями на різних рівнях їхнього розвитку, дозрівання та транспортування.

Все більше наукових досліджень стосовно безплідності подружніх пар присвячено вивченню впливу ВПЛ на репродуктивну функцію людини, оскільки цей вірус є найбільш поширеною інфекцією, що передається статевим шляхом, серед чоловіків і жінок. Численні дослідження вивчають онкогенний вплив ВПЛ, але відносно небагато зосереджено на його впливі на фертильність і репродукцію.

Незважаючи на ліцензування вакцин проти ВПЛ у більш ніж половині країн світу, глобальну поширеність ВПЛ оцінювали у 12% у 2012 р. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), поширеність інфекції, спричиненої ВПЛ, становить від 9% до 13% населення світу, і лише в Сполучених Штатах Америки щороку понад 6,2 млн інфікованих є позитивними [4].

Майже кожен третій чоловік у світі інфікований принаймні одним генітальним типом ВПЛ, а приблизно кожен п'ятий чоловік інфікований одним або кількома типами високого ризику ВПЛ. Поширеність ВПЛ є високою серед чоловіків віком понад 15 років, і це підтверджує те, що сексуально активні чоловіки незалежно від віку є потенційними носіями генітальної інфекції ВПЛ. Деякі дослідження показали U-подібну криву щодо інфікування ВПЛ у жінок, тобто пік захворюваності припадає на жіночий віком до 30 років, а також жінок віком 55–64 роки [5].

Загалом, ризик інфікування ВПЛ зростає зі збільшенням кількості нещодавніх статевих партнерів та ста-

тевих партнерів протягом життя [6]. Доведено, що ВПЛ є можливою причиною безпліддя – чоловічого фактора або подружньої пари, найімовірніше через його згубний вплив на якість сперми, включаючи значну поширеність антиспермальних антитіл у сім'яній рідині та знижену рухливість сперматозоїдів (астенозооспермія) [7]. Попередні дослідження встановили наявність дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) і рибонуклеїнової кислоти (РНК) ВПЛ у статевому члені, сечівнику, придатку яєчка і яєчку [8, 9]. В одному дослідженні у 111 чоловіків, чий інтимний партнерки були інфіковані ВПЛ, його ДНК була виявлена в спермі 23,4% з них [10].

Загалом інфекції, що передаються статевим шляхом, можуть впливати на якість сперми через індукування орхіту, епідидиміту, уретриту або липкості сечівника [11]. І все ж точні механізми, за допомогою яких ВПЛ змінює якість сперми, залишаються недостатньо зрозумілими. Часто спостерігається порушення рухливості сперматозоїдів, пов'язане з ВПЛ, у чоловіків з ідіопатичним безпліддям порівняно зі здоровими (фертильний контроль) [12]. Також відомо, що ВПЛ збільшує кількість сперматозоїдів за рахунок фрагментації ДНК і зумовлює зміни рН сперми [13].

Існує припущення, що вакцинація може потенційно протидіяти погіршенню якості сперми. F. Saint та співавтори оцінили вплив вакцинації проти ВПЛ на фертильність чоловіків зі спермою ВПЛ+ і спостерігали підвищення рухливості сперматозоїдів і циркулюючих антитіл проти ВПЛ [14]. Крім того, рівень настання вагітності у партнерок вакцинованих чоловіків був значно вищий порівняно з контрольною групою (38,9% проти 15,0%). Загалом, роль вірусної інфекції, а особливо супутніх інфекцій, як причини погіршення якості, рухливості та функції сперми потребує подальшого вивчення [15].

Дослідження у великій популяційній когорті данських жінок визначали, чи пов'язана інфекція ВПЛ високого ризику, що вимірюється як одноразовим позитивним тестом на ВПЛ, так і персистенцією ВПЛ певного типу, з ризиком безпліддя [16]. Персистенція ВПЛ певного типу пов'язана з подальшим жіночим фактором безпліддя. Шість досліджень повідомляли про тісний зв'язок між ВПЛ-інфекцією та жіночим безпліддям (відношення шансів (ВШ) 2,33; 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,42–3,83; $p = 0,0008$; $R^2 = 92\%$), що свідчить про більш значну її поширеність серед безплідних жінок [16].

Сучасна класифікація ВПЛ поділяє їх на типи низького ризику (low-risk – LR) і високого ризику (high-risk – HR) відповідно до їхньої здатності індукувати пухлини [17]. Існує більше 100 типів ВПЛ, серед яких два серотипи (16-й і 18-й) пов'язані з 70% випад-

ків раку шийки матки і передракових уражень шийки матки. Під час життєвого циклу ВПЛ у клітинах хазяїна може бути індукована клональна трансформація або шлях виробництва інфекційного віріона, що призводить до пухлин і безпліддя або раннього абортів.

Нещодавні дослідження інформують, що інфікування ВПЛ може впливати на наслідки вагітності, включаючи викидень та передчасні пологи. Останні дані свідчать про те, що ВПЛ-інфекція може знижувати ефективність допоміжних репродуктивних технологій. Позитивний аналіз на ВПЛ під час лікування безпліддя асоціюється з негативним впливом на результати екстракорпорального запліднення, включаючи зниження частоти настання вагітності та підвищений ризик втрати вагітності на ранніх термінах.

Незважаючи на те що вірус є дуже поширеним, лише невелика кількість жінок мають стійку інфекцію ВПЛ, яка впливає на розвиток клінічно значущого захворювання. Найчастіше інфікування ВПЛ має безсимптомний перебіг або проявляється маніфестацією аногенітальними бородавками. Часто інфікування ВПЛ супроводжується мікст-інфекціями, розвивається клінічна картина хронічних запальних урогенітальних захворювань [18].

Загальна важливість ураження шийки матки ВПЛ для безпліддя все ще дискутується. Вчені вивчали імунотулювальний вплив ВПЛ-інфекцій, а саме – визначали зміни 20 цитокінів у цервіковагінальних зразках, зібраних у молодих жінок, які пройшли тестування на ВПЛ і які самі повідомили про генітальне запалення та симптоми інфекції. Багатофакторний статистичний аналіз засвідчив, що підвищені концентрації IL-1 α та IL-12/IL-23p40 були зумовлені з інфекцією ВПЛ і що запальні білки макрофагів були пов'язані, зокрема, з інфекціями ВПЛ високого ризику [19].

Вагінальна мікробіота може відігравати значну роль у ВПЛ-інфікуванні та генезі пухлин шийки матки, спричинених ВПЛ. Крім того, бактерії тісно пов'язані з вагінальним запаленням і онкогенними мутаціями в клітинах людини. З'являються докази, що вагінальна мікробіота може модулювати чутливість до інфекцій ВПЛ, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* та *Mycoplasma genitalium* [19].

Збільшення різноманітності вагінальної мікробіоти в поєднанні зі зменшеною відносною кількістю *Lactobacillus* spp. впливає на інфікування та персистенцію ВПЛ, а також на розвиток передраку та раку шийки матки. Існує можливий зв'язок між інфікуванням *Chlamydia trachomatis*, яка є причиною безпліддя, та персистенцією ВПЛ, але генітальні інфекції *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* та *M. genitalium* пов'язані із запальним захворюванням органів малого таза та подальшим безпліддям.

Зменшення чисельності видів *Lactobacillus* і *Gardnerella vaginalis* пов'язано з ВПЛ; *Gardnerella vaginalis* (анаеробна бактерія), яка є компонентом природної вагінальної флори, може бути асоційована з бактеріальним вагінозом (БВ), коли вона починає надмірно рости та стає домінуючим видом [20]. Також, виходячи з даних деяких досліджень, проведених у минулому, можна сказати, що БВ та ВПЛ пов'язані з розвитком раку матки, але кореляція між БВ, ВПЛ і розвитком інтраепітеліальної неоплазії шийки матки (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN) досі не встановлена.

Цікавим є вивчення характеристики ВПЛ-статусу та цитологічних змін шийки матки при безплідді у жінок, оскільки клінічне значення цієї інфекції при безплідді на тлі запальних захворювань жіночих статевих органів залишається недооціненим.

Мета дослідження: оцінювання клінічного значення впливу ВПЛ-інфікування у жінок з безпліддям на підставі клініко-лабораторних показників вірусного навантаження ВПЛ та стану мікробіому піхви.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети було проведено обстеження на інфікування ВПЛ у 184 жінок репродуктивного віку, які спостерігалися з приводу безпліддя на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 1 та кафедри урології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ) у 2018–2024 рр.

Діагностика запальних процесів базувалася на аналізі анамнезу, скарг пацієнток і результатів клініко-мікробіологічних досліджень. Вік обстежених жінок варіював від 20 до 40 років, середній вік становив 31–35 років.

На підставі результатів лабораторних обстежень серед усіх пацієнток була виділена основна група (58 жінок) із позитивним ВПЛ-статусом, які страждали на безпліддя на тлі хронічних запальних захворювань статевих органів (ХЗЗСО). Жінки вважалися ВПЛ-позитивними за наявності позитивного результату щодо одного або більше штамів ВПЛ під час першого візиту. Для порівняння створили контрольну групу, яка включала 50 здорових жінок репродуктивного віку без інфікування ВПЛ.

Критерії виключення: безпліддя, зумовлене виключно чоловічим фактором; онкологічні захворювання; імунна супресія; рак шийки матки іншого походження.

Обстеження пацієнток включало:

- Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу.
- Комплексне клініко-лабораторне обстеження відповідно до протоколів МОЗ України № 787 від 9 вересня 2013 р. [21].
- Анкетування для оцінювання скарг, даних анамнезу та об'єктивного стану.
- Оцінювання репродуктивної функції (наявність первинного або вторинного безпліддя). У разі вторинного безпліддя досліджували перебіг попередніх вагітностей, пологів та їхніх ускладнень.

Проводили інфекційний скринінг: бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження, ідентифікація збудників методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із використанням матеріалу з каналу шийки матки, сечівника і заднього склепіння піхви.

Мікроскопічне дослідження виконували із застосуванням світлового мікроскопа з імерсійною системою. Для ідентифікації анаеробних мікроорганізмів застосовували набори MicroLaTest «Анаеротест 23» (Erba Lachema, Чехія). Для виявлення ВПЛ використовували реактиви виробництва Biosan (Латвія): набори для ПЛР-аналізу на основі гібридизаційно-флуоресцентної детекції (люмінісцентний аналізатор АЛА-1/4).

Під час бактеріологічного дослідження визначали кількісний склад лактобактерій після інкубації (24–48 год, 37 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C).

Таблиця 1

Віковий діапазон жінок з безпліддям на тлі ХЗЖСО, інфікованих ВПЛ, абс. число (%)

Показник	Вік, роки			
	20–25	26–30	31–35	36–40
Основна група, n = 58	2 (3,5)	14 (24,1)	30 (51,7)	12 (20,7)

Виявлення та диференціювання ДНК ВПЛ виконували методом ПЛР із гібридизаційно-флуоресцентною детекцією в реальному часі (люмінесцентний аналізатор АЛА-1/4, Biosan, Латвія). Результати виражали в логарифмах копій вірусної ДНК на 10^5 клітин. Вірусне навантаження оцінювали як:

- < 3,5 Lg – клінічно малозначуще;
- 3,5–6,5 Lg – клінічно значуще;
- 6,5 Lg – межа прогресії.

Цитологічне дослідження проводили за класифікацією Папаніколау CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia) і системою Бетесда TBS (The Bethesda system, 2014) для визначення інтраепітеліальних уражень низького – LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) і високого – HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) ступеня.

ВПЛ-персистенцію визначали при повторному виявленні одного й того самого специфічного типу ВПЛ високого онкогенного ризику під час першого і другого візитів.

Статистичний аналіз виконали з використанням програмного комплексу MedStat. Критичний рівень значущості (p) при перевірці гіпотез дорівнював 0,05 з урахуванням множинних порівнянь.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою двобічного t-критерію Стюдента та з використанням загальноприйнятих параметричних і непараметричних методів дослідження. Для обчислення ВПІ та ДІ використовували метод логістичної регресії. Значення ВПІ більше 1 свідчить про підвищений ризик або ймовірність події в досліджуваній групі порівняно з контрольною, менше 1 – про зниження ризику. Якщо ДІ не включає 1, це свідчить про статистично значущий зв'язок між досліджуваними змінними.

Залежності між показниками визначали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона для нормального розподілу та коефіцієнта Спірмена для ненормального. Кореляцію оцінювали за напрямком (пряма або зворотна) та силою: коефіцієнт у діапазоні 0,0–0,29 свідчив про слабкий зв'язок, 0,30–0,69 – про середній, 0,70–0,99 – про сильний.

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед 184 обстежених на ВПЛ жінок репродуктивного віку, які звертались з приводу безпліддя, у 45 (24,5%) випадках було виявлено безпліддя, пов'язане з відсутністю овуляції, у 78 (42,4%) жінок – безпліддя трубного походження, безпліддя маткового походження діагностували у 36 (19,6%) жінок і лише у 25 (13,6%) жінок виявлено безпліддя неуточненого генезу.

У ході дослідження було виявлено 58 (31,5%) жінок з інфікуванням одним або декількома штамами ВПЛ, з них 35 (60,3%) – носії ВПЛ високого онкогенного ризику. Середній віковий діапазон пацієнток основної групи становив від 31 до 35 років (табл. 1).

У пацієнток (n=58) при дослідженні на наявність ВПЛ методом ПЛР у реальному часі найбільш поширеним генотипом був ВПЛ-16, виявлений у 16 (27,6%) жінок. На другому місці – ВПЛ-31 (11 випадків, 18,9%), на третьому – ВПЛ-53 (8 випадків, 13,7%). Асоціацію двох високоонкогенних генотипів ВПЛ виявлено у 23 (39,6%) жінок, а поєднання трьох і більше різних штамів – у 9 (15,5%). У 21 (36,2%) жінки ВПЛ був виявлений вперше, у 37 (63,8%) – повторно, що може свідчити про персистенцію ВПЛ.

Найбільший рівень інфікування високоонкогенними генотипами спостерігався у жінок віком 30–35 років, що було пов'язано з персистенцією вірусу, розвитком дисплазії епітелію шийки матки та високим вірусним навантаженням. Жодна пацієнтка з цієї групи не була вакцинована, хоч доведено, що вакцинація проти ВПЛ є найефективнішим методом профілактики цієї інфекції.

Вважається, що 80% сексуально активних жінок будуть інфіковані у якийсь момент до 50 років. Понад 90% інфекцій ВПЛ є транзиторними, їх нейтралізує неповністю вивчена імунна відповідь протягом 6–18 міс. [22, 23], хоча може статися повторне зараження тим самим або іншими підтипами ВПЛ.

Під час аналізу акушерсько-гінекологічного анамнезу встановлено, що не вибіркова інфекція ВПЛ була в більшості випадків пов'язана з вторинним безпліддям: 43 (74,1%) жінки мали вторинне безпліддя (ВІІ = 8,22, 95% ДІ: 3,58; 18,87). Первинне безпліддя діагностовано у 15 (25,9%) пацієнток груп спостереження.

Середня тривалість безпліддя становила $5,8 \pm 0,5$ року.

Звичне невиношування вагітності (2 і більше мимовільних абортів у терміні до 22 тиж.) спостерігалось у 5 пацієнток, які проходили обстеження з метою підготовки до запліднення з використанням допоміжних репродуктивних технологій. Відзначено підвищений ризик викиднів у жінок з ВПЛ (ВІІ = 4,09, 95% ДІ: 1,08; 15,44) (табл. 2).

Гінекологічне обстеження жінок основної групи виявило ознаки хронічних запальних процесів статевих органів та супутні захворювання шийки матки. ЗЗЖСО характеризувались хронічними рецидивними вульвовагінітами у 51,7%, хронічними запальними захворюваннями придатків – у 31%, хронічними запальними захворюваннями матки – у 17,2% (табл. 3).

Як відомо, 6-й та 11-й типи ВПЛ є причинами доброякісних аногенітальних кондилом (бородавок). У 6 (10,3%) пацієнток з гострокінцевими кондиломами назовнішніх статевих органах виявляли поєднання 6,11,18-го штамів ВПЛ, а у 4 (6,9%) інфікованих ВПЛ пацієнток помічені прояви вірусу простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2) у вигляді пухирців і дрібних виразок. У 22,4% жінок діагностовано фонові захворювання шийки матки

Таблиця 2

Репродуктивний анамнез обстежених жінок з ХЗЖСО

Репродуктивний анамнез	Основна група, n = 58		Група порівняння, n = 50	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Не було пологів	36	62,1*	9	18,0
1 пологи	18	31,0	14	28,0
2 пологи	4	6,8	27	72,0
Первинне безпліддя	15	25,9*	-	-
Вторинне безпліддя	43	74,1*	-	-
Ектопічна вагітність	2	3,4	-	-
Мимовільні викидні	12	20,7*	3	6,0
Штучні аборти	1	1,7	2	4,0
Звичне невиношування	5	8,6*	-	-

Примітка. * – Різниця показників достовірна щодо показника групи порівняння, $p < 0,05$.

Таблиця 3

Структура гінекологічних захворювань в обстежуваних групах

Показник	Основна група, n = 58		Група порівняння, n = 50	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Вульвовагініти	30	51,7*	3	6,0
Патологія шийки матки:				
- фонові захворювання шийки матки	13	22,4*	5	10,0
- інтраепітеліальна неоплазія	44	75,8*	-	-
Хронічні запальні захворювання придатків матки	18	31,0*	2	3,4
Хронічні запальні захворювання матки	10	17,2*	-	-
Гострокінцеві кондиломи	6	10,3*	-	-

Примітка. * – Різниця показників достовірна щодо показника групи порівняння, $p < 0,05$.

(ерозії, ектопії), в однієї з яких діагностований ерозований ектопіон. Слід відзначити, що у 44 (75,8%) жінок основної групи було виявлено передраковий стан шийки матки різного ступеня вираженості, з них у 8 (13,8%) пацієнток спостерігалась лейкоплакія, на відміну від неінфікованих жінок з групи порівняння (див. табл. 3).

Під час первинного огляду жінок основної групи їхній загальний стан був задовільним. При опитуванні 12 (20,7%) пацієнток відчували загальну слабкість, 7 (12,1%) скаржились на постійний помірний біль внизу живота, а 10 (17,2%) відзначали дискомфорт під час сечовипускання. Двадцять одна (36,2%) особа покаржилася на значні серозно-слизові виділення, а 27 (46,6%) мали диспареунію. У 30 (51,7%) пацієнток спостерігали гіперемію слизової оболонки піхви та шийки матки. У 27 (46,6%) фіксували виділення з неприємним запахом, характерні для БВ, у 56,5% жінок спостерігалися контакти кров'янисті виділення після статевих актів.

Як встановило дослідження, виникнення та персистенції ВПЛ-інфекції тісно пов'язані з дисбалансом стану мікробіому піхви, що в першу чергу характеризується зменшенням кількості *Lactobacillus* та збільшенням різноманітності умовно-патогенної мікрофлори.

У здорових жінок мікробіом жіночої статеві системи характеризується наявністю 1 або кількох різновидів лактобактерій. Бактеріологічні дослідження продемонстрували зменшення кількості *Lactobacillus* spp. у 51 (87,9%) інфікованої ВПЛ пацієнтки. Серед умовно-патогенної мікрофлори домінували *St. epidermalis* (43,1%), *Peptococcus* spp. (29,3%), *Enterococcus faecalis* (32,7%) та *Escherichia*

coli (34,5%). Виявлено високий рівень *Mycoplasma hominis* (27,6%) та *Ureaplasma urealyticum* (24,1%), *Gardnerella vaginalis* – у 46,6% пацієнток (табл. 4).

Вагінальна флора пацієнток з ВПЛ-інфекцією демонструвала інший склад порівняно зі здоровими жінками. У ВПЛ-позитивних жінок частіше виявляли *Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp. на фоні зменшення кількості *Lactobacillus*. У жінок з ВПЛ і БВ мікробіота виявилася ще більш дисбалансованою.

Сучасні дані свідчать про те, що цервіковагінальна мікробіота відіграє значну роль у персистенції або регресії вірусу та подальшому захворюванні. Стійкість до вірусу є важливою для запобігання розвитку CIN високого ступеня та раку шийки матки [24, 25]. Так, було встановлено, що у жінок з безпліддям на тлі ЗЗЖСО спостерігається коінфекція ВПЛ з *Chlamydia trachomatis* у 8,6%, *Ureaplasma urealyticum* – у 24,1%, *Mycoplasma hominis* – у 27,6% випадків.

Отже, вагінальний мікробіом впливає на природу ВПЛ-інфекцій, що має важливе клінічне значення для здоров'я та профілактики захворювань репродуктивного тракту жінок. Нестача лактобактерій і супутній дисбактеріоз підвищує ризик статевих інфекцій [26, 27]. Ймовірно, що лактобацили можуть відігравати важливу захисну роль у підтримці гомеостазу жіночих статевих шляхів. Збільшення різноманітності вагінальної мікробіоти в поєднанні зі зменшеною відносною кількістю *Lactobacillus* spp. впливає на інфікування та персистенцію ВПЛ, а також на розвиток передраку та раку шийки матки [28–30].

Таблиця 4

Якісні показники мікрофлори статевих шляхів обстежуваних пацієнток

Показник, $\geq 10^4$ КУО	Основна група, n = 58		Група порівняння, n = 50	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Lactobacillus spp.	7	10,3*	47	94,0
Enterococcus faecalis	19	32,7*	2	4,0
Peptocostreptococcus spp.	17	29,3*	1	2,0
Staphylococcus spp.	25	43,1*	3	6,0
Echerichia coli	20	34,5*	7	14,0
Mobiluncus spp.	6	10,3*	1	2,0
Candida spp.	5	8,6	3	6,0
Mycoplasma hominis	16	27,6*	0	-
Chlamydia trachomatis	5	8,6*	0	-
Ureaplasma urealiticum	14	24,1*	0	-
Gardnerella vaginalis	27	46,6*	1	2,0
Fusobacterium	9	15,5*	1	2,0
Morganella	6	10,3*	1	2,0
Klebsiella	11	18,9*	0	-
Clostridiales	2	3,4	0	-

Примітка. * – Різниця показників достовірна щодо показника групи контролю, $p < 0,05$.

Таблиця 5

Показники цитологічного дослідження шийки матки залежно від якісної характеристики типів ВПЛ в обстежуваних пацієнток, абс. число (%)

Показник	Основна група, n = 58		
Вірусне навантаження (Lg на 100 тис. клітин)	ASCUS	LSIL	HSIL
Активність до 3,5 Lg	10 (17,3)	8 (13,8)	5 (8,6)
Активність 3,5 Lg – 6,5 Lg	2 (3,4)	5 (8,6)	11 (19,0)
Активність більше 6,5 Lg	1 (1,7)	3 (5,2)	13 (22,4)

Дослідження встановило, що підвищений ризик ВПЛ-інфекції був пов'язаний зі зменшеною кількістю виявлення Lactobacillus spp. (ВІП = 0,009, 95% ДІ: 0,002; 0,036), CIN (ВІП = 340,41, 95% ДІ: 19,67; 5890,84). Обидва результати статистично значущі, враховуючи межі довірчих інтервалів.

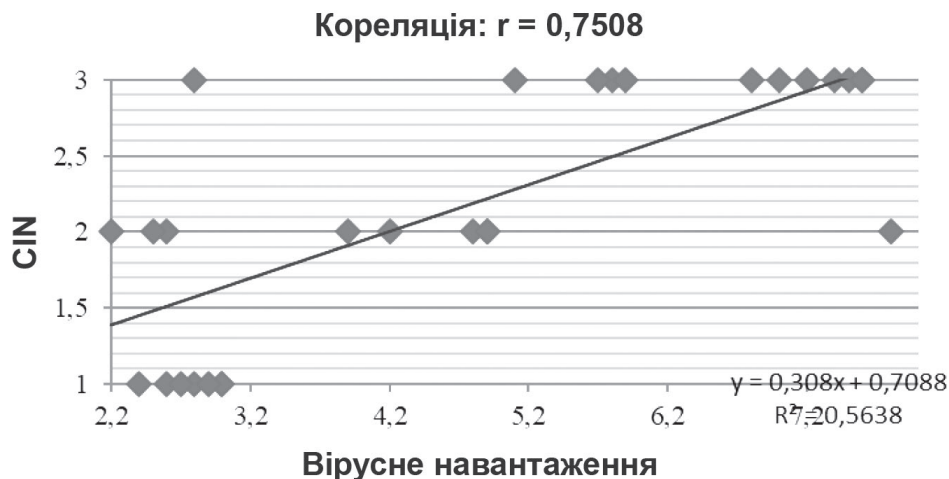
Під час аналізу розподілу рівня вірусного навантаження ВПЛ у пацієнток з ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance), LSIL та HSIL виявлено, що вірусне навантаження нижче межі клінічного значення фіксували у 17,2% жінок з ASCUS, що відрізнялось від показників пацієнток з LSIL та з HSIL (13,8% – 8 випадків і 8,6% – 5 випадків відповідно). Клінічно значущі вірусне навантаження констатували у 11 (18,9%) жінок з HSIL, що перевищувало показники у жінок з ASCUS та з LSIL (3,4% – 2 випадки та 10,3% – 6 випадків відповідно). Показники вірусного навантаження вище межі прогресії у жінок з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями на тлі ВПЛ також мали значущі розбіжності: в 22,4% (13 випадків) у жінок з HSIL, на відміну від показників жінок з ASCUS – 1,7% (1 випадок) та в 5,2% (3 випадки) у жінок з LSIL (табл. 5).

Аналіз варіантів поєднання різних типів ВПЛ при цитологічному дослідженні у пацієнток з ASCUS, LSIL

(CIN I) і HSIL (CIN II), асоційованих з ВПЛ, виявив, що в групі пацієнток з LSIL один тип ВПЛ виявляли в 1,6 раза рідше, два типи – в 1,5 раза частіше, три типи – у 2,0 раза частіше, ніж у жінок з ASCUS. Отже, при порівнянні частоти моно- і множинної ВПЛ-інфекції встановлено превалювання моноінфекції у пацієнток з ASCUS і LSIL, на відміну від жінок з HSIL, у яких достовірно частіше діагностували множинне інфікування ВПЛ.

Було встановлено, що у жінок основної групи спостереження фіксували пряму пропорційну залежність між ступенем тяжкості інтраепітеліального ураження шийки матки і кількістю наявних, зокрема високоонкогенних, типів ВПЛ (рисунок).

Результати проведеного кореляційного аналізу свідчать про наявність сильного прямого зв'язку ($r = 0,7508$) між вірусним навантаженням ВПЛ та ступенем тяжкості ураження шийки матки (див. рисунок), що вочевидь негативно впливає не тільки на стан репродуктивного здоров'я жінок, але є потенційною загрозою для розвитку раку шийки матки. Не виключено, що ВПЛ, пошкоджуючи імунний та епітеліальний бар'єри шийки матки, підвищують сприйнятливості до збудників, що передаються статевим шляхом, та відносного прогресування уражень шийки матки та ЗЗЖСО.



Прямий кореляційний зв'язок сильної дії ($r = 0,7508$) між вірусним навантаженням ВПЛ і ступенями цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у жінок-партнерів безплідного подружжя

Своєю чергою, зменшення кількості домінуючих *Lactobacillus* у піхві, дисбаланс мікробіому, патогенні інфекції можуть бути потенційними факторами, які посилюють патогенність ВПЛ та зумовлюють розвиток уражень шийки матки. Ймовірно, що більш чітке розуміння імунної регуляції мікрооточення шийки матки та значення цервіковагінальної мікробіоти може сприяти прогресу в діагностичних і терапевтичних підходах до різних захворювань, що передаються статевим шляхом. Змінена вагінальна мікробіота може впливати на ВПЛ-інфекцію шийки матки, її прогресування та виведення, що стимулює розроблення нових пробіотиків.

ВИСНОВКИ

Дослідження виявило, що 31,5% жінок із безпліддям на тлі хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів були інфіковані одним або декількома штамми вірусу папіломи людини (ВПЛ), серед яких 60,3% належали до штамів високого онкогенного ризику.

Найбільш поширеним генотипом був ВПЛ-16 (27,6%), за ним – ВПЛ-31 (18,9%) і ВПЛ-53 (13,7%). Асоціація кількох генотипів була виявлена у 55,1% випадків.

Вторинне безпліддя було діагностовано у 74,1% пацієнток основної групи, тоді як первинне – у 25,9%.

У 8,6% жінок виявлено звичне невиношування вагітності, що свідчить про вплив ВПЛ-інфекції на репродуктивну функцію.

У 75,8% інфікованих жінок діагностовано передракові стани шийки матки, зокрема лейкоплакія (13,8%) та інтраепітеліальна неоплазія різного ступеня вираженості.

У 87,9% інфікованих пацієнток фіксували значне зменшення кількості *Lactobacillus* spp., що супроводжувалося зростанням рівня умовно-патогенної флори, зокрема *Gardnerella vaginalis* (46,6%), *Enterococcus faecalis* (32,7%), *Mycoplasma hominis* (27,6%) та *Ureaplasma urealyticum* (24,1%).

Підвищене вірусне навантаження ВПЛ асоціювалося з підвищенням ступеня цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (CIN). Жінки з HSIL (CIN II) мали найвищі показники вірусного навантаження, включаючи поєднання кількох генотипів ВПЛ.

Найчастіші скарги включали наявність диспареунії (46,6%), серозно-слизових виділень (36,2%), болю у нижній частині живота (12,1%) та інших проявів запальних процесів.

Отримані результати свідчать про необхідність інтегрованого підходу до діагностики, лікування та профілактики ВПЛ-інфекції, включаючи вакцинацію, нормалізацію вагінального мікробіому та своєчасне лікування передракових станів шийки матки.

Відомості про авторів

Бондаренко Наталія Петрівна – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 404-41-77. E-mail: nataliabondareno@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3302-7560

Нікітін Олег Дмитрович – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 209-42-22. E-mail: o.nikitin@i.ua
ORCID: 0000-0002-6563-7008

Поладич Ірина Володимирівна – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (097) 466-88-72. E-mail: iren.poladich@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8494-2534

Антонюк Мар'яна Іванівна – канд. мед. наук, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 298-25-85. E-mail: kozar-17@ukr.net
ORCID: 0000-0002-7159-784X

Information about the authors

- Bondarenko Nataliia P.** – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 404-41-77. E-mail: nataliabondareno@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3302-7560
- Nikitin Oleg D.** – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 209-42-22. E-mail: o.nikitin@i.ua
ORCID: 0000-0002-6563-7008
- Poladych Iryna V.** – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (097) 466-88-72. E-mail: iren.poladich@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8494-2534
- Antonyuk Mariana I.** – MD, PhD, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 298-25-85. E-mail: kozar-17@ukr.net
ORCID: 0000-0002-7159-784X

ПОСИЛАННЯ

- Bondarenko N, Nikitin OD, Osadchuk S, Yasynetskyi M, Grytsai V, Samchuk P. Clinical and statistical characteristics of patients with infertility on the background of chronic pelvic inflammatory diseases of the genital organs. *Reprod Health Woman*. 2024;(5):32-44. doi: 10.30841/2708-8731.5.2024.310393.
- Nöhr B, Kjaer SK, Soyul L, Jensen A. High-risk human papillomavirus infection in female and subsequent risk of infertility: a population-based cohort study. *Fertil Steril*. 2019;111(6):1236-42. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.001.
- Xu X, Zhang Y, Yu L, Shi X, Min M, Xiong L, et al. A cross-sectional analysis about bacterial vaginosis, high-risk human papillomavirus infection, and cervical intraepithelial neoplasia in Chinese women. *Sci Rep*. 2022;12(1):6609. doi: 10.1038/s41598-022-10532-1.
- Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016;4(1):58. doi: 10.1186/s40168-016-0203-0.
- Selinger C, Rahmoun M, Murall CL, Bernat C, Boué V, Bonneau M, et al. Cytokine response following perturbation of the cervicovaginal milieu during HPV genital infection. *Immunol Res*. 2021;69(3):255-63. doi: 10.1007/s12026-021-09196-2.
- Buckley N, Huber A, Lo Y, Castle PE, Kemal K, Burk RD, et al. Association of High-Risk Human Papillomavirus with Genital Tract Mucosal Immune Factors in HIV-Infected Women. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(2):146-54. doi: 10.1111/aji.12461.
- Gholizadeh O, Yekanipour Z, Kivi S, Farahbod F, Aqayinejad M, Tasoujizade Y, et al. Review of the evidence of the effects of human papillomavirus infection and Gardnerella vaginalis, and their co-infection on infertility. *Microb Pathog*. 2023;175:105980. doi: 10.1016/j.micpath.2023.105980.
- Liu Y, Li T, Guo R, Chen T, Wang S, Wu D, et al. The vaginal microbiota among the different status of human papillomavirus infection and bacterial vaginosis. *J Med Virol*. 2023;95(3):e28595. doi: 10.1002/jmv.28595.
- Ahmadi K, Moosavian M, Mardaneh J, Pouresmaei O, Afzali M. Prevalence of Chlamydia trachomatis, Urea-plasma parvum and Mycoplasma genitalium in Infertile Couples and the Effect on Semen Parameters. *Ethiop J Health Sci*. 2023;33(1):133-42. doi: 10.4314/ejhs.v33i1.17.
- Pereira N, Kucharczyk K, Estes JL, Gerber RS, Lekovic J, ISLAM Rony T, et al. Human Papillomavirus Infection, Infertility, and Assisted Reproductive Outcomes. *J Pathogens*. 2015;(4):1-8. doi: 10.1155/2015/578423.
- Santella B, Schettino MT, Franci G, De Francis P, Colacurci N, Schiattarella A, et al. Microbiota and HPV: The role of viral infection on vaginal microbiota. *J Med Virol*. 2022;94(9):4478-84. doi: 10.1002/jmv.27837.
- Jeršovič V, Gudličienė Ž, Rimienė J, Butkauskas D. Human Papillomavirus and Infertility. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(7):377. doi: 10.3390/medicina55070377.
- Mollaioli D, Ciocca G, Limoncin E, Di Sante S, Gravina GL, Carosa E, et al. Life-styles and sexuality in men and women: the gender perspective in sexual medicine. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):10. doi: 10.1186/s12958-019-0557-9.
- Saint F, Huyghe E, Methorst C, Priam A, Seizilles de Mazancourt E, Bruyère F, et al. Infections and male infertility. *Prog Urol*. 2023;33(13):636-52. doi: 10.1016/j.purol.2023.09.015.
- Hsu LC, Tsui KH, Wei JC, Yip HT, Hung YM, Chang R. Female Human Papillomavirus Infection Associated with Increased Risk of Infertility: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18):6505. doi: 10.3390/ijerph17186505.
- Pebdeni PH, Saffari F, Mollaei HR, Mirshekari TR, Sadat RH, Habibzadeh V, et al. Increased Risk of Infertility in Women Infected with Human Papillomavirus. *J Reprod Infertil*. 2023;24(3):188-97. doi: 10.18502/jri.v24i3.13275.
- Philipyuk DO. Chronic viral diseases as a cause of inflammatory processes of female genital organs and infertility. *Obst Gynecol*. 2016;(2):106-09.
- Aidin G, Salmanov AD, Dyndar OA, Nykoniuk TR, Bozhko N, Golianovsky OV. Prevalence of postpartum endometritis and antimicrobial resistance of responsible pathogens in Ukraine: results a multicenter study (2015-2017). *Wiad Lek*. 2020;13(6):1177-83.
- Zhang Z, Ma Q, Zhang L, Ma L, Wang D, Yang Y, et al. Human papillomavirus and cervical cancer in the microbial world: exploring the vaginal microecology. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;(14):1325500. doi: 10.3389/fcimb.2024.1325500.
- Zeng M, Li X, Jiao X, Cai X, Yao F, Xu S, et al. Roles of vaginal flora in human papillomavirus infection, virus persistence and clearance. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;(12):1036869. doi: 10.3389/fcimb.2022.1036869.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Procedure for the use of assisted reproductive technologies in Ukraine [Internet]. 2013. Order № 787; 2013 Sep 09. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text>.
- Wei S, Wang K, Cheng F, Chang Z, Ren X, Liu Z, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in the Female Partner of Infertile Couples Undergoing IVF/ICSI-ET and Subsequent Reproductive Outcomes. *J Clin Med*. 2022;11(23):7185. doi: 10.3390/jcm11237185.
- Susidko O, Lubkovska O, Kovalishin O. Biocenosis of the vaginal tract in patients with fertility on the background of chronic endometritis. *Reprod Health Woman*. 2023;(4):74-8. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285768.
- Kondratiuk V, Horban N, Nikitina I, Kondratiuk K. Injuries of the cervix on the background of human papilloma virus infection: aspects of prevention, diagnostics and treatment. *Reprod Health of Woman*. 2023;(6):68-75.
- Castanheira CP, Sallas ML, Nunes RAL, Lorenzi NPC, Termini L. Microbiome and Cervical Cancer. *Pathobiology*. 2021;88(2):187-97. doi: 10.1159/000511477.
- Tamarelle J, Thiébaud ACM, de Barbeyrac B, Bébérac C, Ravel J, Delarocque-Astagneau E. The vaginal microbiota and its association with human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Mycoplasma genitalium infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(1):35-47. doi: 10.1016/j.cmi.2018.04.019.
- Norenth J, Du J, Olovsson M, Verstraalen H, Engstrand L, Brusselaers N. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG*. 2020;127(2):171-80. doi: 10.1111/1471-0528.15854.
- Sereda K. Pathology of cervical epithelium in women with various forms of infertility. *Reprod Health Woman*. 2023;(4):44-9. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285764.
- Beniuk V, Goncharenko V, Laskava T, Shcherba O, Lastovetska L, Nykoniuk T, et al. Peculiarities of the vagina microbiome and functional activity of epithelial cells in cervical intraepithelial neoplasia of the cervix in women of perimenopausal age. *Reprod Health Woman*. 2023;(4):66-73. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285767.
- Shurpyak S, Yarmola I, Pirohova V. Study of the cervical and vaginal microbiota in women with intrauterine pathology and infertility. *Reprod Health Woman*. 2023;(6):76-81. doi: 10.30841/2708-8731.6.2023.290000.

Стаття надійшла до редакції 04.12.2024. – Дата першого рішення 09.12.2024. – Стаття подана до друку 10.01.2024

Вплив рівня тривожності вагітних на перебіг пологів

В. О. Бенюк, І. В. Майданник, О. О. Чорна, І. А. Усевич, Т. В. Ковалюк, В. О. Половинка
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

В Україні демографічна криза загострює важливість питання репродуктивного здоров'я.

Мета дослідження: вивчення особливостей пологової діяльності матки залежно від рівня тривожності вагітної для вдосконалення тактики ведення вагітності та пологів.

Матеріали та методи. Під час проведення підготовчого етапу дослідження були записані та проаналізовані електроміогістерограми у 69 роділь з фізіологічним перебігом пологів. Під час аналізу встановлено нормальні показники електроміографії з фізіологічною скоротливою діяльністю матки під час пологів.

На основному етапі дослідження проведено проспективне клінічне обстеження 124 вагітних, яким виконано тест тривожності Ч. Спілбергера. У подальшому вагітні були розподілені на 3 групи залежно від рівня реактивної тривожності: I група – 38 роділь з низьким рівнем реактивної тривожності; II група – 35 роділь з помірним рівнем реактивної тривожності; III група – 51 роділь з високим рівнем реактивної тривожності.

Електроміографію матки проводили за допомогою цифрового USB-осцилографа «Hantek-6022BE». Рівень тривожності у вагітних визначали шляхом анкетування (тест тривожності Ч. Спілбергера).

Результати. Нормальна пологова діяльність характерна для 57,9% вагітних I групи, для 82,9% – II групи та для 60,8% вагітних III групи ($p < 0,05$). Частота слабкості пологової діяльності достовірно відрізнялась у вагітних I, III груп – 36,8% та 23,5% відповідно порівняно з II групою – 14,3% випадків ($p < 0,05$).

Серед вагітних III групи гіперактивний тип пологової діяльності виявляли у 9,8%, що достовірно вище показників I та II груп (2,6% та 2,9% відповідно; $p < 0,05$). У вагітних I та III груп фіксували випадки дискоординованої пологової діяльності, яка спостерігалася у 5,2% вагітних I та у 5,9% – III групи, у вагітних II групи дискоординовану пологову діяльність не зареєстровано.

Висновки. Проведене дослідження виявило чіткі зміни скоротливої діяльності матки залежно від рівня реактивної тривожності. Зокрема показник слабкості пологової діяльності за низького рівня реактивної тривожності майже в 2,6 раза перевищував показник у групах із середнім та високим рівнем реактивної тривожності, а показник гіперактивної пологової діяльності за високого рівня тривожності в 3,4 раза перевищував показники груп з низьким та середнім рівнем реактивної тривожності.

Ключові слова: вагітність, пологи, акушерські наслідки, стрес, психоемоційний стан, пологова діяльність, ускладнення пологів.

The impact of pregnant women's anxiety levels on the course of labor

V. O. Beniuk, I. V. Maidannyk, O. O. Chorna, I. A. Usevych, T. V. Kovaliuk, V. O. Polovynka

In Ukraine, the demographic crisis exacerbates the importance of the issue of reproductive health.

The objective: to study the features of uterine labor activity depending on the level of anxiety of the pregnant woman for improvement the management of pregnancy and childbirth.

Materials and methods. During the preparatory stage of the study, we recorded and analyzed electromyohysterograms in 69 women in labor with its physiological course. The normal electromyography indicators with physiological contractile activity of the uterus in labor were determined. At the main stage of the study, we conducted a prospective clinical examination of 124 pregnant women who were interviewed by Spielberger State-Trait Anxiety Inventory and were subsequently divided into 3 groups depending on the level of reactive anxiety: I group – 38 women in labor with a low reactive anxiety level; II group – 35 women in labor with a moderate reactive anxiety level; III group – 51 women in labor with a high reactive anxiety level. Uterine electromyography was performed using a digital USB-oscilloscope «Hantek-6022BE». The level of anxiety in pregnant women was determined by questionnaire (Spielberger State-Trait Anxiety Inventory).

Results. Normal labor activity was typical for 57.9% of pregnant women in the I group, 82.9% – in the II group and 60.8% of pregnant women in the III group ($p < 0.05$). The frequency of weak labor activity was significantly different in pregnant women in the I and III groups – 36.8% and 23.5%, respectively, compared with the II group – 14.3% of cases ($p < 0.05$). Among pregnant women in the III group the hyperactive type of labor activity was detected in 9.8%, which is significantly higher than in the I and II groups (2.6% and 2.9%, respectively, $p < 0.05$). In pregnant women of the I and III groups the cases of disorganized labor activity were detected, which was registered in 5.2% of pregnant women in the I group and in 5.9% in the III group, in pregnant women of the II group the disorganized labor activity was not registered.

Conclusions. The study revealed clear changes in uterine contractile activity depending on the level of reactive anxiety, in particular, the indicator of weakness of labor activity at a low reactive anxiety level was almost 2.6 times higher than the indicator in other groups, and hyperactive labor activity at a high anxiety was 3.4 times higher than the indicators of other groups.

Keywords: pregnancy, childbirth, obstetric outcomes, stress, psycho-emotional state, labor activity, complications of childbirth.

Населення є ключовою рушійною силою сталого розвитку держави. В Україні демографічна криза загострює важливість питання репродуктивного здоров'я [1–6]. Серед основних негативних факторів, що впливають на його стан, виділяються різке скорочення народжуваності, збільшення кількості осіб репродуктивного віку із соматичними та акушерсько-гінекологічними захворюваннями, а також тривалий стрес, пов'язаний із соціально-економічною кризою, війною та вимушеною міграцією [7–9].

Емоційний стан жінки відіграє ключову роль у підтриманні вагітності та забезпеченні нормального перебігу пологів [3, 4, 8–11]. Порушення механізмів адаптації, що відповідають за перебудову організму під час вагітності та підготовку до пологів, разом із хронічним стресом призводять до збільшення кількості акушерських і перинатальних ускладнень, що негативно впливає на весь процес вагітності та пологів [1, 2, 12–14]. Перенасиченість емоціями, спричинена страхами щодо результату вагітності, ускладнює адаптацію жінки до роботи фетоплацентарного комплексу, створюючи замкнуте коло, яке посилює ризик виникнення ускладнень під час вагітності та пологів [1, 10, 15].

Фізіологічні зміни відбуваються у матці протягом усього періоду вагітності, в результаті чого здійснюється модифікація електричної активності міометрія [16–19]. Це спонукає детальніше досліджувати електрофізичні зміни, що виникають під час вагітності та пологів [16, 18–20]. Саме тому електроміографія (ЕМГ) є ефективним методом для реєстрації й аналізу скорочень матки у вагітних. У кількох дослідженнях встановлено, що ЕМГ може бути одним з кращих неінвазивних інструментальних методів діагностики, здатним забезпечити корисною інформацією під час вагітності й пологів щодо ранньої діагностики загрози передчасних пологів і аномалій пологової діяльності [16, 21].

Мета дослідження: вивчення особливостей пологової діяльності матки залежно від рівня тривожності вагітної для вдосконалення тактики ведення вагітності та пологів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час проведення підготовчого етапу дослідження були записані та проаналізовані електроміогістерограми у 69 роділь з фізіологічним перебігом пологів. Під час їхнього аналізу були встановлені нормальні показники електроміографії з фізіологічною скоротливою діяльністю матки під час пологів.

На основному етапі дослідження в Комунальному некомерційному підприємстві «Київський міський пологовий будинок № 3» здійснено проспективне клінічне обстеження 124 соматично здорових вагітних, яким проведено тест тривожності Ч. Спілбергера. У подальшому вони були розподілені на три групи залежно від рівня реактивної тривожності (РТ):

I група – 38 роділь з низьким рівнем РТ;

II група – 35 роділь з помірним рівнем РТ;

III група – 51 роділь з високим рівнем РТ.

Вік пацієнток I групи був у межах від 19 до 35 років і становив у середньому $26,2 \pm 3,1$ року. У II

групі вік вагітних варіював від 18 років до 38 років і становив у середньому $26,9 \pm 3,4$ року. Вік пацієнток у III групі був у межах від 19 до 36 років і становив у середньому $25,4 \pm 2,8$ року.

Розподіл вагітностей та паритету пологів у жінок обстежуваних груп представлено у табл. 1.

Вагітні досліджуваних груп за віком, сімейним і соціальним станом, місцем проживання, паритетом пологів та кількістю вагітностей в анамнезі були репрезентативними, що дозволило в подальшому визначати розбіжності, зумовлені саме рівнем тривожності.

З метою визначення психоемоційного стану у вагітних досліджуваних груп у режимі скринінгу проводили заповнення анкет, які вміщували запитання тесту тривожності Ч. Спілбергера [22, 23], «напередодні» пологів чи на початку першого періоду пологів, у терміні вагітності 37–41 тиж.

Електроміографію матки виконували за допомогою цифрового USB-осцилографа «Hantek-6022BE», який є універсальним двоканальним реєстратором для тривалого моніторингу.

Реєстрацію електричної активності міометрія здійснювали за допомогою поверхневих електродів, основу яких становить спінений поліетилен розмірами 32×32 мм із запресованим конектором, вкритим сріблом, які закріплюють на відстані 20–25 см один від одного. Спеціальна формула клею Stressmount забезпечує збільшення сили прилипання і не подразнює шкіри пацієнтки.

Для оцінювання скоротливої діяльності «поодиноких» волокон матки методом електроміогістерографії використовували такі параметри:

1. Тривалість фази деполаризації–реполаризації
2. Амплітуда F1-хвиль, мВ
3. Частота FW-хвиль, Гц
4. Амплітуда FW-хвиль, мВ

Для оцінювання інтерферентної кривої скоротливої діяльності матки методом електроміогістерографії використовували такі параметри:

1. Частота імпульсу, Гц
2. Базальний електричний тонус матки, мВ
3. Амплітуда електричного імпульсу, мВ
4. Тривалість електричного імпульсу, с

Для реєстрації та визначення біоелектричних потенціалів м'язів матки, а також для подальшого аналізу отриманих даних застосовували метод електроміографії.

Таблиця 1

Розподіл обстежених вагітних за паритетом пологів та кількістю вагітностей

Група		Вагітності			Пологи	
		I	II	III	I	II
I, n = 38	Абс. число	22	12	4	27	11
	%	57,9	31,6	10,5	71,1	28,9
II, n = 35	Абс. число	20	11	4	25	10
	%	57,1	31,4	11,4	71,4	28,6
III, n = 51	Абс. число	31	15	5	36	15
	%	60,7	29,4	9,8	70,6	29,4

Оцінювали тільки довільну активність нейром'язового апарату матки [16, 17, 24].

Дослідження проводили у період з березня 2024 р. до липня 2024 р.

Дослідження не містило ризику для обстежуваних та було виконано відповідно до затверджених біоетичних норм, наукових підходів, стандартів та правил щодо нормативів проведення клінічних досліджень, які передбачають залучення пацієнтів. Проведення дослідження узгоджено і затверджено на засіданні комісії з питань біоетики при Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця (протокол № 151 від 25.10.2021 р.). Від усіх жінок напередодні дослідження було отримано поінформовану згоду.

Статистичне опрацювання одержаних результатів проводили з використанням ліцензійних стандартизованих пакетів прикладних програм багатомірного статистичного аналізу SPSS for Windows Release 19,0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, ліцензія № 15G09207000A). Статистичне оброблення результатів досліджень здійснювали за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента та його аналога для непараметричних розподілів – критерію Манна–Уїтні [25, 26].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення електроміоїєстерограм, записаних у 69 вагітних під час фізіологічних пологів при проведенні підготовчого етапу дослідження, засвідчило, що амплітуда F1-хвиль залишалася практично незмінною протягом пологів, становлячи в середньому $0,85 \pm 0,03$ мВ. Щодо FW-хвиль, то відзначалося поступове зростання їхньої частоти. У латентній фазі частота FW-хвиль становила 0,1 Гц, а наприкінці першого періоду пологів досягала 0,3 Гц. Своєю чергою, показники амплітуди в латентну фазу відзначали на рівні $0,26 \pm 0,03$ мВ, і в подальшому амплітуда підвищувалася до закінчення першого періоду пологів, що співпадає з отриманими показниками [16].

Електрична активність міометрія починалась на $5,6 \pm 0,2$ с раніше за механічне скорочення і припинялась через $6,2 \pm 0,2$ с після закінчення скорочення. Це корелює з отриманими даними у попередніх дослідженнях, проведених на базі кафедри [16].

Під час аналізу інтерферентної кривої механічного скорочення міометрія визначено показники, що характеризують фізіологічний перебіг пологів (табл. 2).

Починаючи з п'яти сантиметрів розкриття шийки матки, відзначали різке підвищення амплітуди імпульсу, а також змінення форми ізольованого коливання на поліфазне.

При слабкості пологової діяльності відзначено подовження часу між переймами, порушення ритму, зменшення сили та тривалості скорочень міометрія. Відповідно спостерігається зниження амплітуди електричного імпульсу на електроміоїєстерограмі, а форма ізольованого імпульсу стає монофазною із подовженими проміжками між електричними імпульсами. Це відповідає даним, отриманим у процесі попередніх досліджень на базі кафедри [16].

Під час аналізу електроміоїєстерограм у випадках слабкості пологової діяльності виявлено поступове зниження частоти FW-хвиль, яка не перевищує 0,1 Гц. FW-хвилі в латентну фазу в середньому були менші за амплітудою – $0,2 \pm 0,01$ мВ.

Показники електроміоїєстерограми під час слабкості пологової діяльності наведені в табл. 3.

Біоелектрична активність міометрія починалась на $9,2 \pm 0,2$ с раніше та закінчувалася через $4,8 \pm 0,1$ с після припинення механічного скорочення міометрія. Це контрастує з фізіологічними пологами, де ці показники становлять відповідно $5,6 \pm 0,2$ с і $6,2 \pm 0,2$ с.

Зміна показників електроміоїєстерографії при гіперактивній пологовій діяльності під час першого періоду пологів наведена в табл. 4. Отримані дані співпадають з показниками, отриманими у попередніх дослідженнях [16].

Гіперактивна пологова діяльність проявляється підвищенням частоти та інтенсивності перейм, які можуть досягати 6–7 на 10 хв. Ці перейми призводять до швидкого прогресування пологів і супроводжуються надмірно сильною електричною активністю, зафіксованою за допомогою ЕМГ. При цьому спостерігаються хвилі з великою амплітудою, а інтервали між електричними імпульсами скорочуються, тоді як форма окремих коливань залишається незмінною.

Тетанус матки є найбільш вираженим проявом гіперактивної пологової діяльності і характеризується постій-

Таблиця 2

Нормативні значення інтерферентної кривої електроміоїєстерографії у перший період пологів

Розкриття шийки матки	1–2 см	3–4 см	5–6 см	7–8 см	9–10 см
Частота імпульсу, за 10 хв	2	2–3	2–3	3–4	4–5
Базальний електричний тонус матки, мВ	до 10	10–15	15–25	25–35	> 35
Амплітуда електричного імпульсу, мВ	20–35	35–50	65–85	85–105	> 105
Тривалість електричного імпульсу, с	до 17	15–30	30–40	40–52	> 50

Таблиця 3

Показники електроміоїєстерограми у перший період пологів під час слабкості пологової діяльності

Розкриття шийки матки	1–2 см	3–4 см	5–6 см	7–8 см	9–10 см
Частота імпульсу, за 10 хв	≤ 1	≤ 1	≤ 2	≤ 2	≤ 2
Базальний електричний тонус матки, мВ	≤ 10	≤ 10	≤ 15	≤ 25	≤ 25
Амплітуда електричного імпульсу, мВ	≤ 20	≤ 35	≤ 50	≤ 60	≤ 60
Тривалість електричного імпульсу, с	≤ 15	≤ 15	≤ 25	≤ 30	≤ 30

Таблиця 4

Показники кривої електроміогістерограми в перший період пологів при гіперактивній пологовій діяльності

Розкриття шийки матки	5–6 см	7–8 см	9–10 см
Частота імпульсу, за 10 хв	> 5	> 5	> 6
Базальний електричний тонус матки, мВ	> 30	> 35	> 45
Амплітуда електричного імпульсу, мВ	> 90	> 105	> 120
Тривалість електричного імпульсу, с	> 50	> 60	> 90

ним тонусом матки, яка не має можливості розслабитися [18, 27, 28]. На електроміогістерограмі тетанус проявлявся постійними електричними імпульсами з великою амплітудою та дуже короткими періодами електричного «спокою». Форма окремих коливань є двофазною і виявляє ознаки міотонічного розряду. Дані про електричну активність у цьому випадку не підлягають аналізу.

При дискоординованій пологовій діяльності графічна картина інтерференційної кривої нагадує ту, що спостерігається при гіперактивній скоротливій діяльності матки. Проте під час аналізу «поодинокого» м'язового волокна відзначаються характерні зміни: частота FW-хвиль перевищує 0,3 Гц, що є специфічною ознакою дискоординованої пологової діяльності.

Особистісна тривожність (ОТ) визначається як стабільна індивідуальна характеристика, яка демонструє схильність особи до переживання тривожності. Вона свідчить про те, що суб'єкт сприймає широкий спектр ситуацій як загрозові та реагує на них специфічними способами [23]. ОТ як риса чи диспозиція надає інформацію про індивідуальні відмінності в реакціях на різні стресори [10]. Коли йдеться про ОТ, то це про відносно постійну схильність людини сприймати загрозу власному «Я» в різноманітних ситуаціях і відповідати на ці загрози підвищеним рівнем РТ. Рівень ОТ відображає попередній досвід особи щодо частоти переживання РТ.

РТ виникає як емоційна реакція на стрес. За Ч. Спілбергером, РТ є відповіддю на різні соціально-психологічні стресори [23]. Тривожність як емоція виражає відчуття очікування, що виникає в ситуаціях невизначеності та можливого негативного розвитку подій. Вагітні часто потрапляють у такі ситуації. Чим більше невизначеності, тим сильніше відчуття тривожності [8].

Стрес і тривожні стани тісно пов'язані між собою. Якщо тривожність стає панівною емоцією, її рівень може зростати протягом вагітності, що своєю чергою підвищує ймовірність ускладнень під час пологів [1].

Згідно з результатами тестування, показники ОТ виявилися такими: низький рівень – 35 вагітних, опти-

мальний рівень – 49 вагітних, високий рівень – 40 вагітних (табл. 5).

ОТ має прямий кореляційний зв'язок з проявами невротичних конфліктів, емоційними та невротичними зривами, а також психосоматичними захворюваннями. Рівень тривожності варіюється залежно від кількості стресових факторів і від особистісного сприйняття цих факторів вагітними.

Результати тестування РТ серед вагітних представлені в табл. 6.

Низький рівень РТ спостерігався у 38 (30,67%) вагітних, тоді як помірний рівень був визначений у 35 (28,2%) жінок. Водночас високий рівень РТ виявлено у значної кількості вагітних – 51 (41,1%) особи.

Отже, в досліджуваній вибірці вагітних характерним є підвищений рівень РТ – у 51 (41,1%) жінки, поєднаний із помірним рівнем ОТ – у 49 (39,5%). Помірний рівень РТ у вагітних супроводжувався відчуттями напруженості, неспокою та нервозності – 25 (20,2%) жінок, тоді як високий рівень РТ відзначався труднощами з концентрацією уваги – 50 (40,3%) вагітних та, іноді, порушеннями тонкої моторики – 6 (4,8%).

Середній рівень тривожності часто сприймається як нормальний (адаптивний) під час вагітності, тоді як високий і низький рівні тривожності часто асоціюються з ускладненнями під час вагітності [7]. Особливо під час воєнного стану у вагітних часто спостерігається високий рівень РТ, що свідчить про їхнє сприйняття більшості ситуацій як потенційно небезпечних. Це, у свою чергу, може призводити до надмірних реакцій.

Сучасні дослідники застерігають, що категоричні вимоги до пацієнток із високою тривожністю можуть бути небезпечними, навіть якщо вони здатні їх виконати, оскільки це може спричинити неадекватну реакцію, що затримує досягнення бажаних результатів [11]. Такі пацієнтки можуть виявляти підвищену дратівливість і бути в стані постійної готовності до конфлікту, навіть без явної потреби. Низький рівень тривожності, у свою чергу, пов'язаний із некритичним сприйняттям свого стану та медичних рекомендацій, що може сприяти вищій частоті ускладнень під час вагітності та пологів.

З огляду на те, що РТ має більш виражений кореляційний зв'язок з показниками якості життя, ніж ОТ, вагітні були розподілені на групи за цим критерієм для подальшого вивчення їхньої пологової діяльності.

Нормальна пологова діяльність виявилась характерною для 31 (60,8%) роділлі ІІІ групи та для 29 (82,9%) роділь ІІ групи (табл. 7).

На відміну від роділь І групи, у яких цей тип реєстрували майже в кожному другому випадку – 22 (57,9%) (табл. 8).

Частота виявлення слабкості пологової діяльності достовірно відрізнялась у роділь І групи – 14 (36,8%)

Таблиця 5

Рівень ОТ у вагітних груп дослідження, абс. число (%)

Рівень ОТ	Показник обстежених вагітних
Низький	35 (28,2)
Помірний	49 (39,5)
Високий	40 (32,3)

Таблиця 6

Рівень РТ у вагітних груп дослідження, абс. число (%)

Рівень РТ	Показник обстежених вагітних
Низький	38 (30,6)
Помірний	35 (28,2)
Високий	51 (41,1)

Таблиця 7

Характеристика пологової діяльності в II та III досліджуваних групах, абс. число (%)

Характеристика пологової діяльності	II група, n = 35	III група, n = 51
Слабкість	5 (14,3)	12 (23,5) °
Нормальна	29 (82,9)	31 (60,8) °
Гіперактивна	1 (2,9)	5 (9,8) °
Дискоординована	-	3 (5,9)

Примітка. ° – Статистично достовірні відмінності між II та III групами ($p < 0,05$).

випадків, що в 2,6 раза вище порівняно з II групою – 5 (14,3%) випадків. Серед вагітних III групи гіперактивний тип пологової діяльності спостерігали у 5 (9,8%) випадках, що в 3,4 раза вище показників II групи – 1 (2,9%) випадок ($p < 0,05$).

У роділь I та III груп виявлені випадки дискоординованої пологової діяльності, яку реєстрували у 2 (5,2%) випадках у роділь I та в 3 (5,9%) випадках у роділь III груп, що переважає показники цього типу пологової діяльності у роділь II групи, оскільки дискоординована пологова діяльність у них була відсутня.

Отримані дані підтверджують одну із теорій виникнення аномалій пологової діяльності: зміни одного з відділів вегетативної нервової системи є ключовим механізмом розвитку порушень скоротливої діяльності матки.

При слабкості пологової діяльності спостерігається зниження тону вегетативної нервової системи, зменшення рівнів адреналіну, норадреналіну та окситоцину в міометрії [5, 6, 16, 17], що відзначається при психологічних станах з низьким рівнем РТ найбільш вираженим проявом – депресією.

Гіперактивність пологової діяльності супроводжується переважанням симпатикотонії [17], що спричиняє посилене продукування катехоламінів та ацетилхоліну. Це своєю чергою зумовлює периферійний судинний спазм, порушує кровообіг у системі матка–плацента–плід, що посилює аномалії пологової діяльності. Гіперкатехоламініємія справляє негативний вплив, оскільки під час по-

Таблиця 8

Характеристика пологової діяльності в I та II досліджуваних групах, абс. число (%)

Характеристика пологової діяльності	I група, n = 38	II група, n = 35
Слабкість	14 (36,8) *	5 (14,3)
Нормальна	22 (57,9) *	29 (82,9)
Гіперактивна	1 (2,6)	1 (2,9)
Дискоординована	2 (5,2)	-

Примітка. * – Статистично достовірні відмінності між I та II групами ($p < 0,05$).

логів переважає α -адренореактивність, яка значно перевищує β -адренореактивність [17, 24].

За дискоординованої пологової діяльності виявляють різні варіанти порушень вегетативної рівноваги: перезбудження симпатoadреналової системи, переважання парасимпатичного відділу над симпатичним або зниження функціональної активності вегетативної нервової системи загалом [16, 17, 24]. Саме тому цей вид аномалії пологової діяльності спостерігається як за низького, так і за високого рівня РТ у вагітних.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження рівнів тривожності у вагітних в сучасних умовах хронічного стресу, спричиненого війною та соціально-економічним напруженням, виявило відхилення у першу чергу в рівні реактивної тривожності (РТ), та меншою мірою зміни торкнулись особистісної тривожності. Виявлені чіткі зміни в типі пологової діяльності залежно від рівня РТ, зокрема показник слабкості пологової діяльності за його низького рівня у 2,6 раза перевищував значення за помірного рівня РТ, а частота гіперактивної пологової діяльності за високого рівня РТ у 3,4 раза перевищувала таку за інших рівнів РТ.

Беручи до уваги зазначене вище, є важливим залучення психолога для роботи з вагітними. Це допоможе коригувати виявлені відхилення у рівнях тривожності, що своєю чергою позитивно вплине на частоту акушерських ускладнень протягом всієї вагітності та підготує жінок психологічно до пологів.

Відомості про авторів

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

Майданник Ігор Віталійович – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. E-mail: maidannyuk@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

Ковалок 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

Половинка Владислав Олександрович – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. E-mail: ag3nmu@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5893-5402

Information about the authors

Beniuk Vasyl O. – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* beniukdoc@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5984-3307

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:* chorna@nmu.ua
ORCID: 0000-0002-9137-5056

Usevych Igor A. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* 7870587@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5200-8184

Kovaliuk Tetiana V. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* tatyana7@meta.ua
ORCID: 0000-0001-9339-881X

Polovynka Vladyslav O. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* ag3nmu@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5893-5402

ПОСИЛАННЯ

- Zhabchenko I. Psycho-emotional state features of pregnant displaced women. *Bull Vinnytsia Natl Med Univ.* 2018;22(1):99-103. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-1.
- Vdovychenko Yu, Zhuk S, Shurevskaya O. Support for pregnancy and childbirth in conditions of social stress. *Kiev: PE "Print Line; 2014. 64 p.*
- Heryak S, Kuchmiy V, Buryak M, Bahniy L. Characteristics of childbirth in women—temporarily displaced persons who have experienced stress as a result of military aggression. *Reprod Health Woman.* 2024;(2):18-23. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304642.
- Zhabchenko I, Lishchenko I, Kovalenko T, Bondarenko O, Syvura O. Disorders of cervical maturation under wartime stressful conditions. *Reprod Health Woman.* 2024;(6):27-35. doi: 10.30841/2708-8731.6.2024.313540.
- Beniuk V, Vygivska L, Maidannyk I, Oleshko V. Psycho-emotional state of women with spontaneous pregnancy and after the use of assisted reproductive technologies. *Health Women.* 2019;146(10):10-5. doi: 10.15574/HW.2019.146.1.
- Beniuk V, Ginzburg V, Vygivska L, Maidannyk IV, Chorna OO, Oleshko VF, et al Assessment of correction effectiveness of psychoemotional state in pregnant women after application of assisted reproductive technologies. *Med Perspektivi.* 2021;26(4):131-8. doi: 10.26641/2307-0404.2021.4.248201.
- Ancheva I. Psychoprophylaxis of stress during pregnancy and childbirth. *Health Women.* 2017;121(5):32-4.
- Miliutina K, Makaruk K. Psychological well-being of pregnant women during the war. *Probl Modern Psychol.* 2022;(3):92-100. doi: 10.26661/2310-4368/2022-3-12.
- Korchynska OO, Sozanska MA, Bratasyuk NM, Andrashchikova S, Zhultakova S, Shlosserova A. A modern view of the problem of psychogenic infertility in a married couple. *Likarska Sprava.* 2020;(5-6):29-41. doi: 10.31640/JVD.5-6.2020.
- Sosiuka V. Psycho-emotional state of women during physiological and pathological pregnancy. *J Obst Gynecol.* 2018;90(6). Available from: <https://extempore.info/blogs/9-joor-nal/1530-psykhoemotsiynny-stand-zhi-nok-pid-chas-fiziologichnoh-o-ta-patolo-hichnoh-perebihu-vahitnosti.html>.
- Wasser SK. Stress and reproductive failure: An evolutionary approach with applications to premature labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;180(1):272-4. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70716-7.
- Branecka-Woźniak D. Evaluation of the occurrence of anxiety in pregnant women with regard to environmental conditions. *Fam Med Primary Care Rev.* 2018;20(4):320-6. doi: 10.5114/fmpcr.2018.79341.
- Gorgui J, Sheehy O, Trasler J, Fraser W, Bérard A. Medically assisted reproduction and the risk of preterm birth: a case-control study using data from the Quebec Pregnancy Cohort. *CMAJ Open.* 2020;8(1):206-13. doi: 10.9778/cmajo.20190082.
- Syusyuka VG. Level of biogenic amines for pregnant women with psycho-emotional disorders stipulated by anxiety. *Reprod Health Woman.* 2020;(1):15-8. doi: 10.308 41/2708-8731.1.2020.209330.
- Marchuk A. Peculiarities of resilience manifestation in difficult life circumstances. In: *Material IV All-Ukrainian Scientific and Practical Conference Mental health of individuals in a crisis society; 2019 Oct 18; Lviv. Lviv; 2019, p. 209-11.*
- Sallami MA, Maidannyk IV. Electromyohysterography as a method of diagnosing abnormalities of labor activity in multiparous women. In: *Material International Scientific and Practical Conference «The role and place of medicine in ensuring human health in modern society».* 2014 Nov 21-22; Odessa. Odessa; 2014, p. 81-4.
- Cohen WR. Clinical assessment of uterine contractions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;139:137-42. doi: 10.1002/ijgo.12270.
- Zhang J, Troendle J, Grantz KL, Reddy UM. Statistical aspects of modeling the labor curve. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:750.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2015.04.014.
- de Vries BS, McDonald S, Joseph FA, Morton R, Hyett JA, Phipps H, et al. Impact of analysis technique on our understanding of the natural history of labour: a simulation study. *BJOG.* 2021;128(11):1833-42. doi: 10.1111/1471-0528.16719.
- Zhang J, Duan T. The physiologic pattern of normal labour progression. *BJOG.* 2018;125(8):955. doi: 10.1111/1471-0528.14929.
- Cohen WR, Friedman EA. Guidelines for labor assessment: failure to progress? *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222:342.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2020.01.013.
- Gimovsky AC, Berghella V. Randomized controlled trial of prolonged second stage: extending the time limit vs usual guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:361.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.042.
- Ahaiev NA, Kokun OM, Pishko IO, Lozinska NS, Ostapchuk W, Tkachenko W. Collection of methods for diagnosing negative mental states of military personnel: Methodological manual. *Kyiv: NDC HP ZSU; 2016. 234 p.*
- Cohen WR, Friedman EA. The latent phase of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(5):1017-24. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.029.
- Antomonov M. Mathematical processing and analysis of medical and biological data. *Kyiv; 2017. 579 p.*
- Babenko W, Mokienko AV, Levkovska Vlu. *Biostatystyka: teaching-methodical. manual. for students of higher medical education. II-IV accreditation levels.* Odessa: Press-kurier; 2022. 178 p.
- World Health Organization. *Pregnancy, Childbirth, Postpartum and Newborn Care: A Guide for Essential Practice.* 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2017. 13 p.
- Hofmeyr GJ, Bernitz S, Bonet M, Bucagu M, Dao B, Downe S, et al. WHO next-generation partograph: revolutionary steps towards individualised labour care. *BJOG.* 2021;128(10):1658-62. doi: 10.1111/1471-0528.16694.

Стаття надійшла до редакції 06.01.2025. – Дата першого рішення 10.01.2025. – Стаття подана до друку 13.02.2025

Clinical and psychological aspects of reproductive losses

V. H. Siusiuka¹, N. O. Guba², N. M. Soloviova¹, A. O. Shevchenko¹, O. D. Kyryliuk¹, M. Yu. Sergienko¹

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

²Zaporizhzhia National University

An analysis of the current literature shows that today there is an increased number of complications in women during pregnancy, which pose a real threat not only to the health and life of the future mother, but also to the unborn child, which in turn can act as an additional stressor. The women who have experienced constant fear, anxiety, and stress during pregnancy give birth to children who become sensitive to external stimuli, including frequent crying and poor sleep, and are at increased risk of developing neuropsychiatric disorders as they grow up.

For women of reproductive age around the world, anxiety is a serious problem often leading to other mental health issues. If the level of anxiety is constantly rising indefinitely, this can lead to negative outcomes, including pregnancy interruption. In addition, an increased level of anxiety also affects the somatic state of a pregnant woman, which can lead to the development of psychosomatic illness. Miscarriage, especially recurrent miscarriage, is also a risk marker for obstetric complications, including preterm birth, fetal growth retardation, placental abruption and stillbirth in future pregnancies, as well as a factor of long-term health problems.

Miscarriage affects psychological well-being of some women, increasing their stress levels after the negative experience. Women who have suffered a miscarriage may be at risk of maternal stress during the next pregnancy, which in turn is associated with adverse pregnancy outcomes. The presence of one reproductive loss in a woman's history leads to impaired reproductive function and affects the course of pregnancy and childbirth. These risks increase, namely 16%, 25%, 45% and 54% after one to four previous consecutive spontaneous abortions, respectively.

It is also worth considering the fact that each next pregnancy after a previous loss is perceived by the woman as more stressful due to the fear of repeating the loss. Therefore, examination, counselling and management of pregnant women with reproductive losses should be comprehensive and include not only highly professional medical care, but also appropriate psychological support.

Keywords: pregnancy, complications, miscarriage, reproductive losses, psychological state, stress, anxiety, psychological support.

Клініко-психологічні аспекти репродуктивних втрат

В. Г. Сюсюка, Н. О. Губа, Н. М. Соловійова, А. О. Шевченко, О. Д. Кирилюк, М. Ю. Сергієнко

Аналіз даних сучасної літератури свідчить, що в умовах сьогодення спостерігається збільшення кількості ускладнень у жінок під час вагітності, які створюють реальну загрозу не тільки для здоров'я та життя майбутньої матері, але й майбутньої дитини, що, у свою чергу, може бути додатковим стресогенним чинником. Жінки, які постійно протягом вагітності відчували страх, тривожність, стрес, народжують дітей, які стають чутливими до дії зовнішніх подразників, зокрема вони часто плачуть і погано сплять, у них збільшується ризик розвитку нервово-психічних розладів у процесі дорослішання.

Для жінок репродуктивного віку в усьому світі тривожність є серйозною проблемою, часто призводячи до інших проблем психічного здоров'я. Якщо рівень тривожності постійно невизначено підвищується, то це може призвести до негативних наслідків, у тому числі й до переривання вагітності. Крім того, підвищений рівень тривожності впливає і на соматичний стан вагітної, що може стати причиною розвитку психосоматичного захворювання. Викидень, і особливо повторний, також є маркером ризику виникнення акушерських ускладнень, включаючи передчасні пологи, затримку росту плода, відшарування плаценти та мертвонародження під час майбутніх вагітностей, а також провісником довгострокових проблем зі здоров'ям.

Викидень впливає на психологічне благополуччя деяких жінок, підвищуючи рівень стресу після одного досвіду. Жінки, які перенесли викидень, можуть піддаватися ризику материнського стресу під час наступної вагітності, що, у свою чергу, пов'язане з несприятливими її наслідками. Наявність в анамнезі жінки однієї репродуктивної втрати призводить до порушення репродуктивної функції, впливає на перебіг вагітності та пологів. Такі ризики зростають, а саме – на 16%, 25%, 45% і 54% після одного–чотирьох попередніх послідовних спонтанних абортів відповідно.

Слід враховувати і той факт, що кожна наступна вагітність після попередньої втрати сприймається жінкою як більш стресова через факт страху її повторення. Тому обстеження, консультування та ведення вагітних з репродуктивними втратами мають бути комплексними і передбачати не тільки високопрофесійну медичну допомогу, але й відповідний психологічний супровід.

Ключові слова: вагітність, ускладнення, викидень, репродуктивні втрати, психологічний стан, стрес, тривожність, психологічний супровід.

Today, the world is witnessing a rapid spread of mental illnesses that are inextricably linked to somatic ailments, the causes of which lie in the interaction of physical and mental factors. This problem is becoming increas-

ingly relevant in the realities of our time in Ukraine [1]. It is well known that during pregnancy changes are observed not only in the biological/physiological aspect, but also in its psychological and social aspects, which can

occur from the very beginning to the end of pregnancy, including the postpartum period [2].

Today, there is an increased number of cases of various complications in women during pregnancy which pose a real threat not only to the health and life of the expectant mother, but also to the unborn child, which can act as an additional stress factor. In the situation of additional stress factors (loss of relatives, change of residence, moving to another country, staying in temporary occupation, etc.), the risk of developing personal problems, which in turn can serve as a basis for maternal disorders, increases, when, on the verge of motherhood, women are unprepared to take responsibility for the life of their own child to perform maternal functions and duties properly [3].

Anxiety is a serious problem for women of reproductive age around the world, often leading to other mental health issues [4]. For example, a meta-analytical pooling of estimates showed that the prevalence of anxiety symptoms was 18.2%. For example, the prevalence of maternal anxiety in the antenatal and postnatal periods was assessed among 221,974 women from 34 countries. The results indicate that anxiety in the perinatal period is very common and deserves clinical attention similar to that given to perinatal depression. Prevalence rates were significantly higher in low- and middle-income countries, possibly reflecting cultural influences [5].

If the level of anxiety is constantly rising indefinitely, it can lead to negative consequences, including termination of pregnancy. In addition, an increased level of anxiety also affects the somatic state of a pregnant woman, which can lead to the development of a psychosomatic disease [6]. Anxiety, depression and stress during pregnancy are risk factors for adverse outcomes for mothers and children. Anxiety during pregnancy is associated with a shorter pregnancy duration and has adverse effects on fetal neurodevelopment [7]. It should be noted that depression and anxiety are very common in the perinatal period and are associated with many adverse pregnancy and childbirth outcomes [8].

The effect of stress on the fetus is due to the fact that it is in direct contact with the mother's blood through the placenta, and thus hormones, including stress ones, can pass through the placenta to the fetus. Excessive cortisol levels can affect fetal brain development, especially the development of the hippocampus, which is responsible for stress regulation and memory. This can lead to negative neuropsychological consequences in the child, including problems with memory, learning, behaviour and emotion regulation [9].

Research suggests that glucocorticoids are closely related to fetal growth, and there is strong evidence of a link between maternal cortisol levels and nervous system development. Maternal anxiety or depression can increase the transplacental passage of glucocorticoids [10]. Steroid hormones, such as progesterone and glucocorticoids, increase during pregnancy and are responsible for the adaptation of the mother's immune system to pregnancy [11]. Glucocorticoids and progesterone are in close balance during pregnancy. The balance between these hormones ensures adequate levels to maintain uterine receptivity and calm, as well as a tolerogenic immune

profile that mainly contributes to placental vascularisation and healthy fetal growth.

On the contrary, an imbalance of progesterone and/or glucocorticoids may not support pregnancy and underlie an altered intrauterine immune profile prone to inflammation, leading to placental insufficiency and fetal growth. This imbalance may play a major role in women suffering from infertility or pregnancy complications such as early pregnancy loss, preterm birth and fetal growth retardation [12]. Thus, the maternal hormonal environment can provide both ideal and harmful conditions for several aspects of intrauterine development, and in particular fetal brain development, which is a matter of serious concern to researchers and clinicians.

There is a significant cross-talk between different hormonal axes that is still poorly understood. However, their influence on the prenatal development of the central nervous system persists throughout life and may cause neurodevelopmental disorders, including cognitive, behavioural and affective disorders later in life [13]. The fetal brain is extremely plastic and vulnerable to environmental influences, which can have a long-term impact on the health and development of offspring [14].

Prenatal stress can lead to a wide range of adverse effects in offspring, including nervous system disorders, emotional dysregulation, cognitive deficits, mood disorders and an increased risk of psychopathological conditions [15]. For example, research over the past decades has provided evidence that stressful experiences during pregnancy have long-term consequences for the future mental well-being of both the mother and her child. Stressful experiences in utero or early life may increase the risk of neurological and psychiatric disorders, likely through changes in epigenetic regulation [16].

The impact of maternal stress on neurodevelopment, cognitive development, negative emotionality, difficult temperament and mental disorders has been shown in epidemiological and «case-control» research studies [17]. Approximately 3.3% of women experience post-traumatic stress disorder (PTSD) during pregnancy and 4% of women experience postpartum PTSD. The results suggest that perinatal PTSD is associated with some negative outcomes for children. Therefore, early screening for PTSD in the perinatal period and subsequent referral for effective treatment, if necessary, may be advisable [18].

Estimates of individual disorder prevalence range from 1.1% for post-traumatic stress disorder to 4.8% for specific phobia, with the prevalence of at least 1 or more anxiety disorders estimated at 20.7%. There was considerable heterogeneity between studies, suggesting that the 'true' prevalence varies considerably. There is evidence of a small (3.1%) tendency for pregnant women to be more susceptible to anxiety disorders than postpartum women [19]. Therefore, healthcare providers should assess for PTSD during routine mental health check-ups during and after pregnancy, especially if there is a history of trauma, mood or anxiety disorders [20].

Symptoms of maternal PTSD related to childbirth negatively affect the behaviour of the mother and infant during dyadic interactions, which can exacerbate neurophysiological and behavioural difficulties between moth-

er and infant - leading to dysregulation of mother-infant interaction [21]. Anxiety, depression and PTSD increase the risk of adverse birth outcomes (preterm birth, low birth weight and lower Apgar score). Several years after childbirth, children's emotional, neurological and motor development is closely linked to maternal well-being, mental health and socioeconomic conditions during the perinatal period, which highlights the need for health-care support for women [22].

Psychogenic disorders during wartime occupy a special place due to the fact that they can occur simultaneously in a large number of people. Armed conflict, forced displacement of people and related hardships, such as unemployment, poverty and social exclusion, significantly increase vulnerability to psychosocial stress and the prevalence of mental and behavioural disorders (including depression, anxiety, post-stress disorders, etc.) [23].

Women who experience military aggression during pregnancy may face particularly high levels of stress, which has a significant impact on their health and the health of their children [9]. In the context of the war, against the background of a decrease in the total number of births, the number of preterm births (for various reasons) and births of low birth weight children has significantly increased, but their connection with the impact of wartime factors (stress, vitamin and mineral deficiencies, poor medical monitoring of the pregnant woman's condition and the course of gestation, etc.) has not yet been proven [24].

Women who constantly experienced fear, anxiety, stress during pregnancy give birth to children who become sensitive to external stimuli, in particular, they often cry and sleep poorly, and they have an increased risk of developing neuropsychiatric disorders in the process of growing up [25]. For example, disorders of psycho-emotional state of pregnant women today lead to birth of 'children of war' – insecure, low self-esteem, deeply ill babies with mental disorders [24]. Our country currently has one of the worst fertility rates among European countries [26]. According to the Institute of Demography and Quality of Life Problems of the National Academy of Sciences of Ukraine, since February 2022, the fertility rate has decreased to 1.0, compared to 1.2 in 2020, due to deteriorating reproductive health [27].

The problem of population reproduction in modern Ukraine is caused by both low birth rates and still high level of reproductive losses (primarily prenatal losses up to 22 weeks of gestation), which reflect the decline in the country's reproductive potential. A large number of unsuccessful pregnancies and unborn children (spontaneous abortions and stillbirths) and infants lost in the first year of life not only characterise the decline in the viability of offspring and the loss of life potential of the current generation, but also cause a high level of irreparable losses of reproductive potential of future generations of the population [28].

Reproductive health of the nation is seen as the basis for formation of demographic potential and is a prerequisite for population renewal through new generations, the quantitative and qualitative composition of which meets social needs [29]. Poor reproductive health of women is

confirmed by the negative trend in objective criteria of newborn health - an increase in the frequency of low birth weight babies, with the number of low birth weight babies exceeding the number of premature babies [30]. In general, reproductive losses mean the loss of products of conception at all stages of fetal development - as a result of forced (unauthorised) and medical legal termination of pregnancy at 12–22 weeks, stillbirth, and death of children in the first year of life [28].

The presence of one reproductive loss in a woman's history leads to impaired reproductive function, affects the course of pregnancy and childbirth [31]. A previous pregnancy loss also increases the risk of repeat pregnancy loss, with the risk increasing with each subsequent loss [32]. Studies show that the risk of pregnancy loss is 16%, 25%, 45% and 54% after one to four previous consecutive spontaneous abortions, respectively [33, 34]. Recurrent miscarriage is a traumatic life event that affects a woman's physical and psychological health and also social well-being [34, 35].

It is important to take into consideration the fact that each subsequent pregnancy after previous loss is perceived by the woman as more stressful due to the fear of repeating the loss [36]. Pregnancy loss of any type is considered a significant psychological stressor with a detrimental impact on the mother's well-being. Bereaved women often show signs of guilt, anger, sadness and, in some cases, depression. They often perceive a stillbirth or miscarriage as the loss of a family member and therefore mourn [37, 38].

Perinatal loss can cause psychological stress during the next pregnancy. And so women use a complex self-defence mechanism to cope with this suffering by reassuring themselves [39]. The metaphor «Rainbow in a storm» succinctly summarises the experiences of women during pregnancy after perinatal loss. They experience a new pregnancy in a state of emotional dilemma, alternating between feelings of joy, excitement and fear, anxiety and uncertainty. Although these emotional changes also occur in pregnancies without previous loss, these emotions seem to be heightened as previous fears are reignited and new ones are created by the loss. Consequently, women experience pregnancy cautiously, especially until the viability of pregnancy is confirmed [40].

Recurrent pregnancy loss is a disturbing pregnancy disorder that affects approximately 2.5% of women trying to get pregnant [41]. Late fetal death is also a significant risk factor for PTSD. Early detection of patients at risk of developing symptoms of this disorder is important for adapting treatment, reducing the risk of re-activation of trauma and long-term persistence of post-traumatic stress disorder symptoms [42].

Given the consequences of miscarriage, the relevance of studying this problem is also due to the fact that the incidence of miscarriage worldwide is approximately 23,000,000 cases per year, with an estimated 1 in 10 women experiencing fetal loss at least once in their lifetime. The risk of miscarriage can be as high as 15%, and stillbirths are reported in approximately 2,000,000 women annually [37, 38].

Pregnancy loss is usually associated with physical consequences, such as bleeding in early pregnancy, which

varies in severity from bloody discharge to bleeding. However, it can also be associated with deep psychological distress that both partners may experience, which can include feelings of denial, shock, anxiety, depression, post-traumatic stress disorder and suicide. Miscarriage, and especially recurrent miscarriage, is also a risk marker for obstetric complications, including preterm birth, fetal growth retardation, placental abruption and stillbirth in future pregnancies, as well as a precursor to long-term health problems such as cardiovascular, venous diseases and thromboembolism [38, 43].

Pregnancy termination in all its forms (miscarriage, abortion and intrauterine death) is one of the most common adverse pregnancy outcomes, but the psychological impact of such a loss is often underestimated. Individual reactions to this outcome may vary between women, but most experience anxiety, stress and symptoms of depression [44]. Any fetal loss can be associated not only with psychological consequences such as anxiety and depression, but also with feelings of guilt and anxiety about future fertility [45].

Women who have had recurrent miscarriages experienced significantly higher levels of stress, anxiety and depressive symptoms than their male counterparts. The key predictors of depression symptoms among women of childbearing age were anxiety, stress, history of recurrent miscarriage, etc. [46].

Miscarriage affects the psychological well-being of some women, increasing stress levels after the experience. There is a potential risk that women who have experienced a miscarriage may be at risk of maternal stress in a subsequent pregnancy, which in turn, is associated with adverse outcomes [47]. Recent studies have shown a significant association between a history of miscarriage and higher levels of stress in pregnant women during the first trimester of the next pregnancy [48].

Both miscarriage and abortion are risk factors for mental illness and their impact on a woman's life can be easily underestimated. Even the birth of an unplanned child is often traumatic, but abortion seems to be even more traumatic or similar in terms of psychological consequences; this should be taken into account when counselling women who are afraid of an unwanted pregnancy [49].

The psychological consequences of abortion include depression, anxiety about not being able to get pregnant again, and abnormal eating behaviour, as well as low self-esteem, nightmares and guilt. Unfortunately, the psychological consequences of abortion are often largely neglected [50].

The psychosomatic concept of miscarriage is supported by evidence of increased asthenic emotions that reduce personality activity: pessimism, timidity, submissiveness, vulnerability, fixation on the shadow sides of life, in women with a threat of miscarriage. A pronounced neurotic syndrome in a pregnant woman, based on increased emotional lability and susceptibility, a sense of fear, determines an increase in the frequency of pregnancy and childbirth complications [51, 52].

Today, there is growing recognition of the link between various pregnancy complications and the development of chronic diseases in later life. Pregnancy has come

to be viewed as a physiological stress test, as the strain it places on a woman's body can reveal an underlying predisposition to disease that would otherwise remain hidden for many years [53]. The association between spontaneous abortion and cardiovascular disease may reflect common mechanisms that contribute to spontaneous miscarriage and the development of cardiovascular disease and, ultimately, premature death. Spontaneous abortion may be an early marker of future health risks for women, including premature death. For example, a growing body of literature shows that certain reproductive events and the risk of chronic diseases are linked throughout a woman's life [54].

Stressful situations and depression experienced by women during pregnancy can be one of the driving factors leading to the loss of a child. Specific individual psychological characteristics of women, such as emotional imbalance, irritability, high levels of psycho-emotional stress, anxiety, aggressiveness, inadequate self-esteem, unresolved intrapersonal conflicts, low level of communication competence, etc., also play a significant role in the occurrence of miscarriage [25].

Pregnant women with a threat of miscarriage have higher levels of stress, anxiety and intolerance of uncertainty, and their psychological well-being was significantly worse compared to pregnant women without a threat of miscarriage [55]. The experience of miscarriage becomes particularly acute when a woman does not feel supported by her loved ones, especially her partner. This often leads to feelings of guilt, shame, and uncertainty, which can be an additional traumatic factor and affect various areas of a woman's life [25]. The current level of organisation and provision of effective assistance to pregnant women under martial law requires a comprehensive approach that includes not only high-quality professional medical care, but also appropriate psychological support [3].

One of the areas for this contingent of women may be training in ways to overcome stress, as well as creating a favourable emotional background during pregnancy and subsequent childbirth. Difficult cases require involvement of highly qualified psychotherapists in pregnancy management [56]. Working with perinatal psychologists is a promising way to ensure an uncomplicated pregnancy and positive perinatal outcomes. At the same time, the use of additional psychosomatic effects of basic therapy should not be underestimated [24]. Given the possible long-term consequences for infant and child development, early intervention and prevention programmes are vital. Therefore, early interventions that focus on dyadic reciprocity can improve children's regulatory skills [57, 58].

Thus, today's conditions contribute to an increase in the incidence of complications in women during pregnancy and childbirth. The anxiety and stress that accompany pregnancy, associated with a shorter duration, have adverse long-term consequences for the neurodevelopment of the fetus, as well as the future somatic and mental well-being of both the mother and her child. Examination, counselling and management of pregnant women with reproductive losses should be comprehensive and include not only highly professional medical care, but also appropriate psychological support.

Information about the authors

Siusiuka Volodymyr H. – MD, PhD, DSc, Professor, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail:* svg.zp.ua@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3183-4556

Guba Natalya O. – Candidate of Psychology Sciences, Associate Professor, Zaporizhzhia National University. *E-mail:* guba.natalya02@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9582-4373

Soloviova Natalia M. – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail:* nsoloviova.zsmu@gmail.com

ORCID: 0009-0007-5375-3208

Shevchenko Anna O. – MD, PhD, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail:* shevchenkoaa0202@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7883-2873

Kyryliuk Oleksandr D. – MD, PhD, Associate Professor, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail:* rdom5@i.ua

ORCID: 0000-0002-0173-5661

Sergienko Marina Yu. – MD, PhD, Associate Professor, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail:* smugynec@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6795-769X

Відомості про авторів

Сюсюка Володимир Григорович – д-р мед. наук, проф., Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail:* svg.zp.ua@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3183-4556

Губа Наталія Олександрівна – канд. психол. наук, доц., Запорізький національний університет. *E-mail:* guba.natalya02@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9582-4373

Соловйова Наталя Миколаївна – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail:* nsoloviova.zsmu@gmail.com

ORCID: 0009-0007-5375-3208

Шевченко Анна Олександрівна – канд. мед. наук, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail:* shevchenkoaa0202@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7883-2873

Кирилюк Олександр Дмитрович – канд. мед. наук, доц., Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail:* rdom5@i.ua

ORCID: 0000-0002-0173-5661

Сергієнко Марина Юріївна – канд. мед. наук, доц., Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail:* smugynec@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6795-769X

REFERENCES

- Isakov RI. Psychosomatic pathology: a monograph. Kyiv: AUSPH «Medicine»; 2023. 167 p.
- Bjelica A, Cetkovic N, Trninic-Pjevic A, Mladenovic-Segedi L. The phenomenon of pregnancy – a psychological view. *Ginekol Pol.* 2018;89(2):102-06. doi: 10.5603/GP.a2018.0017.
- Astakhov VM, Batsylieva OV, Puz IV. Medical and psychological support of pregnant women under martial law. In: Material III International scientific and practical conference "Personality and society in the digital era: psychological dimension (to the 25th anniversary of the National University 'Odesa Law Academy' and the 175th anniversary of the Odesa School of Law)". 2022 June 24; Odesa. Odesa: National University Odesa Law Academy; 2022. p. 7-11.
- Tohan MM, Saha BR, Moon MI, Howlader MH, Rahman MA. Predictors of anxiety among women of reproductive age in Nepal: a comprehensive nationwide analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2024. doi: 10.1007/s00127-024-02791-2.
- Dennis CL, Falah-Hassani K, Shiri R. Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2017;210(5):315-23. doi: 10.1192/bjp.bp.116.187179.
- Siusiuka VG. Functional aspects of psycho-emotional disorders in women during gestation caused by anxiety. *Bull Sci Res.* 2017;(1):95-8.
- Dunkel Schetter C, Tanner L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Curr Opin Psychiatry.* 2012;25(2):141-8. doi: 10.1097/YCO.0b013e3283503680.
- Thiele GA, Ryan DM, Oberlander TF, Hanley GE. Can we more precisely classify exposure to antenatal depression and anxiety in multivariable prediction models of pregnancy and birth outcomes: a population-based cohort study. *BMC Psychiatry.* 2023;23(1):803. doi: 10.1186/s12888-023-05284-9.
- Znamenska TK, Zbrozhyk EV, Vorobiova OV, Nikulina LI, Golota TV. Influence of psycho-emotional stress in pregnant women and childbirth on the condition of the newborn during military aggression. *Neonatal Surg Perinatal Med.* 2023;50(4):5-11. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.1.
- O'Donnell KJ, Meaney MJ. Fetal Origins of Mental Health: The Developmental Origins of Health and Disease Hypothesis. *Am J Psychiatry.* 2017;174(4):319-28. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16020138.
- Hierweiger AM, Engler JB, Friese MA, Reichardt HM, Lydon J, DeMayo F, et al. Progesterone modulates the T-cell response via glucocorticoid receptor-dependent pathways. *Am J Reprod Immunol.* 2019;81(2):e13084. doi: 10.1111/aji.13084.
- Solano ME, Arck PC. Steroids, Pregnancy and Fetal Development. *Front Immunol.* 2020;(10):3017. doi: 10.3389/fimmu.2019.03017.
- Miranda A, Sousa N. Maternal hormonal milieu influence on fetal brain development. *Brain Behav.* 2018;8(2):e00920. doi: 10.1002/brb3.920.
- Anifantaki F, Pervanidou P, Lambrinoudaki I, Panoulis K, Vlahos N, Eleftheriades M. Maternal Prenatal Stress, Thyroid Function and Neurodevelopment of the Offspring: A Mini Review of the Literature. *Front Neurosci.* 2021;(15):692446. doi: 10.3389/fnins.2021.692446.
- Jagtap A, Jagtap B, Jagtap R, Lamture Y, Gomase K. Effects of Prenatal Stress on Behavior, Cognition, and Psychopathology: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2023;15(10):e47044. doi: 10.7759/cureus.47044.
- Babenko O, Kovalchuk I, Metz GA. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;48:70-91. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.11.013.
- Van den Bergh BRH, van den Heuvel MI, Lahti M, Braeken M, de Rooij SR, Entringer S, et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;117:26-64. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.07.003.
- Cook N, Ayers S, Horsch A. Maternal posttraumatic stress disorder during the perinatal period and child outcomes: A systematic review. *J Affect Disord.* 2018;225:18-31. doi: 10.1016/j.jad.2017.07.045.
- Fawcett EJ, Fairbrother N, Cox ML, White IR, Fawcett JM. The Prevalence of Anxiety Disorders During Pregnancy

- and the Postpartum Period: A Multivariate Bayesian Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(4):18r12527. doi: 10.4088/JCP.18r12527.
20. Geller PA, Stasko EC. Effect of Previous Posttraumatic Stress in the Perinatal Period. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2017;46(6):912-22. doi: 10.1016/j.jogn.2017.04.136.
21. Pinto TM, Jongenelen I, Lamela D, Pasion R, Morais A, Costa R. Childbirth-related post-traumatic stress disorder symptoms and mother-infant neurophysiological and behavioral co-regulation during dyadic interaction: study protocol. *BMC Psychol*. 2023;11(1):37. doi: 10.1186/s40359-023-01070-0.
22. Arvanitidou O, Kosmas I, Michalopoulos CK, Doumanidou M, Ierodiakonou-Benou I, Athanasiadis A, et al. The Impact of Stress and Depression on the Outcome of Human Gestation. *Cureus*. 2023;15(11):e48700. doi: 10.7759/cureus.48700.
23. 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):26-31. doi: 10.30841/2708-8731.8.2022.273291.
24. Zhabchenko I, Korniets N, Lishchenko I, Kovalenko T, Bondarenko O, Synura O. Reproductive effects of war-time stress and possibilities of their correction (Literature review). *Reprod Health Woman*. 2024;(7):65-72. doi: 10.30841/2708-8731.7.2024.314933.
25. Astakhov VM, Batsyliova OV, Puz IV. Psychological support in reproductive medicine: monograph. Kyiv: National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine, H. S. Kostyuk Institute of Psychology; 2023. 125 p.
26. Center for Public Health of Ukraine. Annual Report on the State of Health of the Population of Ukraine and the Epidemic Situation for 2022 [Internet]. Kyiv: Center for Public Health of Ukraine; 2023. 40 p. Available from: <http://med-stat.gov.ua/ukr/MMXXIII.html>.
27. Ministry of Social Policy of Ukraine. Draft Strategy of Demographic Development of Ukraine until 2040 [Internet]. 2024. Available from: <https://www.msp.gov.ua/projects/870/>.
28. Marushko RV, Dudina OO, Marushko TL. Reproductive losses in Ukraine: current situation. *Ukr J Perinatol Pediatr*. 2022;89(1):5-10. doi: 10.15574/PP.2022.89.5.
29. Moiseienko RO, Zhylyka NYa, Gajda NG, Dudina OO, Golubchikov MV, Oktyusiuk ZhS. The state of female reproductive health in Ukraine. *Ukr Nation Health*. 2023;(1):51-9.
30. Marushko RV, Dudina OO. Modern aspects of perinatal mortality in Ukraine. *Ukr J Perinatol Pediatr*. 2020;2(82):76-85. doi: 10.15574/PP.2020.82.76.
31. Patel K, Pirie D, Heazell AEP, Morgan B, Woolner A. Subsequent pregnancy outcomes after second trimester miscarriage or termination for medical/fetal reason: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024;103(3):413-22. doi: 10.1111/aogs.14731.
32. Alves C, Jenkins SM, Rapp A. Early Pregnancy Loss (Spontaneous Abortion) [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560521/>.
33. Wang Y, Meng Z, Pei J, Qian L, Mao B, Li Y, et al. Anxiety and depression are risk factors for recurrent pregnancy loss: a nested case-control study. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):78. doi: 10.1186/s12955-021-01703-1.
34. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004.
35. Turesheva A, Aimagambetova G, Ukybassova T, Marat A, Kanabekova P, Kaldyguлова L, et al. Recurrent Pregnancy Loss Etiology, Risk Factors, Diagnosis, and Management. *Fresh Look into a Full Box*. *J Clin Med*. 2023;12(12):4074. doi: 10.3390/jcm12124074.
36. Donegan G, Noonan M, Bradshaw C. Parents experiences of pregnancy following perinatal loss: An integrative review. *Midwifery*. 2023;121:103673. doi: 10.1016/j.midw.2023.103673.
37. Vlachou F, Iakovou D, Daru J, Khan R, Pepas L, Quenby S, Iliodromiti S. Fetal loss and long-term maternal morbidity and mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2024;21(2):e1004342. doi: 10.1371/journal.pmed.1004342.
38. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podeseck M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;10285(397):1658-67. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
39. Lee L, McKenzie-McHarg K, Horsch A. The impact of miscarriage and stillbirth on maternal-fetal relationships: an integrative review. *J Reprod Infant Psychol*. 2017;35(1):32-52. doi: 10.1080/02646838.2016.1239249.
40. Fernández-Basanta S, Dahl-Cortizo C, Coronado C, Movilla-Fernández MJ. Pregnancy after perinatal loss: A meta-ethnography from a women's perspective. *Midwifery*. 2023;124:103762. doi: 10.1016/j.midw.2023.103762.
41. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):98. doi: 10.1038/s41572-020-00228-z.
42. Abiola L, Legendre G, Spiers A, Parot-Schinkel E, Hamel JF, Duverger P, et al. Late fetal demise, a risk factor for post-traumatic stress disorder. *Sci Rep*. 2022;12(1):12364. doi: 10.1038/s41598-022-16683-5.
43. Tetruashvili N, Domar A, Bashiri A. Prevention of Pregnancy Loss: Combining Progestogen Treatment and Psychological Support. *J Clin Med*. 2023;12(5):1827. doi: 10.3390/jcm12051827.
44. Cuenca D. Pregnancy loss: Consequences for mental health. *Front Glob Womens Health*. 2023;(3):1032212. doi: 10.3389/fgwh.2022.1032212.
45. Legendre G, Gicquel M, Lejeune V, Iraola E, Deffieux X, Séjourné N, et al. Psychology and pregnancy loss. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014;43(10):908-17. doi: 10.1016/j.jgyn.2014.09.019.
46. Chen SL, Chang SM, Kuo PL, Chen CH. Stress, anxiety and depression perceived by couples with recurrent miscarriage. *Int J Nurs Pract*. 2020;26(2):e12796. doi: 10.1111/inj.12796.
47. San Lazaro CI, Meaney S, McNamara K, O'Donoghue K. Psychological and support interventions to reduce levels of stress, anxiety or depression on women's subsequent pregnancy with a history of miscarriage: an empty systematic review. *BMJ Open*. 2017;9(7):e017802. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017802.
48. Barbe C, Ouy J, Boiteux-Chabrier M, Bouazzi L, Pham BN, Carrau-Truillet S, et al. Exploring the impact of prior spontaneous miscarriage on stress among pregnant women during the first trimester: an observational study. *BJGP Open*. 2023;7(1):BJGPO.2022.0100. doi: 10.3399/BJGPO.2022.0100.
49. Bellieni CV, Buonocore G. Abortion and subsequent mental health: Review of the literature. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;67(5):301-10. doi: 10.1111/pcn.12067.
50. Pourreza A, Batebi A. Psychological Consequences of Abortion among the Post Abortion Care Seeking Women in Tehran. *Iran J Psychiatry*. 2011;6(1):31-6.
51. Nazarenko LG. The role of the state of the psycho-emotional sphere of a pregnant woman in the normal and complicated gestational process (literature review). *Zhinochyy likar*. 2013;(2):42-6.
52. Kaminskyi WV, Tkachuk RR. Features of the psycho-emotional state of pregnant women against the background of vegetative dysfunction. In: *Coll Sci Papers Staff Shupyk Institute, NMAPE*. 2018;30:120-38.
53. McNestry C, Killeen SL, Crowley RK, McAuliffe FM. Pregnancy complications and later life women's health. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(5):523-31. doi: 10.1111/aogs.14523.
54. Wang YX, Minguez-Alarcón L, Gaskins AJ, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Manson JE, et al. Association of spontaneous abortion with all cause and cause specific premature mortality: prospective cohort study. *BMJ*. 2021;24,372:n530. doi: 10.1136/bmj.n530.
55. Çankaya S, İbrahimioğlu T. Stress, anxiety, intolerance of uncertainty, and psychological well-being characteristics of pregnant women with and without threatened miscarriage: a case-control study. *J Obstet Gynaecol*. 2022;42(8):3577-83. doi: 10.1080/01443615.2022.2158319.
56. Husieva AY. Pregnancy and psychoemotional stress reactions. Age factor. *Reprod Health Woman*. 2023;(4):35-43. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285762.
57. Zietlow AL, Nonnenmacher N, Reck C, Ditzen B, Müller M. Emotional Stress During Pregnancy – Associations With Maternal Anxiety Disorders, Infant Cortisol Reactivity, and Mother-Child Interaction at Preschool Age. *Front Psychol*. 2019;10:2179. doi: 10.3389/fpsyg.2019.02179.
58. Feldman R. Mutual influences between child emotion regulation and parent-child reciprocity support development across the first 10 years of life: Implications for developmental psychopathology. *Dev Psychopathol*. 2015;27(4):1007-23. doi: 10.1017/S0954579415000656.

Стаття надійшла до редакції 16.01.2025. – Дата першого рішення 20.01.2025. – Стаття подана до друку 17.02.2025

Репродуктивне здоров'я жінок і фертильність під час війни та в післявоєнний період

М. Й. Малачинська

КНП Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний перинатальний центр»

Ця стаття – комплексний огляд наукових публікацій з наукометричних баз Medline, Embase, CINAHL, Global Health і Scopus стосовно впливу війни на репродуктивне здоров'я жінок та фертильність під час конфлікту і в поствоєнний період. Проаналізовано дані з різних регіонів світу, включаючи Південний Судан, Боснію і Герцеговину, Сомалі і Таджикистан, де жінки стикаються з численними викликами через руйнування інфраструктури охорони здоров'я та обмежений доступ до медичних послуг.

Війна призводить до підвищеної смертності матерів і дітей, збільшення кількості незапланованих вагітностей та підвищення ризиків ускладнень під час вагітності. Жінки, що проживають у зонах конфлікту, часто не мають доступу до якісної медичної допомоги через брак медичних препаратів, фахівців та руйнування медичних закладів. Психологічний тиск, включаючи тривожність, депресію і посттравматичний стресовий розлад, ще більше погіршує їхнє здоров'я. Важливим фактором є також харчові дефіцити, спричинені відсутністю продовольчої безпеки, що негативно впливає на здоров'я вагітних і матерів, які годують груддю. Недоїдання часто призводить до анемії, низької маси тіла при народженні та інших ускладнень, що підвищує ризик смерті немовлят.

Токсичні речовини, які можуть потрапляти в організм через навколишнє середовище під час війни, також тривало негативно впливають на репродуктивне здоров'я жінок та розвиток дітей. Токсини, такі як важкі метали, які містяться в сучасній зброї, можуть спричинити порушення розвитку, що вимагає додаткового моніторингу стану здоров'я жінок і дітей у поствоєнний період.

Однак, незважаючи на ці значні виклики, жінки в зонах конфлікту демонструють вражаючу стійкість і здатність адаптуватися до складних умов. Аналіз різних досліджень підкреслює важливість надання комплексної медичної допомоги та психосоціальної підтримки для покращення їхнього здоров'я. Важливим є забезпечення доступу до послуг з репродуктивного здоров'я, включаючи планування сім'ї та антенатальну допомогу.

Продовольча безпека та екологічна безпека також є критично важливими для запобігання погіршенню здоров'я в цих умовах. Зроблено акцент на необхідності інтеграції програм підтримки жінок, які постраждали від війни, для поліпшення їхнього загального добробуту та здоров'я в довгостроковій перспективі.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, фертильність, війна, зони конфлікту, материнське здоров'я, дитяча смертність, незапланована вагітність, психологічний вплив, посттравматичний стресовий розлад, харчування, токсини навколишнього середовища, доступ до медичних послуг, Південний Судан, Боснія і Герцеговина, Сомалі, Таджикистан.

Women's reproductive health and fertility during the war and post-war period

M. Yo. Malachynska

This paper is a comprehensive review of scientific publications from the scientometric databases Medline, Embase, CINAHL, Global Health and Scopus on the impact of war on women's reproductive health and fertility during the conflict and in the post-war period. Data from different regions of the world, including South Sudan, Bosnia and Herzegovina, Somalia and Tajikistan, where women face multiple challenges due to the destruction of health infrastructure and limited access to health services, are analyzed. War results in increased maternal and child mortality rates, a rise in unplanned pregnancies, and increased risks of pregnancy complications. Women living in conflict zones often lack access to quality healthcare due to shortages of medical supplies, personnel, and the destruction of healthcare facilities. The psychological toll, including anxiety, depression, and post-traumatic stress disorder, further exacerbates their health issues. Nutritional deficiencies, caused by a lack of food security, negatively impact the health of pregnant women and breastfeeding mothers. Malnutrition often leads to anemia, low birth weight, and other complications, that increase the risk of infant mortality.

The exposure to toxic substances that may enter the body from the environment during wartime also has long-term negative effects on women's reproductive health and children's development. Toxins such as heavy metals, found in modern weapons, can cause developmental disorders, necessitating additional monitoring of the health of women and children in the post-war period. Despite these significant challenges, women in conflict zones display remarkable resilience and adaptability to harsh conditions. The analysis of various studies highlights the importance of providing comprehensive health care and psychosocial support to improve their health. Ensuring access to reproductive health services, including family planning and antenatal care, is essential. Food security and environmental safety are also critical to preventing further deterioration of health in these circumstances. This research emphasizes the need for integrated support programs for women affected by war to improve their overall well-being and health in the long term.

Keywords: reproductive health, fertility, war, conflict zones, maternal health, infant mortality, unplanned pregnancy, psychological impact, post-traumatic stress disorder, nutrition, environmental toxins, healthcare access, South Sudan, Bosnia and Herzegovina, Somalia, Tajikistan.

Проблема впливу факторів війни на довгострокове репродуктивне здоров'я має важливе значення. У цьому аспекті досліджено перинатальну дію факторів Другої світової війни на довгострокове здоров'я людей, народжених під час цієї війни, в п'яти країнах Західної Європи: Бельгії, Данії, Франції, Італії та Нідерландах [1, 2]. Автори аналізують, як селективна смертність і фертильність можуть вплинути на результати досліджень, що вивчають довгострокові ефекти історичних періодів страждань і негараздів.

Високий рівень смертності серед найслабших осіб під час і після війни може призвести до того, що в дослідженнях залишаються лише відносно здорові люди, що вижили. Цей фактор може створювати ілюзію кращого здоров'я серед тих, хто народився під час війни, оскільки найслабші не доживають до моменту обстеження. Жінки з вищим соціально-економічним статусом і кращим здоров'ям частіше народжували під час війни, що може також створювати зміщення в бік кращих показників здоров'я у досліджуваній когорті [3, 4].

Зменшення загальної кількості народжень під час війни також може бути показником селективної фертильності, оскільки жінки в більш складних умовах могли відкладати народження дітей [5, 6].

З березня 2024 р. до серпня 2024 р. було проведено комплексний пошук рецензованої літератури, що описує вплив війни на жінок-біженок. Пошук у п'яти базах даних (Medline, Embase, CINAHL, Global Health і Scopus) проводили з використанням комбінацій пошукових термінів, пов'язаних з іммігрантками, біженками або мусульманками і війною. До стратегії пошуку введені ключові слова та медичні предметні рубрики (MeSH – Medical Subject Headings), пов'язані з «війною», «конфліктом», «жінками-біженками», «жінками-іммігрантками» та «мусульманками». Бібліографії відповідних статей також були переглянуті для забезпечення всебічного охоплення.

Процес відбору складався з двох етапів. Перший етап включав перегляд назв та анотацій для виявлення потенційно релевантних досліджень. Статті були введені, якщо вони досліджували вплив війни на жінок-біженок, включаючи здоров'я, психологічне благополуччя та доступ до медичних послуг. На другому етапі повні тексти відібраних статей були переглянуті для підтвердження їхньої релевантності на основі попередньо визначених критеріїв включення. Для того, щоб охопити широкий спектр досліджень, не було жодних обмежень щодо дати публікації.

Збір даних проводили незалежно два дослідники для забезпечення точності та узгодженості. Розбіжності вирішували шляхом обговорення або консультацій з третім дослідником. Отримані дані включали характеристики досліджень, демографічні дані, методологію та висновки, пов'язані з впливом війни на жінок-біженок. Якість включених досліджень визначали за допомогою стандартних інструментів оцінювання, що відповідають дизайну дослідження.

Цей огляд літератури мав на меті забезпечити комплексне розуміння багатогранного впливу війни на жінок-біженок, висвітлюючи такі ключові сфери, як фізичне здоров'я, психічне здоров'я, репродуктивне здоров'я та доступ до основних послуг.

Дослідження продемонстрували, що пренатальний вплив Другої світової війни не мав суттєвих негативних довгострокових наслідків для здоров'я в аналізованих 204 країнах [7, 8]. Навіть після врахування селективної смертності та фертильності результати свідчать про відсутність значних негативних ефектів, що суперечить попереднім дослідженням, які зосереджувалися на більш екстремальних умовах, таких як голодомор та масові руйнування.

Дослідження підкреслюють важливість розуміння механізмів, через які пренатальні фактори можуть впливати на здоров'я [9, 10]. Селективна смертність і фертильність можуть суттєво змінювати результати, що потребує ретельного врахування цих факторів у майбутніх дослідженнях [11, 12]. Відсутність значних негативних довгострокових ефектів пренатального впливу війни в досліджуваних країнах зумовлює необхідність подальшого вивчення біологічних і соціальних механізмів, через які ці ефекти можуть реалізовуватися.

Дослідження демонструють, що селективна смертність і фертильність мають значний вплив на результати вивчення довгострокових ефектів пренатального впливу історичних періодів негараздів [13, 14]. Ці фактори можуть призводити до зміщень у бік кращих показників здоров'я, що вимагає від дослідників врахування цих зміщень у майбутніх роботах.

Фертильність, безпліддя та виживання дітей серед сомалійських жінок є важливими аспектами дослідження в умовах війни та бідності. У країнах, що розвиваються, жінки репродуктивного віку зазвичай займаються або народженням, або вихованням дітей, перебуваючи в умовах бідності та безсилля [15, 16]. Важкі умови життя, низький статус жінок та неписьменність тісно пов'язані з високим рівнем дитячої смертності та поганим здоров'ям жінок [17–19]. Однією з головних функцій жінок у багатьох розвинених країнах є створення великої сім'ї. Безпліддя розглядається як особиста трагедія, що спричиняє приниження та часто призводить до того, що жінку вважають ізгоєм [20–22].

Дослідження було проведено в трьох селах району Афгой у Нижньому Шабеле в Сомалі: Ламадонка, Буулалов та Омар Бере. У дослідженні взяли участь 766 жінок у віці від 15 до 93 років [23, 24]. Збір даних здійснювали за допомогою структурованих анкет, які включали інформацію про соціально-економічний стан, репродуктивну історію (вік початку менструацій, вік першої вагітності, кількість вагітностей, викиднів, мертвонароджених, живонароджених та живих дітей). Середній вік першого шлюбу для цих жінок становив 15,6 року. Близько 71% жінок були одружені на час опитування, 12% були самотніми, 8% – розлученими та 7% – вдовами. Середня кількість живонароджених дітей становила 5,2, з яких у середньому вижило 3,7 дитини.

За результатами дослідження рівень виживання дітей та репродуктивні показники знижуються з віком матері та збільшенням кількості вагітностей. Наприклад, жінки віком до 45 років мали коефіцієнт виживання дітей 79, тоді як для жінок віком понад 45 років цей показник знижувався до 60. Розлучення та вдовство також негативно впливають на виживання дітей. Жінки, які розлучалися більше одного разу, мали нижчі показники

виживання дітей порівняно з тими, хто був у стабільному шлюбі. Вербальна аутопсія зафіксувала, що основними причинами смерті дітей були неонатальний правець, діарея та респіраторні захворювання [25–27].

Смертність була найвищою серед немовлят і становила 63% всіх випадків дитячої смерті. Первинне безпліддя спостерігалось у 7% жінок віком понад 45 років, а 20% були визнані субфертильними. Субфертильні жінки, як правило, мали одну або дві дитини, але бажали мати більше.

Дослідження встановило, що умови життя сомалійських жінок дуже важкі. Високий рівень дитячої смертності, низький рівень освіти, ранні шлюби та численні вагітності негативно впливають на здоров'я жінок. Безпліддя є серйозною соціальною проблемою, яка призводить до стигматизації жінок [28–30]. Результати доводять необхідність покращення доступу до медичних послуг, освіти та соціальної підтримки для зниження рівня дитячої смертності та покращення здоров'я жінок. Важливо також проводити подальші дослідження для розроблення ефективних стратегій втручання, спрямованих на покращення репродуктивного здоров'я жінок у Сомалі.

Поствоєнна оцінка поширеності та визначення непланованої вагітності серед вагітних, які відвідують державні лікарні в зонах конфлікту Південного Волю, Північно-Східна Ефіопія, у 2022 р. засвідчила, що війна значно вплинула на репродуктивне здоров'я жінок [31–33]. Дослідження виявило високу частоту непланованих вагітностей, що пояснюється порушенням доступу до контрацептивних засобів та зниженням рівня сексуальної освіти під час конфлікту. Близько 42% жінок, які взяли участь у дослідженні, повідомили про неплановану вагітність. Основними причинами цього явища стали обмежений доступ до медичних послуг, нестача контрацептивів та сексуальне насильство, яке часто спостерігається в умовах війни [34, 35].

Крім того, відсутність інформації про засоби контрацепції та їхнє використання також сприяла збільшенню кількості непланованих вагітностей [36, 37]. Жінки, які мали неплановану вагітність, стикаються з підвищеними ризиками для свого здоров'я та здоров'я своїх дітей [36, 38]. Відсутність належної антенатальної допомоги та підтримки під час вагітності призводить до збільшення кількості ускладнень, таких як передчасні пологи, низька маса тіла новонароджених та материнська смертність [39, 40].

Дослідження також встановило, що у жінок, які мали доступ до медичних послуг та контрацептивів, спостерігався значно нижчий рівень непланованої вагітності, що підкреслює важливість забезпечення репродуктивного здоров'я в умовах конфлікту [41, 42]. Необхідно забезпечити доступ до медичних послуг, зокрема до контрацептивів, а також підвищити рівень сексуальної освіти серед жінок у зонах конфлікту. Це допоможе зменшити кількість непланованих вагітностей та покращити репродуктивне здоров'я жінок у поствоєнний період. Забезпечення медичної допомоги та підтримки для жінок, які мали неплановану вагітність, є критично важливим для зменшення негативних наслідків для здоров'я матерів і дітей.

Громадянська війна в Таджикистані мала серйозні наслідки для репродуктивного здоров'я жінок. Проведені в цьому напрямку дослідження, зокрема щодо частоти абортів та викиднів, зафіксували, що під час і після конфлікту жінки стикалися з обмеженим доступом до медичних послуг, і це призводило до збільшення кількості небезпечних абортів і викиднів [43, 44]. Відсутність кваліфікованої медичної допомоги та належних умов для проведення безпечних абортів змушувала жінок звертатися до небезпечних методів переривання вагітності, що значно збільшувало ризик ускладнень та смерті [45, 46].

Викидні також були поширеними через посттравматичний стресовий розлад, погане харчування та фізичне навантаження під час війни. Жінки часто не мали доступу до необхідної антенатальної допомоги, що збільшувало ризик втрати вагітності [47, 48]. У постконфліктний період ситуація дещо покращилася, проте доступ до репродуктивних послуг залишався обмеженим через руйнування медичної інфраструктури та нестачу медичних кадрів. Багато жінок продовжували стикатися з труднощами у доступі до безпечних абортів та адекватної медичної допомоги під час вагітності [49, 50].

Наслідки громадянської війни в Таджикистані акцентують увагу на важливості забезпечення доступу до репродуктивних послуг та медичної допомоги в умовах конфлікту та після нього. Важливо створити умови для безпечних абортів, забезпечити антенатальну допомогу та підтримку для вагітних, а також провести освітні програми щодо репродуктивного здоров'я. Забезпечення доступу до медичних послуг і підтримки для жінок у зонах конфлікту та постконфліктних регіонах є критично важливим для зменшення ризиків для їхнього здоров'я та покращення репродуктивного здоров'я населення в цілому.

ВИСНОВКИ

Вплив війни на репродуктивне здоров'я та фертильність жінок під час і після конфлікту є глибоким і багатограним. Цей комплексний огляд висвітлює значні проблеми, з якими стикаються жінки в зонах конфлікту, і наголошує на гострій потребі в цілеспрямованих заходах для вирішення цих питань.

Проаналізовані дослідження свідчать, що війна суттєво погіршує доступ до медичних послуг – це призводить до таких негативних наслідків, як високі показники материнської та дитячої смертності, збільшення кількості незапланованих вагітностей та підвищення ризиків ускладнень під час вагітності та пологів. Зокрема, руйнування інфраструктури охорони здоров'я, нестача медичних препаратів і персоналу, а також бар'єри в доступі до послуг з охорони репродуктивного здоров'я є основними чинниками, що призводять до цих негативних наслідків.

Психологічний стрес, спричинений травматичним досвідом війни, ще більше загострює проблеми зі здоров'ям, з якими стикаються вагітні та породіллі. Поширеність психічних розладів, таких як тривожність, депресія і посттравматичний стрес, є надзвичайно високою серед цієї групи населення, що підкреслює необхідність надання комплексних медичних і психосоціальних послуг.

Дефіцит харчування, спричинений відсутністю продовольчої безпеки, зумовленої військовим конфліктом, також становить значну загрозу для здоров'я вагітних і жінок, які годують груддю. Недоїдання призводить до таких станів, як анемія, низька маса тіла при народженні та підвищена сприйнятливості до інфекцій, що визначає важливість забезпечення продовольчої безпеки та доступу до адекватного харчування.

Токсини навколишнього середовища, такі як важкі метали з сучасної зброї, мають довгостроковий негативний вплив на здоров'я матерів і дітей. Вплив цих токсинів може позначатися на емоційному і когнітивному розвитку дітей, що вимагає моніторингу та захисту довкілля.

Незважаючи на ці виклики, в огляді також підкреслюється стійкість і адаптивність жінок у зонах конфлікту. Однак для пом'якшення негативного впливу війни на репродуктивне здоров'я жінок існує нагальна потреба у багатогранному підході. Він включає відновлення інфраструктури охорони здоров'я, забезпечення безперервного доступу до медичної допомоги та послуг у сфері репродуктивного здоров'я, надання

комплексної підтримки психічного здоров'я, а також задоволення потреб у харчуванні через програми продовольчої безпеки.

Крім того, вкрай важливо впроваджувати освітні програми з питань репродуктивного здоров'я та забезпечити доступність контрацептивів для зниження частоти незапланованої вагітності. Особливу увагу слід приділяти створенню безпечних умов для доступу жінок до медичних послуг, особливо в конфліктних і постконфліктних регіонах.

Отже, результати цього огляду доводять необхідність комплексних стратегій для задоволення складних потреб жінок у сфері охорони здоров'я в зонах конфлікту. Покращуючи доступ до медичних послуг, надаючи психосоціальну підтримку, забезпечуючи продовольчу безпеку та захист від екологічних ризиків, можна значно покращити репродуктивне здоров'я та загальний добробут жінок, які постраждали від війни. Ці заходи мають важливе значення для зміцнення здоров'я та життєстійкості матерів та їхніх дітей у постраждалих від конфлікту регіонах.

Відомості про автора

Малачинська Марія Йосипівна – канд. мед. наук, доц., КНП Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний перинатальний центр»; тел.: (067) 374-00-92. E-mail: malaschynska@ukr.net
ORCID: 0009-0004-9812-9802

Information about the author

Malachynska Mariya Yo. – MD, PhD, Associate Professor, Communal Non-Commercial Enterprise of Lviv Regional Council «Lviv Regional Clinical Perinatal Center»; tel.: (067) 374-00-92. E-mail: malaschynska@ukr.net
ORCID: 0009-0004-9812-9802

ПОСИЛАННЯ

1. van Ewijk R, Lindeboom M. Selective mortality and fertility and long run health effects of prenatal wartime exposure. *Econ Hum Biol.* 2022;47:101186.
2. Anderson FM, Hatch SL, Ryan EG, Trevillion K, Howard LM. Impact of Insecure Immigration Status and Ethnicity on Antenatal Mental Health Among Migrant Women. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(5):18m12563. doi: 10.4088/JCP.18m12563.
3. Luke B, Brown MB, Wantman E, Seifer DB, Sparks AT, Lin PC, et al. Risk of prematurity and infant morbidity and mortality by maternal fertility status and plurality. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(1):121-38. doi: 10.1007/s10815-018-1333-z.
4. Aryal S, Shrestha D, Pant SB. Reproductive Health Issues and Depression in Wives of Labor Migrant Workers. *J Nepal Health Res Counc.* 2019;17(3):308-14. doi: 10.33314/jnhrc.v17i3.1817.
5. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1459-544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
6. Bernabe-Ortiz A, Carrillo-Larco RM. Multimorbidity and Disability Among Venezuelan Migrants: A Population-Based Survey in Peru. *J Immigr Minor Health.* 2022;24(5):1206-13. doi: 10.1007/s10903-021-01259-8.
7. GBD 2019 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950-2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1160-203. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30977-6.
8. Babatunde-Sowole OO, Power T, Davidson PM, DiGiacomo M, Jackson D. Health screening and preventative health care in refugee women: A qualitative analysis. *Contemp Nurse.* 2020;56(1):62-79. doi: 10.1080/10376178.2020.1739543.
9. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughy M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet.* 2018;392(10159):2052-90. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
10. Chen YYB. International migrants' right to sexual and reproductive health care. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;157(1):210-5. doi: 10.1002/ijgo.14149.
11. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789-858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
12. Çilenti K, Rask S, Elovainio M, Lijja E, Kuusio H, Koskinen S, et al. Use of Health Services and Unmet Need among Adults of Russian, Somali, and Kurdish Origin in Finland. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5):2229. doi: 10.3390/ijerph18052229.
13. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1736-88. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
14. Davidson N, Hammarberg K, Romero L, Fisher J. Access to preventive sexual and reproductive health care for women from refugee-like backgrounds: a systematic review. *BMC Public Health.* 2022;22(1):403. doi: 10.1186/s12889-022-12576-4.
15. Mire S. The child that tire doesn't give you, God won't give you either. The role of *Rotheca myricoides* in Somali fertility practices. *Anthropol Med.* 2016;23(3):311-31. doi: 10.1080/13648470.2016.1209636.
16. Dets P, Collin SM, Aborghetti HP, Charlier P. Evidence of physical violence and torture in refugees and migrants seeking asylum in France. *J Forensic Leg Med.* 2021;77:102104. doi: 10.1016/j.jflm.2020.102104.
17. Morrison J, Malik SMMR. Health equity in Somalia? An evaluation of the progress made from 2006 to 2019 in reducing inequities in maternal and newborn health. *Int J Equity Health.* 2024;23(1):46. doi: 10.1186/s12939-023-02092-1.
18. Doma H, Tran T, Rioseco P, Fisher J. Understanding the relationship between social support and mental health of humanitarian migrants resettled in Australia. *BMC Public Health.* 2022;22:1739. doi: 10.1186/s12889-022-14082-z.
19. Hamwi S, Lorth E, Severo M, Barros H. Migrant and native women's perceptions of prenatal care communication quality: the role of host-country language proficiency. *BMC Public Health.* 2023;23(1):295. doi: 10.1186/s12889-023-15154-4.
20. Royer PA, Olson LM, Jackson B, Weber LS, Gawron L, Sanders JN, et al. «In Africa, There Was No Family Planning. Every Year You Just Give Birth»: Family Planning Knowledge, Attitudes, and Practices Among Somali and Congolese Refugee Women After Resettlement to the United

- States. Qual Health Res. 2020;30(3):391-408. doi: 10.1177/1049732319861381.
21. El Arab RA, Somerville J, Abua-das FH, Rubinat-Arnaldo E, Sagbakken M. Health and well-being of refugees, asylum seekers, undocumented migrants, and internally displaced persons under COVID-19: a scoping review. Front Public Health. 2023;11:1145002. doi: 10.3389/fpubh.2023.1145002.
22. Hamel-Smith GM, Wiedmeyer ML, Lavergne MR, Goldenberg SM. Qualitative evaluation of a mandatory health insurance 'wait period' in a publicly funded health system: understanding health inequities for newcomer im/migrant women. BMJ Open. 2021;11(8):e047597. doi: 10.1136/bmjopen-2020-047597.
23. Omar MM, Högborg U, Bergström B. Fertility, infertility and child survival of Somali women. Scand J Soc Med. 1994;22(3):194-200. doi: 10.1177/140349489402200306.
24. Emtell IK, Larsson EC, Bizjak I, Envall N, Kopp KH, Gemzell-Danielsson K. Long-acting reversible contraception and satisfaction with structured contraceptive counselling among non-migrant, foreign-born migrant and second-generation migrant women: evidence from a cluster randomised controlled trial (the LOWE trial) in Sweden. BMJ Sex Reprod Health. 2022;48(2):128-36. doi: 10.1136/bmjsexr-2021-201265.
25. Said AS, Kicha DI. Implementing health system and the new federalism in Somalia: challenges and opportunities. Front Public Health. 2024;12:1205327. doi: 10.3389/fpubh.2024.1205327.
26. Endler M, Al Haidari T, Chowdhury S, Christlaw J, El Kak F, Galimberti D, et al. Sexual and reproductive health and rights of refugee and migrant women: gynecologists' and obstetricians' responsibilities. Int J Gynaecol Obstet. 2020;149(1):113-9. doi: 10.1002/ijgo.13111.
27. Ha T, Givens D, Shi H, Nguyen T, Nguyen N, Shrestha R, et al. Assessing Barriers and Utilization of Sexual and Reproductive Health Services among Female Migrant Workers in Vietnam. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(14):6368. doi: 10.3390/ijerph20146368.
28. Zhang Y, McCoy EE, Scego R, Phillips W, Godfrey E. A Qualitative Exploration of Somali Refugee Women's Experiences with Family Planning in the U.S. J Immigr Minor Health. 2020;22(1):66-73. doi: 10.1007/s10903-019-00887-5.
29. Eslier M, Deneux-Tharaux C, Sauvagegrain P, Schmitz T, Luton D, Mandelbrot L, et al. Association between Migrant Women's Legal Status and Prenatal Care Utilization in the PreCARE Cohort. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(19):7174. doi: 10.3390/ijerph17197174.
30. Goble G, Formica M, Lane SD, Sous M, Stroup C, Rubinstein RA, et al. Refugee Births and the Migrant Health Effect in Syracuse NY. Matern Child Health J. 2023;27(9):1599-606. doi: 10.1007/s10995-023-03694-5.
31. Berihun Erega B, Ferde WY, Si-say FA, Dagnaw EH, Ayalew AB, Ketema WG, et al. Post-War Assessment of the Prevalence and Determinants of Unplanned Pregnancy Among Pregnant Women Attending Public Hospitals in Conflict-Zones of South Wollo, Northeast Ethiopia, 2022, Multi-Center Study. Risk Manag Healthc Policy. 2023;16:1489-97. doi: 10.2147/RMHP.S419346.
32. Espinoza-Kulick MAV, Cerdeña JP. «We Need Health for All»: Mental Health and Barriers to Care among Latinxs in California and Connecticut. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(19):12817. doi: 10.3390/ijerph191912817.
33. Gray C, Crawford G, Maycock B, Lobo R. Socioecological Factors Influencing Sexual Health Experiences and Health Outcomes of Migrant Asian Women Living in 'Western' High-Income Countries: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(5):2469. doi: 10.3390/ijerph18052469.
34. Alene M, Yismaw L, Berelie Y, Kassie B, Yeshambel R, Assemie MA. Prevalence and determinants of unintended pregnancy in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. PLoS One. 2020;15(4):e0231012. doi: 10.1371/journal.pone.0231012.
35. Fakhoury J, Burton-Jeangros C, Consoi L, Duvoisin A, Courvoisier D, Jackson Y. Mental health of undocumented migrants and migrants undergoing regularization in Switzerland: a cross-sectional study. BMC Psychiatry. 2021;21(1):175. doi: 10.1186/s12888-021-03149-7.
36. Merga J, Wirtu D, Bekuma TT, Regasa MT. Unintended pregnancy and the factors among currently pregnant married youths in Western Oromia, Ethiopia: A mixed method. PLoS One. 2021;16(11):e0259262. doi: 10.1371/journal.pone.0259262.
37. Feldman-Savelsberg P. Strange expectations: Cameroonian migrants and their German healthcare providers debate obstetric choices. Glob Public Health. 2022;17(12):4030-42. doi: 10.1080/17441692.2019.1584228.
38. Molla W, Hailemariam S, Mengistu N, Madoro D, Bayisa Y, Tilahun R, et al. Unintended pregnancy and associated factors during COVID-19 pandemic in Ethiopia: Community-based cross-sectional study. Womens Health (Lond). 2022;18:17455057221118170. doi: 10.1177/17455057221118170.
39. Duko B, Wolde D, Alemayehu Y. The epidemiology of postnatal depression in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. Reprod Health. 2020;17(1):180. doi: 10.1186/s12978-020-01035-1.
40. Fernández-Sánchez H. Transnational migration and Mexican women who remain behind: An intersectional approach. PLoS One. 2020;15(9):e0238525. doi: 10.1371/journal.pone.0238525.
41. Olani AB, Bekelcho T, Woldemeskel A, Tefera K, Eyob D. Evaluation of the Amharic version of the London measure of unplanned pregnancy in Ethiopia. PLoS One. 2022;17(6):e0269781. doi: 10.1371/journal.pone.0269781.
42. Fellmeth G, Plugge E, Fazel M, Nosten S, Oo MM, Pimanpanarak M, et al. Perinatal depression in migrant and refugee women on the Thai-Myanmar border: does social support matter? Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2021;376(1827):20200030. doi: 10.1098/rstb.2020.0030.
43. O'Brien ML. The Consequences of the Tajikistani Civil War for Abortion and Miscarriage. Popul Res Policy Rev. 2021;40(5):1061-84. doi: 10.1007/s11113-020-09624-5.
44. Freeman T, Miles L, Ying K, Mat Yasin S, Lai WT. At the limits of «capability»: The sexual and reproductive health of women migrant workers in Malaysia. Socio Health Illn. 2023;45(5):947-70. doi: 10.1111/1467-9566.13323.
45. Auchynnikava A, Habibov N. Women's decision-making autonomy and utilization of antenatal, natal and postnatal healthcare services: Insights from Tajikistan's national surveys. Int J Health Plann Manage. 2021;36(1):158-72. doi: 10.1002/hpm.3077.
46. Gama A, Marques MJ, Rocha JV, Azeredo-Lopes S, Kinaan W, Machado AS, et al. 'I Didn't Know Where to Go': A Mixed-Methods Approach to Explore Migrants' Perspectives of Access and Use of Health Services during the COVID-19 Pandemic. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(20):13201. doi: 10.3390/ijerph192013201.
47. Bellizzi S, Pichierri G, Panu Napodano CM, Murgia P, Padriani S, Bassat Q. Place of birth for unintended pregnancies in six former Soviet Union countries. Int J Health Plann Manage. 2021;36(5):1553-60. doi: 10.1002/hpm.3190.
48. Gieles NC, Tankink JB, van Midde M, Düker J, van der Lans P, Wessels CM, et al. Maternal and perinatal outcomes of asylum seekers and undocumented migrants in Europe: a systematic review. Eur J Public Health. 2019;29(4):714-23. doi: 10.1093/eurpub/ckz042.
49. Kasymova S. Uptake of HIV testing among women of reproductive age in Tajikistan: An assessment of individual determinants. Cent Asian J Glob Health. 2020;9(1):e370. doi: 10.5195/cajgh.2020.370.
50. Gillespie A, Seff I, Caron C, Maglietti MM, Erskine D, Poulton C, et al. «The pandemic made us stop and think about who we are and what we want:» Using intersectionality to understand migrant and refugee women's experiences of gender-based violence during COVID-19. BMC Public Health. 2022;22(1):1469. doi: 10.1186/s12889-022-13866-7.

Стаття надійшла до редакції 17.09.2024. – Дата першого рішення 23.09.2024. – Стаття подана до друку 24.10.2024

Measuring gene expression and immune level of FOXP3 and its relationship with regulatory T cells in maintaining immune tolerance in both women pregnant and recurrent miscarriage, who suffer from autoimmune thyroid diseases

N. M. Najeeb, S. N. Mohsen, H. A. Omeear

College of Science, Tikrit University, Saladin, Iraq

Autoimmune thyroid diseases (AITD) is the most common human autoimmune disease. It was found that one of the causes of its occurrence is an imbalance of the immune system of regulatory T (Treg) cells and a decrease in their transcription factor FOXP3.

The objective: to investigate the relationship between Treg cells and FOXP3 in persons with AITD and to measure the gene expression level of FOXP3 and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) in pregnant women and women with recurrent pregnancy loss who have AITD.

Materials and methods. 90 women were examined. Among them 70 patients with autoimmune thyroid diseases and elevated levels of antibodies to thyroperoxidase were divided into 35 pregnant women and 35 women with a history of recurrent miscarriages. The control group included 20 healthy women without AITD. All women were tested for FOXP3 protein levels and FOXP3 and GAPDH gene expression.

Results. The results showed a highly statistically significant difference in the level of regulatory T cells ($p \leq 0.001$) between the indicators of pregnant patients with AITD and women with recurrent miscarriage and AITD. The mean value in both groups was 1.7791 ± 0.4344 ng/ml and 0.9420 ± 0.1028 ng/ml, respectively.

Highly statistically significant difference ($p \leq 0.001$) in the levels of FOXP3 protein between pregnant patients with AITD and patients with recurrent miscarriage and AITD was determined. The mean value of FOXP3 protein level was 1.3639 ± 0.2199 ng/ml and 0.7389 ± 0.2009 ng/ml, respectively. FOXP3 gene expression had significant differences between groups ($p \leq 0.001$) – it was higher in patients with autoimmune thyroid diseases (pregnant women and women with recurrent miscarriage) compared to the control group. The mean value was 2.538 ± 0.347 and 1.056 ± 0.231 , respectively.

Conclusions. The results demonstrated a relationship between the levels of regulatory T cells, and the level of FOXP3 protein and autoimmune thyroid diseases and their outcome in cases of recurrent miscarriages. It was found that the expression of the FOXP3 gene was higher in patients with autoimmune thyroid diseases (pregnant women and women with recurrent miscarriages) compared to healthy women.

Keywords: regulatory T cells, FOXP3, recurrent miscarriage.

Визначення експресії гена та рівня білка FOXP3 та їхнього зв'язку з регуляторними Т-клітинами в підтримці імунної толерантності у вагітних та у жінок зі звичним викиднем, які страждають на аутоімунні захворювання щитоподібної залози

N. M. Najeeb, S. N. Mohsen, H. A. Omeear

Аутоімунні розлади щитоподібної залози (ЩЗ) – найпоширеніше аутоімунне захворювання. Установлено, що однією з причин їхнього виникнення є дисбаланс імунної системи регуляторних Т-клітин і зниження в них вмісту фактора транскрипції FOXP3.

Мета дослідження: визначення зв'язку між регуляторними Т-клітинами і рівнем білка FOXP3 в осіб з аутоімунними захворюваннями ЩЗ, а також рівня експресії генів FOXP3 і GAPDH у вагітних та у жінок зі звичним викиднем, які страждають на аутоімунні захворювання ЩЗ.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 90 жінок. З них 70 хворих з аутоімунними захворюваннями ЩЗ та підвищеним рівнем антитіл до тиреопероксидази, які були розділені на 35 вагітних і 35 жінок зі звичними викиднями в анамнезі. До групи контролю увійшли 20 здорових жінок без аутоімунних захворювань ЩЗ. Усім жінкам визначали рівень білка FOXP3 та експресії генів FOXP3 та GAPDH.

Результати. Результати продемонстрували високу статистично значущу різницю в рівні регуляторних Т-клітин ($p \leq 0,001$) при порівнянні показників вагітних пацієнток з аутоімунними захворюваннями ЩЗ та жінок зі звичним викиднем та аутоімунними захворюваннями ЩЗ. Середнє значення в обох групах становило відповідно $1,7791 \pm 0,4344$ нг/мл та $0,9420 \pm 0,1028$ нг/мл.

Виявлено високостатистично значущі відмінності ($p \leq 0,001$) у рівнях білка FOXP3 при порівнянні показників вагітних пацієнток з аутоімунними захворюваннями ЩЗ і пацієнток зі звичним викиднем та аутоімунними захворюваннями ЩЗ. Середнє значення рівня білка FOXP3 становило відповідно $1,3639 \pm 0,2199$ нг/мл та $0,7389 \pm 0,2009$ нг/мл. Експресія гена FOXP3 мала

значні відмінності між групами ($p \leq 0,001$) – була вищою у пацієнток із аутоімунними захворюваннями ЩЗ (вагітні та жінки зі звичним викиднем) порівняно з контрольною групою. Середнє значення становило відповідно $2,538 \pm 0,347$ та $1,056 \pm 0,231$.

Висновки. Отримані результати продемонстрували взаємозв'язок між рівнями регуляторних Т-клітин, рівнем білка FOXP3 і аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози (ЩЗ) та їхнім впливом у випадках звичних викиднів. Установлено, що експресія гена FOXP3 була вищою у пацієнток з аутоімунними захворюваннями ЩЗ (вагітні і жінки зі звичними викиднями) порівняно зі здоровими жінками.

Ключові слова: регуляторні Т-клітини, FOXP3, звичний викидень.

Autoimmune diseases, especially hypothyroidism, affect about 5% of the population [1] and affect women 11% more than men [2]. AITD also affects pregnant women, with 15–65% of non-pregnant women having a thyroid-stimulating hormone (TSH) level significantly higher than usual [3, 4]. One of the most common autoimmune thyroid diseases is anti-thyroid peroxidase antibody (anti-TPO Ab) positive, which has a significant impact on women during pregnancy, as it leads to recurrent miscarriage (RM) [5], premature birth or infertility [6], delayed growth of the fetus in the womb when the level of antibodies rises to a large extent [7] or the fetus is born dead.

Autoimmune disorders occur as a result of various complex interactions [8]. However, the most important causes are the interactions of Treg cells, the cytokines they secrete, and the immune system's weakness when their levels decrease [9]. Treg cells protect the embryo from rejection and lead to a successful pregnancy by providing a suitable environment for the embryo's growth and inhibiting the immune cells that help in rejection [10].

For these cells to function, they must be expressed at a high level throughout pregnancy. This is done through their transcription factor, FOXP3, which regulates the work of Treg cells and maintains immune tolerance [11]. Treg cells previously referred to as suppressor T cells, are a specific group of T cells that regulate the immune system, uphold self-tolerance to antigens, and hinder the development of autoimmune diseases. Treg cells possess immunosuppressive properties and primarily inhibit or reduce the initiation and expansion of effector T cells [12].

FOXP3 (Forkhead box P3), known as scurfin, is a protein in immune system responses. A member of the FOXP3 protein superfamily, consisting of transcriptional regulators, serves several functions in embryonic development and the maintenance of adult tissues, including cell proliferation, differentiation, survival, and apoptosis [13]. The FOXP3 family comprises the members FOXP1, FOXP2, FOXP3, and FOXP4. The FOXP3 protein plays a vital role in Treg cells impacted by autoimmune thyroid disorders [14].

Parathyroid hormone (PTH) is a polypeptide produced in the parathyroid gland that regulates calcium and phosphorus levels in the blood [15]. Gene expression of FOXP3: The FOXP3 gene is situated on the X chromosome's short arm (p arm) and consists of 11 coding exons and three non-coding exons. The FOXP3 is a distinct and exclusive transcriptional regulator responsible for the initiation, growth, and suppressive capacity of Treg cells (Tregs).

Abnormal FOXP3 expression in Treg cells is linked to autoimmune illnesses and might potentially cause the breakdown of immunological tolerance. Increasing the expression of FOXP3 leads to the transformation of naive T cells into Treg cells while decreasing FOXP3 expression is associated with impaired function of immunosuppressive Treg cells [16].

The objective: investigate the relationship between Treg cells and FOXP3 and the AITD and to measure the gene expression level of FOXP3 and Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) between the study samples.

MATERIALS AND METHODS

This study was conducted in Saladin Governorate from February 20, 2024, until June 20, 2024, and gene expression tests were conducted in the College of Science-University of Tikrit-Iraq laboratories.

Patient group: Patient group: 90 samples were collected for the study and all samples were from women only, they were divided into 70 patients with AITD and 20 healthy (control), then 70 patients were divided into 35 pregnant patients and 35 patients with recurrent miscarriages (all 70 patients suffer from AITD). The following tests were performed for all study samples for diagnosis: triiodothyronine (T3), thyroxine (T4), TSH, and anti-TPOA. The specialist physician diagnosed 70 patients with hypothyroidism, where the average TSH for pregnant patients was 9.67 MIU/L. The average for patients with recurrent miscarriage was 43.85 MIU/L with a positive result for anti-TPOAb for all patients (pregnant and recurrent miscarriage).

In contrast, the results of the control samples were normal TSH 2.13 MIU/L with a negative result for anti-TPOA. Blood samples were taken from pregnant women with AITD at different periods of pregnancy, and none of them had ever had a previous miscarriage. As for women who also suffered from recurrent miscarriages, blood samples were taken at different periods after the miscarriage, and none of them had become pregnant during the period of sample collection. The control group was also made up of married women who had not become pregnant during the sample collection period.

Blood Sampling: 10 ml of venous blood was drawn for all samples. The blood samples were divided into four parts: a part for conducting immune tests (Treg cells, FOXP3, anti-TpoAb), amounting to 5 ml, which was collected in gel tubes, and a part for performing physiological tests (TSH, T3, T4, PTH), amounting to 3 ml. The blood serum was separated by centrifugation at a speed of 3500 rpm for 15 minutes, and a portion for conducting tests for gene expression and RNA extraction, amounting to 250 ml of blood. They were added to a tube containing 750 ml of Trizol, and all samples were stored at -45°C .

Primers

Dr. Ahmed Abdel-Jabbar Al-Fahdawi, a professor at Anbar University, designed all primers used in this study. Macrogen Company provided these primers. Dr. Adnan conducted the Ribonucleic acid (RNA) extraction and gene expression processes in the College of Science/University of Tikrit laboratories, as shown in the Table 1.

Table 1

Primers used in this study

Primers		Sequence 5'-3'	Product size
FOXP3 gene	F	ACCTTCCACCGTTTCCTTCT	130 bp
	R	GCCTCTTGGTTTGGTTGGT	
GAPDH gene	F	TGCCACCCAGAAGACTGTGG	129 bp
	R	TTCAGCTCAGGGATGACCTT	

Quantitative Real-Time Polymerase chain reaction PCR (qPCR)

Real-time quantitative PCR was used to identify the FOXP3 gene that was normalized by the housekeeping gene (GAPDH) in patients (pregnant and recurrent miscarriages) and healthy controls according to the protocol followed by the manufacturer MacroGen/ Korea.

RNA Extraction

RNA was extracted from the blood of all research samples according to the manufacturer's protocol MacroGen/ Korea, then converted to complementary Deoxyribonucleic acid (cDNA) using a PCR device as following steps:

Step 1: Preparation of sample and Lysis

250 µL of the blood sample was added to 750 µL of Trizol and we mixed the sample well using Vortex for 1 minute. Incubated the mixture for 5 min at room temperature (R.T).

Step 2: Protein Precipitation

Added 200 µL of the Chloroform and vortex vigorously for 1 min, then, incubated tube at R.T for 5 min. all sample tubes were placed in a centrifuge at 12,000 rpm speed for 12 minutes to precipitate insoluble particles. Transferring the supernatant to a new Eppendorf tube.

Step 3: RNA Binding

An equal amount of 100% ethanol or Isopropanol is added to the filtrate and mixed well after that, 700 µL of the mixture is transferred to the Spin Column and placed in the centrifuge for 1 minute at 10,000 rpm. We repeat the previous process until the mixture runs out. The filtrate is discarded and the Spin column is transferred to a new collection tube.

Step 4: RNA Washing 1

Added 500 µL of wash buffer 1 and then centrifuge 1 min at 11,000 rpm. the filtrate is discarded and the Spin column is transferred to a new tube.

Step 5: RNA Washing 2

Added 500 µL of wash buffer 2 and then worked centrifuge for 1 min at 13,000 rpm. The filtrate is discarded and the Spin Column is in the same 2 ml Collection Tube. Performed an additional centrifuge for 2 min at 13,000 rpm to remove ethanol residual.

Step 6: RNA Elution

The Spin column was placed in new 1.5 tubes and left at room temperature for 1 minute. 100 µL of the elution solution pre-warmed to (60° C) was added to the column and left for 5 min at room temperature. Centrifuge 2 min at 10,000 rpm at room temperature discarded the column and stored extracted RNA in the air to dry.

Step 7: converted RNA to cDNA

The Master Mix used was prepared by adding 384 µl of the Master Mix to 768 of RNase-free H₂O in a new tube

and mixing well. 10 µL of the extracted RNA was added to the conversion tubes, and then 10 µL of the prepared Master Mix was added. Then, all samples were placed in a thermostatic PCR at 42° C for 15 min to get cDNA.

Step 8 q PCR to gene expression

The master mix of qPCR for FOXP3 and GAPDH genes was prepared as follows:

Added 3 ml from cDNA, 0.5 for R & F primers, 10 ml from Ultra Sybr qPCR Mix, and 6 ml from Nuclease-free water to get 20 ml from a mixture. After that, these qPCR master mix components mentioned above and placed in qPCR plate strip tubes and mixed by vortex centrifuge for 3 minutes, then put in a Real-Time PCR system.

Data Analysis of qRT-PCR

The data results of q RT-PCR for the target and housekeeping gene were analyzed by the relative quantification of gene expression levels (Fold change) (The Δ CT Method Using a reference gene) as the following equation.

$$\Delta CTP = CT_{target} - CT_{GAPDH}$$

$$\Delta CTC = CT_{control} - CT_{mean\ GAPDH}$$

$$\Delta \Delta CT = \Delta CTP - \Delta CTC$$

$$Folding = 2^{-\Delta \Delta CT}$$

Detection of Human Immune Assays Treg cells, FOXP3, and PTH in ELISA kit

Standard solutions were prepared according to the manufacturer's Shanghai YL Biont/China protocol. 50 µl each of standard solutions and streptavidin-HRP were added to the wells of the standard solutions. 40 µl of samples and 10 µl of conjugated antibodies were added to the sample wells, then 50 µl of streptavidin-HRP was added to all sample wells. Then we covered the plate with a special cover, shook it a little for mixing, and placed it in the incubator at 37° C for 60 min. the washing solution was prepared by adding 20 ml of concentrated washing solution to 980 ml of distilled water. Then the plate cover was removed and washed, and the process was repeated five times. Then we leave the plate for one minute on the filter paper to dry. Then, 50 µl of each chromogen solution A and B were added to each well and mixed well, then incubated for 10 min at 37° C away from light. We then noticed the appearance of the blue color at different concentrations, indicating the antigen reaction and its presence. Then 50 µl of the stop solution was added to each hole to stop the reaction and we noticed that the blue color turned yellow immediately. The absorbance was measured at a wavelength of 450 nm within 10.

Data Analysis of ELISA

Statistics were conducted for all research samples by Dr. Shaker M. Saleh, a lecturer at Tikrit University/ College of Agriculture, using the statistical program One-Way ANOVA.

RESULTS AND DISCUSSION**T regulatory cells**

The comparison between patients (pregnant and recurrent miscarriages) all with AITD and healthy (control) in the levels of Treg cells. We found significant differences at $p < 0.005$ between them. The mean and SD are in Table 2. While the comparison between pregnant and recurrent miscarriage patients (all persons with AITD). There were significant differences at $p \leq 0.001$, the mean and SD in Table 3.

Table 2

Comparison between patients (pregnant women and women with recurrent miscarriage) with AITD and controls in Treg cell levels

Treg cell, ng/ml	Mean $\pm$ SD		P value *
	Patients	Controls	
	No = 70	No = 20	
	1.3065 $\pm$ 0.322980	1.4058 $\pm$ 0.3480	$\leq$ 0.005

Table 4

Comparison between patients (pregnant women and women with recurrent miscarriage) with AITD and controls in FOXP3 level

FOXP3, ng/ml	MEAN $\pm$ SD		P value *
	Patients	Controls	
	No = 70	No = 20	
	1.051 $\pm$ 0.213939	1.3949 $\pm$ 0.2255	$\leq$ 0.005

Table 6

Comparison of CT values in patients (pregnant women and women with recurrent miscarriage) and controls for GAPDH gene expression

CT (GAPDH)	Patients, No = 70	Controls, No = 20	P value
Mean $\pm$ SD	20.751 $\pm$ 0.514	20.493 $\pm$ 0.612	0.226

Table 8

Fold change of FOXP3 expression depending on 2- $\Delta\Delta$ CT

Group	Means CT of FOXP3	Means CT of GAPDH	Means Δ CT	$\Delta\Delta$ CT	2- $\Delta\Delta$ CT = fold
Control, No = 20	18.1	20.493	1.678	0.000	1.056
Patients, No = 70	26.87	20.751	1.87	0.19	2.538

Forkhead3 box protein (FOXP3)

The results of the comparison between patients (pregnant women and women with miscarriages) and controls were significant at $p \leq 0.005$, and the mean and SD values are in Table 4. However, in the comparison between patients (pregnant women and women with recurrent miscarriage), the results were highly significant differences at $p \leq 0.001$. The mean and SD are in Table 5.

Real-Time PCR Quantification of Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) Expression

When studying gene expression, it is important to normalize the data using an internal control gene that is stably expressed to obtain accurate and reliable results. Therefore, housekeeping genes were used as an internal control gene, which is more suitable for use in studying gene expression, as it is a gene that is expressed under experimental conditions in tissues [16]. The CT value of the housekeeping gene is shown in Table 6, which compares the CT values of the housekeeping gene in

Table 3

Comparison between patients (pregnant women and women with recurrent miscarriage) with AITD in Treg cell levels

Treg cell, ng/ml	Mean $\pm$ SD		P value **
	Pregnant women	Women with recurrent miscarriage	
	No = 35	No = 35	
	1.7791 $\pm$ 0.4344	0.9420 $\pm$ 0.1028	$\leq$ 0.001

Table 5

Comparison between patients (pregnant women and women with recurrent miscarriage) all with AITD in FOXP3 level

FOXP3, ng/ml	MEAN $\pm$ SD		P value **
	Pregnant	Recurrent miscarriage	
	No = 35	No = 35	
	1.3639 $\pm$ 0.2199	0.7389 $\pm$ 0.2009	$\leq$ 0.001

Table 7

FOXP3 fold gene expression

Groups	Mean CT of FOXP3	Mean Δ CT of FOXP3	Folding
Control, No = 20	18.1	1.678	1.056
Patients, No = 70	26.87	1.87	2.538

Table 9

Compares patients (pregnant women and women with recurrent miscarriage) with AITD and control in FOXP3 gene expression

Fold of FOXP3 gene	Mean $\pm$ SD		P value
	Patients	Controls	
	No = 70	No = 20	
	2.538 $\pm$ 0.347	1.056 $\pm$ 0.231	$\leq$ 0.001**

both control and patient samples in the following table.

Table 6 shows no significant differences between them in the housekeeping gene expression, indicating that the endogenous gene can be expressed at a constant level in the cells and tissues of all study samples.

Real-Time PCR Quantification of FOXP3 Gene Expression

The CT values for the FOXP3 gene between the patients (pregnant women and women with recurrent miscarriage) with AITD and the controls were compared and their results appeared in Table 7.

The CT value of the FOXP3 gene is shown in Table 7. It was shown that there is a significant increase in the gene expression of FOXP3 in patients (pregnant women and women with recurrent miscarriage) with AITD. Table 8 also shows the changes in the CT values of FOXP3 up to the fold. By conducting the mean for each stage, we found that all the results indicate significant differences, as the gene expression is higher in patients with AITD.

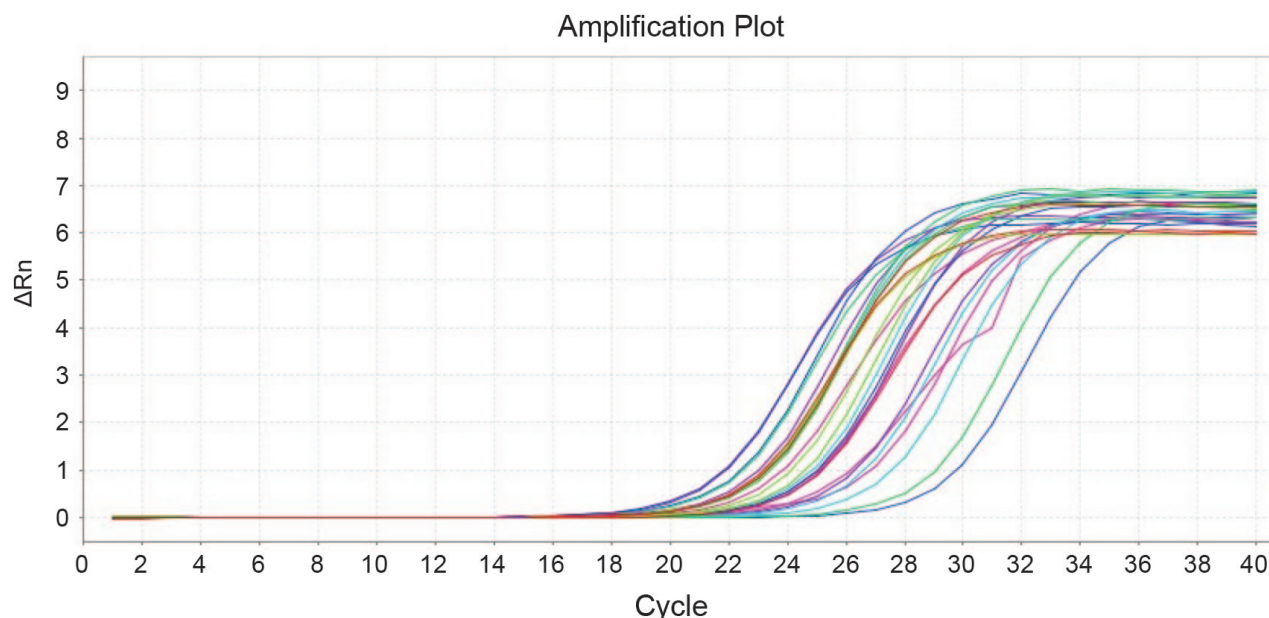


Fig. 1. FOXP3 amplification plots by qPCR samples included all study groups. The photograph was taken directly from the bio systems7500 qPCR machine. (The colors in the diagram above indicate the dilutions of the standard solutions based on which the presence of RNA in the samples is measured. The amplification starts from cycle 20 and continues to cycle 40)

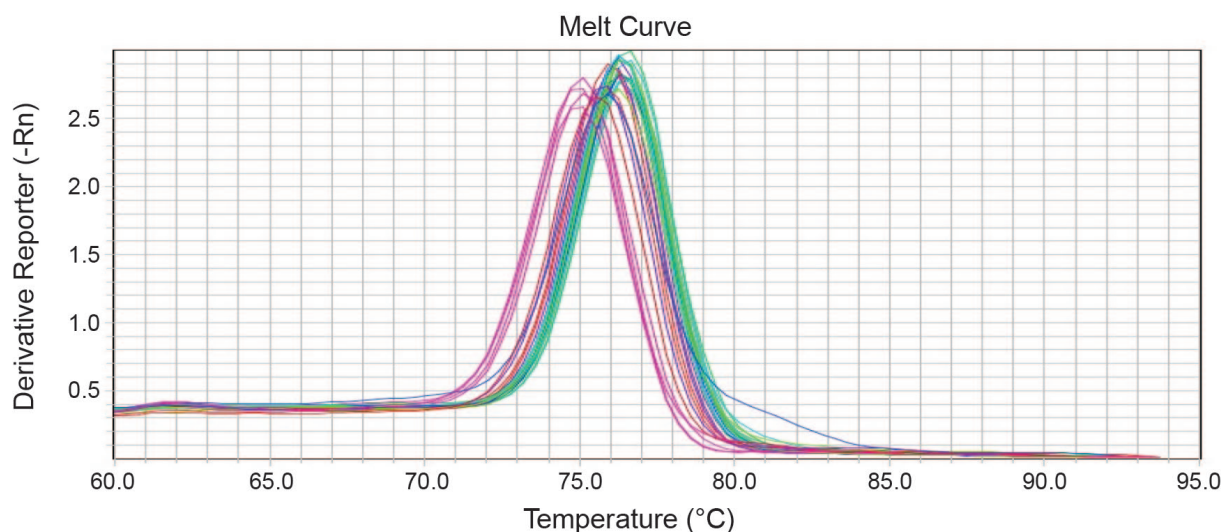


Fig. 2. FOXP3 melt curve by qPCR included all study groups. The photograph was taken directly from the bio systems7500 qPCR machine. (The diagram indicates the compatibility of the designed primers with the RNA sample present in the samples, through the matching of the curve of the primers with the samples)

By comparing the value of the fold, we find significant differences at $p \leq 0.001$ in gene expression in patients (pregnant and recurrent miscarriage) all with AITD compared to control, according to the following Table 9.

Also, when comparing between patients (pregnant and recurrent miscarriage), we found an increase in gene expression in pregnant patients at $p < 0.001$, as shown in Table 10.

Parathyroid hormone (PTH)

It is clear from Table 11, which includes a comparison between the study groups in the concentrations of PTH in blood serum, that we did not find significant differences between the groups.

Table 10

Compares patients (pregnant women and women with recurrent miscarriage) with AITD in FOXP3 gene expression

Fold of FOXP3 gene	Mean $\pm$ SD		P value
	Pregnant women	Women with recurrent miscarriage	
	No = 35	No = 35	
	0.750 $\pm$ 0.208	0.371 $\pm$ 0.112	$\leq 0.001^{**}$

Table 11

Compares between groups in PTH levels in blood serum

Group	PTH - pg/ml Mean $\pm$ SD	P value
Patients (pregnant women and women with miscarriage) with AITD, No = 70	0.1402 $\pm$ 0.126294	≤ 0.969
Control (healthy), No = 20	0.1326 $\pm$ 0.0262	
Pregnant women with AITD, No = 35	0.1413 $\pm$ 0.1471	
Women with miscarriage and with AITD, No = 35	0.1391 $\pm$ 0.1371	

Table 3 shows that there are highly significant differences at $p \leq 0.001$ between patients (pregnant women and women with recurrent miscarriages) who all suffer from AITD. These results are consistent with Logiodice F, et al. and Tang C, et al. which showed that low levels of Treg cell concentrations in patients suffering from miscarriages due to high concentrations of interleukin (IL-17) lead to increased concentrations of T-helper (Th17) cells involved in increasing miscarriage rates, as they stimulate the secretion of inflammatory cytokines [18, 19].

Our results are consistent with Idali F, et al. which states that an imbalance between Treg cells and Th17 cells leads to fetal loss [20]. It was also found that the effect of female sex hormones (estrogen, progesterone) has a significant effect in neutralizing the mother's immunity against the fetus Perkhulyn O. M. et al. [21].

So it was found that high levels of these hormones greatly support the immune tolerance of the mother and fetus, and it was found that with the increase of these hormones, the ability to support regulatory T cells and the binding of receptors specific to estrogen, especially alpha, increases the expression of FOXP3, and this indicates that a normal pregnancy in which the level of hormones is normal has a large number of regulatory cells, unlike patients who suffer from recurrent miscarriages, in which a low level of these hormones was proven, and also even after treatment with progesterone, miscarriage occurs due to hormone deficiency, and this result was consistent with both Raghupathy R, et al. and Graham J, et al. [22, 23].

It was also found that the level of the Human chorionic gonadotropin (hCG) hormone gradually decreases after the eleventh week of pregnancy, and this affects the activity of regulatory cells, as their concentration decreases. The activity of T- T-helper (TH1) cells and the inflammatory cytokines (interferon IFN- γ , tumor necrosis factor TNF- α) they secrete increase, leading to miscarriage [24].

Table 4 indicates that there are significant differences between patients (pregnant women and women with recurrent miscarriage) with AITD and controls at a significant level of $p \leq 0.005$. This is because FOXP3 is a transcription factor specific to Treg cells, which are the only ones capable of secreting and expressing it. Therefore, we find from Table 2 that the concentrations of Treg cells are increased in controls, and this is the reason for the increase in FOXP3 concentrations in controls as well Qin S, et al. [25].

As for Table 5, which indicates significant differences between patients (pregnant women and women with

recurrent miscarriage) with AITD, the reason for this is that during pregnancy the need for regulatory cells increases to regulate immune tolerance between the mother and the fetus. Therefore, their number increases, especially when the concentrations of TGF- β and IL-2 increase, which work to increase the differentiation of T CD4 cells into Treg cells. Thus, FOXP3 concentrations increase.

These results agree with Deng Z, et al. [26]. As for patients who have recurrent miscarriages and AITD, the concentrations of Treg cells decrease, which leads to a decrease in the concentrations of FOXP3. It was found that the reason for this is that when transforming growth factor- β (TGF- β) is present with IL-6, this leads to the differentiation of T CD4 cells into TH17 cells, which secrete IL-17, which has a great relationship with the increase in the rate of miscarriage Luo L, et al. and Grover P, et al. supported the results [27, 28].

Table 9 the expression level of the transcription factor FOXP3 is an important factor in regulating the immune balance. Therefore, when a genetic defect occurs in this gene, this leads to a defect in the immune system and the occurrence of endocrine disorders, the most important of which are AITD of the thyroid gland. Therefore, the gene expression increased in the study samples of patients. Also, thyroid diseases are caused by a defect in chromosome XP11.23, which is the same chromosome on which the FOXP3 gene is located. These results are consistent with Bossowski A, et al. and Bacchetta R, et al. [29, 30].

Table 10 shows a comparison of the FOLD values for FOXP3 gene expression, which showed that gene expression was lower in patients with recurrent miscarriages (and with AITD) and that this was due to Signals from Treg cell receptors TCR stimulate the transcription of the FOXP3 gene, so when these signals are decreased, the expression of the FOXP3 gene is reduced. These results were supported by Colamatteo A, et al. [31].

In humans, there is a Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT)-5 proteins (STAT5b) factor, which is a crucial transcription factor for the expression of FOXP3. When this factor is lost due to addition or deletion mutations, it loses its function, and thus, the expression of FOXP3 decreases. The Treg cells lose their function in regulation and immune tolerance. These results are consistent with Hardtke-Wolenski M, et al. and Smith M, et al. [32, 33].

As for Table 11, which includes the PTH results, the reason for the absence of significant differences was that the

study samples were taking nutritional supplements containing calcium and phosphorus, and therefore the PTH levels were stable in all study samples Marcucci G, et al. [34].

CONCLUSIONS

The results of our study indicate that autoimmune thyroid diseases affect the levels of Treg cells and FOXP3 in patients (pregnant women and women with recurrent miscarriage), and their effect was clear in causing recurrent miscarriages. We also found an increase in the gene expression of FOXP3 in the patients (pregnant women and women with recurrent miscarriage) with AITD compared to the control, and we did not find clear differences

in the levels of PTH between the patients (pregnant women and women with recurrent miscarriage) and control.

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

Funding. All the article costs, including the collection of samples and the provision of materials and equipment, were borne by the author and his colleagues, who had no external funding sources.

Information about the authors

Najeeb Nadia Mohamed – PhD-Student, Biology Department, College of Science, Tikrit University, Tikrit, Iraq; tel.: +964 780 819 0963. *E-mail: nadia.mahameed01@gmail.com*

ORCID: 0009-0004-4236-6761

Mohsen Saria Najee – Professor, Dr. in Physiology, Biology Department- Zoology, College of Science, Tikrit University, Tikrit, Iraq; tel.: +964 771 067 1270. *E-mail: Saria7052@gmail.com*

ORCID: 0009-0001-5516-4083

Omeear Hadeel Abed Alhadee – Assist Professor, Dr. in Molecular Genetics, Biology Department-Zoology, College of Science, Tikrit University, Tikrit, Iraq; tel.: +964 770 171 8651. *E-mail: hadeel.omeear@tu.edu.iq*

ORCID: 0000-0003-2030-6181

REFERENCES

- Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Torner Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:82-90. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.009.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-99. doi: 10.1210/jcem.87.2.8182.
- Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):777-84. doi: 10.1210/jc.2011-2038.
- Moreno-Reyes R, Glinoe D, Van Oyen H, Vandevijvere S. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3694-701. doi: 10.1210/jc.2013-2149.
- Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011;342:d2616. doi: 10.1136/bmj.d2616.
- Consortium on Thyroid and Pregnancy – Study Group on Preterm Birth; Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2019;322(7):632-41. doi: 10.1001/jama.2019.10931.
- Minaldi E, D'Andrea S, Castellini C, Martorella A, Francavilla F, Francavilla S, et al. Thyroid autoimmunity and risk of post-partum depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(3):271-7. doi: 10.1007/s40618-019-01120-8.
- Beraya DY. Women have clinical aspects of infertility with thyroid pathology. *Reprod Health Woman.* 2022;7(3):30-4. doi: 10.30841/2708-8731.7.2022.272469.
- Ruggeri RM, Cristani M, Vicchio TM, Alibrandi A, Giovannazzo S, Saija A, et al. Increased serum interleukin-37 (IL-37) levels correlate with oxidative stress parameters in Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(2):199-205. doi: 10.1007/s40618-018-0903-3.
- Saito S, Shima T, Nakashima A, Inada K, Yoshino O. Role of Paternal Antigen-Specific Treg Cells in Successful Implantation. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(3):310-6. doi: 10.1111/aji.12469.
- Bending D, Ono M. From stability to dynamics: understanding molecular mechanisms of regulatory T cells through Foxp3 transcriptional dynamics. *Clin Exp Immunol.* 2019;197(1):14-23. doi: 10.1111/cei.13194.
- Hassan AM, Neinaa YM, El-Bendary AS, Zakaria SS. MicroRNA-146a and Forkhead box protein 3 expressions in nonsegmental vitiligo: an insight into disease pathogenesis. *J Egypt Women's Dermatol Soc.* 2019;16(2):105-11. doi: 10.4103/JEWD.JEWD_19_19.
- Bending D, Prieto MP, Paduraru A, Ducker C, Marzaganov E, Laviron M, et al. A timer for analyzing temporally dynamic changes in transcription during differentiation in vivo. *J Cell Biol.* 2018;217(8):2931-50. doi: 10.1083/jcb.201711048.
- Bending D, Paduraru A, Ducker CB, Prieto MP, Crompton T, Ono M. A temporally dynamic Foxp3 autoregulatory transcriptional circuit controls the effector Treg programme. *EMBO J.* 2018;37(16):e99013. doi: 10.15252/embj.201899013.
- Seunghwan J. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis and clinical aspects. *Cent Asian J Endocrinol.* 2023;3(2):6-17. doi: 10.5281/zenodo.8264458.
- Zhang Y, Zhang J, Liu H, He F, Chen A, Yang H, et al. Meta-analysis of FOXP3 gene rs3761548 and rs2232365 polymorphism and multiple sclerosis susceptibility. *Medicine.* 2019;98(38):e17224. doi: 10.1097/MD.00000000000017224.
- Vaiphei ST, Keppen J, Nongrum S, Chaubey RC, Kma L, Sharan RN. Evaluation of endogenous control gene(s) for gene expression studies in human blood exposed to 60Co γ -rays ex vivo. *J Radiat Res.* 2015;56(1):177-85. doi: 10.1093/jrr/rru074.
- Logiodice F, Lombardelli L, Kullolli O, Haller H, Maggi E, Rukavina D, et al. Decidual Interleukin-22-Producing CD4+ T Cells (Th17/Th0/IL-22+ and Th17/Th2/IL-22+, Th2/IL-22+, Th0/IL-22+), Which Also Produce IL-4, Are Involved in the Success of Pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):428. doi: 10.3390/ijms20020428.
- Tang C, Hu W. The role of Th17 and Treg cells in normal pregnancy and unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA): New insights into immune mechanisms. *Placenta.* 2023;142:18-26. doi: 10.1016/j.placenta.2023.08.065.
- Idali F, Rezaii-Nia S, Golshahi H, Fatemi R, Naderi MM, Goli LB, et al. Adoptive cell therapy with induced regulatory T cells normalises the abortion rate in abortion-prone mice. *Reprod Fertil Dev.* 2021;33(3):220-28. doi: 10.1071/RD20063.
- Perkhulyn OM, Pakhareno LV, Sukhin VS, Saltovskiy OV, Kovalchuk VM, Hranovska HI, et al. Evaluation of hormonal function in women with cervical insufficiency and infertility in the history. *Wlad Lek.* 2021;74(10):2412-16.
- Graham JJ, Longhi MS, Heneghan MA. T helper cell immunity in pregnancy and influence on autoimmune disease progression. *J Autoimmun.* 2021;121:102651. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102651.
- Raghupathy R, Szekeres-Bartho J. Progesterone: A Unique Hormone with Immunomodulatory Roles in Pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1333. doi: 10.3390/ijms23031333.
- Huang N, Chi H, Qiao J. Role of Regulatory T Cells in Regulating Fetal-Maternal Immune Tolerance in Healthy Pregnancies and Reproductive Diseases. *Front Immunol.* 2020;11:1023. doi: 10.3389/fimmu.2020.01023.
- Qin S, Li L, Liu J, Zhang J, Xiao Q, Fan Y, et al. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells regulate immune balance in unexplained recurrent spontaneous abortion via the Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B pathway. *J Int Med Res.*

- 2020;48(12):300060520980940. doi: 10.1177/0300060520980940.
26. Deng Z, Fan T, Xiao C, Tian H, Zheng Y, Li C, et al. TGF- β signaling in health, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):61. doi: 10.1038/s41392-024-01764-w.
27. Luo L, Zeng X, Huang Z, Luo S, Qin L, Li S. Reduced frequency and functional defects of CD4⁺CD25^{high}CD-127^{low}/ regulatory T cells in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):62. doi: 10.1186/s12958-020-00619-7.
28. Grover P, Goel PN, Greene MI. Regulatory T Cells: Regulation of Identity and Function. *Front Immunol.* 2021;(12):750542. doi: 10.3389/fimmu.2021.750542.
29. Bossowski A, Borysewicz-Sańczyk H, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Zsím A, Szalecki M, Wikiera B, et al. Analysis of chosen polymorphisms in FoxP3 gene in children and adolescents with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity.* 2014;47(6):395-400. doi: 10.3109/08916934.2014.910767.
30. Bacchetta R, Barzaghi F, Roncarolo MG. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1417(1):5-22. doi: 10.1111/nyas.13011.
31. Colamatteo A, Carbone F, Bruzsaniti S, Galgani M, Fusco C, Maniscalco GT, et al. Molecular Mechanisms Controlling Foxp3 Expression in Health and Autoimmunity: From Epigenetic to Post-translational Regulation. *Front Immunol.* 2020;(10):3136. doi: 10.3389/fimmu.2019.03136.
32. Hardtke-Wolenski M, Landwehr-Kenzel S. Tipping the balance in autoimmunity: are regulatory t cells the cause, the cure, or both? *Mol Cell Pediatr.* 2024;11(1):3. doi: 10.1186/s40348-024-00176-8.
33. Smith MR, Satter LRF, Vargas-Hernández A. STAT5b: A master regulator of key biological pathways. *Front Immunol.* 2023;(13):1025373. doi: 10.3389/fimmu.2022.1025373.
34. Marcucci G, Altieri P, Benvenega S, Bondanelli M, Camozzi V, Cetani F, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in pregnancy: an Italian retrospective observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):421. doi: 10.1186/s13023-021-02053-3.

Стаття надійшла до редакції 18.09.2024. – Дата першого рішення 25.09.2024. – Стаття подана до друку 31.10.2024

Ефективність сучасних методів розродження вагітних з placenta previa/percreta 3b і 3c

О. В. Голяновський¹, Н. Є. Гейнц², І. В. Ключко³, О. О. Дядик¹, Д. С. Федоренко¹, І. М. Голень¹

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

²КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр»

³КНП «Вишгородська ЦРЛ»

Найбільш тяжкі випадки аномальної інвазії плаценти (placenta accrete spectrum – PAS) пов'язані з пророщенням міометрія і серозної оболонки, прирощенням до сечового міхура, шийки матки, параметральної клітковини – placenta previa/percreta 3b і 3c згідно з класифікацією Міжнародної федерації гінекологів і акушерів (FIGO, 2019). Це найбільш небезпечні випадки з тяжкими геморагічними ускладненнями, коагулопатичними порушеннями та виникненням інтраопераційного ушкодження сечового міхура і сечоводів.

Мета дослідження: визначення клінічної ефективності різних методів розродження вагітних з placenta previa/percreta 3b і 3c з використанням ендovasкулярної балонної оклюзії черевної аорти (ЕБОА) та перев'язуванням внутрішніх клубових артерій (ПВКА).

Матеріали та методи. Упродовж 2015–2023 рр. на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика виконано корпоральний/донний кесарів розтин (КР) та гістеректомію у 43 вагітних з діагнозом placenta previa/percreta 3b і 3c у терміні вагітності 35–37 тиж. Пренатальний діагноз встановлено за даними ультразвукового дослідження та магнітно-резонансної томографії, а заключний – підтверджено даними макроскопічного і патогістологічного досліджень.

До I групи (основна) увійшли 12 жінок з pl. percreta 3b,c, яким було проведено КР з ЕБОА перед виконанням гістеректомії. До II групи (порівняння) увійшли 14 вагітних з таким самим діагнозом та проведеним КР і ПВКА перед виконанням гістеректомії. До III групи (контрольна) – 17 жінок з аналогічним діагнозом, яким був проведений КР і гістеректомія без застосування додаткових методик хірургічного гемостазу. В усіх групах використовували монополярну діатермію, аргонплазмову коагуляцію та біполярну коагуляцію.

Результати. Кровотрата в основній групі становила в середньому 950 ± 90 мл, у групі порівняння – 1400 ± 130 мл ($p_{1,2} < 0,05$) і в контрольній групі – 2100 ± 150 мл ($p_{1,3} < 0,001$ і $p_{2,3} < 0,01$). Середня тривалість операції становила $97,0 \pm 9,0$ хв в основній групі та $119,0 \pm 11,0$ хв і $161 \pm 15,0$ хв у групах порівняння і контрольній відповідно ($p < 0,05$). Перебування в стаціонарі – від 7 ± 1 доба до 9 ± 1 доба та до 12 ± 2 доби по групах відповідно.

Висновки. Застосування інноваційної технології тимчасової ЕБОА при розродженні вагітних з placenta previa/percreta 3b і 3c перед проведенням гістеректомії є найбільш клінічно ефективним методом, що достовірно зменшує загальний об'єм крововтрати, ймовірність розвитку масивної кровотечі та ураження прилеглих органів, тривалість хірургічного втручання і перебування в акушерському стаціонарі.

Ключові слова: placenta percreta, placenta accrete spectrum, передлежання плаценти, аномальна інвазія плаценти, кесарів розтин, гістеректомія.

Effectiveness of modern methods of delivery of pregnant women with placenta previa/percreta 3b and 3c O. V. Golyanovskiy, N. Ye. Heints, I. V. Klyuzko, O. O. Dyadyk, D. S. Fedorenko, I. M. Holenia

The most severe cases of abnormal placenta invasion (placenta accrete spectrum – PAS) are associated with the invasion of the myometrium and serosa, attachment to the bladder, cervix, parametrial tissue – placenta previa/percreta 3b and 3c according to the classification of the International Federation of Gynecologists and Obstetricians (FIGO, 2019). These are the most dangerous cases with severe hemorrhagic complications, coagulopathic disorders and the occurrence of intraoperative damage to the bladder and ureters.

The objective: to determine the clinical effectiveness of various methods of delivery of pregnant women with placenta previa/percreta 3b and 3c using endovascular balloon occlusion of the abdominal aorta (EBOAA) and the internal iliac artery ligation (IIAL).

Materials and methods. During 2015–2023 at the clinical bases of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, a corporal/fundal cesarean section (CS) and hysterectomy were performed in 43 pregnant women with a diagnosis of placenta previa/percreta 3b and 3c at a gestational age of 35–37 weeks. The prenatal diagnosis was established according to ultrasound and magnetic resonance imaging, and the final diagnosis was confirmed by macroscopic and histopathological studies.

I group (main group) included 12 women with pl. percreta 3b,c, who had CS with EBOAA before performing hysterectomy. II group (comparison one) included 14 pregnant women with the same diagnosis and who had CS and IIAL before performing hysterectomy. III group (control one) included 17 women with a similar diagnosis who had CS and hysterectomy without the use of additional surgical hemostasis methods. In all groups, monopolar diathermy, argon plasma coagulation and bipolar coagulation were used.

Results. Blood loss in the main group was on average 950 ± 90 ml, in the comparison group – 1400 ± 130 ml ($p_{1,2} < 0.05$) and in the control group – 2100 ± 150 ml ($p_{1,3} < 0.001$ and $p_{2,3} < 0.01$). The average duration of the operation was 97.0 ± 9.0 min in the main group and 119.0 ± 11.0 min and 161 ± 15.0 min in the comparison and control groups, respectively ($p < 0.05$). Duration of the hospital stay was from 7 ± 1 day to 9 ± 1 day and up to 12 ± 2 days in groups, respectively.

Conclusions. The use of innovative technology of temporary EBOAA in the delivery of pregnant women with placenta previa/percreta 3b and 3c before hysterectomy is the most clinically effective method, which significantly reduces the total volume of blood loss, the likelihood of massive bleeding and damage to adjacent organs, the duration of surgical intervention and stay in the obstetric hospital.

Keywords: placenta percreta, placenta accrete spectrum, placenta previa, abnormal placental invasion, cesarean section, hysterectomy.

Збільшення відсотка кесаревого розтину (КР) та наступна вагітність у жінок з рубцем на матці та локалізацією плаценти на передній стінці матки часто є причиною дефекту децидуальної оболонки у ділянці рубця, що підвищує частоту аномальної інвазії плаценти (за сучасною дефініцією placenta accrete spectrum – PAS) до 30% [1–3]. Переважна більшість вагітних з діагностованою PAS мали хоча б один КР в анамнезі, а ризик глибокої інвазії плаценти в міометрій зростає зі збільшенням числа кесаревих розтинів. Підвищення частоти КР, випадків запліднення за допомогою допоміжних репродуктивних технологій за останнє десятиліття в Україні призвело до суттєвого зростання частоти патології плацентациї, в тому числі й PAS [4].

Поєднання передлежання плаценти і попереднього КР різко підвищує ризик прирощення плаценти. Дійсно, жінки з двома і більше КР в анамнезі та передлежанням плаценти мають вкрай високий ризик прирощення плаценти, і, за прогнозами, частота цієї тяжкої акушерської патології буде зростати [5–7]. За даними проведених прогностичних досліджень, окрім основної причини виникнення ризику PAS – рубця на матці, можуть бути й інші фактори ризику цієї патології: запліднення за допомогою допоміжних репродуктивних технологій, повне передлежання плаценти, запальні процеси матки і придатків, вік жінки, які призводять до дистрофічних змін в ендометрії, а під час вагітності – в децидуальній оболонці [6–8].

Кількість випадків неправильної плацентациї за останні 20 років збільшилась у 10 разів і на сьогодні спостерігається у 9,3–10% жінок у поєднанні з placenta previa (передлежанням плаценти). Врошення плаценти означає аномальну інвазію плаценти, пов'язану зі стоншенням або відсутністю децидуальної оболонки, недостатнім розвитком **фібриноідного шару (Nitabuch layer)** і, як наслідок, надмірного зв'язку ворсин хоріона з міометрієм [9].

Найбільш тяжкі випадки PAS пов'язані з пророщенням всього міометрія і серозної оболонки, особливо з інвазією плацентарної тканини в сечовий міхур, шийку матки або паравезикальну/параметральну тканину – placenta previa/percreta 3b і 3c згідно з класифікацією Federation International Gynecology & Obstetric (FIGO, 2019) [2]. Це найбільш небезпечні випадки з тяжкими геморагічними ускладненнями, коагулопатичними порушеннями та виникненням інтраопераційного пошкодження сечового міхура і кишечника.

У разі placenta previa/percreta 3b і 3c з великою площею пророщення у ділянках нижнього сегмента матки, шийки матки і паравезикальної/параметральної клітковини виконати органозберігальну операцію вкрай важко, тому найбільш оптимальним є варіант проведення гістеректомії з матковими трубами і застосування додаткових методик хірургічного гемостазу з метою мінімізації об'єму крововтрати і можливих інтраопераційних ускладнень [4]. Окремі нечисленні публікації присвяче-

ні використанню перев'язування внутрішніх клубових артерій, балонної оклюзії черевної аорти й інших методик перед проведенням гістеректомії у разі PAS [10–14].

Сьогодні продовжуються пошуки найбільш оптимальних і ефективних методів розродження вагітних з аномально інвазивною плацентою. Існуючі на сьогодні різні підходи до лікування та профілактики геморагічних ускладнень на тлі PAS, розроблені недостатньо і потребують удосконалення з прогнозуванням їхнього розвитку та впровадженням покрокового алгоритму дій у разі наявності цієї патології. Тому важливе практичне значення має допологова діагностика PAS і алгоритм розродження таких вагітних залежно від глибини інвазії плацентарної тканини в міометрій з участю мультидисциплінарної команди спеціалістів [13].

На клінічних базах кафедри акушерства та гінекології № 1 НУОЗ України імені П. Л. Шупика розроблені діагностичні критерії PAS (за даними ультразвукового (УЗД), доплерометричного досліджень та магнітно-резонансної томографії – МРТ) та алгоритми проведення абдомінального розродження у разі часткового прирощення плаценти (placenta accrete) і пророщення плаценти (placenta percreta) з використанням сучасних методів хірургічного гемостазу [15].

Мета дослідження: визначення клінічної ефективності різних методів розродження вагітних з placenta previa/percreta 3b і 3c з проведенням КР і гістеректомії для мінімізації можливих інтраопераційних ускладнень і покращення перебігу післяопераційного періоду.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ретроспективне когортне дослідження «випадок-контроль» проведено на 4 клінічних базах кафедри акушерства і гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України імені П. Л. Шупика впродовж 2015–2023 рр. у 43 вагітних з постнатально підтвердженим діагнозом placenta previa/percreta 3b і 3c (за класифікацією FIGO, 2019), які були розподілені на три клінічні групи залежно від методики проведення КР і гістеректомії. Групи відрізнялися застосовуваними методиками перед проведенням гістеректомії з метою зменшення крововтрати і можливих ускладнень.

До I групи (основна) увійшли 12 вагітних, яким було виконано плановий КР, а подальшу гістеректомію проводили з попереднім ендovasкулярним введенням балона в інфраренальний відділ черевної аорти і тимчасовою її оклюзією (*ендоваскулярна балонна оклюзія аорти* – ЕБОА) до 40 хв (за участю судинних хірургів).

До II групи (порівняння) включено 14 вагітних, яким також виконували плановий КР, а перед проведенням гістеректомії перев'язували білатерально (двобічно) внутрішні клубові артерії на I рівні, тобто на відстані 2–3 см від біфуркації загальних клубових артерій.

До III групи (контрольна) увійшли 17 вагітних, яким плановий КР і гістеректомію проводили за загальноприйнятою методикою.



Рис. 1. Уведення ангиографічного провідника 0.035" у черевну аорту через стегнову артерію

Критерії включення до дослідження:

- вагітні з одноплідною вагітністю і КР в анамнезі;
- підтверджений заключний діагноз placenta previa/percreta 3b і 3c за даними макроскопічного і патогістологічного досліджень.

Критерії виключення:

- багатоплідна вагітність;
- передлежання плаценти без ознак placenta percreta;
- вагітні з placenta accrete/increta.

Заключний пренатальний діагноз placenta percreta 3b і 3c встановлювали на 34–35-у тижні вагітності за даними УЗД з кольоровим доплерівським картуванням (КДК) на апараті Imagic Agile, «Kontron» у режимі двовимірної візуалізації: трансабдомінальне сканування з частотою конвексного датчика 5 МГц. У деяких сумнівних випадках щодо діагностики placenta percreta 3c (інвазія плацентарної тканини в параметральну клітковину) проводили МРТ з навантаженням магнітного поля 2 Тесла без контрастування [16, 17].

Під час встановлення діагнозу визначали найбільш патогномонічні ультразвукові ознаки PAS для placenta percreta згідно з консенсусом Delphi: втрата гіпоехогеної ретроплацентарної зони, наявність плацентарних судинних лакун, переривиста лінія стінки сечового міхура, утеровезикальна гіперваскуляризація, наявність судинистків і опуклість нижнього сегмента матки [18, 19].

Під час вагітності особливу увагу приділяли гемограмі. За наявної анемії згідно з Концепцією «Patient blood management» вчасно призначали препарати заліза перорально, а за відсутності ефекту – препарати заліза парентерально [20, 21]. Перед плановим розродженням шляхом КР випадків анемії в групах вагітних не виявлено ($Hb > 110$ г/л).

Зважаючи на інтраопераційне підтвердження прощнення плаценти у шийку матки, сечовий міхур, параметральну клітковину і значну площу пророщення у всіх вагітних, органозберігальну операцію виконати було неможливо. Тому жінкам усіх трьох груп у терміні 35–37 тиж. вагітності проводили лапаротомію, плановий КР у дні або в тілі матки вище верхнього краю плаценти з подальшою гістеректомією з матковими трубами і дренажуванням черевної порожнини.

З метою профілактики коагулопатичних порушень, підвищеної крововтрати перед виконанням гістеректомії внутрішньовенно вводили антифібринолітики (транексамова кислота – 1,0 г внутрішньовенно струминно повільно) [22]. У разі розвитку масивної кровотечі разом з використанням сучасних методів спинення кровотечі дотримувалися Концепції реанімації контролю пошкоджень (DCR – Damage Control Resuscitation) з раннім початком проведення трансфузійної терапії, з обмеженням інфузії кристалоїдних розчинів, тактикою пермісивної гіпотонії, використанням протоколів масивного переливання крові та цільової корекції коагулопатії [23–26].

Антибіотикопрофілактику проводили за 0,5 години до початку операції цефалоспоринами I генерації (цефазолін – 1,0 г внутрішньовенно струминно) у групах за загальноприйнятою методикою. Профілактику тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) проводили за загальноприйнятою методикою у післяопераційний період з призначенням низькомолекулярних гепаринів у дозі, яка залежала від маси тіла жінки, а тривалість проведення визначали залежно від групи ризику вірогідності розвитку ТЕУ. Профілактику зазначених ускладнень здійснювали згідно з Наказом МОЗ України № 8 від 5.01.2022 р. [27].

З метою зменшення крововтрати та проведення гемостазу лапаротомію виконували монополярним радіохвильовим скальпелем, додатковий гемостаз – біполярним пінцетом. Крім того, проводили безконтактну коагуляцію тканин факелом аргонної плазми у режимі фульгурації та електричним струмом високої частоти, що замикається через факел (апарат ФОТЕК ЕА-142). Це давало змогу спинити дифузну капілярну кровотечу та провести поверхневе оброблення всієї площі післяопераційної рани [15, 28].

Методика балонної оклюзії черевної аорти (ЕБОА) [14, 28, 30]. У вагітних I (основної) групи за участю судинних хірургів з метою зменшення об'єму крововтрати виконували ендovasкулярне введення балона в інфраренальний відділ черевної аорти під контролем УЗД з подальшим роздуванням балона і оклюзією черевної аорти – ЕБОА після вилучення плода і з початком гістеректомії.

Перед проведенням КР черезшкірним пункційним доступом за Сельдингером під місцевою анестезією розчином новокаїну 0,5% – 20,0 мл через праву загальну стегнову артерію у черевну аорту вводили ангиографічний провідник 0,035" (рис. 1).

Під контролем ультразвукового конвексного датчика 5 МГц (апарат Imagic Agile, «Kontron») у черевну аорту вводили двопросвітний балон-катетер – «Reliant™ stent graft balloon catheter» (виробництво «Medtronic», США) – рис. 2.

Цей балон-катетер призначений для розправлення аортальних стент-графтів у випадках ендопротезування аневризми черевної аорти, а також для тимчасової оклюзії аорти та інших великих судин. Балон-катетер – це виріб у формі трубки діаметром 8F і довжиною 100 см, на дистальному кінці якої змонтований низькопрофільний комплаєнтний поліуретановий балон, який можна роздути в діапазоні від 10 до 46 мм (залежно від діаметра судини).

У вагітних з вираженою підшкірно-жировою клітковиною, коли візуалізація введення балона в інфраренальний



Рис. 2. Двопросвітний балон-катетер F8 введено в інфраренальний відділ черевної аорти під контролем УЗД

відділ черевної аорти за допомогою УЗД була утруднена, судинні хірурги вводили балон на приблизну довжину, не роздуваючи балона. Коригування розташування балона і його роздування проводили інтраопераційно після вилучення плода і з початком гістеректомії в комунікації з судинними хірургами і пальпаторним чітким визначенням локалізації балона зразу за біфуркацією черевної аорти. З метою профілактики можливих інтраопераційних ТЕУ після вилучення балона зразу після його встановлення вводили 2500 ОД гепарину внутрішньовенно струминно.

Перев'язування внутрішніх клубових артерій (ПВКА) [4, 15]. Виконували білатерально у породіль II групи (порівняння) з метою профілактики масивної акушерської кровотечі (МАК) після вилучення плода перед проведенням гістеректомії з матковими трубами на I рівні – на 2–3 см нижче від біфуркації загальної клубової артерії – з попередньою дисекцією, підведенням вікрилової лігатури голкою Дешана під артерію і перев'язуванням останньої (рис. 3).

Вагітним III (контрольної) групи проводили гістеректомію з матковими трубами за загальноприйнятою методикою без застосування додаткових методів хірургічного гемостазу. Більшість цих процедур проведено до 2018 р – до впровадження нових методик попередження МАК.

Усі дані записували в спеціально розроблену карту з проведенням аналізу перебігу вагітності, КР та визначенням об'єму інтраопераційної крововтрати, тривалості хірургічного втручання, кількості випадків релапаротомій, коагулопатичних порушень з розвитком синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (час згортання за Лі-Вайтом, активованій частковий тромбопластиновий час, D-димер), проведених гемотрансфузій цільної одногрупної крові. Крім того, аналізували перебіг післяопераційного періоду: кількість анемії тяжкого ступеня (рівень Hb нижче 70 г/л), трансфузій препаратів крові, наявність гіпопротеїнемії, тривалість перебування в стаціонарі, віддалені ускладнення.

Об'єм інтраопераційної крововтрати визначали гравіметричним методом. Патологічною вважали крововтрату, яка перевищувала 1,0% від маси тіла, що потребувало проведення трансфузійної терапії, а за розвитку МАК керувалися принципами концепції DCR [23–25]



Рис. 3. Рівні перев'язування внутрішніх клубових артерій (авторський дизайн)

щодо раннього відновлення об'єму циркулюючої крові препаратами крові – одногрупні свіжозаморожена плазма і еритроцитарна маса, а за найбільш тяжких випадків розвитку коагулопатичних порушень використовували одногрупну цільну кров за життєвими показаннями ex consilio згідно з Наказом МОЗ України № 205 «Акушерські кровотечі» від 24.03.2014 р. [29].

Гістологічне дослідження проводили на кафедрі морфології, клінічної патології та судової медицини НУОЗ України імені П. Л. Шупика (зав. кафедри проф. О. О. Дядик). З макропрепаратів матки та після вирізу шматочки площею до 1,5 см, товщиною 0,3–0,4 см з ділянок, які представлено на рис. 4. Шматочки тканини фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну (рН 7,4) протягом 24–48 год. З фіксованих у формаліні шматочків після промивання у проточній воді вирізували відповідні ділянки. Надалі фіксовані шматочки проводили через спирто-хлороформний розчин наростаючої концентрації і заливали парафіном.

З парафінових блоків на санному мікротомі НМ 325 (Thermo Scientific, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 5 мкм, які потім забарвлювали гематоксиліном та еозином. Мікроскопічне дослідження та фото архівування проводили з використанням світлооптичного мікроскопа Axio Imager.A2 «Carl Zeiss» (Німеччина) та системи оброблення даних «Axiovision» при збільшенні об'єктива 5, 10, 20 та 40, біокулярної насадки – 1,5 і окулярів – 10.

Оброблення результатів дослідження проводили методами варіаційної статистики з визначенням середньої похибки, а достовірність результатів (р) розраховували за t-критерієм Стюдента, достовірними вважали відмінності за $p < 0,05$. Для перевірки рівності медіан декількох вибірок використовували ранговий тест Краскела–Волліса.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вагітні всіх груп за віком, паритетом, терміном гестації при розродженні, ступенем інвазії плацентарної тканини, а також за кількістю попередніх КР були репрезентативними ($p > 0,05$). Основні клініко-анамнестичні характеристики проведеного ретроспективного когортного дослідження

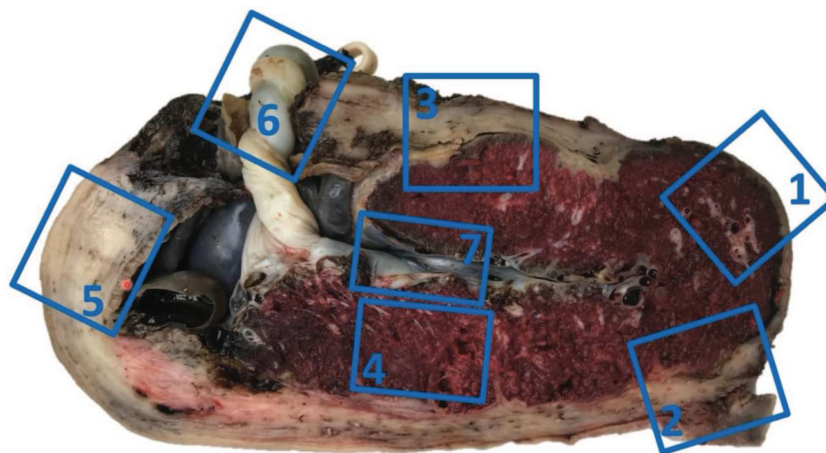


Рис. 4. Ділянки матки, плаценти і пуповини, з яких вирізали шматочки тканини для подальшого гістологічного дослідження

дження випадків абдомінального розродження вагітних з placenta previa/percreta 3b і 3c представлено в табл. 1.

У вагітних усіх груп пренатально за даними УЗД з проведенням КДК, за найбільш патогномічними ознаками PAS згідно з консенсусом Delphi встановлено діагноз pl. previa/percreta 3b або 3c. Основні ознаки PAS за даними УЗД і КДК, які підтверджували діагноз у групах дослідження, представлено на рис. 5: втрата «чіткої ретроплацентарної зони», опуклість (випинання) плаценти, плацентарні лакуни, розрив стінки сечового міхура, утеровезикальна гіперваскуляризація та судинні містки.

Вагітні, в яких було виявлено ділянку PAS у нижньому сегменті матки із залученням шийки матки або паравезикальної/параметральної клітковини (судинний сектор матки S_2), мають вищий ризик виникнення кровотечі, ніж ті, у яких дефекти пренатальної візуалізації були виявлені в тілі матки або у верхньому сегменті матки (судинний сектор матки S_1) [14].

Деякі результати МРТ в групах дослідження представлено на рис. 6, але слід зазначити, що в більшості випадків для встановлення діагнозу у вагітних усіх груп достатньо було якісно проведеного УЗД і КДК з використанням як трансабдомінального, так і трансвагінального датчиків 5 МГц.

У всіх клінічних випадках у групах діагноз було підтверджено інтраопераційно (деякі зразки представлено на рис. 7).

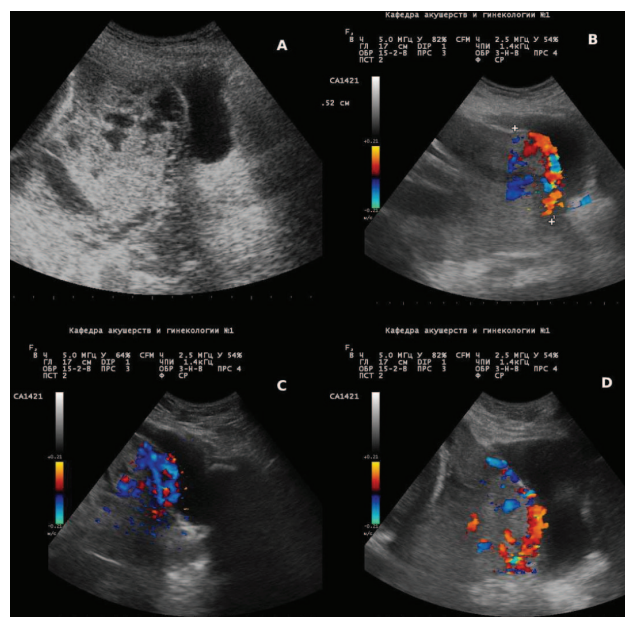


Рис. 5. Результати УЗД і КДК щодо встановлення діагнозу pl. previa/percreta 3b і 3c (А – втрата «чіткої ретроплацентарної зони», випинання плаценти, судинні лакуни, В – утеровезикальна гіперваскуляризація, розрив стінки сечового міхура, С і D – судинні містки, залучення шийки матки і паравезикальної клітковини в PAS)

Таблиця 1

Клініко-анамнестичні характеристики по групах дослідження

Характеристика		Група I (основна), n ₁ = 12	Група II (порівняння), n ₂ = 14	Група III (контрольна), n ₃ = 17	P _{1,2,3}
^b Вік породіллі, роки		33 (31–41)	35 (33–39)	35 (32–37)	> 0,05
^b Гестаційний термін, тиж.		36 (35–37)	36 (35–36)	35 (34–37)	> 0,05
^b Кількість пологів		3 (2–4)	3 (2–5)	3 (2–5)	> 0,05
^a Глибина інвазії	3b	8 (66,7)	9 (64,3)	11 (64,7)	> 0,05
	3c	4 (33,3)	5 (35,7)	6 (35,3)	> 0,05
Placenta previa		12	14	17	
^b Кількість попередніх кесаревих розтинів		2 (1–3)	2 (1–2)	2 (1–4)	> 0,05
Час оклюзії аорти, хв		37 (29–44)	-	-	

Примітки: ^a – дані представлені як n (%) і проаналізовані за критерієм Фішера;

^b – дані представлені як медіана та міжквартильний інтервал і проаналізовані за допомогою тесту Краскела–Волліса.

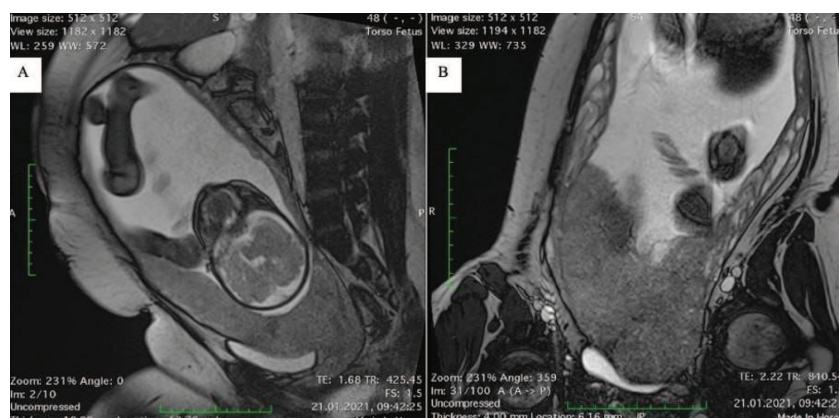


Рис. 6. Результати МРТ у групах дослідження для встановлення діагнозу (А, В – випинання плаценти, нечіткий контур стінки сечового міхура, залучення шийки матки, паравезикальної і параметральної клітковини в PAS)

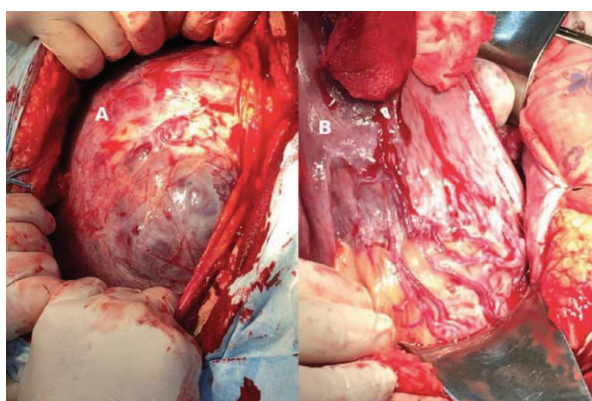


Рис. 7. Інтраопераційне підтвердження діагнозу. (А, В – випинання нижнього сегмента матки з вираженими судинними неонастомами, залучення в PAS паравезикальної, параметральної клітковини і шийки матки)

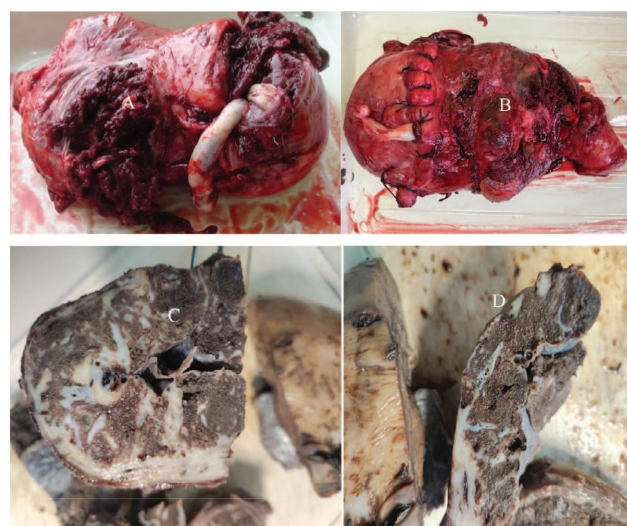


Рис. 8. Макропрепарати матки з пророщеною плацентою, що підтверджують діагноз pl. previa/percreta 3b і 3c (А, В – нативні макропрепарати, С, D – вирізані зразки матки після фіксації в 1% розчині формаліну з чіткою візуалізацією пророщення всього міометрія і вихід плацентарної тканини за межі серозної оболонки)

Крім того, після проведеного хірургічного втручання (гістеректомія з матковими трубами) також було підтвердження діагнозу за даними макроскопічного дослідження з подальшим вирізанням зразків для проведення гістологічного дослідження (рис. 8).

Проведені патогістологічні дослідження зразків матки з пророщеною плацентою (рис. 9).

Пророщення плаценти знаходилося на передній стінці у нижньому сегменті матки нижче наявного рубця на матці після КР. Структури плаценти проростають через усі шари матки за серозну оболонку, тобто відбувається пророщення плаценти (placenta percreta).

Основні результати проведеного клінічного дослідження представлено в табл. 2. Аналізуючи їх, привертає на себе увагу достовірно суттєво менший об'єм крововтрати і об'єм проведеної трансфузійної терапії в основній групі порівняно з іншими групами дослідження. Крововтрата в основній групі становила в середньому 950 ± 90 мл, у групі порівняння – 1400 ± 130 мл ($p_{1,2} < 0,05$) і в контрольній групі – 2100 ± 150 мл ($p_{1,3} < 0,001$ і $p_{2,3} < 0,01$). Такі результати пов'язані з високою ефективністю балонної оклюзії інфраренального відділу черевної аорти перед проведенням гістеректомії з матковими трубами, що дозволяло оперувати на матці з мінімальним кровопостачанням і, отже, зменшувати вірогідність розвитку неконтрольованої

кровотечі та пошкоджень суміжних органів, у першу чергу сечового міхура, при відділенні їх від паравезикальної/параметральної клітковини.

Також слід зазначити ефективність проведення двобічного перев'язування внутрішніх клубових артерій у групі порівняння, зважаючи на достовірно менший об'єм крововтрати порівняно з контрольною групою ($p_{2,3} < 0,01$). Тому за відсутності можливості застосування ЕБОА можна рекомендувати ПВКА перед виконанням гістеректомії для зменшення крововтрати в складних випадках placenta previa/percreta.

Крім того, за даними табл. 2, тривалість хірургічного втручання, частота пошкодження сечового міхура, тривалість перебування в акушерському стаціонарі в основній групі також були достовірно нижчими порівняно з породіллями II і III груп ($p_{1,2,3} < 0,05$). У I та II групах не було випадків тромбоемболічних ускладнень, на відміну від контрольної групи, де зафіксували 1 випадок тромбоемболії дрібних гілок легеневої артерії на тлі проведення

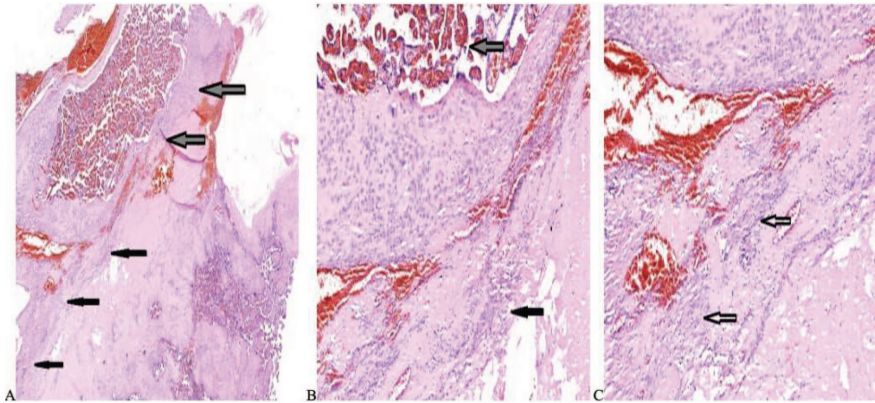


Рис. 9. Пророщення плаценти за межі серозної оболонки матки. Міометрій та серозна оболонка заміщені плацентарною тканиною. Чорні стрілочки: дрібні залишки міометрія серед розростань плацентарної тканини. Сірі стрілочки: відсутність стінки матки та плацентарна тканина за межами матки. Забарвлення: гематоксиліном та еозин. Збільшення: А – 20, В, С – 100

Таблиця 2

Основні клінічні результати по групах дослідження

Показник		Група I (основна), n ₁ = 12	Група II (порівняння), n ₂ = 14	Група III (контрольна), n ₃ = 17	p _{1,2,3}
^b Об'єм крововтрати, мл		950 ± 90	1400 ± 130	2100 ± 150	< 0,01
^b Доза трансфузії (у стандартних пакетах)	Свіжозаморожена плазма	1 (0–2)	2 (1–4)	6 (2–9)	< 0,01
	Еритроцитарна маса	1 (0–2)	2 (1–3)	5 (3–7)	< 0,01
^b Час операції (з моменту початку анестезії до закінчення ушивання шкіри), хв		97,0 ± 9,0	119,0 ± 11,0	161,0 ± 15,0	< 0,05
^a Ускладнення (тромбози чи пошкодження артерій)		0	0	1 (5,9)	
^a Частота пошкодження сечового міхура		1 (8,3)	1 (7,1)	5 (17,6)	< 0,05
^b Кількість днів, проведених у стаціонарі після оперативного втручання		5 ± 1	6 ± 1	11 ± 2	< 0,05

Примітки: ^a – дані представлені як n (%) і проаналізовані за точним критерієм Фішера;

^b – дані представлені як медіана та міжквартильний інтервал і проаналізовані за допомогою тесту Красскела–Волліса.

масивної гемотрансфузійної терапії, який було купіровано у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії. Тяжких ускладнень, пов'язаних із використанням методик ЕБОА і ПВКА, не спостерігали. Випадків материнської смерті у вагітних з PAS у групах за період проведення цього клінічного ретроспективного дослідження не було.

Видалення матки разом з пророщеною плацентою після КР і вилучення плода залишається найпоширенішим методом розродження вагітних з PAS, який використовується приблизно в 90% випадків у разі placenta accrete/increta і майже у 100% випадків за наявності placenta percreta [3, 7]. Як правило, гістеректомія є найбільш оптимальним методом терапії в разі масивної кровотечі та гемодинамічної нестабільності породіллі, а також є альтернативною або рятувальною операцією, коли інші стратегії управління зазнають невдачі [6, 30, 31].

У випадку досвідченої мультидисциплінарної команди за наявності складних випадків PAS радикальне лікування зменшує ризик виникнення найбільш тяжких ускладнень і несприятливих результатів порівняно з альтернативними методами [13].

Основні ускладнення та їхня частота у разі проведення гістеректомії наведено в табл. 3.

У випадках з PAS найпоширенішим ускладненням, пов'язаним з операцією, є масивна крововтрата, яка

може виникнути навіть за оптимального передопераційного планування та надання допомоги пацієнтці в референтному центрі, що гарантує доступ до широкої інфраструктури та передових хірургічних методик [1, 6]. Це зумовлено головним чином великою проліферативною судинною системою неоанастомозів на передній стінці матки і в ділянці паравезикальної/параметральної клітковини, яка може розвиватися з внутрішніх та зовнішніх клубових артерій і навіть з аорти та яєчникових судин. Характерною особливістю цих судин є їхня гіпертрофія та збільшений кровотік [31, 14].

Багато спеціалізованих центрів PAS співпрацюють з інтервенційними радіологами, використовуючи внутрішньосудинні процедури, такі як балонна оклюзія судин або емболізація, що можуть зменшити крововтрату [32, 33]. Існує значна розбіжність в отриманих результатах досліджень, що обмежує можливість надання загальних рекомендацій та порівняння їхньої ефективності. Багато авторів наголошують на використанні цих процедур, стверджуючи, що вони зменшують крововтрату та потребу в трансфузії, а також покращують видимість в операційному полі [10–14, 33].

Однак результати інших досліджень не демонструють переваги ендovasкулярних методик у разі PAS і підтверджують те, що оклюзійні балони не попереджують

Таблиця 3

Ускладнення, пов'язані з хірургічним лікуванням PAS [2]

Ускладнення	Об'єм Частота
Середня крововтрата	2–3 л
Середня кількість перелитої крові (пакети)	3,5–5,4
Великий об'єм трансфузії крові (більше 10 л)	5–40%
Травма сечового міхура	7–48%
Травма сечоводу	0–18%
Потреба в реанімаційних заходах	15–66%
Травма/непрохідність кишечника	2–4%
Венозна тромбоемболія	4%
Хірургічна інфекція	18–32%
Повторне оперативне втручання	4–18%
Материнська смертність	1–7%

катастрофічної кровотечі, а можуть призвести до розвитку тяжких ускладнень: є дані про розрив судин, тромбоемболічні та неврологічні ускладнення [34–37]. На сьогодні наявних доказів недостатньо для формулювання суворих рекомендацій щодо їхнього використання.

За результатами цього ретроспективного дослідження, застосування балонної оклюзії інфраренального відділу черевної аорти під час розродження вагітних з PAS 3b і 3c має високу ефективність щодо зменшення об'єму крововтрати, необхідності проведення масивної трансфузійної терапії, кількості інтраопераційних ускладнень та швидкого відновлення породіль у післяопераційний період.

Рішення щодо застосування сучасних методів профілактики МАК, у тому числі й ендovasкулярних, у тяжких випадках PAS має залежати від досвіду спеціалізованого центру із залученням мультидисциплінарної команди лікарів та розроблення індивідуального операційного плану розродження цього контингенту вагітних [14].

ВИСНОВКИ

За результатами дослідження застосування інноваційної технології тимчасової ендovasкулярної балонної оклюзії інфраренального відділу черевної аорти під час розродження вагітних з placenta previa/percreta 3b і 3c є найбільш клінічно ефективним методом, що достовірно зменшує загальний об'єм крововтрати, ймовірність розвитку масивної кровотечі та ураження прилеглих органів, тривалість оперативного втручання і перебування в акушерському стаціонарі.

У разі неможливості використання ендovasкулярних методик перед проведенням гістеректомії за ускладнених випадків пророщеної плаценти методика білатерального перев'язування внутрішніх клубових артерій сприяє зменшенню об'єму інтраопераційної крововтрати і кількості випадків пошкоджень суміжних органів.

Необхідні подальші проспективні багатоцентрові дослідження на великій вибірці вагітних з клінічними випадками placenta previa/percreta 3b і 3c для розроблення найбільш оптимального алгоритму дій за наявності таких тяжких випадків і підтвердження ефективності, визначення переваг і попередження можливих ускладнень у разі емболізацій, проведення балонних оклюзій та перев'язування внутрішніх клубових артерій.

Відомості про авторів

Голяновський Олег Володимирович – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5524-4411

Гейнц Наталія Євгенівна – канд. мед. наук, Київський обласний перинатальний центр, м. Київ; тел.: (044) 483-15-44. E-mail: oblroddom.adm@gmail.com

Клюзко Іван В'ячеславович – канд. мед. наук, КНП «Вишгородська центральна районна лікарня», м. Вишгород; тел.: (067) 266-66-88. E-mail: Klyuzko_podol@ukr.net

Дядик Олена Олександрівна – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 483-86-63. E-mail: patholog-nmapo@ukr.net
ORCID: 0000-0002-9912-4286

Федоренко Дмитро Сергійович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489 35-64. E-mail: fedorenko.d.s.15@gmail.com
ORCID: 0009-0005-5883-5734

Голєня Інна Миколаївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. E-mail: golenia.inna@gmail.com
ORCID: 0009-0006-1245-7974

Information about the authors

Golyanovskiy Oleg V. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5524-4411

Heints Natalia Ye. – MD, PhD, Kyiv Regional Perinatal Center, Kyiv; tel.: (044) 483-15-44. E-mail: oblroddom.adm@gmail.com

Klyuzko Ivan V. – MD, PhD, Communal Non-Commercial Enterprise «Vyshgorod District Clinical Hospital», Vyshgorod; tel.: (067) 266-66-88. E-mail: Klyuzko_podol@ukr.net

Dyadyk Olena O. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 483-86-63. E-mail: patholog-nmapo@ukr.net
ORCID: 0000-0002-9912-4286

Fedorenko Dmitro S. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. E-mail: fedorenko.d.s.15@gmail.com
ORCID: 0009-0005-5883-5734

Holenia Inna M. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. E-mail: golenia.inna@gmail.com
ORCID: 0009-0006-1245-7974

ПОСИЛАННЯ

1. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta Accreta Spectrum. *Obstet Gynecol.* 2018;132(6):e259-75. doi: 10.1097/AOG.0000000000002983.
2. Jauniaux E, Ayres-de-Campos D, Langhoff-Roos J, Fox KA, Collins S; FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;146(1):20-4. doi: 10.1002/ijgo.12761.
3. Hecht JL, Baergen R, Ernst LM, Katzman PJ, Jacques SM, Jauniaux E, et al. Classification and reporting guidelines for the pathology diagnosis of placenta accreta spectrum (PAS) disorders: recommendations from an expert panel. *Mod Pathol.* 2020;33(12):2382-96. doi: 10.1038/s41379-020-0569-1.
4. Golyanovskiy O, Fedorenko D, Roshchina G, Heints N. Clinical case of delivery of a pregnant woman with Placenta previa/percreta 3c by modified cesarean section technique. *Reprod Health Woman.* 2024;(3):47-52. doi: 10.30841/2708-8731.3.2024.306407.
5. Collins SL, Stevenson GN, Al-Khan A, Illsley NP, Impey L, Pappas L, et al. Three-dimensional power doppler ultrasonography for diagnosing abnormally invasive placenta and quantifying the risk. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):645-53. doi: 10.1097/AOG.0000000000000962.
6. Morlando M, Collins S. Placenta Accreta Spectrum Disorders: Challenges, Risks, and Management Strategies. *Int J Womens Health.* 2020;12:1033-45. doi: 10.2147/IJWH.S224191.
7. Einerson BD, Gilner JB, Zuckerwise LC. Placenta Accreta Spectrum. *Obstet Gynecol.* 2023;142(1):31-50. doi: 10.1097/AOG.0000000000005229.
8. Afshar Y, Dong J, Zhao P, Li L, Wang S, Zhang RY, et al. Circulating trophoblast cell clusters for early detection of placenta accreta spectrum disorders. *Nat Commun.* 2021;12(1):4408. doi: 10.1038/s41467-021-24627-2.
9. Jauniaux E, Hussein AM, Elbarmelgy RM, Elbarmelgy RA, Burton GJ. Failure of placental detachment in accreta placentation is associated with excessive fibrinoid deposition at the utero-placental interface. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):243.e1-e10. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.026.
10. Teixidor VM, Chandrahara E, Moneta MV, Belli AM. The role of interventional radiology in reducing haemorrhage and hysterectomy following caesarean section for morbidly adherent placenta. *Clin Radiol.* 2014;69(8):e345-51. doi: 10.1016/j.crad.2014.04.005.
11. Luo F, Xie L, Xie P, Liu S, Zhu Y. Intraoperative aortic balloon occlusion in patients with placenta previa and/or placenta accreta: a retrospective study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56(2):147-52. doi: 10.1016/j.tjog.2016.11.004.
12. Pyra K, Szmygin M, Dymara-Konopka W, Pietras G, Dziduch P, Grzechnik M, et al. Maternal and perinatal outcomes in placenta accreta spectrum disorders with prophylactic internal iliac artery balloon catheterization and embolization. *Ginek Pol.* 2022;93(12):980-6. doi: 10.5603/GP.a2021.0221.
13. Clausen C, Stensballe J, Albrechtsen CK, Hansen MA, Lönn L, Langhoff-Roos J. Balloon occlusion of the internal iliac arteries in the multidisciplinary management of placenta percreta. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(4):386-91. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01451.x.
14. Nieto-Calvache AJ, Palacios-Jaraquemada JM, Aryananda RA, Rodriguez F, Ordoñez CA, Messa BA, et al. How to identify patients who require aortic vascular control in placenta accreta spectrum disorders? *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022;4(1):100498. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100498.
15. Golyanovskiy OV, Kulchitskiy DV, Rubinshtein AM. Combined staged surgical hemostasis in a case of Placenta previa and Placenta accreta spectrum disorders. *Reprod Women Health.* 2022;59(5):13-8. doi: 10.30841/2708-8731.5.2022.265469.
16. Einerson BD, Rodriguez CE, Silver RM, Donnelly MA, Kennedy AM, Woodward PJ. Accuracy and Interobserver Reliability of Magnetic Resonance Imaging for Placenta Accreta Spectrum Disorders. *Am J Perinatol.* 2021;38(9):960-7. doi: 10.1055/s-0040-1701196.
17. De Oliveira CM, Oliveira Brito LG, Sarian LO, Bennini JR. Diagnosis of placenta accreta spectrum in high-risk women using ultrasonography or magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(4):428-36. doi: 10.1002/uog.24861.
18. Jauniaux E, Bhide A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(1):27-36. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.050.
19. Jauniaux E, D'Antonio F, Bhide A, Prefumo F, Silver RM, Hussein AM, et al. Modified Delphi study of ultrasound signs associated with placenta accreta spectrum. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(4):518-25. doi: 10.1002/uog.26155.
20. James AH. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2021;138(4):663-74. doi: 10.1097/AOG.0000000000004559.
21. Posokhova S, Ryazantsev I, Baylo N, Fetshenko I. Patient blood management» strategy in pregnant women with the risk of massive obstetric bleeding. *Reprod Health Woman.* 2021;(6):50-5. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244379.
22. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10084):2105-16. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4.
23. Escobar MF, Nassar AH, Theron G, Barnea ER, Nicholson W, Ramasauskaite D, et al. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;157(1):3-50. doi: 10.1002/ijgo.14116.
24. Carvajal JA, Ramos I, Kusanovic JP, Escobar MF. Damage-control resuscitation in obstetrics. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(4):785-98. doi: 10.1080/14767058.2020.1730800.
25. Butwick A, Lyell D, Goodnough L. How do I manage severe postpartum hemorrhage? *Transfusion.* 2020;60(5):897-907. doi: 10.1111/trf.15794.
26. Golyanovskiy O, Dzyuba D, Morozova O, Gerasimova T, Voloshyn O, Golenia I, et al. Modern approach to transfusion therapy of massive hemorrhage due to abnormally invasive placenta. *Reprod Health Woman.* 2023;(5):39-45. doi: 10.30841/2708-8731.5.2023.286768.
27. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Caesarean section" [Internet]. 2022. Order No. 8; 2022 Jan 05. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/kesariv-rozlyn/>.
28. Golyanovskiy O, Goncharenko A, Kachur O. Prevention and therapy of massive obstetric bleeding with placenta percreta 3b. *Reprod Health Woman.* 2022;(2):8-16. doi: 10.30841/2708-8731.2.2022.261800.
29. Ministry of Health of Ukraine. Clinical protocol "Obstetric bleeding" [Internet]. 2014. Order No. 205; 2014 Mar 24. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0205282-14#Text>.
30. Sentilhes L, Goffinet F, Kayem G. Management of placenta accreta. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(10):1125-34. doi: 10.1111/aogs.12222.
31. Miller HE, Leonard SA, Fox KA, Carusi DA, Lyell DJ. Placenta Accreta Spectrum Among Women With Twin Gestations. *Obstet Gynecol.* 2021;137(1):132-8. doi: 10.1097/AOG.0000000000004204.
32. Greenberg JI, Suliman A, Iranpour P, Angle N. Prophylactic balloon occlusion of the internal iliac arteries to treat abnormal placentation: a cautionary case. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(5):470.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2007.05.017.
33. Salim R, Chulski A, Romano S, Garmi G, Rudin M, Shalev E. Precesarean Prophylactic Balloon Catheters for Suspected Placenta Accreta: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2015;126(5):1022-28. doi: 10.1097/AOG.0000000000001113.
34. Matsueda S, Hidaka N, Kondo Y, Fujiwara A, Fukushima K, Kato K. External iliac artery thrombosis after common iliac artery balloon occlusion during cesarean hysterectomy for placenta accreta in cervico-isthmus pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(11):1826-30. doi: 10.1111/j.og.12777.
35. Bishop S, Butler K, Monaghan S, Chan K, Murphy G, Edozien L. Multiple complications following the use of prophylactic internal iliac artery balloon catheterisation in a patient with placenta percreta. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20(1):70-3. doi: 10.1016/j.ijoa.2010.09.012.
36. Gagnon J, Boucher L, Kaufman I, Brown R, Moore A. Iliac artery rupture related to balloon insertion for placenta accreta causing maternal hemorrhage and neonatal compromise. *Can J Anaesth.* 2013;60(12):1212-7. doi: 10.1007/s12630-013-0038-0.
37. Teare J, Evans E, Belli A, Wendler R. Sciatic nerve ischaemia after iliac artery occlusion balloon catheter placement for placenta percreta. *Int J Obstet Anesth.* 2014;23(2):178-81. doi: 10.1016/j.ijoa.2013.11.002.

Стаття надійшла до редакції 16.12.2024. – Дата першого рішення 20.12.2024. – Стаття подана до друку 22.01.2025

Ендометріоз: діагностика та лікування (NG73)

Настанова NICE

Опубліковано: 6 вересня 2017 року. Останнє оновлення: 16 квітня 2024 року

Джерело: www.nice.org.uk/guidance/ng73. ISBN: 978-1-4731-5918-1

Переклад Л. В. Пахаренко

Ваша відповідальність

Рекомендації в цій настанові представляють погляд Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), вона сформована після ретельного вивчення наявних доказів. Передбачається, що фахівці та практикуючі лікарі, приймаючи рішення, повинні повністю враховувати цю настанову, а також індивідуальні особливості, уподобання та цінності своїх пацієнтів або людей, які користуються їхніми послугами, а також індивідуальні потреби, уподобання та цінності.

Застосування рекомендацій не є обов'язковим, і настанова не скасовує відповідальності за прийняття рішень, що узгоджуються з обставинами конкретної особи, після консультацій з нею та її сім'єю, а також опікунами чи піклувальниками.

Про всі проблеми (несприятливі наслідки), пов'язані з лікарським засобом або медичним виробом, що застосовується для лікування або під час втручання, слід повідомляти в Агентство з регулювання лікарських засобів і виробів медичного призначення (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), використовуючи схему «Жовта картка» (Yellow Card Scheme).

Місцеві уповноважені та постачальники медичних послуг несуть відповідальність за забезпечення можливості застосування принципів настанови, якщо окремі фахівці та люди, які користуються послугами, бажають її застосувати. Вони повинні робити це в контексті місцевих і національних пріоритетів фінансування та розвитку послуг, а також у межах своїх обов'язків належним чином, враховувати необхідність ліквідації незаконної дискримінації, сприяння рівності можливостей і зменшення нерівності у сфері охорони здоров'я. Ніщо в цій настанові не повинно тлумачитися як таке, що суперечить виконанню цих обов'язків.

Уповноважені та постачальники послуг несуть відповідальність за розвиток стійкої системи охорони здоров'я та надання медичної допомоги, а також повинні оцінювати та зменшувати негативний вплив на навколишнє середовище при впровадженні рекомендацій NICE, де це можливо.

Огляд

Ця настанова присвячена діагностиці та лікуванню ендометріозу. Вона спрямована на підвищення обізнаності щодо симптомів ендометріозу та надання чітких рекомендацій стосовно заходів, яких слід вжити, коли жінки та особи з ознаками та симптомами захворювання вперше звертаються до медичних закладів. У ній також подано поради щодо спектра доступних методів лікування.

Ця настанова оновлює і замінює рекомендації щодо ендометріозу в настанові NICE з проблем безпліддя («NICE's guideline on fertility problems»), яка містить рекомендації щодо тестів на безпліддя і методи лікування, такі як допоміжні репродуктивні технології.

Для кого?

- Фахівців у галузі охорони здоров'я
- Уповноважених та провайдерів
- Жінок та осіб з підозрою на ендометріоз або підтвердженим діагнозом ендометріозу, їхніх сімей та опікунів.

Рекомендації

Люди мають право брати участь в обговоренні та приймати поінформовані рішення щодо свого лікування, як описано в інформації NICE про прийняття рішень щодо Вашого лікування («NICE's information on making decisions about your care»).

Використання інклюзивної мови в охороні здоров'я є важливим для безпеки, а також сприяє рівності, повазі та ефективній комунікації з усіма. У цій настанові інклюзивна мова не використовується повністю або частково, тому що:

- докази не були проаналізовані, і з експертних висновків незрозуміло, на які саме групи поширюється рекомендація, або
- докази були проаналізовані, але інформація, доступна для деяких груп, була занадто обмеженою, щоб сформулювати конкретні рекомендації, або
- лише дуже обмежена кількість рекомендацій була оновлена безпосередньо у відповідь на нові докази або для відображення змін у практиці.

Медичні працівники повинні використовувати своє клінічне судження під час виконання рекомендацій, беручи до уваги обставини, потреби та вподобання людини, а також забезпечуючи гідне та поважне ставлення до всіх людей протягом усього періоду надання їм медичної допомоги.

В інформації NICE про прийняття рішень щодо Вашого лікування («NICE's information on making decisions about your care») пояснюється, як ми використовуємо слова, щоб показати силу (або достовірність) наших рекомендацій, а також надано інформацію про призначення ліків (включаючи використання не за призначенням), професійні настанови, стандарти і закони (зокрема про згоду і дієздатність), а також про охорону здоров'я.

NICE також розробив посібник для прийняття рішень пацієнтами щодо гормонального лікуван-

ня ендометріозу («Patient decision aid on hormonal treatment for endometriosis»).

1.1. Організація догляду

1.1.1. Створити клінічну мережу (див. нижче) для жінок з підозрою або підтвердженням діагнозом ендометріозу, що складається з послуг на рівні громади (включаючи лікарів загальної практики, медичних сестер, шкільних медсестер та служби сексуального здоров'я), гінекологічних послуг (див. нижче «Гінекологічні послуги для жінок з підозрою або підтвердженням діагнозом ендометріозу») та спеціалізованих послуг з лікування ендометріозу (див. нижче «Спеціалізовані послуги з лікування ендометріозу (центри ендометріозу)»).

1.1.2. Товариства, гінекологічні та спеціалізовані служби з вивчення питання ендометріозу (центри ендометріозу) повинні:

- надавати координовану допомогу жінкам з підозрою на ендометріоз або з підтвердженням діагнозом ендометріозу
- мати можливість швидко провести діагностику та призначити лікування ендометріозу, оскільки затримка може вплинути на якість життя та призвести до прогресування захворювання.

Гінекологічні послуги для жінок з підозрою або підтвердженням діагнозом ендометріозу

1.1.3. Жінки з підозрою на ендометріоз або з підтвердженням ендометріозом повинні мати доступ до гінекологічних послуг, які надають:

- гінеколог з досвідом діагностики та лікування ендометріозу, включаючи підготовку та навички лапароскопічної хірургії
- медсестра з досвідом роботи з пацієнтами, які мають ендометріоз
- мультидисциплінарна служба вивчення болю
- медичний працівник, який проводить візуальну діагностику гінекологічних захворювань
- а також послуги з лікування безпліддя.

Спеціалізовані послуги з лікування ендометріозу (центри ендометріозу)

1.1.4. Необхідно забезпечити доступ до спеціалізованих послуг з лікування ендометріозу (центри ендометріозу), які надають:

- гінекологи з досвідом діагностики та лікування ендометріозу, включаючи передові лапароскопічні хірургічні навички
- колоректальний хірург, який має досвід лікування ендометріозу
- уролог, який має досвід лікування ендометріозу
- медсестра-спеціаліст з ендометріозу
- мультидисциплінарна служба вивчення болю з досвідом лікування тазового болю
- медичний працівник з досвідом проведення візуальної діагностики ендометріозу
- передові діагностичні лабораторні служби (наприклад радіологія та гістопатологія)
- а також послуги з лікування безпліддя.

1.2. Інформація та підтримка при ендометріозі

1.2.1. Пам'ятайте, що ендометріоз може бути тривалим захворюванням і значно впливати на фізичні, сексуаль-

ні, психологічні та соціальні результати. Жінки можуть мати особливі потреби і потребувати тривалої підтримки.

1.2.2. Оцініть індивідуальні потреби жінок із підозрою на ендометріоз або підтвердженням діагнозом ендометріозу під час надання інформації та підтримки, беручи до уваги їхні обставини, симптоми, пріоритети, бажання мати дітей, аспекти повсякденного життя, роботу та навчання, культурні особливості, а також їхні фізичні, психосексуальні та емоційні потреби.

1.2.3. Надавайте інформацію та підтримку жінкам із підозрою на ендометріоз або підтвердженням діагнозом ендометріозу, яка повинна включати такі дані:

- що таке ендометріоз
- симптоми та ознаки ендометріозу
- як діагностується ендометріоз
- варіанти лікування
- місцеві групи підтримки, онлайн-форуми та національні благодійні організації, а також способи доступу до них.

1.2.4. Якщо жінка згодна, залучіть її партнера (та/або інших членів сім'ї чи важливих для неї людей) до обговорення. Для отримання додаткових рекомендацій щодо надання інформації та залучення членів сім'ї та опікунів див. настанову NICE щодо досвіду пацієнтів в отриманні послуг Національної служби здоров'я для дорослих («NICE guideline on patient experience in adult NHS services»).

1.3. Симптоми та ознаки ендометріозу

1.3.1. Підозра на ендометріоз у жінок (включаючи молодих жінок віком до 17 років), які мають 1 або більше з наведених нижче симптомів або ознак:

- хронічний тазовий біль (див. нижче «хронічний тазовий біль»)
- біль, пов'язаний з менструацією (дисменорея), що впливає на повсякденну діяльність та якість життя
- сильний біль під час або після статевого акту
- пов'язані з менструацією або циклічні шлунково-кишкові симптоми, зокрема болісні випорожнення
- пов'язані з менструацією або циклічні сечові симптоми, зокрема, кров у сечі або біль при сечовипусканні
- безпліддя у поєднанні з 1 або більше з вище перерахованих факторів.

1.3.2. Поінформуйте жінок із підозрою на ендометріоз або підтвердженням діагнозом ендометріозу про те, що ведення щоденника болю та симптомів може допомогти в обговоренні.

1.3.3. Запропонуйте жінкам із підозрою на ендометріоз обстеження органів черевної порожнини та малого таза для виявлення абдомінальних утворень у тазі з ознаками, такими як зменшення рухливості та збільшення органів, ніжні вузлики в задньому склепінні піхви та видимі ендометріодні ураження піхви.

1.3.4. Якщо тазове обстеження не є доцільним, запропонуйте абдомінальне обстеження для виключення наявності утворень.

1.4. Направлення жінок із підозрою на ендометріоз або підтвердженням діагнозом ендометріозу

1.4.1. Розгляньте можливість скерування жінок до гінекологічної служби (див. «Гінекологічні послуги

для жінок з підозрою або підтвердженим діагнозом ендометріозу») для отримання висновку УЗД або гінеколога, якщо:

- наявні тяжкі, стійкі або рецидивні симптоми ендометріозу
- наявні тазові ознаки ендометріозу *або*
- початкове лікування неефективне, не переноситься або протипоказане.

1.4.2. Скерувати жінок до спеціалізованої служби з лікування ендометріозу (див. «Спеціалізовані послуги з лікування ендометріозу (центри ендометріозу)»), якщо у них є підозра на ендометріоз або він підтвердився:

- глибокий ендометріоз із залученням кишечника, сечового міхура або сечоводу, або
- ендометріоз поза порожниною малого таза.

1.4.3. Розгляньте можливість перенаправлення молодих жінок (віком до 17 років) з підозрою на ендометріоз або з підтвердженим діагнозом ендометріозу до служби дитячої та підліткової гінекології, гінекологічної служби або спеціалізованої служби ендометріозу (центру ендометріозу) залежно від місцевих можливостей надання послуг.

1.5. Діагностика ендометріозу

1.5.1. Не виключайте можливості діагнозу ендометріозу, якщо результати обстеження органів черевної порожнини або малого таза, УЗД або МРТ в нормі. Якщо клінічна підозра залишається або симптоми не зникають, розгляньте можливість направити пацієнта на подальше обстеження.

Ультразвукове обстеження

1.5.2. Подумайте про доцільність проведення трансвагінального ультразвукового дослідження:

- для обстеження за підозри на ендометріоз, навіть якщо дані обстеження органів малого таза та/або черевної порожнини в нормі
- для виявлення ендометріом і глибокого ендометріозу, що поширюється на кишечник, сечовий міхур або сечовід.

1.5.3. Якщо трансавагінальне сканування не доступне, розгляньте можливість трансабдомінального ультразвукового обстеження малого таза.

Визначення СА125 у сироватці крові

1.5.4. Не використовуйте визначення рівня СА125 у сироватці крові для діагностики ендометріозу.

1.5.5. Якщо наявне обстеження на рівень СА125 у сироватці крові, то пам'ятайте про:

- підвищений рівень СА125 у сироватці крові (тобто 35 МО/мл або більше) може свідчити про наявність ендометріозу
- ендометріоз може бути наявний, незважаючи на нормальний рівень СА125 у сироватці крові (менше 35 МО/мл).

МРТ

1.5.6. Не використовуйте МРТ органів малого таза як первинне дослідження для діагностики ендометріозу у жінок із симптомами або ознаками, що свідчать про ендометріоз.

1.5.7. Розгляньте можливість проведення МРТ органів малого таза, щоб оцінити ступінь глибокого ендометріозу з ураженням кишечника, сечового міхура або сечоводів.

1.5.8. Переконайтеся, що МРТ органів малого таза інтерпретується медичним працівником, який має спеціальний досвід використання методів діагностичної візуалізації гінекологічної патології.

Діагностична лапароскопія

Також див. розділ «Хірургічне лікування» та розділ «Тактика ведення при плануванні вагітності».

1.5.9. Розгляньте можливість проведення лапароскопії для діагностики ендометріозу у жінок із підозрою на ендометріоз, навіть якщо результати УЗД були в нормі.

1.5.10. Жінкам із підозрою на глибокий ендометріоз з ураженням кишечника, сечового міхура або сечоводів перед оперативною лапароскопією слід провести УЗД органів малого таза або МРТ.

1.5.11. Під час діагностичної лапароскопії гінеколог, який має підготовку та навички лапароскопічної хірургії лікування ендометріозу, повинен проводити системне обстеження малого таза.

1.5.12. Під час діагностичної лапароскопії розгляньте можливість проведення біопсії за підозри на ендометріоз:

- для підтвердження діагнозу ендометріозу (пам'ятайте, що негативний результат гістологічного дослідження не виключає наявності ендометріозу)
- для виключення злоякісності, якщо ендометріом лікується консервативно і не буде видалена.

1.5.13. Якщо повна оглядова лапароскопія виконана і результати її в нормі, поясніть жінці, що у неї немає ендометріозу, і запропонуйте альтернативне лікування.

1.6. Визначення стадій процесу

1.6.1. Запропонуйте лікування ендометріозу відповідно до симптомів, уподобань та пріоритетів жінки, а не стадії ендометріозу.

1.6.2. Під час діагностики ендометріозу гінеколог повинен задокументувати детальний опис зовнішнього вигляду та локалізації ендометріозу.

1.7. Моніторинг для жінок із підтвердженим діагнозом ендометріозу

1.7.1. Розгляньте можливість амбулаторного спостереження (з обстеженням та методами візуалізації органів малого таза або без них) за жінками з підтвердженим діагнозом ендометріозу, особливо за жінками, які вирішили не оперуватись, якщо у них є:

- глибокий ендометріоз із залученням кишечника, сечового міхура або сечоводу *або*
- 1 чи більше ендометріом розміром більше 3 см.

1.8. Фармакологічне лікування болю

Анальгетики

1.8.1. З жінками, які страждають від болю, пов'язаного з ендометріозом, обговоріть переваги та ризики застосування анальгетиків, беручи до уваги супутні захворювання та вподобання пацієнтки.

1.8.2. Розгляньте можливість короткого застосування (наприклад 3 міс) парацетамолу або нестероїдного протизапального препарату (НПЗП) окремо або в комбінації для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом, як першої лінії терапії.

1.8.3. Якщо вживання парацетамолу або НПЗП (окремо або в комбінації) не забезпечує адекватного знеболювання, розгляньте інші форми знеболювання і скеруйте пацієнта для подальшого обстеження.

Нейромодулятори та лікування невропатичного болю

1.8.4. Рекомендації щодо використання нейромо- дуляторів для лікування невропатичного болю див. у настанові NICE щодо невропатичного болю («NICE guideline on neuropathic pain»).

Гормональне лікування

NICE розробив посібник для пацієнтів щодо прийняття рішень про гормональне лікування ендометріозу («Patient decision aid on hormonal treatment for endometriosis»).

1.8.5. Поясніть жінкам із підозрою на ендометріоз або підтвердженим діагнозом ендометріозу, що гормональне лікування ендометріозу може зменшити біль і не має постійного негативного впливу на подальшу фертильність.

1.8.6. Запропонуйте гормональне лікування (наприклад, комбіновані оральні контрацептиви або прогеста- гени) жінкам із підозрою на ендометріоз, підтверджен- ним або рецидивним ендометріозом.

У вересні 2017 року деякі комбіновані оральні контрацептиви або прогестагени почали призначати без зазначення показань до лікування ендометріозу. Див. інформацію NICE про призначення ліків («NICE's information on prescribing medicines»).

Якщо початкове гормональне лікування ендометріозу неефективне, жінка його не переносить або воно протипоказане, скеруйте її до гінекологічної служби (див. «Гінекологічні послуги для жінок з підозрою або підтвердженим діагнозом ендометріозу»), спеціалізо- ваної служби з лікування ендометріозу (див. «Спеці- алізовані послуги з лікування ендометріозу (центри ендометріозу)») або до служби з дитячої та підліткової гінекології (див. «Служба дитячої та підліткової гіне- кології») для обстеження та вибору лікування.

1.9. Немедикаментозне лікування

1.9.1. Проінформуйте жінок, що наявні докази не підтверджують використання традиційної китайської медицини або інших китайських рослинних лікар- ських засобів чи добавок для лікування ендометріозу.

1.10. Хірургічне лікування

1.10.1. Розпитайте жінок із підозрою на енде- метріоз або підтвердженим діагнозом ендометріозу про їхні симптоми, вподобання та пріоритети щодо болю та фертильності, щоб допомогти у прийнятті рішення щодо хірургічного лікування.

1.10.2. Обговоріть варіанти хірургічного лікування з жінками з підозрою на ендометріоз або з підтвердженим діагнозом ендометріозу. Обговорення може включати:

- пояснення про те, що виконується під час лапа- роскопії
- що лапароскопія може включати хірургічне ліку- вання (за попередньою згодою пацієнта)
- як лапароскопічна операція може вплинути на симптоми ендометріозу
- можливі переваги та ризики лапароскопічної хі- рургії
- можливу потребу в подальшому хірургічному

втручанні (наприклад, за рецидиву ендометріозу або за виникнення ускладнень)

- можливу необхідність подальшої планової опера- ції з приводу глибокого ендометріозу з уражен- ням кишечника, сечового міхура або сечоводу.

1.10.3. Виконуйте операцію з приводу ендометріозу лапароскопічно, якщо немає протипоказань.

1.10.4. Під час лапароскопії для діагностики енд- метріозу розгляньте можливість лапароскопічного лі- кування таких захворювань за їхньої наявності:

- перитонеальний ендометріоз, не пов'язаний з ки- шечником, сечовим міхуром або сечоводом
- неускладнені ендометріоми яєчників.

1.10.5. Як доповнення до операції з приводу глибоко- го ендометріозу кишечника, сечового міхура або сечоводу розгляньте можливість застосування агоністів гонадотро- пін-рилізінг-гормону протягом 3 міс. перед операцією.

У вересні 2017 року було призначено деякі агоністи гонадотропін-рилізінг-гормонів без зазначення пока- зань в інструкції. Див. інформацію NICE про призначен- ня ліків («NICE's information on prescribing medicines»).

1.10.6. Для лікування ендометріом розгляньте мож- ливість видалення, а не абляції, беручи до уваги ба- жання жінки мати дітей та її оваріальний резерв. Та- кож див. розділ про тестування оваріального резерву в настанові NICE з проблем фертильності (section on ovarian reserve testing in the NICE guideline «Fertility problems: assessment and treatment»).

Комбіноване лікування

1.10.7. Після лапароскопічного видалення або абля- ції ендометріозу розгляньте можливість гормонально- го лікування (наприклад комбінованими оральними контрацептивами), щоб продовжити ефективність опе- ративного лікування і полегшити симптоми.

У вересні 2017 року було призначено без зазначен- ня показань в інструкції деякі гормональні препарати (зокрема комбіновані оральні контрацептиви). Див. інформацію NICE про призначення ліків («NICE's information on prescribing medicines»).

Гістеректомія у поєднанні з хірургічним лікуванням

1.10.8. Якщо показана гістеректомія (наприклад, якщо у жінки аденоміоз або тяжка менструальна кровотеча, яка не піддається іншим методам лікування), видаліть всі видимі ураження ендометрія під час гістеректомії.

1.10.9. Виконайте гістеректомію (з або без оваріоек- томії) лапароскопічно у поєднанні з хірургічним ліку- ванням ендометріозу, якщо немає протипоказань.

1.10.10. З жінками, які схилиються до гістеректомії, обговоріть такі моменти:

- що таке гістеректомія і коли вона може знадобитися
- можливі переваги та ризики гістеректомії
- можливі переваги та ризики одночасного прове- дення оофоректомії
- як гістеректомія (з або без оваріоектомії) може вплинути на симптоми ендометріозу
- що гістеректомія повинна поєднуватися з висі- ченням усіх видимих уражень ендометрія
- рецидив ендометріозу та можлива потреба в по- дальшому хірургічному втручанні
- можливі переваги та ризики замісної гормональ- ної терапії після гістеректомії з оваріоектомією

(також див. настанову NICE щодо менопаузи – «NICE guideline on menopause»).

Тактика ведення під час планування вагітності

Рекомендації, наведені в цьому розділі, слід інтерпретувати в контексті настанови NICE з проблем фертильності («NICE's guideline on fertility problems»). До лікування субфертильності, пов'язаної з ендометріозом, має бути залучена мультидисциплінарна команда з участю спеціаліста з репродуктології та надано доступ до послуг з лікування безпліддя. Залежно від тяжкості ендометріозу, це може бути гінекологічна служба вторинної медичної допомоги або спеціалізована служба ендометріозу третинної медичної допомоги.

Це має включати застосування рекомендованих діагностичних тестів на безпліддя або передопераційні тести, а також інші рекомендовані методи лікування безпліддя, такі як допоміжні репродуктивні технології, що включені до настанови NICE з проблем фертильності («NICE's guideline on fertility problems»).

1.11.1. Запропонуйте висічення або абляцію ендометріозу плюс адгезіолізис при ендометріозі, не пов'язаному з кишечником, сечовим міхуром або сечоводом, оскільки це підвищує шанс настання спонтанної вагітності.

1.11.2. Запропонуйте лапароскопічну кістектомію яєчників з висіченням стінки кісти або лапароскопічне дренування та абляцію жінкам чи особам з ендометріомі, оскільки це підвищує шанси настання спонтанної вагітності. Майте на увазі:

- можливий вплив на оваріальний резерв
- що абляція та дренування можуть зберегти оваріальний резерв більше, ніж кістектомія (також див. розділ визначення оваріального резерву в настанові NICE з проблем фертильності – «NICE's guideline on fertility problems») [2017, зі змінами 2024].

1.11.3. Обговоріть переваги та ризики лапароскопічної хірургії як методу лікування з жінками або особами з глибоким ендометріозом (включаючи ендометріоз, який поширюється на кишечник, сечовий міхур або сечовід), які намагаються завагітніти, щоб вони могли прийняти обґрунтоване рішення про її використання. Теми для обговорення можуть включати:

- можливий вплив глибокого ендометріозу на результати вагітності
- чи може лапароскопічна операція вплинути на ймовірність настання вагітності у майбутньому
- можливий вплив на фертильність у разі виникнення ускладнень
- альтернативи хірургічному втручанню
- інші фактори народжуваності [2017, зі змінами 2024].

1.11.4. Не пропонуйте гормональне лікування окремо або в поєднанні з хірургічним втручанням жінкам або особам з ендометріозом, які намагаються завагітніти, оскільки воно не підвищує частоти настання спонтанної вагітності [2017, зі змінами від 2024].

Коротке пояснення, чому комітет розробив оновлені рекомендації 2024 року і як вони можуть вплинути на практику, див. у розділі «Обґрунтування та вплив. Лікування ендометріозу, коли фертильність є пріоритетом».

Повна інформація про докази та обговорення комітету міститься в огляді доказів A: лікування ендометріозу, коли фертильність є пріоритетом («evidence review A: treatment of endometriosis when fertility is a priority»).

Терміни, що використовуються у цій настанові **Хронічний тазовий біль**

Визначається як тазовий біль, що триває 6 міс. або довше.

Служба дитячої та підліткової гінекології

Послуги дитячої та підліткової гінекології – це лікарняні багатoproфільні спеціалізовані послуги для дівчат і молодих жінок (зазвичай віком до 18 років).

Кістектомія яєчників

Кістектомія яєчників – це хірургічне видалення ендометріодної кісти яєчника. Ендометріома яєчника – це кістозне утворення, що виникає з ектопічної тканини ендометрія в яєчнику.

Клінічна мережа

Пов'язані між собою групи медичних працівників первинної, вторинної та третинної медичної допомоги, які забезпечують скоординований маршрут пацієнта.

Відповідальність за створення цих мереж буде належати від існуючого рівня надання послуг та місця розташування.

Рекомендації щодо проведення досліджень

Комітет з розроблення настанов надав такі рекомендації щодо проведення досліджень:

1. Програми управління болем

Чи є програми для зменшення болю клінічно та економічно ефективним втручанням для жінок з ендометріозом?

Чому це важливо

Біль – один з найбільш виснажливих симптомів ендометріозу. Біль, пов'язаний з ендометріозом, може бути гострим або хронічним і негативно впливати на якість життя жінки, її працездатність, а також на стосунки партнерів та їхні сім'ї.

Програми знеболювання виявилися ефективними в лікуванні хронічного тазового болю і можуть покращити якість життя. Однак не з'ясовано, наскільки ця невелика доказова база може бути узагальнена для жінок з ендометріозом, для яких доказів недостатньо.

Крім того, програми знеболювання не порівнювалися з іншими методами лікування ендометріозу. Програми знеболювання сприяють самоконтролю і часто надаються в громаді.

Якщо буде доведено, що програми зменшення вираженості болю є ефективними при ендометріозі, вони стануть додатковим або альтернативним варіантом лікування для жінок, які відчують біль, пов'язаний з ендометріозом. Особливий інтерес становлять жінки, для яких гормональні та хірургічні можливості вичерпані, жінки, які хотіли б мати альтернативу фармакологічному або хірургічному підходу, а також жінки, для яких пріоритетом є спроба завагітніти.

2. Лапароскопічне лікування перитонеального ендометріозу (висічення або абляція)

Чи є лапароскопічне лікування (висічення або абляція) захворювань тільки очеревини ефективним для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом?

Чому це важливо

Ізольований перитонеальний ендометріоз може бути випадковою знахідкою у жінок, які можуть відчувати або не відчувати болю чи інші симптоми.

Необхідні дослідження, щоб визначити, чи лапароскопічне лікування ізольованого перитонеального ендометріозу у жінок з болем, пов'язаним з ендометріозом, приводить до клінічного та економічно ефективного усунення симптомів.

Сучасна література не дає чіткої відповіді, оскільки стадія ендометріозу часто недостатньо чітко визначена в дослідженнях, а методи лікування, що застосовуються, є численними і різноманітними. Як наслідок, об'єднання різних стадій ендометріозу і різних методів лікування призводить до втрати впевненості в результатах лікування у цій специфічній групі жінок.

З'ясування того, чи є лікування ізольованого перитонеального ендометріозу економічно ефективним, є важливим, оскільки це становить значну частину робочого навантаження в загальній гінекології і потребує значних ресурсів.

3. Втручання у спосіб життя (дієта та фізичні вправи)

Чи є ефективними спеціальні втручання у спосіб життя (дієта і фізичні вправи) для жінок з ендометріозом порівняно з відсутністю таких втручань?

Чому це важливо

Ендометріоз – це довготривалий стан, який може спричиняти гострий та хронічний біль і втому. Він має значний, а іноді й серйозний вплив на якість життя жінки та її повсякденну діяльність, включаючи стосунки та сексуальність, працездатність, фертильність, фізичну форму та психічне здоров'я.

Підтримка самоспостереження за перебігом хвороби має вирішальне значення для покращення якості життя жінок, які мають ендометріоз. Для успішного самоконтролю захворювання жінкам потрібна доказова, легкодоступна інформація про захворювання та способи його лікування, до яких належать хірургічна та медикаментозна терапія. Однак не було виявлено жодного якісного дослідження щодо ефективності змін способу життя, таких як дієта, фізичні вправи та інші немедикаментозні методи лікування, що повністю зменшення болю, втоми та інших симптомів ендометріозу.

Дослідження повинні бути спрямовані на надання доказових варіантів підтримки самоконтролю ендометріозу. Це покращить якість життя жінок з ендометріозом, дасть їм змогу контролювати біль і втому, а також зменшить негативний вплив на їхню кар'єру, стосунки, сексуальне життя, фертильність, фізичне та емоційне благополуччя.

4. Інформація та підтримка

Які інформаційні та допоміжні заходи є ефективними, щоб допомогти жінкам з ендометріозом подолати симптоми та покращити якість їхнього життя?

Чому це важливо

Ця настанова виявила, що жінки з ендометріозом та їхні партнери вважають, що інформація та підтримка не завжди надаються у спосіб, який найкраще відповідає їхнім потребам.

Однак ефективність впливу різних типів допоміжних втручань та форм надання інформації на показники якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, та рівня функціонування (наприклад повсякденна активність), не було досліджено. Належна практика в цій сфері в

неспеціалізованих і спеціалізованих установах може підвищити задоволеність наданою медичною допомогою. Це також може покращити якість життя і позитивно вплинути на стосунки між медичними працівниками та жінкою з ендометріозом, а також на особисті сімейні стосунки жінки.

5. Гормональне лікування жінок з ендометріозом, для яких фертильність є пріоритетом

Як впливають різні дози і тривалість гормонального лікування, що проводиться до, після або одночасно до і після операції, на результати фертильності у жінок з ендометріозом, для яких фертильність є пріоритетним завданням?

Коротке пояснення, чому комітет розробив оновлені рекомендації 2024 року і як вони можуть вплинути на практику, див. у розділі «Обґрунтування та вплив. Лікування ендометріозу, коли фертильність є пріоритетом».

Повна інформація про докази та обговорення комітету міститься в огляді доказів A: лікування ендометріозу, коли фертильність є пріоритетом («evidence review A: treatment of endometriosis when fertility is a priority»).

Обґрунтування та вплив

У цьому розділі коротко пояснюється, чому комітет надав рекомендації і який вони можуть мати вплив на практиці. Він містить посилання на детальну інформацію про докази та повний опис дискусії в комітеті.

Лікування ендометріозу, коли фертильність є пріоритетом

Рекомендації 1.11.2–1.11.4.

Чому комітет надав рекомендації

Не було отримано доказів суттєвої різниці у частоті настання вагітності між лапароскопічною кістектомією та лапароскопічною абляцією і дренажуванням ендометрію яєчників розміром більше 3 см, але дренажування і абляція можуть привести до збільшення оваріального резерву (вимірюваного за рівнем антимюллерового гормону, об'ємом яєчників і кількістю антральних фолікулів) порівняно з лапароскопічною кістектомією, тому абляція і дренажування були включені як варіант у випадку, якщо оваріальний резерв є пріоритетом.

На підставі знань і досвіду комітету, а також відгуків зацікавлених сторін, визначення глибокого ендометріозу було уточнено, і тепер воно включає ендометріоз кишечника, сечового міхура або сечоводу, але не обмежується цими ділянками, щоб пацієнти не були необґрунтовано виключені з лікування. Необхідність обговорення того, що глибокий ендометріоз може впливати на результати вагітності, була додана до тем для обговорення, щоб забезпечити більш широкий розгляд переваг і ризиків хірургічного втручання.

Існували деякі обмежені докази підвищення частоти клінічної вагітності та живонародження при поєднанні гормонального лікування з лапароскопічною хірургією порівняно з хірургічним втручанням, але ці докази були неоднозначними, а інші докази не фіксували жодної різниці. Оскільки докази були неоднозначними, комітет надав рекомендацію щодо введення досліджень гормональних методів лікування.

Комітет уточнив, що ця рекомендація стосується гормонального лікування окремо або в поєднанні з хірургічним втручанням.

Як рекомендації можуть вплинути на практиці

Очікується, що включення абляції та дренування як варіанта лікування не матиме впливу на ресурси, оскільки вартість двох варіантів лікування (кістектомія та абляція/дренування) є однаковою. Ця зміна дозволить обрати варіант терапії, який може мати менший вплив на оваріальний резерв.

Ендометріоз – одне з найпоширеніших гінекологічних захворювань, яке потребує лікування. Його визначають як розростання ендометріоподібної тканини (слизової оболонки матки) за межами матки. Ендометріоз – це переважно захворювання репродуктивного віку і, хоча його точна причина невідома, він є гормонально опосередкованим і пов'язаний з менструацією.

Ендометріоз зазвичай асоціюється з такими симптомами, як тазовий біль, болісні менструації та безпліддя. Ендометріоз також пов'язаний зі зниженням якості життя. Жінки з ендометріозом скаржаться на біль, який може бути частим, хронічним та/або сильним, а також на втому, більшу кількість лікарняних днів і значний фізичний, сексуальний, психологічний та соціальний вплив. Ендометріоз є важливою причиною безпліддя, що також може справляти значний вплив на якість життя.

У жінок ендометріоз може перебігати без симптомів, тому важко визначити, наскільки поширене це захворювання серед населення. Також незрозуміло, чи завжди ендометріоз прогресує, чи може залишатися стабільним або регресує з часом.

Запізнена діагностика є значною проблемою для жінок з ендометріозом. Пацієнтки з груп самопомогі інформують, що медичні працівники часто не визнають важливості симптомів і не розглядають ендометріоз як можливий діагноз. Крім того, жінки можуть зволікати зі зверненням по допомогу через переконання, що тазовий біль є нормальним явищем. Між появою перших симптомів і підтвердженням діагнозу може пройти від 4 до 10 років. Багато жінок повідомляють, що затримка з встановленням діагнозу призводить до посилення особистих страждань, тривалого погіршення здоров'я і стану хвороби, який важче піддається лікуванню.

Остаточний діагноз можна встановити лише за допомогою лапароскопічної візуалізації малого таза, але інші, менш інвазивні методи можуть бути корисними для допомоги в діагностиці, включаючи ультразвукове дослідження. Варіанти терапії ендометріозу включають фармакологічне, немедикаментозне та хірургічне лікування. Ендометріоз є естрогензалежним захворюванням. Більшість медикаментозних методів лікування ендометріозу діють шляхом пригнічення функції яєчників і є контрацептивними.

Хірургічне лікування спрямоване на видалення або руйнування вогнищ ендометріозу. Вибір методу лікування залежить від уподобань та пріоритетів жінки щодо знеболювання та/або фертильності.

Ендометріоз може бути хронічним захворюванням, яке діагностують у жінок протягом усього репродуктивного періоду (а іноді й після нього). Пріоритети та

вподобання жінок можуть змінюватися з часом, і тактика ведення повинна також змінюватись.

Жінки з ендометріозом, як правило, звертаються до лікарів загальної практики (зокрема, до сімейних лікарів, медичних сестер, шкільних медсестер і служб сексуального здоров'я) з приводу болю, після чого їх можуть скерувати до гінекологічних служб для діагностики та лікування. Деякі жінки можуть звернутися до служби репродуктивного здоров'я. Комплексне хірургічне лікування проводиться у спеціалізованих службах з лікування ендометріозу (центрах ендометріозу), які включають мультидисциплінарну команду.

Ця настанова містить рекомендації щодо діагностики та лікування ендометріозу в громадських службах, гінекологічних службах та спеціалізованих службах з лікування ендометріозу (центрах ендометріозу).

Настанова також включає догляд за жінками з підтвердженим або підозрюваним ендометріозом, включаючи рецидивний ендометріоз. Вона охоплює когорту жінок, які не мають симптомів, але у яких ендометріоз виявлено випадково. Особливу увагу приділено молодим жінкам (віком до 17 років). Настанова не містить дослідження проблем щодо фертильності, пов'язаних з ендометріозом, догляду за жінками з ендометріозом поза межами малого таза, а також за жінками в постменопаузі.

Пошук додаткової інформації та деталей

Щоб знайти настанови NICE з суміжних тем, включаючи настанови з розвитку, див. тематичні сторінки NICE щодо гінекологічних станів («NICE topic pages on gynaecological conditions») та фертильності.

Для отримання більш детальної інформації про докази та дискусії в комітеті з розроблення настанови дивіться повний огляд настанови та доказів. Ви також можете знайти інформацію про те, як була розроблена настанова, включаючи відомості про комітет.

NICE розробив інструменти та ресурси, які допоможуть Вам застосувати цю настанову на практиці. Для отримання загальної допомоги та порад щодо використання настанов NICE на практиці див. ресурси, які допоможуть застосувати настанову на практиці («resources to help you put guidance into practice»).

Оновлення інформації

Квітень 2024 року: проаналізовано докази і оновлено деякі рекомендації, а також надано рекомендації для досліджень щодо лікування ендометріозу, коли фертильність є пріоритетом. Ці рекомендації позначені як [2017, змінено 2024]. Також змінено заголовок «Хірургічне лікування, коли фертильність є пріоритетом» на «Лікування, коли фертильність є пріоритетом», щоб визнати, що цей розділ також містить нехірургічні варіанти.

Незначні зміни з часу публікації

Грудень 2021 року: Внесено зміни до рекомендацій щодо направлень, щоб уточнити, що жінок з ендометріозом поза порожниною малого таза слід направляти до спеціалізованого центру з лікування ендометріозу. Ми не будемо вносити подальші зміни до настанови. Для отримання додаткової інформації див. звіт з наглядом.

Грудень 2019 року: Додано посилання на наш посібник для прийняття рішень щодо гормонального лікування ендометріозу.

Альтернативи гормональній терапії в профілактиці та корекції дисгормональних порушень у жінок^P (Частина I)

В. К. Кондратюк¹, Н. Є. Горбань², К. О. Кондратюк³, Н. П. Дзись⁴, Г. А. Дзюба¹

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

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

³Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

⁴Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Дисгормональні порушення та їхні коморбідні наслідки у жінок різного віку є актуальною проблемою сьогодення. Гіпоестрогенія – це синдром, що зумовлений зниженням рівня естрогенів. Дефіцит естрогену може виникати у різні вікові періоди жінки і є фізіологічним явищем у жінок у менопаузі. Це пов'язано з припиненням секреторної діяльності яєчників, які найбільшою мірою відповідають за синтез естрогенів.

Патологічні причини дефіциту естрогену: пошкодження чи хірургічне видалення яєчників; синдром полікістозних яєчників; синдром передчасного виснаження яєчників; надмірні фізичні навантаження; патологічні зміни гіпофіза; порушення функції щитоподібної залози; розлади харчової поведінки (нервова анорексія, булімія); недоїдання, зокрема спричинене екстремальними дієтами; генетично зумовлена патологія – синдром Тернера; деякі аутоімунні захворювання; хронічна хвороба нирок; стан після хіміотерапії.

Відновлення балансу гормонів дозволяє не тільки реалізувати та зберегти репродуктивний потенціал, покращити якість життя жінки, а й профілювати розвиток соматичної патології та забезпечити активне довголіття.

Фітотерапія є вагомим гравцем в корекції недостатності естрогенів в організмі жінки: під час менопаузи чи при інших станах, що супроводжуються зниженням рівня естрогенів. Основними перевагами представленого в статті фітокомплексу, який містить екстракти енотери дворічної, насіння фенхелю звичайного, вітексу звичайного, вітанії снодійної, імбиру садового, циміцифуги гроновидної, а також вітаміни групи В, вітаміни Е, D, залізо, магній, нікотинову кислоту, є: здатність комплексно та персоналізовано впливати на дисгормональні прояви, на кілька симптомів одночасно, зручність у застосуванні (одна таблетка на добу), сприятливий профіль безпеки, особливо за наявності медичних протипоказань до гормональної терапії. Турбота про жіноче здоров'я повинна включати парадигму персоналізованої профілактичної і терапевтичної моделі, яка формує тривалість і якість життя жінки. Терапевтичний підхід до ведення пацієнток з гормональними порушеннями має подвійну, але сталу мету: усунути початкові симптоми/скарги та зменшити віддалені несприятливі ризики/наслідки. Перехід до персоналізованої медицини потребує не тільки глибокого розуміння патофізіологічних змін в організмі жінки за наявності гормональних порушень, а й практичної обізнаності клініцистів щодо наявності нових і ефективних профілактичних та лікувальних ресурсів і можливостей.

Ключові слова: дефіцит естрогенів, фітотерапія, вітаміни, мінерали, профілактика, лікування.

Alternatives to hormonal therapies in the prevention and correction of dishormonal disorders in women (Part I)

V. K. Kondratiuk, N. Ye. Gorban, K. O. Kondratiuk, N. P. Dzis, G. A. Dzuba

Dyshormonal disorders and their comorbid consequences in women of different ages are an urgent problem of today. Hypoestrogenism is a syndrome caused by a decrease in estrogen level. Estrogen deficiency can occur at different ages and is a physiological phenomenon in women in menopause. This is due to the stop of the ovary secretory activity, which are most responsible for the synthesis of estrogens. Pathological causes of estrogen deficiency: damage or surgical removal of the ovaries; polycystic ovary syndrome; premature ovarian failure syndrome; excessive physical activity; pathological changes in the pituitary gland; thyroid dysfunction; eating disorders (anorexia nervosa, bulimia); malnutrition, in particular caused by extreme diets; genetically determined pathology – Turner syndrome; some autoimmune diseases; chronic kidney disease; condition after chemotherapy.

Restoring hormone balance allows not only to realize and save the reproductive potential, improve the quality of woman's life, but also to prevent the development of somatic pathology and ensure active longevity.

Phytotherapy is a significant important argument in the correction of estrogen deficiency in a woman's organism: during menopause or in other conditions accompanied by a decrease in estrogen levels. The main advantages of the phytocomplex are presented in the article. This phytocomplex contains extracts of evening primrose, common fennel seeds, common vitex, hypnotic withania, garden ginger, cimicifuga grape-like, as well as B vitamins, vitamins E, D, iron, magnesium, nicotinic acid and has the ability to comprehensively and personalized affect dishormonal manifestations and several symptoms at the same time, it is easy to use (one tablet per day), has favorable safety profile, especially in the presence of medical contraindications to hormone therapy. Women's health care should include a paradigm of a personalized preventive and therapeutic model that shapes the duration

and quality of a woman's life. The therapeutic approach to the management of patients with hormonal disorders has a dual but consistent goal: to eliminate the initial symptoms/complaints and reduce long-term adverse risks/outcomes. The transition to personalized medicine requires not only a deep understanding of the pathophysiological changes in women's organism in the presence of hormonal disorders, but also practical awareness of clinicians regarding the availability of new and effective preventive and therapeutic resources and opportunities.

Keywords: *estrogen deficiency, phytotherapy, vitamins, minerals, prevention, treatment.*

Дисгормональні порушення та їхні коморбідні наслідки у жінок різного віку є актуальною проблемою сьогодення. Відновлення балансу гормонів дозволяє не тільки реалізувати та зберегти репродуктивний потенціал, покращити якість життя жінки, а й профілактувати розвиток соматичної патології та забезпечити активне довголіття [1–3].

Естрогени — це група стероїдних гормонів, які відіграють ключову роль у розвитку та функціонуванні жіночої репродуктивної системи, вторинних статевих ознак та здоров'я в цілому. Основними типами естрогенів у жінок є естрадіол, естрон і естріол. Синтез гормонів групи естрогенів відбувається в яєчниках і — в невеликій кількості — в жировій тканині, плаценті, кістках і головному мозку [4, 5].

Естрадіол — головний естроген, що функціонує з моменту статевого дозрівання до менопаузи; він несе відповідальність більш ніж за чотириста функцій в організмі жінки. Окрім яєчників естрадіол у невеликій кількості може вироблятися в сітчастій зоні кіркової речовини надниркових залоз. Після настання менопаузи функції естрадіолу частково виконує естрон.

Естрон — головний естроген постменопаузального періоду, котрий синтезується в основному в білій жировій тканині. Естріол — «найслабший» з естрогенів, у найбільшій кількості виробляється плацентою під час вагітності [4–6].

Естрогени реалізують свою функцію завдяки зв'язуванню з відповідними ядерними та мембранними рецепторами. Комплекс естроген–рецептор змінює свою конформацію, активується та зв'язується з відповідними естрогеновими елементами на ДНК (дезоксирибонуклеїнова кислота). Це приводить до активації або пригнічення транскрипції певних генів, що, своєю чергою, впливає на клітинні функції та фізіологію організму.

На сьогодні найбільш вивченими є рецептори естрадіолу ER α (альфа) і ER β (бета). Рецептори ER α здебільшого локалізуються в репродуктивних органах (матка, яєчники), грудній залозі, печінці та кістках; ER β більш поширені у легенях, шкірі, травному тракті. Останніми роками увага наукової спільноти була приділена рецептору естрогену (GPER) — плейотропному рецептору із про/протиухлинною тканиноспецифічною активністю [6].

Естрогени виконують множинні функції, а саме — в репродуктивній системі: стимулюють розвиток і підтримку жіночих репродуктивних органів, таких як матка, яєчники та грудні залози, регулюють менструальний цикл, впливаючи на товщину ендометрія і підготовку його до можливої імплантації, забезпечують розвиток вторинних статевих ознак; у кістковій тканині: запобігають розвитку остеопенії/остеопорозу; впливають на метаболізм жирів та вуглеводів, знижують рівень холестерину і покращують здоров'я серцево-судинної системи; позитивно діють на психоемоційний стан, когнітивні функції, забезпечують загальне психоемоційне благополуччя [4–6].

Гіпоестрогенія — це синдром, що зумовлений зниженням рівня естрогенів. Дефіцит естрогенів може виникати у різні вікові періоди жінки і є фізіологічним явищем у жінок у менопаузі. Це пов'язано з припиненням секреторної діяльності яєчників, які найбільшою мірою відповідають за синтез естрогенів [7, 8].

Патологічні причини дефіциту естрогенів [8, 9]:

- пошкодження чи хірургічне видалення яєчників;
- синдром полікістозних яєчників;
- синдром передчасного виснаження яєчників;
- надмірні фізичні навантаження;
- патологічні зміни гіпофіза;
- порушення функції щитоподібної залози;
- розлади харчової поведінки (нервова анорексія, булімія);
- недоїдання, зокрема спричинене екстремальними дієтами;
- генетично зумовлена патологія — синдром Тернера;
- деякі автоімунні захворювання;
- хронічна хвороба нирок;
- стан після хіміотерапії.

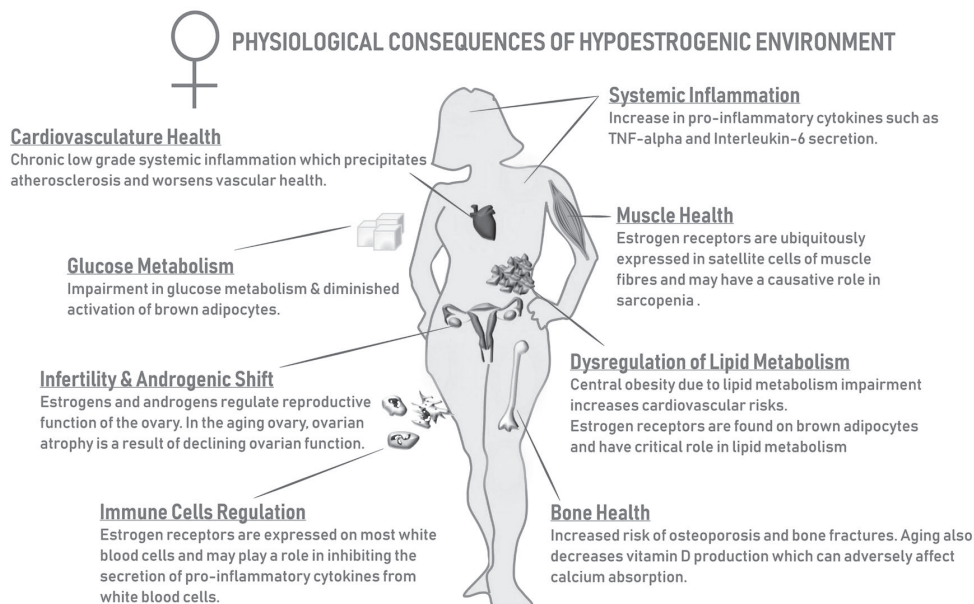
Клінічні наслідки недостатності/дефіциту естрогенів у пубертатний період проявляються як затримка або порушення статевого дозрівання; недорозвиненість грудних залоз і вторинних статевих ознак; порушення менструального циклу або його відсутність (аменорея) [9, 10].

У репродуктивному віці недостатність/дефіцит естрогенів спричиняє складні адаптаційні реакції в нейроендокринній системі. Раптове зниження рівня статевих гормонів призводить до порушення секреції нейротрансмітерів у підкіркових структурах мозку, що забезпечують координацію кардіоваскулярних, респіраторних, температурних реакцій. Це зумовлює низку патологічних симптомів:

- вегетосудинні прояви (відчуття жару, посилена пітливість, прискорення пульсу, відчуття нестачі повітря),
- нерегулярний менструальний цикл/аменорея,
- зниження фертильності і проблеми з зачаттям,
- сухість слизової оболонки піхви (може спричинити дискомфорт і біль під час статевого акту),
- зниження лібіді,
- підвищений ризик розвитку остеопенії/остеопорозу,
- зміни настрою (депресія, дратівливість дуже подібні до симптомів, що виникають при клімактеричному синдромі).

Порушення секреції нейропептидів гіпоталамуса (люліберин, тироліберин, кортиколіберин та ін.) змінюють функцію ендокринних залоз, особливо надниркових залоз (підвищується утворення глюкокортикоїдів) [8–10].

Клінічні прояви недостатності естрогенів у перименопаузі: порушення менструального циклу, вегетосудинні прояви (раптове відчуття жару, підвищена



Фізіологічні наслідки гіпоестрогенного стану [14]:

Серцево-судинне здоров'я. Хронічне низькоградієнтне запалення, котре спричиняє атеросклероз та погіршує стан судин.

Обмін глюкози. Порушення обміну глюкози та знижена активація бурих адипоцитів.

Безпліддя та андрогенний зсув. Естрогени та андрогени регулюють репродуктивну функцію яєчників. У процесі старіння атрофія яєчників є наслідком зниження їхньої функції.

Регуляція імунних клітин. Рецептори естрогену експресовані на більшості білих кров'яних клітин і можуть відігравати роль у гальмуванні секреції прозапальних цитокінів цими клітинами.

Системне запалення. Збільшення рівня прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α (фактор некрозу пухлини- α) та інтерлейкін-6.

Здоров'я м'язів. Рецептори естрогену наявні в сателітних клітинах м'язових волокон і можуть відігравати причинну роль у саркопенії.

Порушення обміну ліпідів. Центральне ожиріння через порушення ліпідного обміну підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Рецептори естрогену знаходяться на бурих адипоцитах і відіграють важливу роль у метаболізмі ліпідів.

Здоров'я кісток. Підвищений ризик остеопорозу та переломів кісток. Зменшення синтезу вітаміну D негативно впливає на засвоєння кальцію.

підливість), зниження сексуального бажання, сухість слизової оболонки піхви, порушення сну, зміни настрою, підвищена тривожність, депресія, можливе погіршення когнітивних функцій, розвиток остеопенії/остеопорозу [11, 12].

Менопауза – це природний фізіологічний процес, який супроводжується значними гормональними змінами у жіночому організмі. Вона настає у зв'язку з поступовим зниженням функції яєчників і, як наслідок, зменшенням рівня естрогенів. Клінічні прояви менопаузи можуть бути різноманітними – від помірних до значних [11–13].

Основними гормональними перебудовами у менопаузі є зниження рівнів естрогенів і прогестерону та збільшення рівнів фолікулостимулювального гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ). Ці гормональні зміни можуть клінічно проявлятися [13, 14]:

- вазомоторними симптомами (припливи жару, нічна пітливість, нестабільність показників артеріального тиску);
- вагінальними ознаками (сухість слизових оболонок, диспареунія, дисбактеріоз, атрофічний вагініт);
- уrogenітальними порушеннями (підвищена частота сечовипускання, нетримання сечі);
- метаболічними та кардіоваскулярними змінами (збільшення маси тіла, порушення вуглеводного обміну, порушення ліпідного обміну, підвищення

ризик розвитку атеросклерозу та серцево-судинних захворювань, саркопенія);

- патологічними змінами в опорно-руховій системі (остеопенія/остеопороз);
- психоемоційними розладами (дратівливість, тривожність, депресія, порушення сну);
- естетичними змінами (зниження еластичності, сухість шкіри та поява зморшок, випадіння волосся).

Відповідні фізіологічні наслідки гормональних змін наведені на рисунку.

Лікування патологічних проявів, зумовлених недостатністю/відсутністю естрогенів, може включати як замісну гормональну терапію (ЗГТ), так і негормональні методи, спрямовані на зменшення симптомів і покращення якості життя. ЗГТ – широко відомий засіб усунення проявів дефіциту естрогенів, але її застосування має найбільшу ефективність під час так званого відкритого «терапевтичного вікна» – у перименопаузі та на початку менопаузи [15, 16].

Поряд із цим ЗГТ пов'язана з можливим підвищенням ризиків виникнення гіперпроліферативних/неопластичних процесів матки, грудних залоз та яєчників за рахунок активації ER α . Окрім того, після припинення гормональної терапії симптоми можуть знову проявлятися з більшою інтенсивністю. Відак, через ризики для здоров'я, пов'язані з гормональною терапією, багато жінок не можуть або не хочуть її використовувати [17–19].

Фітотерапія є вагомим гравцем у корекції недостатності естрогенів в організмі жінки: під час менопаузи чи при інших станах, що супроводжуються зниженням рівня естрогенів. Фітоестрогени мінімізують негативні побічні ефекти, котрі характерні для ЗГТ, оскільки вони селективно модулюють ER, зберігаючи слабку спорідненість до ER α та сильну спорідненість до ER β (центральна нервова система, жирова тканина, кістки, нирки, кишечник, печінка, легені та ендотелій) [20–22].

Комбінований фітомінерало-вітамінний комплекс Форевія Максі (Organosup LTD) є сучасним ефективним засобом корекції негативних клінічних проявів, пов'язаних з недостатністю естрогенів. До складу Форевія Максі входять очищені екстракти відомих лікарських рослин, історія застосування яких у медицині налічує століття, а саме: екстракт енотери дворічної (*Oenothera biennis*) – 150 мг; екстракт насіння фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*) – 100 мг; екстракт вітексу звичайного (*Vitex agnus-castus*) – 75 мг; екстракт вітанії снодійної (*Withania somnifera*) – 75 мг; екстракт імбиру садового (*Zingiber officinale*) – 50 мг; екстракт циміцифуги гроновидної (*Cimicifuga racemosa*) – 25 мг. Наведені фітоскладові вдало поєднані з мінералами: оксидами магнію (100 мг) та заліза (75 мг), а також вітамінами: D (у формі холекальциферолу), E, B1, B2, B3, B6.

Олія енотери дворічної (*Oenothera biennis*) містить омега-6 жирні кислоти, зокрема лінолеву кислоту (60–80%) та γ -лінолеву кислоту (8–14%). Ці незамінні жирні кислоти доведено вважають надзвичайно важливими сполуками для забезпечення функціонування організму. Вони є попередниками ейкозаноїдів, які беруть участь у регуляції локальних судинних реакцій, агрегації тромбоцитів, реакцій запалення та ін. [23–27].

Олія енотери є альтернативним засобом для зменшення вираженості симптомів, пов'язаних з недостатністю естрогенів – припливів, нічного потовиділення, та покращення психологічного стану (нормалізація настрою та сну, зменшення тривожності) [28, 29].

Фенхель (*Foeniculum vulgare*) є цінною лікарською рослиною для лікування різноманітних жіночих захворювань: дисменореї, передменструального синдрому, аменореї та синдрому полікістозних яєчників. Ефективним і безпечним фенхель є і у лікуванні розладів, зумовлених недостатністю естрогенів (припливи, підвищене нічне потовиділення).

Головний біль, підвищена стомлюваність, порушення сну та настрою, тривожність та депресивні розлади зменшуються за вживання олії фенхелю завдяки анкіолітичному/седативному впливу її ліпофільних біологічно активних речовин на рецептори найважливішого гальмівного нейромедіатора ЦНС (центральної нервової системи) – гамма-аміномасляної кислоти. Ефективним є застосування фенхелю в корекції естрогензалежних уrogenітальних симптомів (сухість та атрофія піхви, свербіж, печіння, цисталгія, нетримання сечі, диспареунія) [30–33].

Vitex agnus-castus включений до низки рослинних препаратів, які широко застосовують в клініці, адже ефективність та переваги вітексу у лікуванні розладів репродуктивного здоров'я жінок (передменструальний синдром, порушення менструального циклу, аменорея, мастодінія

та гіперпролактинемія) представлені у результатах численних як наукових, так і клінічних досліджень [34].

Також *Vitex agnus-castus* є доведено ефективним засобом для усунення симптомів менопаузи (припливи, вагінізм та диспареунія). Окрім того, він позитивно впливає на ментальне здоров'я, вуглеводний, ліпідний та мінеральний обмін, функцію печінки [35–38].

Вітанія снодійна (*Withania somnifera*), також відома як індійський женьшень або зимова вишня, є однією з найпопулярніших лікарських рослин в усьому світі. Ця рослина містить численні біологічно активні сполуки, включаючи понад 12 алкалоїдів, 40 вітанолідів, завдяки яким *Withania somnifera* чинить антимікробну, протизапальну, протипухлинну, антистресову, протидіабетичну, кардіопротекторну, нейропротекторну та імунomodulatory дію. Вітанія снодійна – багате джерело як мікро-, так і макроелементів, включаючи залізо, магній, фосфор, мідь, цинк. Рослину широко застосовують як засіб для поліпшення стану шкіри та волосся [39–41].

Проведено рандомізоване контрольоване дослідження про вплив *Withania somnifera* на клінічні прояви естрогенної недостатності (припливи, проблеми зі сном і сухість піхви) у жінок у період перименопаузи. Автори засвідчили, що вітанія снодійна є безпечною та ефективною у лікуванні жінок з симптомами перименопаузи [42]. У рандомізованому контрольованому дослідженні S. Dongre та співавторів було позитивно оцінено потенціал вітанії снодійної для поліпшення жіночої сексуальної функції [43].

Імбир (*Zingiber officinale*) є доведеним засобом, котрий сприяє підтримці здоров'я в цілому та репродуктивного здоров'я жінок зокрема [44–46]. Екстракт імбиру має довгу історію традиційного використання. Він містить такі компоненти, як гінгерол, гінгердіол і гінгердіон, бета-каротин, капсаїцин, кавову кислоту та куркумін, завдяки чому справляє терапевтичний ефект – антиоксидантний, протизапальний, протипухлинний та знеболювальний [47–50].

З метою вивчення ефективності застосування *Zingiber officinale* для зменшення інтенсивності симптомів менопаузи проведено рандомізоване клінічне дослідження. Основна група (30 жінок) щодня отримувала *Zingiber officinale* (1000 мг), а 20 жінок групи порівняння отримували плацебо (1000 мг). Курс лікування становив 12 міс. Рівні жіночих статевих гормонів у сироватці крові оцінювали до та після лікування. За результатами дослідження, вживання *Zingiber officinale* значно зменшував інтенсивність симптомів менопаузи зі значним підвищенням рівня естрогену в сироватці крові, також спостерігалось значне зниження рівня ФСГ у сироватці крові ($p < 0,001$) [51].

Оксидантний стрес і запалення є загальними факторами, які сприяють старінню та розвитку дегенеративних захворювань. Імбир впливає на здоров'я людини у фізіологічних та патологічних процесах старіння, включаючи сприятливу дію на когнітивні здібності [52–55].

Значна кількість досліджень присвячена впливу на жіноче здоров'я екстрактів циміцифуги гроновидної (*Cimicifuga racemosa*). Однак на сьогодні найбільш поширеними показаннями до застосування *Cimicifuga racemosa* є вегетосудинні та психоемоційні розлади, котрі зумовлені недостатністю/дефіцитом естрогенів у пацієнток з передчасним виснаженням яєчників, з посткастраційним синдромом, у пері- та постменопаузальний періоди [56–58].

Є науково обґрунтовані дані про можливості стимуляції циміцифугою естрогензв'язувальних білків, які опосередковано пригнічують або стимулюють естрогенові рецептори. Разом з цим існує гіпотеза про можливе зв'язування стимульованих циміцифугою естрогензв'язувальних білків з ще не ідентифікованими підтипами рецепторів до естрогенів. Доведено, що екстракти циміцифуги гронovidної справляють центральний серотонінергічний ефект (містять компоненти, що зв'язують серотонінові рецептори) [58].

Циміцифуга може бути рекомендована за наявності гіперпроліферативних захворювань репродуктивних органів, протипоказань до ЗГТ, відмови жінки від гормональної терапії. Препарати циміцифуги можуть бути призначені також при дисменореї, для відновлення менструального циклу, під час лікування безплідності, у пубертатному віці за тривалого становлення менструальної функції [59–61].

Нові уявлення про вітамін D як про потужний стероїдний гормон призвели до суттєвого переоцінення його фізіологічної ролі в організмі у різні періоди життя людини. Численні дослідження підтверджують величезний вплив вітаміну D на жіноче здоров'я протягом усього життя: від періоду внутрішньоутробного розвитку до старості, оскільки він регулює функцію вкрай важливих генів, які відповідають за синтез статевих гормонів.

Згідно із сучасними даними, низькі рівні вітаміну D у крові можуть бути залучені до патогенезу формування комплексу вазомоторних порушень у період менопаузи, розвитку метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу, хвороби Альцгеймера, змін психологічного статусу, серцево-судинних захворювань, остеопорозу, саркопенії та інших патологічних процесів, які закономірно супроводжуються низькою якістю та тривалістю життя. У жінок у постменопаузі обґрунтування вживання вітаміну D3 були пов'язані зі зниженням профілю ризику метаболічного синдрому, гіпертригліцеридемії та гіперглікемії [62–66].

Магній є важливим кофактором багатьох метаболічних процесів в організмі людини. Дефіцит магнію впливає практично на всі органи та системи: виникають розлади серцевого ритму, порушується згортання крові, збільшується рівень холестерину, виникають головний біль, дратівливість та депресія, порушується функція імунної системи, прогресує остеопороз [66, 67].

У жінок фертильного віку естрогени та магній перебувають у стані фізіологічного антагонізму: концентрація магнію в сироватці крові достовірно знижується під час естрогенової (фолікулярної) фази менструального циклу обернено пропорційно до рівня естрогену в сироватці крові. При пероральному вживанні препаратів, що містять естроген, цей антагонізм значною мірою посилюється. Поширеність дефіциту/недостатності магнію в різних когортах жінок становить близько 75%.

Симптоми магнієвої недостатності різноманітні: дратівливість, агресія, астения, депресія, розлади сну, дисфоричні розлади, вазомоторні симптоми. Усі ці симптоми однаковою мірою можуть бути зумовлені як недостатністю магнію, так і недостатністю естрогенів. Застосування солей магнію у лікуванні естрогендефіцитних станів дозволяє досягнути синергізму позитивних результатів терапії з мінімізацією побічних ефектів [67, 68].

Під контролем магнієзалежної гідроксилази відбувається синтез 1,25-дигідроксिवітаміну D. Також магній є кофактором, який необхідний для зв'язування вітаміну D з його транспортним білком. За дефіциту магнію концентрація 1,25-дигідроксिवітаміну D у сироватці крові значно знижена [69, 70].

Залізо входить до складу 100 гемінових ферментів, у тому числі родин цитохромів і гідроксилаз. Моноксигеназна система цитохрому P450 відіграє важливу роль у метаболізмі ксенобіотиків, синтезі ендогенних біологічно активних речовин, таких як стероїдні гормони, холестерин і простагландини. Саме цитохром P450 є активним ферментом стероїдогенезу, без його участі не синтезуються вітамін D та жодний статевий гормон. Активація (гідроксилювання) вітаміну D3 також здійснюється за участю заліза у складі ферментів-гідроксилаз [71, 72].

Результати дослідження ефективності вітаміну E в усуненні симптомів естрогендефіциту засвідчили значне зниження їхньої частоти та ступеня тяжкості порівняно з плацебо [73]. Доведено протективну дію вітаміну E на якість сну [74]. Також вітамін E розглядають як альтернативу вагінальному естрогену для зменшення симптомів вагінальної атрофії у жінок у постменопаузі [75].

Вітаміни групи B є важливою групою вітамінів, життєво необхідних для множинних клітинних функцій, таких як виробництво енергії та утворення інших вітамінів. Нікотинова кислота (ніацин, вітамін B3) потрібна для синтезу аденозинтрифосфornoї кислоти (АТФ) – джерела енергії. Ніацин важливий для стабільної роботи нервової системи та головного мозку. Він усуває втому, безсоння, дратівливість, підвищує життєвий тонус та настрій. Також цей вітамін регулює гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозно-яєчникову вісь [76–80].

Вітамін B1 (тіамін) відіграє особливу роль в організмі як кофермент, необхідний для метаболізму вуглеводів, жирів і білків. Він також бере участь у виробництві енергії в мітохондріях і синтезі білка. Крім того, він забезпечує належне функціонування центральної та периферійної нервової системи, оскільки бере участь у синтезі нейромедіаторів [81, 82].

Рибофлавін, відомий як вітамін B2, виділяється своїми унікальними характеристиками, відіграє важливу роль у метаболізмі амінокислот. Рибофлавін є ключовим постачальником енергії для клітин і життєво важливим компонентом у ланцюзі процесів, які генерують АТФ та підтримують гомеостаз організму. Він бере участь у системі антиоксидантного захисту шляхом активації ферменту глутатіонредуктази, який відновлює глутатіон з його окисненого стану.

Глутатіонредуктаза має вирішальне значення в окисно-відновному циклі глутатіону, регулюючи знижені рівні глутатіону, що допомагає захистити живі клітини від шкідливого впливу активних форм кисню [83, 84].

Рибофлавін бере участь у метаболізмі вуглеводів і амінокислот, а також у біосинтезі нейромедіаторів, що позитивно впливає на симптоми передменструального синдрому: перепади настрою, депресію, тривожність, напруження, судоми, спазми в животі, втому, почервоцніння та запаморочення [84, 85].

Коферменти рибофлавіну беруть участь у метаболізмі інших вітамінів групи В, таких як фолієва кислота, вітамін В12, вітамін В6 і ніацин, а також заліза [85, 86].

Завдяки своїй розчинності у воді та високій реакційній здатності вітамін В6 (піридоксин) бере участь у широкому спектрі метаболічних, фізіологічних процесів і процесів розвитку, оскільки каталізує понад 150 ферментів, що регулюють метаболізм і синтез білків, вуглеводів, ліпідів, гему та важливих біоактивних метаболітів. Недостатнє споживання вітаміну В6 пов'язане з підвищеним ризиком тривожності та депресії, оскільки він є кофактором множинних ферментативних реакцій, у тому числі в синтезі нейромедіаторів, таких як гамма-аміномасляна кислота, серотонін і дофамін [87, 88].

На додачу до модуляції нейробіологічних механізмів, пов'язаних із розладами настрою, такими як депресія та тривожність, вітамін В6 може мати інші властивості щодо зниження стресу, включаючи гіпотензивний ефект, і може зменшити фізіологічні наслідки вивільнення кортикостероїдів [89].

Вітамін В6 також може модулювати рівень магнію в крові і тканинах. Вітамін В6 і магній програмують нейробіологічні механізми та справляють синергетичні клінічні ефекти [90].

Дефіцит будь-якого з вітамінів групи В може спричинити зниження статусу метилювання у відповідних тканинах і гіпергомоцистеїнемію, що призводить до несприятливих наслідків для здоров'я жінок [91].

Відтак, комбінований фітомінерало-вітамінний комплекс Форевія Максі (Organosyn LTD) є унікаль-

ним за складом комплексом фітоекстрактів, вітамінів і мінералів, які є доведено необхідними, ефективними та безпечними у корекції клінічних проявів гіпоестрогенії у жінок різних вікових груп.

За потреби підтримки та корекції гормонального балансу рекомендується вживання Форевія Максі (Organosyn LTD) дорослим по 1 таблетці на ніч після їди, тривалість – від 3 до 6 міс. За рекомендацією лікаря графік та вживання комбінованого фітомінерало-вітамінного комплексу Форевія Максі (Organosyn LTD) можна персоніфіковано коригувати.

Вагомими перевагами Форевія Максі (Organosyn LTD) є здатність комплексно та персоніфіковано впливати на дисгормональні прояви, на кілька симптомів одночасно, зручність у застосуванні (одна таблетка на добу), сприятливий профіль безпеки, особливо за наявності медичних протипоказань для гормональної терапії [3].

Турбота про жіноче здоров'я повинна включати парадигму персоніфікованої профілактичної і терапевтичної моделі, яка формує тривалість і якість життя жінки. Терапевтичний підхід до ведення пацієнток з гормональними порушеннями має подвійну, але сталу мету: усунути початкові симптоми/скарги та зменшити віддалені несприятливі ризики/наслідки. Перехід до персоналізованої медицини потребує не тільки глибокого розуміння патофізіологічних змін в організмі жінки за наявності гормональних порушень, а й практичної обізнаності клініцистів щодо наявності нових і ефективних профілактичних та лікувальних ресурсів і можливостей.

Відомості про авторів

Кондратюк Валентина Костянтинівна – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 334-53-87. *E-mail: kondratiuk1968valentina@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6220-2116

Горбань Наталія Євгенівна – д-р мед. наук, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 547-16-92. *E-mail: n.gorban@i.ua*

ORCID: 0000-0001-8175-6579

Кондратюк Катерина Олексіївна – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 353-98-94. *E-mail: kate.kondratiuk88@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5915-1821

Дзись Наталія Петрівна – д-р мед. наук, проф., Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 986-18-82. *E-mail: nata.d55svet90@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8396-171X

Дзюба Галина Анатоліївна – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 608-65-21. *E-mail: dzuba_ga88@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-2807-6352

Information about the authors

Kondratiuk Valentyna K. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 334-53-87. *E-mail: kondratiuk1968valentina@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6220-2116

Gorban Natalia Ye. – MD, PhD, DSc, SI «All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 547-16-92. *E-mail: n.gorban@i.ua*

ORCID: 0000-0001-8175-6579

Kondratiuk Kateryna O. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 353-98-94. *E-mail: kate.kondratiuk88@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5915-1821

Dzis Natalia P. – MD, PhD, DSc, Professor, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (067) 986-18-82. *E-mail: nata.d55svet90@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8396-171X

Dzuba Galina A. – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 608-65-21. *E-mail: dzuba_ga88@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-2807-6352

ПОСИЛАННЯ

1. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42(10):967-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044.
2. Baldwin MK, Samuelson BB, Rosovsky RP, Sokkary N, Srivaths LV. Hormonal therapies in females with blood disorders: thrombophilia, thrombosis, hemoglobinopathies, and anemias. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(4):100161. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100161.
3. Zaichenko GV, Karpenko NO, Ravshanov TB. Prospects for the use of the newest roline-vitamin complex for the prevention and treatment of estrogen-dependent disorders in gynecology. *World Sci*. 2022;75(3):1-11. doi: 10.31435/rsglobal_ws/30042022/7800.
4. Thomas MP, Potter BV. The structural biology of oestrogen metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;137:27-49. doi: 10.1016/j.jsmb.2012.12.014.
5. Wright JV, Schliesman B, Robinson L. Comparative measurements of serum estradiol, estradiol, and estrone in non-pregnant, premenopausal women; a preliminary investigation. *Alternative Medicine Review*. 1999;4(4):266-70.
6. Chen P, Li B, Ou-Yang L. Role of estrogen receptors in health and disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:839005. doi: 10.3389/fendo.2022.839005.
7. Min SH, Yang Q, Docherty SL, Im EO, Hu X. Symptom Clusters and Key Symptoms Among Midlife Perimenopausal and Postmenopausal Women With and Without Metabolic Syndrome. *Nurs Res*. 2022;71(4):28-38. doi: 10.1097/NNR.0000000000000591.
8. Verdonk P, Bendien E, Appelman Y. Menopause and work: A narrative literature review about menopause, work and health. *Work*. 2022;72(2):483-96. doi: 10.3233/WOR-205214.
9. Rudnicka E, Kruszezewska J, Klicka K, Kowalczyk J, Grymowicz M, Skórska J, et al. Premature ovarian insufficiency - aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(3):105-08. doi: 10.5114/pm.2018.78550.
10. Ivanisevic M, Vujovic S, Drezgic M. Effects of estrogen-progestagens on lipid and hormonal profiles in women with premature primary ovarian failure. *Med Pregl*. 2005;58(5-6):296-300. doi: 10.2298/mpns0506296.
11. Turner RJ, Kerber LJ. A theory of eu-estrogenemia: a unifying concept. *Menopause*. 2017;24(9):1086-97. doi: 10.1097/GME.0000000000000895.
12. Vigeta SM, Brétas AC. Peri-menopausal and post-menopausal experience among women with and without hormone replacement therapy. *Cad Saude Publica*. 2004;20(6):1682-9. doi: 10.1590/s0102-311x2004000600027.
13. Kohalmi E, Bako G. Endocrine changes, endocrine diseases in the elderly. *Orv Hetil*. 2024;165(2):51-8. doi: 10.1556/650.2024.32950.
14. Dong L, Teh DBL, Kennedy BK, Huang Z. Unraveling female reproductive senescence to enhance healthy longevity. *Cell Res*. 2023;33(1):11-29. doi: 10.1038/s41422-022-00718-7.
15. Hodis HN, Mack WJ. A «window of opportunity»: the reduction of coronary heart disease and total mortality with menopausal therapies is age- and time-dependent. *Brain Res*. 2011;1379:244-52. doi: 10.1016/j.brainres.2010.10.076.
16. Cagnacci A, Venier M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):602. doi: 10.3390/medicina55090602.
17. Avis NE, Crawford SL, Greenlee G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
18. Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, Leefsma M, Brzezinski A, Milwidsky A, et al. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. *Menopause*. 2006;13(3):370-6. doi: 10.1097/01.gme.0000186663.36211.c0.
19. Pacici J. Hormone Therapy in Menopause. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1242:89-120. doi: 10.1007/978-3-030-38474-6_6.
20. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Häggblad J, Nilsson S, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*. 1997;138(3):863-70. doi: 10.1210/endo.138.3.4979.
21. Cvorc A, Paruthiyil S, Jones JO, Tzagarakis-Foster C, Clegg NJ, Tatomer D, et al. Selective activation of estrogen receptor-beta transcriptional pathways by an herbal extract. *Endocrinology*. 2007;148(2):538-47. doi: 10.1210/en.2006-0803.
22. De Francis P, Colacurci N, Riemma G, Conte A, Pittana E, Guida M, et al. A Nutraceuical Approach to Menopausal Complaints. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):544. doi: 10.3390/medicina55090544.
23. Mahboubi M. Evening Primrose (*Oenothera biennis*) oil in management of female ailments. *J Menopausal Med*. 2019;25:74-82. doi: 10.6118/jmm.18190.
24. European Pharmacopoeia. Evening primrose oil, refined. In: *European Pharmacopoeia*: 8th ed. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines; 2014. p. 2206-07.
25. Timoszek M, Bielawska K, Skrzydlewska E. Evening Primrose (*Oenothera biennis*) Biological Activity Dependent on Chemical Composition. *Antioxidants (Basel)*. 2018;7(8):108. doi: 10.3390/antiox7080108.
26. Nilsen DWT, Aarsetoy H, Pönitz V, Bruger-Andersen T, Staines H, Harris WS, Grundt H. The prognostic utility of dihomogamma-linolenic acid (DGLA) in patients with acute coronary heart disease. *Int J Cardiol*. 2017;249:12-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.202.
27. Jamilian M, Karamali M, Taghizadeh M, Sharifi N, Jafari Z, Memarzadeh MR, et al. Vitamin D and Evening Primrose Oil Administration Improve Glycemia and Lipid Profiles in Women with Gestational Diabetes. *Lipids*. 2016;51(3):349-56. doi: 10.1007/s11745-016-4123-3.
28. Kazemi F, Masoumi SZ, Shayan A, Oshvandi K. The Effect of Evening Primrose Oil Capsule on Hot Flashes and Night Sweats in Postmenopausal Women: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. *J Menopausal Med*. 2021;27(1):8-14. doi: 10.6118/jmm.20033.
29. Mehrmouss V, Darsareh F, Roozbeh N, Ziraie A. Efficacy of the Complementary and Alternative Therapies for the Management of Psychological Symptoms of Menopause: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Menopausal Med*. 2021;27(3):115-31. doi: 10.6118/jmm.21022.
30. Rahimian F, Rahimi R, Golzareh P, Bekhradi R, Mehran A. Effect of *Foeniculum vulgare* Mill. (fennel) on menopausal symptoms in postmenopausal women: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2017;24(9):1017-21. doi: 10.1097/GME.0000000000000881.
31. Pourabbas S, Kesmati M, Rasekh A. Study of the anxiolytic effects of fennel and possible roles of both gabaergic system and estrogen receptors in these effects in adult female rat. *Physiol Pharmacol*. 2001;15:134-43.
32. Mesfin M, Asres K, Shibeshi W. Evaluation of anxiolytic activity of the essential oil of the aerial part of *Foeniculum vulgare* Miller in mice. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:310. doi: 10.1186/1472-6882-14-310.
33. Mahboubi M. *Foeniculum vulgare* as Valuable Plant in Management of Women's Health. *J Menopausal Med*. 2019;25(1):1-14. doi: 10.6118/jmm.2019.25.1.1.
34. Dietz BM, Hajrahimkhan A, Dunlap TL, Bolton JL. Botanicals and Their Bioactive Phytochemicals for Women's Health. *Pharmacol Rev*. 2016;68(4):1026-73. doi: 10.1124/pr.115.010843.
35. Xu Q, Ji M, Huang S, Guo W. Association between serum estradiol levels and cognitive function in older women: a cross-sectional analysis. *Front Aging Neurosci*. 2024;16:1356791. doi: 10.3389/fnagi.2024.1356791.
36. Rahgooy S, Arbabi Bidgoli S, Shahbeigi S, Tavakol S. Promising Effects of *Vitex Agnus-Castus* on Quality of Life and Sexual Function in Premenopausal Patients. *J Herbm Pharm*. 2021;6(2):1-16.
37. Moreno FN, Campos-Shimada LB, da Costa SC, Garcia RF, Cecchini AL, Natali MR, et al. *Vitex agnus-castus* L. (Verbenaceae) improves the liver lipid metabolism and redox state of ovariectomized rats. *Evid Based Complement Altern Med*. 2015;2015:212378. doi: 10.1155/2015/212378.
38. Sehmisch S, Boeckhoff J, Wille J, Seidlova-Wuttke D, Rack T, Tezval M, et al. *Vitex agnus castus* as prophylaxis for osteopenia after orchidectomy in rats compared with estradiol and testosterone supplementation. *Phytother Res*. 2009;23(6):851-8. doi: 10.1002/ptr.2711.
39. Kulkarni SK, Dhir A. *Withania somnifera*: an Indian ginseng. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(5):1093-105. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.09.011.
40. Gómez AA, Fernandez-Lazaro D, Adams DP, Monserdà-Vilaró A, Fernandez-Lazaro CI. Effects of *Withania somnifera* (Ashwagandha) on Hematological and Biochemical Markers, Hormonal Behavior, and Oxidant Response in Healthy Adults: A Systematic Review. *Curr Nutr Rep*. 2023;12(3):465-77. doi: 10.1007/s13668-023-00481-0.
41. Patibandla S, Gallagher JJ, Patibandla L, Ansari AZ, Qazi S, Brown SF. Ayurvedic Herbal Medicines: A Literature Review of Their Applications in Female Reproductive Health. *Cureus*. 2024;16(2):e55240. doi: 10.7759/cureus.55240.
42. Gopal S, Aijaonkar A, Kanchi P, Kaundinya A, Thakare V, Chauhan S, et al. Effect of an ashwagandha (*Withania Somnifera*) root extract on climacteric symptoms in women during perimenopause: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(12):4414-25. doi: 10.1111/jog.15030.
43. Dongre S, Langade D, Bhattacharya S. Efficacy and Safety of Ashwagandha (*Withania somnifera*) Root Extract in Improving Sexual Function in Women: A Pilot Study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:284154. doi: 10.1155/2015/284154.
44. Naveed M, Imran M, Khalid S, Qureshi I, Ahmad I, Inayat S, et al. Comparative effect of ginger and vitamin E supplements on pain and quality of life among females with dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Pak Biomed J*. 2022;5(5):104-09. doi: 10.54393/pbmj.v5i2.266.
45. Bonab SB. The effect of 12-week pilates training and ginger supplementation on polycystic ovary syndrome in women. *Studies Med Sci*. 2020;31:146-57.

46. Usman AN, Raya I, Yasmin R, Aliyah, Dirpan A, Arsyad A, et al. Ginger honey affects cortisol, estrogen and glutathione levels; preliminary study to target preconceptional women. *Gac Sanit.* 2021;35(2):251-3. doi: 10.1016/j.gaceta.2021.07.018.
47. Jiao M, Liu X, Ren Y, Wang Y, Cheng L, Liang Y, et al. Comparison of Herbal Medicines Used for Women's Menstruation Diseases in Different Areas of the World. *Front Pharmacol.* 2022;12(12):751207. doi: 10.3389/fphar.2021.751207.
48. Crichton M, Davidson AR, Innerarity C, Marx W, Lohning A, Isenring E, et al. Orally consumed ginger and human health: an umbrella review. *Am J Clin Nutr.* 2022;115(6):1511-27. doi: 10.1093/ajcn/nqac035.
49. Ballester P, Cerdá B, Arcusa R, Effect of Ginger on Inflammatory Diseases. *Molecules.* 2022;27(21):7223. doi: 10.3390/molecules27217223.
50. Rondanelli M, Fossari F, Vecchio V, Gasparri C, Peroni G, Spadaccini D, et al. Clinical trials on pain lowering effect of ginger: A narrative review. *Phytother Res.* 2020;34(11):2843-56. doi: 10.1002/ptr.6730.
51. Taha NH, Dizaye KF. Impact of Zingiber Officinale on Symptoms and Hormonal Changes During the Menopausal Period – A Clinical Trial in Duhok Iraq. *J Natural Sci Biol Med.* 2022;13(2):133-41. doi: 10.4103/jnsbm.JNSBM_13_2_7.
52. Mohd Sahardi NFN, Makpol S. Ginger (Zingiber officinale Roscoe) in the Prevention of Ageing and Degenerative Diseases: Review of Current Evidence. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:5054395. doi: 10.1155/2019/5054395.
53. Salekzamani Y, Shakouri SK, Dolatkhah N. The effect of ginger and curcumin co-supplementation in postmenopausal women with osteoporosis: a randomised, triple-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Herbal Med.* 2023;42:100746. doi: 10.1016/j.hermed.2023.100746.
54. Li L, Xue Z, Chen L, Chen X, Wang H, Wang X. Puerarin Suppression of Aβ 1-42 -induced Primary Cortical Neuron Death Is Largely Dependent on ERβ. *Brain Res.* 2017;1657:87-94. doi: 10.1016/j.brainres.2016.11.023.
55. Wuttke W, Gorkow C, Seidlova-Wuttke D. Effects of black cohosh (Cimicifuga racemosa) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women. *Menopause.* 2006;13:185-96. doi: 10.1097/01.gme.0000174470.44822.57.
56. Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Becker T, Christoffel V, Wuttke W. Pharmacology of Cimicifuga racemosa extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus. *Maturitas.* 2003;44(1):39-50. doi: 10.1016/s0378-5122(02)00347-x.
57. Wuttke W, Jarry H, Haunschild J, Stecher G, Schuh M, Seidlova-Wuttke D. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (Cimicifuga or Actaea racemosa). *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;139:302-10. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.02.007.
58. Mohapatra S, Iqbal A, Ansari MJ, Jan B, Zahiruddin S, Mirza MA, et al. Benefits of Black Cohosh (Cimicifuga racemosa) for Women Health: An Up-Close and In-Depth Review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(3):278. doi: 10.3390/ph15030278.
59. Shahin AY, Ismail AM, Zahran KM, Makhlof AM. Adding phytoestrogens to clomiphene induction in unexplained infertility patients--a randomized trial. *Reprod Biomed Online.* 2008;16(4):580-8. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60465-8.
60. Canivenc-Lavie MC, Bennetau-Pelissero C. Phytoestrogens and Health Effects. *Nutrients.* 2023;15(2):317. doi: 10.3390/nu15020317.
61. Kim M, Kim T-H, Lee H-H, Heung YK, Min-Jung O. The Role of Vitamin D in menopausal medicine. *Kosin Med J.* 2016;31(2):97-102. doi: 10.7180/kmj.2016.31.2.97.
62. LeBlanc ES, Desai M, Perrin N, Wactawski-Wende J, Manson JE, Cauley JA, et al. Vitamin D levels and menopause-related symptoms. *Menopause.* 2014;21(11):1197-203. doi: 10.1097/GME.0000000000000238.
63. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):76-89. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7.
64. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality: a review of recent evidence. *Autoimmun Rev.* 2013;12(10):976-89. doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.004.
65. Kondratyuk V, Gorban N, Dzis N, Kondatiuk K, Dzuba G. Women's health and osteoporosis: a modern view on the problem (literature review). *Reprod Health Woman.* 2023;3(3):83-9.
66. Seelig MS. Interrelationship of magnesium and estrogen in cardiovascular and bone disorders, eclampsia, migraine and premenstrual syndrome. *J Am Coll Nutr.* 1993;12(4):442-58. doi: 10.1080/07315724.1993.10718335.
67. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients.* 2015;7(9):8199-226. doi: 10.3390/nu7095388.
68. Uwitonze AM, Mohammed S. Razzaque, MBBS Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J Am Osteopath Assoc.* 2018;118(3):181-9. doi: 10.7556/jaoa.2018.037.
69. Vázquez-Lorente H, Herrera-Quintana L, Molina-López J, Gamarra-Morales Y, López-González B, Miralles-Adell C, et al. Response of Vitamin D after Magnesium Intervention in a Postmenopausal Population from the Province of Granada. *Nutrients.* 2020;12(8):2283. doi: 10.3390/nu12082283.
70. Zou, Y, Li H, Graham ET, Amy A, Deik JK, Eaton WW, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis. *Nat Chem Biol.* 2020;16(16):302-9. doi: 10.1038/s41589-020-0472-6.
71. Stockwell BR, Jiang X, Gu W. Emerging Mechanisms and Disease Relevance of Ferroptosis. *Trends Cell Biol.* 2020;30(6):478-90. doi: 10.1016/j.tcb.2020.02.009.
72. Vashisht A, Domoney CL, Cronje W, Studd JW. Prevalence of and satisfaction with complementary therapies and hormone replacement therapy in a specialist menopause clinic. *Climacteric.* 2001;4(3):250-6.
73. Parazzini F. Resveratrol, tryptophan, glycine and vitamin E: a nutraceutical approach to sleep disturbance and irritability in peri- and post-menopause. *Minerva Ginecol.* 2015;67(1):1-5.
74. Golmakani N, Parnan Emamverdi-khan A, Zarifan A, Sajadi Tabassi SA, Hassanzadeh M. Vitamin E as alternative local treatment in genitourinary syndrome of menopause: a randomized controlled trial. *Int Urogynecol J.* 2019;30(5):831-7. doi: 10.1007/s00192-018-3698-z.
75. Bogan KL, Brenner C. Nicotinic acid, nicotinamide, and nicotinamide riboside: A molecular evaluation of NAD+ precursor vitamins in human nutrition. *Annu Rev Nutr.* 2008;28:115-30.
76. Wuerch E, Urgoit GR, Yong WW. The Promise of Niacin in Neurology. *Neurotherapeutics.* 2023;20(4):1037-54. doi: 10.1007/s13311-023-01376-2.
77. Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, et al. Namp1/PBEF/Msfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab.* 2007;6(5):363-75. doi: 10.1016/j.cmet.2007.09.003.
78. Celichowski P, Jopek K, Milecka P, Szyszka M, Tyczewska M, Malendowicz LK, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the rat. *Mol Med Rep.* 2018;17(4):6163-73. doi: 10.3892/mmr.2018.8569.
79. Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev.* 2004;25(6):947-70. doi: 10.1210/er.2003-0030.
80. Polegato BF, Pereira AG, Azevedo PS, Costa NA, Zornoff LAM, Paiva SAR, et al. Role of Thiamine in Health and Disease. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(4):558-64. doi: 10.1002/ncp.10234.
81. Mrowicka M, Mrowicki J, Dragan G, Majsterek I. The importance of thiamine (vitamin B1) in humans. *Biosci Rep.* 2023;43(10):BSR20230374. doi: 10.1042/BSR20230374.
82. Aragão MÂ, Pires L, Santos-Buelga C, Barros L, Calheta RC. Re-vitalising Riboflavin: Unveiling Its Timeless Significance in Human Physiology and Health. *Foods.* 2024;13(14):2255. doi: 10.3390/foods13142255.
83. Mosegaard S, Dipace G, Bross P, Carlsen J, Gregersen N, Olsen RKJ. Riboflavin Deficiency-Implications for General Human Health and Inborn Errors of Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3847. doi: 10.3390/ijms21113847.
84. Ali MA, Hafez HA, Kamel MA, Ghamry HI, Shukry M, Farag MA. Dietary Vitamin B Complex: Orchestration in Human Nutrition throughout Life with Sex Differences. *Nutrients.* 2022;14(19):3940. doi: 10.3390/nu14193940.
85. Torchetti EM, Brizio C, Colella M, Galluccio M, Giancaspero TA, Indiveri C, et al. Mitochondrial localization of human FAD synthetase isoform 1. *Mitochondrion.* 2010;10(3):263-73. doi: 10.1016/j.mito.2009.12.149.
86. Kafeshani M, Feizi A, Esmailzadeh A, Keshteli AH, Afshar H, Roohafza H, et al. Higher vitamin B6 intake is associated with lower depression and anxiety risk in women but not in men: A large cross-sectional study. *Int J Vitam Nutr Res.* 2020;90(5-6):484-92. doi: 10.1024/0300-9831/a000589.
87. Sato K. Why is vitamin B6 effective in alleviating the symptoms of autism? *Med Hypotheses.* 2018;115:103-06. doi: 10.1016/j.mehy.2018.04.007.
88. McCarty MF. High-dose pyridoxine as an 'anti-stress' strategy. *Med Hypotheses.* 2000;54(5):803-7. doi: 10.1054/mehy.1999.0955.
89. Pouteau E, Kabir-Ahmadi M, Noah L, Mazur A, Dye L, Hellhammer J, et al. Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208454. doi: 10.1371/journal.pone.0208454.
90. Brachet P, Chanson A, Demigne C, Batifoul F, Alexandre-Gouabau M-C, Tyssandier V, et al. Age-associated B vitamin deficiency as a determinant of chronic diseases. *Nutr Res Rev.* 2004;17(1):55-68. doi: 10.1079/NRR2004078.

Стаття надійшла до редакції 22.01.2025. – Дата першого рішення 28.01.2025. – Стаття подана до друку 18.02.2025

PREPARATION OF ARTICLES

These guidelines for authors are developed in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals formulated by the International Committee of Medical Journal Editors (link).

The Editorial Board of the Journal «Reproductive Health of Woman» accepts manuscripts on the condition that they have not been submitted for publication to other journals and meet the design requirements for scientific articles. Manuscripts in English and Ukrainian are accepted. Articles in English are published without Ukrainian translation.

In order to send a submission, the author (a representative from a group of authors) should register at <https://repro-health.com.ua>.

Manuscripts should be submitted as a Microsoft Word (.docx) file, attached to the email sent to the editorial office. Preferably the last name of the author (the first author) in the file title should be written in Latin characters. Text pages should be in A4 format with a 2 cm margin on the left, top and bottom sides and 1 cm margin on the right. The font type should be Times New Roman, font size - 14, line spacing - 1.5. Text alignment - to page width; text emphasis - bold or italics. Correct use of dashes (-) and hyphens (-) is encouraged.

Manuscripts should be accompanied by a free-form application letter signed by the authors. Authors should sign the last page of the manuscript and indicate the contribution of each author to the manuscript.

An article should consist of the following elements: title, text, abstract in Ukrainian and English with a list of keywords, references, information about the authors.

Title

The following information should be provided:

- UDC (Universal Decimal Classification)
- Full name of the authors
- Title (titles of scientific articles should be informative, convey the main premise of the article (no more than 150 characters))
- Full name of the organization (including legal address, without abbreviations)
- ORCID (<https://orcid.org>).

Text

The text of the article should correspond in structure and content to the chosen type of scientific publication (original article, review article, description of clinical cases, materials of scientific medical forums).

No abbreviations are allowed in the article, except those commonly accepted in scientific literature.

All measurements should be given in the SI unit system. Abbreviations used in the article should be numbered after the first occurrence. Illustrations (tables, figures) should be placed in the text after the first mention.

Bibliographical references should have numbers in square brackets, which correspond to the numbers in the reference list of cited literature.

All tables, illustrations, and references used should be added to the article.

Tables should be given a title and a sequential number. All tables should be mentioned in the article. Tables should be placed in the body of the article immediately after the paragraph where they are mentioned. Notes to the table should be placed under it.

Abstract

Abstracts should be attached to the article in Ukrainian and English. Abstracts in all languages must contain the title of the article, names of the authors (initials and last name), names of the organizations (full name, without abbreviations), city, country

and a list of keywords. Abstracts should be at least 1,800 characters long.

The text of the abstract is an independent and full-fledged source of information with a brief and coherent summary of the publication, highlighting the content of the article. References to literature sources, figures and tables in the abstract are not allowed.

Abstracts of original articles should be structured and include the following sections (subheadings): Purpose of research, Materials and Methods, Results, Conclusions and Keywords. Abstracts of review articles do not need to be structured. Abstracts of articles describing clinical cases can be structured with the following subheadings: Introduction, Clinical case, Conclusions and Keywords.

References

The list of references is written in Latin characters according to the standards of the National Library of Medicine (NLM). Sources in Ukrainian are given in the same spelling as listed and registered on the English-language pages of the journal websites. If a source does not have a name in English, it should be transliterated.

The list of references needs to be formatted in accordance with the Vancouver style in English.

References in the text should be put in square brackets, full bibliographic description of the source should be given in the list of references (in order of mention in the text).

Only peer-reviewed sources (articles of scientific journals and monographs) used in the text of the article should be added to the list of references. If it is necessary to refer to an article in the media or text from an online source, information about the source should be included in the reference.

The list of references should include at least 25 sources in research papers and 40-50 sources in theoretical papers or reviews.

It is preferable to cite sources published not earlier than 5-10 years ago. At least half of the sources on the list should be articles by foreign authors. Use of materials published by journals which are indexed in international scientometric bases such as Scopus, Web of Science and bibliographic database MEDLINE is welcomed. It is obligatory to specify DOI of all cited sources, which can be found at www.crossref.org. If the author or the year of publication can't be identified, it is better to avoid citing such a source due to its unreliability.

Authors should read and follow Elsevier's guidelines for manuscript and references at this link. The following sources will also be useful: Bookshelf Citing Medicine and Recommendations on Bibliographic References in Research Papers. It is convenient to form a list of sources using such software products as reference managers: Web of Science (EndNote), Scopus (Mendeley) and Zotero.

Information about the authors

Information about authors should be given at the end of the manuscript in Ukrainian and English without abbreviations:

- Last name, first name, patronymic (in full).
- Academic degree, academic rank, name of the institution where the author works by main place of work.
- Work address including postal code, office telephone number (personal, if desired).
- E-mail address of every author.
- ORCID identifier (<https://orcid.org>).

The editorial office uses the information provided by the author about himself, which he does not edit or clarify, and is not responsible for incorrectly specified information about the author.

Репродуктивний анамнез вагітних з аномальною плацентацією

В. І. Білій¹, О. С. Загородня², С. В. Осадчук², Д. О. Говсєєв^{1,2}

¹Перинатальний центр м. Києва

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

Аномальною плацентацією вважають патологічну інвазію плаценти з проростанням її ворсинами глибше децидуальної оболонки. Частота патології не перевищує 0,1% від загальної кількості пологів, втім, вона супроводжується тяжкими наслідками для материнського організму. Класичним чинником ризику є передлежання плаценти, що своєю чергою є наслідком попередніх кесаревих розтинів. Маловивченою є роль інших втручань у порожнину матки, які порушують нормальну структуру ендометрія.

Мета дослідження: вивчення факторів гінекологічного та репродуктивного анамнезу у жінок з вродженням плаценти. **Матеріали та методи.** Проведено аналіз медичної документації 81 породіллі з гістологічно підтвердженим вродженням плаценти, які народили в акушерських закладах Києва, за 2014–2023 рр. (основна група) та 50 породіль, яких було розроджено шляхом кесаревого розтину з причини передлежання плаценти в умовах Перинатального центру м. Києва (група порівняння). Визначено частоту операцій та особливості виконання попередніх кесаревих розтинів, оперативних втручань у порожнину матки.

Результати. Кількість розрізів на стінці матки збільшує ризик аномальної плацентації: серед жінок основної групи 43,2% мали 2 втручання, 29,7% – 3 та більше, у групі порівняння – лише 20,0% та 8,0% відповідно. Ступінь проникнення ворсинчастої тканини в міометрій залежить від площі ураження зони контакту (децидуальна оболонка – міометрій), а для нормальної епітелізації має значення товщина рубця, що зменшується з кожним наступним розрізом на матці. Попередній кесарів розтин у них було виконано до початку пологової діяльності (55,6%), серед жінок з передлежанням плаценти без вродження плаценти – 26,0%.

Також притаманною рисою основної групи є абдомінальне розродження на тлі тривалого періоду від розриву плодових оболонок – 34,6%, у групі порівняння – лише 16,0%. Наслідком саме останньої закономірності є і вища частота септичних ускладнень попереднього кесаревого розтину – відносний ризик аномальної плацентації для післяопераційної гіпертермії становив 1,41, для нагноєння післяопераційної рани – 1,45 (довірчий інтервал 95%). Серед жінок з передлежанням плаценти без ознак вродження лише 18% мали в минулому інструментальну ревізію порожнини матки для переривання вагітності, а серед жінок з аномальною плацентацією на тлі передлежання плаценти – 45 (55,5%).

Кожна друга пацієнтка основної групи мала показання до гістероскопічної поліпектомії в минулому, а 18,5% пацієнток мали 2 та більше ендоскопічних втручань у порожнину матки, в групі передлежання плаценти без вродження – лише 12,0% та 4,0% відповідно. Менш поширеною серед жінок основної групи була гістероскопічна міомектомія в минулому – 19,8%, але це більше, ніж у пацієнток групи порівняння (4%).

Висновки. Крім абдомінального розродження, пацієнтки з аномальною плацентацією в 43,2% випадків мали 2 кесаревих розтини в анамнезі, в 29,6% – 3 та більше (у групі передлежання плаценти – 20,0% та 8,0% відповідно). Породіллі з вродженням плаценти в 13,5% випадках свідчили про тривалу гіпертермію після попередніх пологів, у 19,8% – нагноєння післяопераційної рани (в групі передлежання плаценти – 4,0% та 6,0% відповідно).

У 43,2% породіль з аномальною плацентацією здійснювали кюретаж порожнини матки з метою евакуації замерлої вагітності, у 55,5% – з метою штучного переривання вагітності (в групі жінок з передлежання плаценти – 16,0% та 18,0% відповідно). Гістероскопічну поліпектомію проводили у 48,1% жінок з аномальною плацентацією, міомектомію – у 19,8%, у групі передлежання плаценти – у 6,0% та 4,0% відповідно.

Ключові слова: аномальна плацентація, вродження плаценти, передлежання плаценти, кесарів розтин, гістероскопічна міомектомія, поліпектомія.

Reproductive history of pregnant women with abnormal placentation

V. I. Bilyi, O.S. Zahorodnia, S. V. Osadchuk, D. O. Govseev

Abnormal placentation is considered a pathological invasion of the placenta with the germination of its villi deeper than the decidua membrane. The frequency of pathology does not exceed 0.1% of the total number of births, however, it is accompanied by severe consequences for the maternal organism. The classic risk factor is placenta previa, which, in turn, is a result of previous cesarean sections. The role of other interventions in the uterine cavity that disrupt the normal structure of the endometrium is poorly studied.

The objective: to study the factors of gynecological and reproductive history in women with placenta accreta.

Materials and methods. An analysis of medical documentation of 81 postpartum women with histologically confirmed diagnosis of placenta accreta, who gave birth in obstetric institutions in Kyiv, for 2014–2023 (main group) and 50 women who gave birth by cesarean section due to placenta previa in the Perinatal Center of Kyiv (comparison group) was conducted. The frequency of operations and course of previous cesarean sections and surgical interventions in the uterine cavity were determined.

Results. The number of surgical incisions on the uterine wall increases the risk of abnormal placentation: among women in the main group 43.2% of patients had 2 interventions, 29.7% – 3 or more incisions, in the comparison group – only 20.0% and 8.0%,

respectively. The degree of penetration of villous tissue into the myometrium depends on the area of damage to the contact zone (decidual membrane – myometrium), and for normal epithelialization the thickness of the scar is important, which decreases with each subsequent incision on the uterus. They had previous cesarean section which was performed before the onset of labor (55.6%), among women with placenta previa without placenta accreta – 26.0%.

Also, the characteristic feature of the main group is abdominal delivery on the background of a long period since rupture of the membranes – 34.6%, in the comparison group – only 16.0%. Its outcome is the higher frequency of septic complications of previous cesarean section – the relative risk of abnormal placentation for postoperative hyperthermia was 1.41, for suppuration of the postoperative wound – 1.45 (95% confidence interval). Among women with placenta previa without signs of accreta, only 18% had in the anamnesis the instrumental revision of the uterine cavity for pregnancy interruption, and among women with abnormal placentation on the background of placenta previa – 45 (55.5%).

Every second patient in the main group had indications for hysteroscopic polypectomy in anamnesis, and 18.5% of patients had 2 or more endoscopic interventions in the uterine cavity, in the group of placenta previa without adhesions – only 12.0% and 4.0%, respectively. Less common among women in the main group was hysteroscopic myomectomy in the history – 19.8%, but this is more than in patients in the comparison group (4.0%).

Conclusions. In addition to abdominal delivery, patients with abnormal placentation in 43.2% of cases had 2 cesarean sections in the history, in 29.6% – 3 or more (in the placenta previa group – 20.0% and 8.0%, respectively). In 13.5% of cases women with placenta accreta had prolonged hyperthermia after previous deliveries, in 19.8% – suppuration of the postoperative wound (in the placenta previa group – 4.0% and 6.0%, respectively).

In 43.2% of women with abnormal placentation curettage of the uterine cavity was performed to evacuate the missed pregnancy, in 55.5% – for the purpose of artificial interruption of pregnancy (in the placenta previa group – 16.0% and 18.0%, respectively). Hysteroscopic polypectomy was performed in 48.1% of women with abnormal placentation, myomectomy – in 19.8%, in the placenta previa group – in 6.0% and 4.0%, respectively.

Keywords: *abnormal placentation, placenta accreta, placenta previa, cesarean section, hysteroscopic myomectomy, polypectomy.*

Під поняттям аномальної плацентації розуміють патологічну інвазію плаценти, коли ворсини хоріона проростають глибше децидуальної оболонки. Частота placenta accrete не перевищує 0,1% від загальної кількості пологів, але така незначна поширеність нівелюється високим ризиком акушерського травматизму та материнської смертності [2, 18]. Менеджмент таких випадків вимагає участі мультидисциплінарної команди, що, зокрема, має включати інтервенційну радіологічну службу [19] та гемотрансфузіолога [1, 5].

Класичним чинником ризику, спільним як для аномальної плацентації, так і передлежання плаценти, є кесарів розтин (КР). Саме стрімке зростання частки абдомінального розродження вважають основною причиною підвищення частоти як передлежання плаценти, так і аномальної плацентації [20].

Утім, історично перша згадка про аномальне прикріплення плаценти, що клінічно проявилось відсутністю ознак відділення плаценти у роділлі протягом доби після розродження, датована 1937 роком, при цьому в її анамнезі про абдомінальне розродження інформації не було [12].

Все більше публікацій свідчать, що абдомінальне розродження хоч і є провідним, але не єдиним чинником ризику аномальної плацентації [16]. A. Iacovelli et al. опублікували результати мета-аналізу, що охопив 46 досліджень, присвячених факторам ризику аномальної плацентації. У результатах вони визначили, що первинним чинником патогенезу залишається передлежання плаценти після попереднього КР (відносний ризик (ВР) – 12,0), а також велика кількість попередніх КР (ВР 2,6 для одного абдомінального розродження та 5,4 – для двох чи трьох). Крім того, ожиріння збільшувало ВР до 1,4, вік понад 40 років – до 3,1. Цікаво, що дослідники не знайшли підтвердження ролі паління в аномальній плацентації [11]. Y. Hou et al. провели мета-аналіз 11 досліджень, що охопили понад 2000 випадків спостережень вродження плаценти, та окреслили, що найбільш вагомими чинниками, які

зумовлюють аномальну плацентацію, є гіпертензія (ВР 2,51), багатоплідна вагітність (ВР 1,9), чоловіча стать плода та низький соціально-економічний статус [10].

Стрімко зростає частота ендоскопічних втручань у порожнину матки, основними показаннями до яких є поліп ендометрія та субмукозний міоматозний вузол [22]. Так, D. Carusi et al. аналізували анамнез 106 жінок, у яких під час пологів було діагностовано вродження плаценти без передлежання [6]. Серед провідних ознак – кожна п'ята з них мала гістероскопічне втручання, а у кожній третій вагітність настала за використання допоміжних репродуктивних технологій. Лише 64% з них мали КР в минулому, на відміну від 245 жінок з передлежанням плаценти, які в 100% випадків мали рубець на матці після попереднього КР [6]. Жінкам без передлежання плаценти більш властивим було обмеження інвазії плаценти лише міометрієм, втім, показник тяжкої материнської захворюваності був однаковий в обох групах, що ще раз підтверджує неможливість прогнозування кровотечі за глибиною інвазії плаценти.

Мета дослідження: вивчення факторів гінекологічного та репродуктивного анамнезу у жінок з вродженням плаценти.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналіз медичної документації 81 породіллі з гістологічно підтвердженим вродженням плаценти, які народили в акушерських закладах м. Києва, за 2014–2023 рр. – основна група. До групи порівняння увійшли 50 породіль, яких було розроджено шляхом КР з причини передлежання плаценти в умовах Перинатального центру м. Києва.

Зокрема, вивчено не лише факт абдомінального розродження та кількість операцій, але й інші особливості – виконання їх на тлі пологової діяльності або без неї, на тлі розірваних або цілих амніотичних мембран. З історій пологів також було отримано інформацію про ускладнення післяопераційного періоду, зокрема – про факт та тривалість гіпертермії, порушен-

ня перистальтики кишечника, тривале (понад 5 днів) вживання антибактеріальних препаратів.

Було враховано оперативні втручання в порожнину матки – вишкрібання з приводу штучного або мимовільного переривання вагітності, діагностичне вишкрібання, гістероскопія та показання до неї (дифузна патологія ендометрія, поліп ендометрія та субмукозний міоматозний вузол), а також час, що минув між втручанням та настанням вагітності.

Отримані відмінності за поширеністю явища в групі оцінено за допомогою критерію Стюдента, де значення $p \leq 0,05$ свідчило про їхню вірогідність. Розподіл пацієнток за певною ознакою у межах груп порівнювали методом Шапіро–Уїлка, де $W \leq \alpha$ свідчив про нерівномірність розподілу. Обчислено ВР вращення плаценти залежно від наявності факторів ризику (довірчий інтервал 95%). Статистичні розрахунки виконано за допомогою пакета програм Statistica, 2018.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Передлежання плаценти – основний фактор ризику аномального прикріплення хоріона, що має пояснення в недостатньому розвитку ендометрія саме в нижньому сегменті [4]. Післяопераційний рубець на матці зумовлює прикріплення плаценти в нижньому сегменті матки. Усі пацієнтки основної групи та групи порівняння мали абдомінальне розродження в анамнезі. У табл. 1 наведено розподіл породіль основної групи та групи порівняння за кількістю КР в анамнезі.

D. Carusi et al. опублікували результати когортного дослідження, що включало 351 випадок аномальної плацентації, які фіксували у двох шпиталях США протягом 2010–2019 рр. Вони відзначили, що 106 випадків вращення плаценти не супроводжувались її передлежанням, тобто кожен третій випадок. Також автори окреслили, що аномальна плацентація без передлежання плаценти характеризується досить рідким антенатальним виявленням та переважно обмеженням інвазії децидуальною оболонкою, тобто без проникнення в міометрій та серозну оболонку [6].

Усі учасниці цього дослідження мали післяопераційний рубець на матці, тому мало вивченими є фактори, що впливають на аномальну плацентацію поза межами розрізу на матці. Це можна пояснити відсутністю даних про істинну частоту такого вращення плаценти. Оскільки провідним гістологічним критерієм аномального прикріплення плаценти є відсутність безперервної лінії децидуальної оболонки між верхівками якірних ворсин та поверхнею міометрія, то за наявності післяопераційного рубця відсутність такого відмежування візуалізують саме у ділянці контакту з рубцем, але її не завжди виявляють під час оцінювання всієї поверхні плаценти [14].

Існує кілька пояснень впливу післяопераційного рубця в стінці матки на формування аномальної плацентації. Ятрогенний дефект межі між ендометрієм і міометрієм призводить до порушення нормальної децидуалізації у місці попереднього розрізу, створюючи умови для аномально глибокої інфільтрації трофобласта [15].

Децидуальна оболонка потенційно регулює інвазію трофобласта, про що свідчить агресивна інвазія у

Таблиця 1

Кількість кесаревих розтинів у жінок з передлежанням плаценти, n (%)

Кількість КР	Основна група, n=81 ^а	Група порівняння, n=50 ^а
1	22 (27,2)*	36 (72,0)
2	35 (43,2)*	10 (20,0)
3	22 (27,2)*	4 (8,0)
4 та більше	2 (2,4)	-

Примітки: * – $p \leq 0,05$ щодо показника у групі порівняння;

^а – $W \leq \alpha$ при порівнянні між групами.

м'язові та серозні шари у разі ектопічної вагітності у місцях, де децидуальна оболонка фізіологічно відсутня, наприклад у матковій трубці або черевній порожнині [9]. Порушення децидуальної оболонки, наприклад, через попередній КР, може призвести до втрати властивості щодо регуляції інвазії та, як наслідок, неконтрольованої інвазії екстраворсинчастого трофобласта через всю глибину міометрія.

Ендометрій є динамічною та унікальною тканиною з чіткою циклічністю змін та складною посередницькою роллю в механізмі імплантації. Роль ендометрія та механізмів імплантації ембріона залишається недостатньо вивченою. Вирішальна роль цієї ендотеліальної тканини у процесі імплантації полягає у забезпеченні правильного зв'язку між материнським кровообігом і кровоносними судинами ембріона, і цей процес не повинен перериватися через патологію ендометрія [17].

Як видно з табл. 1, кількість розрізів на стінці матки збільшує ризик аномальної плацентації, серед жінок основної групи 43,2% мали 2 втручання, 27,2% – 3, у групі порівняння – лише 20,0% та 8,0% відповідно. Ступінь проникнення ворсинчастої тканини в міометрій, ймовірно, залежить від площі ураження зони контакту децидуальна оболонка–міометрій. Крім того, для нормальної епітелізації має значення товщина рубця, що зменшується з кожним наступним розрізом на матці [13].

Обчислений ризик аномальної плацентації за наявності двох рубців на матці відносно одного становив 2,05, за наявності трьох та більше рубців відносно двох – 2,23.

За результатами цієї частини аналізу, у більшості жінок з аномальною плацентацією попередній КР було виконано до початку пологової діяльності (55,6%), серед жінок з передлежанням плаценти без її вращення – 26,0% (табл. 2). Також у жінок основної групи харак-

Таблиця 2

Особливості виконання попереднього КР у жінок з передлежанням плаценти, n (%)

Показник	Основна група, n=81	Група порівняння, n=50
До початку пологової діяльності	45 (55,6)*	13 (26,0)
До розриву плодових оболонок	44 (54,3)	34 (68,0)
Під час пологів	36 (44,4)	37 (74,0)
Понад 24 год після розриву оболонок	28 (34,6)*	8 (16,0)

Примітка: * – $p \leq 0,05$ щодо показника у групі порівняння.

Таблиця 3

Ускладнення післяопераційного періоду після попереднього КР, n (%)

Ускладнення	Основна група, n=81	Група порівняння, n=50
Необхідність антибактеріальної терапії понад 5 днів	24 (29,7)*	6 (12,0)
Гіпертермія більше 24 год	11 (13,5)*	2 (4,0)
Нагноєння післяопераційної рани	16 (19,8)*	3 (6,0)

Примітка: * – $p \leq 0,05$ щодо показника у групі порівняння.

терним є абдомінальне розродження на тлі тривалого періоду після розриву плодових оболонок – 34,6%, у групі порівняння – лише 16,0%. Наслідком саме останньої закономірності є і вища частота септичних ускладнень після попереднього КР (табл. 3).

Запальний процес у порожнині матки, про який анамнестично свідчать тривала антибактеріальна терапія та гіпертермія, порушує нормальну архітектуру зони контакту міометрій/ендометрій, що під час теперішньої вагітності стало фактором ризику аномальної плацентації. ВР аномальної плацентації для післяопераційної гіпертермії становив 1,41, для нагноєння післяопераційної рани – 1,45 (довірчий інтервал 95%). L. Thurn et al. серед інших чинників аномальної плацентації зазначили також особливості попереднього розродження у формі масивної післяпологової кровотечі [23].

Наступним етапом стало вивчення структури гінекологічних оперативних втручань у пацієнок з аномальною плацентацією (табл. 4).

Ураження цервікального епітелію надзвичайно поширені у жінок репродуктивного віку. За даними ретроспективного аналізу, різні методи їхнього лікування фіксували в обох групах, без відмінностей між ними, тому не можна робити висновку про патогенетичний вплив ні самих ранніх цервікальних уражень, ні інструментальних методів їхнього лікування.

Загалом в основній групі 81 пацієнтка (100%) крім КР в анамнезі мала один або більше епізодів внутрішньоматкового інструментального або ендоскопічного втручання, у групі порівняння – лише 24 (48,0%).

Найбільш поширеним оперативним втручанням у жінок з передлежанням плаценти є інструментальне переривання вагітності – 54 пацієнтки з обох груп інформували про це втручання у минулому. Утім, серед 50 жінок з передлежанням плаценти без ознак вродження лише 9 (18,0%) мали в минулому інструментальну ревізію порожнини матки для переривання вагітності, а серед 81 жінок з аномальною плацентацією на тлі передлежання плаценти – 45 (55,5%). Y. Wang et al. відзначили, що кюретаж порожнини матки з метою штучного переривання вагітності значно підвищує ризик аномальної плацентації [24].

Наступним поширеним гінекологічним втручанням у пацієнок з передлежанням плаценти є вишкрібання стінок порожнини матки з причини неповного аборту – таку репродуктивну втрату мали в минулому 43 пацієнтки з обох груп. У групі порівняння таке втручання мали 16% жінок, серед 81 пацієнтки основної групи – 35 (43,2%). H. You et al., вивчаючи чинники ризику аномальної плацентації у жінок без КР в анамнезі, зазначили, що кюретаж порожнини матки з причини неповного переривання вагітності належить до таких факторів. Зокрема, один епізод кюретажу підвищує ризик аномальної плацентації в 2,54 раза, два епізоди – втричі, а три та більше – в 9 разів [26].

Щодо переривання вагітності як механічного чинника, що порушує структуру ендометрія, збільшуючи ризик аномальної плацентації, необхідно згадати дослідження Q. Zhu et al. [27]. Було встановлено, що індукований міфепристомом викидень супроводжується ендометріальною кровотечею та деструкцією міжклітинного матриксу. Це може набутися незворотного характеру. Саме цим автори пояснили дванадцятиразове підвищення частоти аномальної плацентації після індукованого міфепристомом переривання вагітності (від 0,04% у популяції до 0,5%).

Ендоскопічні втручання в порожнину матки спричинили революцію в радикальному лікуванні поліпа ендометрія, синехій, а також в органозберігальній терапії субмукозної міоми матки.

X. Wu et al. опублікували результати мета-аналізу, в якому вивчали наслідки гістерорезектоскопії для подальшого виношування вагітності [25]. Серед підвищеного ризику мимовільного переривання вагітності та передчасних пологів вони відзначають зростання ймо-

Таблиця 4

Оперативні втручання в анамнезі пацієнок з передлежанням плаценти, n (%)

Втручання	Основна група, n=81	Група порівняння, n=50
Вишкрібання стінок порожнини матки з приводу неповного аборт (аборт, що не відбувся)	35 (43,2)*	8 (16,0)
Інструментальне штучне переривання вагітності	45 (55,5)*	9 (18,0)
Гістерорезектоскопія з приводу поліпа ендометрія:		
1 епізод	39 (48,1)*	6 (12,0)
2 епізоди	24 (29,6)*	4 (8,0)
3 та більше епізодів	10 (12,3)*	2 (4,0)
	5 (6,2)	-
Гістероскопічна міомектомія	16 (19,8)*	2 (4,0)
Деструктивні методи лікування цервікальних уражень	10 (12,3)	8 (16,0)
Ексцизійні методи лікування цервікальних уражень	12 (14,8)	6 (12,0)

Примітка: * – $p \leq 0,05$ щодо показника у групі порівняння.

Таблиця 5

Розподіл породіль за часом, що минув від внутрішньоматкового втручання до настання вагітності

Інтервал	Основна група, n=81 ^а	Група порівняння, n=24 ^а
Менше 6 міс.	47 (58,1%)	2 (8,3%)
Від 6 до 12 міс.	15 (18,5%)	4 (16,7%)
Від 12 до 36 міс.	9 (11,1%)	16 (66,7%)
Більше 36 міс.	10 (12,3%)	2 (8,3%)

Примітка: ^а – $W \leq \alpha$ при порівнянні між групами.

вірності аномального прикріплення плаценти. У цьому дослідженні кожна друга пацієнтка основної групи мала гістероскопічну поліпектомію в минулому (48,1%), у групі передлежання плаценти без вродження – лише 12,0%.

S. Sugai et al. у системному мета-аналізі, що включав понад 2,5 тис. публікацій про фактори ризику аномальної плацентації, зазначали, що допоміжні репродуктивні технології та повторні інструментальні втручання у порожнину матки є провідними її чинниками після абдомінального розродження [21].

Особливістю цього дослідження є показовий розподіл породіль з передлежанням плаценти за кількістю епізодів гістерорезектоскопій – в основній групі 10 (12,3%) з 81 пацієнтки мали два ендоскопічних втручання в порожнину матки, у жінок з передлежанням плаценти без вродження – лише 2 (4,0%).

Менш частими у жінок основної групи були дані щодо гістероскопічної міомектомії в минулому – у 19,8%, але це більше, ніж у пацієнток групи порівняння (4,0%). Субмукозна локалізація міоми матки є найменш поширеною та водночас має найбільший вплив на фертильність. Цей вплив є багатокompонентним з огляду поширення асептичного запального процесу в ендометрії, що клінічно проявляється безпліддям та ранніми репродуктивними втратами [3].

Описано клінічні спостереження вагітності великого терміну з вродженнями плаценти в тканину міоматозного

вузла [8]. Гістероскопічна міомектомія є основним методом лікування міоматозного вузла з субмукозною локалізацією. Частота спонтанного настання вагітності після такого лікування сягає 60% [7], втім, вплив втручання на ендометрій зумовлює ризик гестаційних ускладнень. Зокрема, масивна зона ураження базального шару ендометрія підвищує ризик аномальної плацентації.

У табл. 5 наведено розподіл породіль з передлежанням плаценти та внутрішньоматковими втручаннями за часом, що минув до настання вагітності.

Абсолютна більшість породіль основної групи (58,1%) мали інтервал між втручанням у порожнину матки та настанням вагітності менше 6 міс., що можна вважати незалежним фактором ризику аномальної плацентації. ВР аномальної плацентації за такого короткого інтервалу становив 1,14 (довірчий інтервал 95%).

Отже, попри провідну роль абдомінального розродження у формуванні аномальної плацентації, патогенез цього впливу не є остаточно з'ясованим. Подальшого вивчення вимагає вплив інструментальних та ендоскопічних втручань у порожнину матки, зокрема – спричинене ними ураження ендометрія.

ВИСНОВКИ

1. Крім абдомінального розродження, пацієнтки з аномальною плацентацією у 43,2% випадків мають два кесаревих розтини в анамнезі, у 27,2% – три (у групі передлежання плаценти – 20,0% та 8,0% відповідно).

2. Породіллі з вродженням плаценти в 13,5% випадків інформували про тривалу гіпертермію після попередніх пологів, у 19,8% – про нагноєння післяопераційної рани (у групі порівняння – 4,0% та 6,0% відповідно).

3. Породіллі з аномальною плацентацією (43,2%) інформували про кюретаж порожнини матки з метою евакуації замерлої вагітності, 55,5% – з метою штучного переривання вагітності (у групі порівняння – 16,0% та 18,0% відповідно). Гістероскопічну поліпектомію проводили у 48,1% жінок з аномальною плацентацією, міомектомію – у 19,8%, в групі порівняння – у 6,0% та 4,0% відповідно.

Відомості про авторів

Білий Володимир Ігоревич – КНП «Перинатальний центр м. Києва»; тел.: (044) 252-87-48

ORCID: 0000-0002-4808-2039

Загородня Олександра Сергіївна – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 252-87-48. E-mail: gyner2007@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0424-8380

Осадчук Сергій Валентинович – канд. мед. наук, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 252-87-48

ORCID: 0000-0003-1534-9435

Говсєєв Дмитро Олександрович – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 252-87-48

ORCID: 0000-0001-9669-0218

Information about the authors

Bilyi Volodymyr I. – Communal Non-Commercial Enterprise «Kyiv Perinatal Center»; tel.: (044) 252-87-48

ORCID: 0000-0002-4808-2039

Zahorodnia Oleksandra S. – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 252-87-48. E-mail: gyner2007@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0424-8380

Osadchuk Serhiy V. – MD, PhD, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 252-87-48

ORCID: 0000-0003-1534-9435

Govseev Dmytro O. – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 252-87-48

ORCID: 0000-0001-9669-0218

ПОСИЛАННЯ

1. Belka KU, Govseev DO, Kuchin YL, Sirenko IV, Grizhimal'sky EV, Sazhin DS, et al. Management of patients with placental implantation: a review of international and national experience. *Ukr J Perinatol Pediatr.* 2024;99(3):124-33. doi: 10.15574/PP.2024.3(99).124133.
2. Golyanovskiy O, Goncharenko A, Kachur O. Prevention and therapy of massive obstetric bleeding with placenta percreta. *3b. Reprod Health Women.* 2022;(2):8-16. doi: 10.30841/2708-8731.2.2022.261800.
3. Kladiev VM, Shalko MN. Local immune status in patients after hysteroscopic myomectomy and methods of its correction. *Clin Preventive Med.* 2024;(6):78-84. doi: 10.31612/2616-4868.6.2024.11.
4. Lakatos P, Melnyk Y, Poladich I, Lakatos V, Antonuk M, Dola O. Features of ultrasound diagnosis of pathological placental implantation. *Reprod Health Women.* 2023;(1):56-63. doi: 10.30841/2708-8731.1.2023.276252.
5. Posokhova S, Ryazantsev I, Baylo N, Fetshenko I. Patient blood management strategy in pregnant women with the risk of massive obstetric bleeding. *Reprod Health Women.* 2021;(6):50-5. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244379.
6. Carusi DA, Fox KA, Lyell DJ, Perlman NC, Aalipour S, Einerson BD, et al. Placenta Accreta Spectrum Without Placenta Previa. *Obstet Gynecol.* 2020;136(3):458-65. doi: 10.1097/AOG.0000000000003970.
7. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(2):106-9. doi: 10.1080/09513590600604673.
8. Dasari P. Placenta accreta associated with submucosal fibroid polyp. *BMJ Case Rep.* 2011;2011:bcr1020103430. doi: 10.1136/bcr.2010.203430.
9. Godyn JJ, Hazra A, Gulli VM. Subperitoneal placenta accreta succenturiate in the case of a successful near-term extrauterine abdominal pregnancy. *Hum Pathol.* 2005;36:922-6. doi: 10.1016/j.humpath.2005.05.02098.
10. Hou YP, Lommel L, Wiley J, Zhou XH, Yao M, Liu S, et al. Influencing factors for placenta accreta in recent 5 years: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(11):2166-73. doi: 10.1080/14767058.2020.1779215.
11. Iacovelli A, Liberati M, Khalil A, Timor-Trisch I, Leombroni M, Buca D, et al. Risk factors for abnormally invasive placenta: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(3):471-81. doi: 10.1080/14767058.2018.1493453.
12. Irving C, Hertig AT. A study of placenta accreta. *Surg Gynecol Obstet.* 1937;64:178-200.
13. Jauniaux E, Bhide A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217:27-36. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.050.
14. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:75-87. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.067.
15. Jauniaux E, Jurkovic D. Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. *Placenta.* 2012;33(4):244-51. doi: 10.1016/j.placenta.2011.11.010.
16. Mogos MF, Salemi JL, Ashley M, Whiteman VE, Salihu HM. Recent trends in placenta accreta in the United States and its impact on maternal-fetal morbidity and healthcare-associated costs, 1998-2011. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(7):1077-82. doi: 10.3109/14767058.2015.1034103.
17. Montoya-Botero P, Polyzos NP. The endometrium during and after ovarian hyperstimulation and the role of segmentation of infertility treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(1):61-75. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.003.
18. Morlando M, Collins S. Placenta Accreta Spectrum Disorders: Challenges, Risks, and Management Strategies. *Int J Womens Health.* 2020;(12):1033-45. doi: 10.2147/IJWH.S224191.
19. Piñas CA, Chandrasekaran E. Placenta accreta spectrum: Risk factors, diagnosis and management with special reference to the Triple P procedure. *Womens Health (Lond).* 2019;(15):1745506519878081. doi: 10.1177/1745506519878081.
20. Silver RM, Branch DW. Placenta Accreta Spectrum. *N Engl J Med.* 2018;378(16):1529-36. doi: 10.1056/NEJMcp1709324.
21. Sugai S, Yamawaki K, Sekizuka T, Haino K, Yoshihara K, Nishijima K. Pathologically diagnosed placenta accreta spectrum without placenta previa: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5(8):101027. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.101027.
22. Triantafyllidou O, Korompokis I, Chasiakou S, Bakas P, Kalampokas T, Simopoulou M, et al. Impact of Hysteroscopic Polypectomy on IVF Outcomes in Women with Unexplained Infertility. *J Clin Med.* 2024;13(16):4755. doi: 10.3390/jcm13164755.
23. Thurn L, Lindqvist PG, Jakobsson M, Colmorn LB, Klungsoyr K, Bjarnadóttir RI, et al. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries. *BJOG.* 2016;123(8):1348-55. doi: 10.1111/1471-0528.13547.
24. Wang YL, Weng SS, Huang WC. First-trimester abortion complicated with placenta accreta: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(1):10-4. doi: 10.1016/j.tjog.2018.11.032.
25. Wu X, Zhang M, Sun P, Jiang JJ, Yan L. Pregnancy and Adverse Obstetric Outcomes After Hysteroscopic Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg.* 2022;(9):889696. doi: 10.3389/fsurg.2022.889696.
26. You H, Wang Y, Han R, Gu J, Zeng L, Zhao Y. Risk factors for placenta accreta spectrum without prior cesarean section: A case-control study in China. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024;166(3):1092-99. doi: 10.1002/ijgo.15493.
27. Zhu QX, Gao ES, Chen AM, Luo L, Cheng YM, Yuan W. Mifepristone-induced abortion and placental complications in subsequent pregnancy. *Hum Reprod.* 2009;24(2):315-9. doi: 10.1093/humrep/den426.

Стаття надійшла до редакції 25.12.2024. – Дата першого рішення 30.12.2024. – Стаття подана до друку 27.01.2025

Профілактика інфекційних хвороб сечових шляхів у вагітних^P

М. Є. Кирильчук, А. П. Гайдай

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

Інфекції сечових шляхів – одне з найпоширеніших інфекційних захворювань у світі. Період вагітності зумовлює як маніфестацію, так і рецидиви захворювань сечових шляхів. Серед вагітних інфекційні захворювання сечових шляхів діагностують приблизно у 2–15%, вони підвищують частоту акушерських ускладнень, таких як передчасні пологи та низька маса тіла при народженні.

У статті представлено огляд останніх наукових публікацій, які присвячені питанню профілактики інфекцій сечових шляхів у вагітних. З цією метою у більшості країн світу, в тому числі європейських, рекомендується проводити бактеріологічне дослідження сечі, що також регламентовано наказом Міністерства охорони здоров'я України. За виявлення безсимптомної бактеріурії вагітній призначають антибіотикопрофілактику інфекції сечових шляхів.

У публікації розглянуто питання вибору антибактеріального препарату, особливу увагу приділено антибіотикорезистентності. Інфекції сечових шляхів – найпоширеніша причина призначення антибіотиків вагітним, а розвиток резистентності до антибіотиків є небезпечним як для вагітної, так і для плода.

Крім розвитку резистентності, проблеми, пов'язані з використанням антимікробних препаратів, включають недотримання пацієнтками режиму лікування, виникнення потенційних побічних ефектів (як у матері, так і у плода) та вплив на загальну ефективність лікування. Усе це потенційно альтернативні методи профілактики як рецидивної бактеріурії, так і інфекцій сечових шляхів.

Альтернативою повторному призначенню антибіотиків або з метою запобігання рецидиву при стійкій бактеріурії та рецидивних інфекціях сечовивідного тракту, особливо, якщо із сечі виділяють *Escherichia coli* (80–85% серед всіх уропатогенів), може бути призначення препаратів, що містять D-манозу, журавлину, їхню комбінацію з іншими уро- або імунопротекторними засобами.

Ключові слова: вагітність, безсимптомна бактеріурія, інфекції сечових шляхів, антибіотикорезистентність, профілактика.

Prevention of urinary tract infectious diseases in pregnant women

M. Ye. Kyrylchuk, A. P. Haidai

Urinary tract infections are one of the most common infectious diseases in the world. Pregnancy contributes to both the manifestation and recurrence of urinary tract diseases. Urinary tract infections occur in approximately 2-15% pregnant women and increase the frequency of obstetric complications, such as premature birth and low birth weight.

This article pays special attention to the prevention of urinary tract infections in pregnant women. For this purpose, bacteriological examination of urine is recommended in most countries of the world, including European ones, which is also regulated by the order of the Ministry of Health of Ukraine. If asymptomatic bacteriuria is detected, a pregnant woman will be prescribed the so-called antibiotic prophylaxis of urinary tract infections.

This publication considers the issue of choosing an antibacterial drug and pays special attention to antibiotic resistance. Urinary tract infections are the most common reason for prescribing antibiotics to pregnant women. The development of antibiotic resistance poses a danger to both the mother and the child.

In addition to the development of resistance, problems associated with the use of antimicrobial drugs include patient non-compliance with the treatment regimen, side effects for both the mother and the child, and the overall effectiveness of treatment. All of this potentiates alternative methods of preventing both recurrent bacteriuria and urinary tract infections.

The prescription of D-mannose-forming drugs, cranberries, their combination with other uro- or immunoprotective agents is an alternative to a re-prescribed antibiotic in order to prevent the recurrence or in case of persistent bacteriuria and recurrent urinary tract infections, especially if *Escherichia coli* is isolated from the urine (80-85% of all uropathogens).

Keywords: pregnancy, asymptomatic bacteriuria, urinary tract infections, antibiotic resistance, prevention.

Результат вагітності та пологів залежить від дуже багатьох складових – стану репродуктивної системи жінки, існуючої чи вперше виявленої екстрагенітальної патології, соціальних та психологічних умов виношування вагітності, якості медичної допомоги та можливостей доступу до неї. В умовах катастрофічного зменшення народжуваності в Україні маємо бути ще більш уважними до ведення вагітних задля отримання найкращих материнських та перинатальних результатів.

У цій публікації розглядаються сучасні рекомендації ведення пацієнток з підвищеним ризиком інфекційних хвороб сечовидільної системи (ІХСС), що є найпоширенішими інфекціями серед вагітних. Їх діагностують під час вагітності приблизно у 2–15% випадків, вони підвищують частоту акушерських ускладнень [1, 2].

Розвиток ІХСС у вагітних зумовлює фізіологічні зміни сечовидільного тракту, а саме – прогестеронзалежну дилатацію сечоводів та механічне їхнє стиснення вагітною маткою, що призводить до збільшення залишкового

об'єму сечі у сечовому міхурі та уростаю. Своєю чергою, це призводить до міхурово-сечоводного рефлюксу, і, отже, з'являються умови для розвитку висхідної інфекції та колонізації сечовидільного тракту бактеріями.

Зважаючи на вплив вагітності на фізіологію сечовидільного тракту, до питання аналізу пов'язаних з цим ускладнень звертаються досить давно. Однак за відсутності достатньої кількості нових даних більшість авторів користуються посиланнями на дещо застарілі дослідження. Саме тому в цій публікації ми також звертаємося до даних не лише останніх років.

ІХСС включають в себе безсимптомну бактеріурію (ББУ), гострий уретрит, цистит та особливо небезпечний пієлонефрит. Залежно від рівня ураження їх можна розділити на інфекції нижніх (ББУ, уретрит та цистит) і верхніх сечових шляхів (пієлонефрит). Найпоширенішим патогеном, що виділяють у сечі вагітних, є *Escherichia coli* [3, 4]. Окрім *E. coli* такий тип інфекцій відносно часто можуть спричинювати *Proteus*, *Klebsiellas*, *Enterococci*, *Streptococci* і *Pseudomonas aeruginosa* [3].

ІХСС асоційовані з несприятливими результатами вагітності, такими як передчасні пологи та низька маса тіла при народженні. Крім того, внаслідок невчасного чи неефективного лікування пієлонефриту можуть розвинути такі тяжкі ускладнення, як сепсис, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та гострий респіраторний дистрес-синдром. Ураховуючи поширеність ІХСС серед вагітних та їхній вплив на результати вагітності, вчасне виявлення, правильна діагностика та лікування є надзвичайно важливими для ведення вагітних.

Безсимптомна бактеріурія

ББУ, тобто наявність значущої кількості бактерій у сечі без клінічних проявів, діагностують у 2–10% вагітних [5]. Сьогодні скринінг на ББУ – це загальноприйнята клінічна практика для запобігання пієлонефриту під час вагітності, ефективність якої була доведена у багатьох дослідженнях [5–7]. Втім, слід зазначити: дослідження, що свідчили на користь такої міри, проводили в основному в 1960-х і 1970-х роках й були низької якості, а схеми антибіотикотерапії не відповідали сучасній практиці.

З того часу як скринінг та лікування ББУ вагітних стали загальноприйнятою практикою, захворюваність на гестаційний пієлонефрит (ГП) знизилася з 20–35% до 1–4% [8]. Звісно, така тенденція може свідчити про ефективність тотального скринінгу на ББУ серед вагітних, проте два останні рандомізовані дослідження фіксували лише 2,2–2,4% випадків ГП у групі пацієнток, які не отримували лікування ББУ [8, 9]. Тобто за сучасних умов принаймні в деяких популяціях базовий рівень ГП достатньо низький навіть без профілактичних заходів.

Оскільки опубліковані дослідження демонструють послідовний зв'язок проведення скринінгу та лікування ББУ у вагітних зі зниженням частоти пієлонефриту, рекомендація зберігається [10]. Однак через суперечливість даних робоча група з профілактичних послуг у США в 2019 р. перевела свою рекомендацію щодо скринінгу на ББУ під час вагітності з рівня доказовості «А» (докази значної користі) до «В» (докази помірної користі) [7].

В Україні, згідно зі стандартом надання медичної допомоги «Нормальна вагітність», скринінг на ББУ у вагітних проводять під час першого відвідування пацієнткою лікаря [11]. Утім, доказів, щоб рекомендувати певний термін вагітності, на якому слід проводити скринінг, наразі недостатньо [12].

Скринінг проводять за допомогою посіву середньої порції сечі. ББУ визначають, коли виявлено ріст *однакової виду бактерій* у кількості $\geq 10^5$ колонієутворювальних одиниць (КУО)/мл у двох послідовних зразках з інтервалом понад 24 год.

Надання інструкцій щодо очищення промежини під час збору сечі, на жаль, не зменшує рівня вульвовагінального бактеріального забруднення матеріалу [13]. У третини вагітних посів сечі за будь-якого методу збору демонструє ріст шкірної флори до 10^4 КУО/мл, і немає жодних доказів щодо того, чи слід переробити зразок, який свідчить про вульвовагінальне бактеріальне зараження. Ураховуючи високу частоту контамінованих зразків сечі, а також зростання рівня контамінації культур зі збільшенням гестаційного віку, спроби повторного збору сечі в надії уникнути контамінації шкірною флорою можуть зрештою виявитися марними [12].

Після першого негативного результату посіву сечі додатковий скринінг у більш пізніх термінах вагітності не показаний навіть для груп високого ризику через незначний подальший ризик розвитку пієлонефриту [10, 14]. Більше того, вагітним з цукровим діабетом або травмою спинного мозку не слід проходити додатковий скринінг на ББУ: є докази того, що шкода скринінгу переважає потенційні переваги [6, 10]. Існують дані, що у людей з травмою спинного мозку ББУ захищає від симптоматичних ІХСС, а лікування може, навпаки, сприяти розвитку симптоматичної хвороби, а також появі антибіотикорезистентності [6, 10].

Отже, наявність бактерій у сечі у безсимптомної особи є звичайним явищем і відповідає коменсальній колонізації. Клінічні дослідження продемонстрували, що ББУ може захищати від суперінфікування сечових шляхів, тому лікування ББУ слід проводити лише у випадках доведеної користі для пацієнта, щоб уникнути ризику вироблення антимікробної резистентності та ліквідації потенційно захисного штаму [14].

З огляду на те, що ББУ, за визначенням, безсимптомна, для оцінювання ефективності проведеного лікування часто, і в Україні також, використовують повторний посів сечі. Однак немає доступних для перегляду досліджень, які б дали чітку відповідь – чи показаний повторний скринінг після лікування. Можна розглядати проведення повторного культурального дослідження сечі через 1–2 тиж. після завершення лікування гострого циститу або здійснювати дослідження лише у разі повторної появи симптомів [14].

Ураховуючи високу частоту контамінації сечі, ББУ вважається клінічно значущою тільки у тому випадку, якщо кількість колоній сягає 10^5 КУО/мл або більше. Тільки тоді пацієнтка потребує лікування 5–7-денним курсом антибіотика, ефективного щодо найпоширеніших бактерій при інфекціях сечовидільної системи: *E. coli*, *Proteus* та *Klebsiella*.

Те саме стосується випадків, коли висіялися стрептококи групи В – лікування слід проводити також лише тоді, коли кількість колоній сягає 10^5 КУО/мл та більше. Менша кількість колоній лікування не потребує, але такий результат бакпосіву сечі обов'язково слід ураховувати як показання до антибіотикопрофілактики під час пологів. Крім того, лікування не потребує нормальна вульвовагінальна флора, тобто *Lactobacilli*, *Streptococcus* та коагулазонегативні стафілококи [13].

Лікування бактеріурії у вагітних розпочинають одразу після встановлення діагнозу, антибіотикотерапію слід коригувати з огляду на дані про антибіотикочутливість висіяної флори. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів, препаратом першої лінії є фосфоміцину трометамол (3 г одноразово) або нітрофурантоїн (50–100 мг 4 рази на день, курс – 5 днів) [10]. Якщо емпіричну терапію розпочато до отримання результатів культурального дослідження та визначення чутливості збудника, слід *уникати застосування амоксициліну або ампіциліну* через високі показники резистентності *E. coli* до цих антибіотиків [14]. Цефалоспорины та триметоприм можуть бути використані як альтернатива при локальній резистентності *E. coli* до фосфоміцину та нітрофурантоїну.

Цистит, пієлонефрит

Гострий цистит виникає у 1–2% вагітних [15]. На відміну від ББУ, він супроводжується появою симптомів, таких як дизурія, гематурія, часте сечовипускання та ніктурія, що іноді буває важко віддиференціювати від звичайних проявів вагітності [15, 16].

Звичайний аналіз сечі є корисним інструментом для відсортювання клінічно значущих ІХСС. Піурія або наявність лейкоцитарної естерази є чутливою ознакою ІХСС, проте не специфічною, оскільки лейкоцити можуть потрапити у зразок сечі з піхви або вульви. Нітрити – це більш специфічна ознака, але менш чутлива, оскільки не всі бактерії їх виробляють. Якщо ні нітритів, ні лейкоцитарної естерази виявлено не було, ймовірніше за все симптоми не пов'язані з інфекційним захворюванням сечових шляхів або це прояв гострого уретриту [16].

Доцільно провести бактеріологічне дослідження сечі з метою підтвердження діагнозу та призначення антибіотикотерапії залежно від чутливості. Порогове значення кількості колоній для підтвердження ІХСС, як вже згадувалось вище, становить 10^5 КУО/мл. Однак за наявності симптомів деякі автори припускають, що призначати антимікробні засоби доцільно вже за кількості колоній від 10^2 КУО/мл [17]. Так само, як і при ББУ, призначають антимікробну терапію, оскільки клінічний успіх значно більший у жінок, які проходять лікування антимікробними препаратами порівняно з плацебо.

З метою зменшення симптомів та уникнення ускладнень лікування починати слід одразу після встановлення діагнозу, найчастіше – ще до отримання результатів посіву та антибіотикограми, тобто емпіричним шляхом. Пацієнткам із легкими та помірними симптомами може бути призначена симптоматична терапія (наприклад ібупрофен, фітотерапія) як альтернатива протимікробному лікуванню [14].

Нітрофурантоїн у концентрованому вигляді сягає терапевтичних рівнів саме у сечовому міхурі, що робить його розумним варіантом першого вибору при інфекціях нижніх сечових шляхів [18]. Існують дані щодо можливої появи вроджених аномалій, пов'язаних із застосуванням нітрофурантоїну та сульфаметоксазол-триметоприму у І триместрі, однак ці дані неоднозначні та мають методологічні обмеження [19, 20]. Тому нітрофурантоїн і сульфамідаміди показані в І триместрі у тому випадку, якщо немає відповідних альтернатив, а у II та III триместрах ці препарати є вибором першої лінії у лікуванні ІХСС.

Крім того, слід пам'ятати про необхідність уникати застосування нітрофурантоїну у пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, оскільки це пов'язано з рідкісними та небезпечними побічними реакціями, такими, як токсичне ураження легень та гемолітична анемія [20].

Антибіотикотерапія доведена ефективна у лікуванні гострого циститу під час вагітності, проте дані щодо оптимального або бажаного режиму терапії у вагітних обмежені [21]. Мета-аналіз, що оцінював різні варіанти лікування, не виявив різниці в частоті виліковування, повторного зараження, передчасних пологів або потреби в альтернативній терапії у різних групах [21]. Утім, достатніх доказів, щоб рекомендувати триденне лікування гострого циститу під час вагітності немає.

Проте кілька досліджень оцінювали застосування одноразової дози фосфоміцину порівняно з більш тривалими курсами антибіотиків для лікування ІХСС [22–24]. Єдине застереження – необхідність уникати застосування нітрофурантоїну та фосфоміцину в умовах, коли ще чітко не встановлено диференційного діагнозу між циститом та пієлонефритом, оскільки ці препарати не досягають терапевтичної концентрації у нирках [25].

Кожен епізод гострого циститу ризикують прогресувати до пієлонефриту з пов'язаними з ним несприятливими наслідками для вагітної та плода, тому корисними були б рекомендації для запобігання рецидиву ІХСС. Доказів щодо того, яка тактика буде найкращою після завершення лікування циститу у вагітних, наразі немає, тому клініцисти можуть як повторно зробити посів сечі через 1–2 тиж. після завершення лікування, так і проводити обстеження лише у випадку повторної появи симптомів [20].

Що стосується профілактичного застосування антибіотиків після одного епізоду циститу, Кокранівський огляд у 2015 р. виявив лише одне дослідження з 200 пацієнтками, де не було різниці в частоті рецидивів циститу між тими, хто отримував щоденну супресію нітрофурантоїном та ретельний амбулаторний нагляд, і тими, хто був лише під ретельним амбулаторним наглядом. Через брак даних автори С. Schneeberger, S. E. Geerlings, P. Middleton, C. A. Crowther не змогли зробити висновки щодо оптимального лікування [26].

Також немає достатніх доказів щодо тактики після рецидиву ІХСС у вагітних. Рецидивна інфекція сечових шляхів визначається як наявність двох або більше епізодів ІХСС, діагнованих під час вагітності [27], і виникає у 4–5% вагітних [1]. Ураховуючи ризики, пов'язані з ІХСС під час вагітності, лікарі можуть рекомендувати антибіотикопрофілактику після рецидиву.

Існують дві стратегії антибіотикопрофілактики: посткоїтальна профілактика або безперервна профілактика протягом вагітності. За посткоїтального варіанта антибіотики вживають до або після вагінального статевих акту. Головна перевага цієї стратегії – зменшення побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням антибіотиків [28, 29]. За постійної профілактики протимікробні препарати вживають 1 раз на добу.

Хоча оптимальна доза профілактичного антибіотика не встановлена, слід розглянути можливість використання більш низької добової дози антибіотика, до якого була чутлива виділена бактерія, щоб зменшити ризики розвитку резистентності. Найпоширеніші супресивні схеми включають пероральне вживання нітрофурантоїну 100 мг або цефалексину 250–500 мг щодня.

Пієлонефрит – бактеріальне захворювання нирок, що виникає через контамінацію верхніх сечових шляхів бактеріями, які піднімаються із сечового міхура. Його слід запідозрити за наявності лихоманки 38,0 °C або вище та змін у сечі, що свідчать про ІХСС, з додатковими симптомами інфекції верхніх сечостатевих шляхів, такими як біль у боці або болючість реберно-хребцевого кута (РХК), нудота та блювання, що є нехарактерним для циститу. Крім того, пієлонефрит може бути підтверджено також за наявності змін у нирках, виявлених під час ультразвукового дослідження.

У загальному аналізі крові можна виявити лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, тромбоцитопенію або анемію. Відхилення в загальному аналізі крові сильно корелюють із несприятливими результатами, такими, як необхідність госпіталізації у відділення інтенсивної терапії [30].

Якщо наявні лише деякі з симптомів (наприклад, лихоманка та зміни в аналізі сечі, але немає болючості РХК, або зміни в сечі та больовий синдром, але немає лихоманки), клінічна підозра на пієлонефрит досі є високою (наприклад, рання стадія розвитку). Слід залишатися пильними щодо посилення клінічних симптомів, доки не можна буде виключити діагноз пієлонефриту [30].

Така настороженість є необхідною з огляду на те, що гестаційний пієлонефрит часто може призводити до більш тяжких наслідків, таких як передчасні пологи, сепсис, гостра ниркова недостатність [30, 31]. Крім того, диференціальна діагностика пієлонефриту у вагітних також має включати нефролітіаз, абсцес нирки, уросепсис без пієлонефриту та хоріоамніоніт.

Стартова терапія включає гідратацію та внутрішньовенне введення антибіотиків. Вибір протимікробного препарату має бути індивідуальним та базуватися на даних про місцеву антибіотикочутливість та на інформації про будь-яке нещодавнє застосування антибіотиків пацієнткою. Дослідження оцінювали переваги різних антимікробних схем лікування пієлонефриту, і жодна з них не продемонструвала якоїсь переваги [20, 21, 32].

Антибіотикотерапією першої лінії є β -лактами широкого спектра дії з додаванням аміноглікозидів або одноразових доз цефалоспоринів. Для пацієнтів з алергією на β -лактами необхідне подальше обстеження для визначення тяжкості алергійної реакції. У пацієнтів із низьким ризиком анафілаксії доцільним буде лікуван-

ня цефалоспорином, однак особам із високим ризиком необхідно призначити альтернативну схему лікування, наприклад азтреонамом. У таких ситуаціях також слід залучити до лікування інфекціоніста [32, 33].

Антибіотикорезистентність

Оскільки інфекції сечових шляхів схильні до рецидивів, окремі пацієнти змушені проходити кілька курсів лікування. Надмірне використання антибіотиків та інших протимікробних засобів призводить до селекції резистентних штамів і сприяє частому розвитку побічних ефектів, асоційованих з вживанням ліків.

Швидкий розвиток антибіотикорезистентності (АБР) став глобальною проблемою для ефективного лікування інфекційних захворювань [34, 35]. Наприклад, у 2019 р. тільки у Сполучених Штатах Америки резистентність до протимікробних препаратів призвела до понад 2,8 млн випадків інфекцій і понад 35 000 смертей [36].

Для вирішення цієї гострої проблеми було вжито глобальних заходів. У 2015 р. Всесвітня організація охорони здоров'я опублікувала Глобальний план дій щодо антимікробної резистентності, за яким у 2016 р. була прийнята Політична декларація Організації Об'єднаних Націй щодо антимікробної резистентності. Європейський Союз створив Ініціативу спільного програмування антимікробної резистентності для координації дослідницьких зусиль у всьому світі. Проте, незважаючи на всі зусилля, за останні роки резистентність до антимікробних препаратів все одно значно зросла.

Інфекційні хвороби сечових шляхів (ІХШ) є одним з найбільш поширених захворювань, з приводу якого пацієнти потребують антибіотикотерапії. Близько половини всіх здорових жінок перенесли принаймні одну ІХШ протягом свого життя, і у 25–35% з них хвороба рецидує протягом наступного року після одужання [37]. Крім того, ІХШ є найпоширенішою причиною призначення антибіотиків вагітним. З огляду на проблему розвитку АБР штамів, слід зазначити, що антимікробні препарати призначають не лише для лікування ІХШ, але й для профілактики їхніх рецидивів [38].

Якщо говорити про вагітних, то розвиток АБР становить небезпеку як для вагітної, так і для плода, проте серед таких пацієнток наразі досліджень на цю тему проводили недостатньо.

Згідно зі звітом Centers for Disease Control and Prevention (CDC) за 2019 р., грампозитивний стрептокок групи В наявний у чверті вагітних і часто потребує призначення пеніциліну під час пологів, щоб запобігти передачі дитині [36]. Кліндаміцин і еритроміцин можна використовувати у жінок з алергією на пеніцилін, проте понад 40% інфекцій, спричинених стрептококом групи В, резистентні до кліндаміцину, а понад 50% – до еритроміцину [36].

Нещодавнє ретроспективне когортне дослідження у 334 жінок з грамнегативною ББУ виявило, що АБР мікроорганізми найчастіше (> 50%) були відповідальними за розвиток бактеріурії у вагітних, і ці жінки мали в 2–3 рази більший ризик розвитку пієлонефриту [4].

Зведення до мінімуму розвитку резистентності мікробів до антибіотиків – це основна мета програм

управління. Частина таких програм включає відстеження місцевих або регіональних моделей резистентності – ці закономірності часто відрізняються. Наприклад, L. Chelkeba та співавторами нещодавно був проведений систематичний огляд моделей стійкості до антимікробних препаратів в Ефіопії: у вагітних з ББУ 83% *E. coli* були стійкими до багатьох препаратів [39].

Автори ще одного дослідження провели ретроспективне вивчення 1,5 млн ізолятів *E. coli* зі Сполучених Штатів. Вони виявили, що лише 14,3% ізолятів кишкової палички у зразках сечі дорослих і підлітків продемонстрували нечутливість до кількох ліків. Резистентність до певних препаратів та її розвиток значно варіювали в різних регіонах, штатах і округах – від 7,0% до 16,7% [40].

Стійкість до антимікробних препаратів часто виникає досить швидко. Наприклад, кишкова паличка виявила стійкість до цефотаксиму, бета-лактаму розширеного спектра дії, через 3 роки після його появи. J. Kim та співавтори досліджували зразки 265 немовлят віком до 1 року з ІХСПІ і з'ясували, що застосування антибіотиків їхніми матерями під час вагітності було пов'язане з виділенням бактерій, що продукують бета-лактамази розширеного спектра дії (Extended Spectrum Beta-Lactamase, або ESBL) [36, 42]. Наразі існує дуже мало терапевтичних варіантів для лікування ESBL-позитивних інфекцій, головним чином через здатність бактерій, що продукують ESBL, гідролізувати цефалоспорини III покоління [42].

Лікування карбапенемом було визнано найкращим лікуванням інфекцій, спричинених бактеріями, що продукують ESBL [10]. Фосфоміцин також рекомендовано спеціально для лікування ІХСПІ, спричинених бактеріями, що продукують ESBL. Вчені докладають зусиль для розроблення нових протимікробних препаратів, однак поки що частота резистентності залишається високою [36].

Антибіотики є критично важливим компонентом для лікування симптоматичних ІХСПІ; проте переваги використання антимікробних засобів для лікування неускладнених ІХСПІ та ББУ не зовсім зрозумілі. Загалом необхідність лікування безсимптомних ІХСПІ вважається сумнівною. Поточні проблеми, пов'язані з використанням антимікробних препаратів, включають: недотримання пацієнтками режиму лікування, розвиток резистентності, потенційні побічні ефекти як у вагітної, так і у плода та вплив на загальну ефективність лікування. Ці проблеми ускладнюють розроблення ефективних антимікробних методів терапії, тож необхідно дослідити додаткові методи лікування, які можуть боротися з інфекцією та зменшувати вплив антимікробних препаратів [43].

Окрім використання антибіотиків як стратегії боротьби з ІХСПІ, існують також стратегії лікування, які сприяють зміцненню імунної системи для попередження їхнього розвитку [44].

Альтернативні методи профілактики

Насамперед вагітним потрібно рекомендувати достатнє споживання рідини (додатково від 1,5 до 2 л на день), щоб сеча була прозора, посткоїтальне сечо-

випускання протягом години. Правильна гігієна анального отвору, очищення спереду назад, застереження щодо використання інтравагінальних промивань або дезінфікувальних засобів, уникання охолодження та споживання холодних напоїв [45].

Серед альтернативних методів профілактики рецидивів бактеріурії та запальних захворювань сечових шляхів найбільше вивчено препарати із журавлини, D-маноза та деякі лікарські рослини. Журавлина є популярним харчовим продуктом, який вважається ефективним у профілактиці ІХСПІ завдяки своїм фенольним сполукам і здатності проантоціанідинів типу А (Proanthocyanidins, або PAC) перешкоджати адгезії уропатогенних бактерій [46]. Вважається, що вона зумовила інгібування фібрії *E. coli* типу 1 і типу Р [47]. Цей механізм дії набуває особливого значення, оскільки кишкова паличка спричинює 82,5% випадків пієлонефриту у вагітних.

Окрім пригнічення адгезії, компоненти журавлини значно пригнічували бета-лактамазу та експресію інших генів вірулентності *in vitro*, що видається цікавим, оскільки високі рівні β-лактамаз широкого спектра дії є основною причиною стійкості *E. coli* [48].

Метаболіти журавлини окрім ефективності проти кишкової палички також продемонстрували антибактеріальну активність проти інших найпоширеніших уропатогенів, таких як *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus species* і навіть *Pseudomonas aeruginosa* [49]. Крім того, вони мають й інші функції, такі як стимуляція вродженої імунної відповіді нирок шляхом індукції білка Тамма–Хорсфалля, пригнічення каскаду запальних реакцій, підкислення сечі та нормалізація мікробіоти кишечника, особливо в осіб, які дотримуються регулярної дієти [50].

Нещодавно Кокранівська група випустила п'яте оновлення огляду ефективності використання журавлини у профілактиці ІХСПІ [51]. Дослідники дійшли до висновку, що вживання препаратів з журавлини знижує загальний ризик ІХСПІ на 30% в обох статей і симптоматичних інфекцій у невагітних жінок з анамнезом рецидивних ІХСПІ на 26%. Проте було опубліковано малу кількість досліджень у вагітних з неоднозначними результатами [51].

Останній мета-аналіз на основі 28 клінічних досліджень з 4947 хворими, що досліджував використання журавлини для профілактики повторних ІХСПІ, демонструє значне зниження ризику рецидиву порівняно з плацебо (зважений RR 0,675, 95% CI: 0,55–0,80; $p < 0,0001$) [52]. У цьому дослідженні відзначено помірну неоднорідність ($I^2 = 58\%$), що відрізняє його від інших мета-аналізів з меншою кількістю недавніх досліджень з переважно негативними результатами.

Наприклад, Кокранівський огляд у 2012 р. зробив висновок, що продукти з журавлини не зменшують ризику повторних ІХСПІ [53]. Включення до цього мета-аналізу дослідження С. Barbosa-Cesnik призвело до вагомий неоднорідності внесених до аналізу випадків [54]. У той самий час С. Wang та співавтори проводили мета-аналіз і також стикнулися зі значною неоднорідністю, що була спричинена саме через додавання дослідження С. Barbosa-Cesnik [55].

R. Jepson та співавтори вирішили залишити це дослідження в рамках мета-аналізу, що призвело до негативного висновку щодо використання журавлини, тоді як C. Wang з колегами виключили дослідження, і в результаті їхній мета-аналіз дав позитивний висновок щодо використання журавлини [53, 55]. У своєму мета-аналізі A. Luis та співавтори дійшли позитивного висновку щодо ефективності журавлини у профілактиці рецидиву ІХСП навіть із включенням дослідження C. Barbosa-Cesnik [52].

F. Ghouri та співавтори повідомили про два плацебо-контрольованих дослідження за участю вагітних, які використовували журавлиновий сік для профілактики ІХСП, що продемонстрували потенційну ефективність, хоч і з певними обмеженнями [56].

І хоч поки у дослідників немає згоди щодо ефективності продуктів з журавлини у профілактиці рецидиву ІХСП у жінок, останній мета-аналіз, заснований на 28 клінічних випробуваннях з участю 4947 пацієнтів, продемонстрував явно позитивний ефект [52]. Для отримання кращого розуміння потрібні більш масштабні дослідження з оптимальними умовами та чіткими критеріями включення, такими, як доза і тип використовуваного засобу [57].

За даними Європейської агенції з безпеки харчових продуктів (European Food Safety Authority, або EFSA), мінімальний вміст діючої речовини проантоціанідів (РАС) для отримання оптимального лікувального ефекту становить 36 мг на добу [58].

Ще однією альтернативою антибіотикам є D-маноза. Це моносахарид, який природним чином міститься в кількох рослинах, фруктах і ягодах, він також синтезується в організмі людини з глюкози, сприяє синтезу глікопротеїнів і глікозилювання білків. D-маноза здатна блокувати прилипання бактерій до уроепітеліальних клітин за допомогою адгезину FimH, який функціонує як верхівкова субодиниця пілі типу 1 [59]. Маноза біодоступна за перорального вживання, швидко всмоктується та безпечно виділяється із сечею.

D-маноза та екстракти, багаті на D-манозу, такі як олігосахариди манану (Mannan-Oligosaccharides, або MOS; олігомери D-манози), є багатообіцяючою альтернативою антибіотикам завдяки їхній здатності пригнічувати адгезію бактерій до уротеліальних клітин. Це підкреслює терапевтичний потенціал і комерційну цінність їхнього використання як харчових добавок. Однак кількість досліджень впливу MOS на ІХСП є недостатньою.

Незважаючи на актуальність пошуку альтернативи лікуванню та профілактиці антибіотиками інфекцій сечовидільної системи, Кокранівський огляд 2022 р. знайшов дуже мало досліджень, які адекватно перевіряють вплив D-манози [60]. Про побічні ефекти повідомлялося рідко і мало, і жоден з них не був серйозним (переважно діарея та печіння піхви) [38, 60].

У дослідженні було оцінено здатність екстрактів MOS інгібувати адгезію кишкової палички до уротеліальних клітин [61]. Крім того, також оцінювали рівні експресії прозапального маркера інтерлейкіну-6 (IL-6). Після характеристики цитотоксичних профілів попередні результати продемонстрували, що ек-

тракти MOS мають потенціал для використання у лікуванні ІХСП і що механізм, за допомогою якого вони пригнічують адгезію бактерій, полягає в конкурентному інгібуванні бактеріальних адгезинів FimH за допомогою дії манози [61].

Загалом, дослідження *in vitro* ілюструють великий потенціал інгібіторів на основі манози як цільових засобів лікування сечових інфекцій, спричинених *E. coli*. На думку N. E. Hatton та співавторів, аналоги з кожного класу інгібіторів на основі манози продемонстрували вражаючу ефективність проти FimH і потребують подальшого дослідження [62].

Ефекти манози, що були доведені *in vivo*, включали: запобігання колонізації та інвазії уропатогенів сечового міхура, ефективність проти мультирезистентної кишкової палички, посилення ефекту антибіотиків і можливість лікування ІХСП та катетер-асоційованих ІХСП [63].

Було виявлено один мета-аналіз і два систематичних огляди, включаючи чотири рандомізовані контрольовані випробування та кілька досліджень, які дійшли висновку, що D-маноза значно знижує ризик рецидиву ІХСП у суб'єктів як з катетером, так і без нього, а також продовжує тривалість періоду без ІХСП [64–66]. Однак доза, режим і тривалість не узгоджені в різних клінічних дослідженнях [38, 66]. Загалом, EAU 2022 рекомендує використовувати D-манозу у дозі 2 г на добу для зниження ризику повторних епізодів ІХСП, однак пацієнтів слід поінформувати про те, що необхідні подальші дослідження для підтвердження ефективності D-манози [67].

Отже, коли сеча містить достатньо високі рівні вільної D-манози, щоб наситити адгезин FimH, бактерії не можуть зачепитися за епітеліальні клітини й вимиваються із сечею. А без банальної адгезії подальші етапи інфікування, такі як перфорація епітеліоцитів α -гемолізином та утворення біоплівки, просто унеможливаються [70]. D-маноза має переваги перед антибіотиками: не впливає на умовно-корисну флору і не спричинює дисбактеріозу; не провокує грибкових інфекцій; не чинить додаткового навантаження на травний тракт; не зумовлює ефекту звикання у патогенної мікрофлори.

Останніми роками особливу увагу приділяють вивченню вітаміну D, впливу його концентрації на стан здоров'я, в тому числі на імунний статус та ускладнення вагітності. Вітамін D відіграє потенційну роль в імунній регуляції та запобігає інфекціям [68, 69]. S. B. Ali зі співавторами провів дослідження для встановлення певного зв'язку між рівнями 25-гідроксивітаміну D (25-OH вітамін D) у сироватці крові та ІХСП у жінок, розмірковуючи про важливість знання факторів ризику, пов'язаних з ІХСП, а також пошук способів уникнути тяжких ускладнень [69]. Було виявлено, що у пацієнток з ІХСП концентрація вітаміну D була нижчою проти контрольної групи (без інфекцій): $11,09 \pm 7,571$ нг/мл проти $24,08 \pm 11,95$ нг/мл; $p < 0,001$ [69].

Поєднання безпечних та спрямованих проти сечових інфекцій компонентів в одному препараті забезпечує ефективний захист сечових шляхів від рецидивів інфекцій, в тому числі у вагітних. Дієтична добавка Фемантик® / Femantis® містить комбінацію

трех компонентів, що забезпечують комплексну дію для підтримки здоров'я сечовивідної системи. D-маноза запобігає прикріпленню патогенних бактерій до стінок сечового міхура, в результаті чого вони виводяться із сечею. Це допомагає попередити виникнення запального процесу.

Cran-MaxTM (Кран-Макс) – єдиний концентрат журавлини, виготовлений за запатентованою технологією Bio-ShieldTM (Біо-Шилд) для захисту проантоціанідів від руйнування кислотою шлунка і збереження їхніх корисних якостей. Проантоціанідини у складі Cran-MaxTM (Кран-Макс) володіють сечогінними властивостями та створюють несприятливе для бактерій кисле середовище у сечовому міхурі і сечових шляхах. Також препарат має протизапальні властивості завдяки пригніченню здатності бактерій прикріплюватися до слизової оболонки сечовивідного тракту. Вітамін D₃ допомагає підтримувати нормальне функціонування імунної системи, що сприяє відновленню захисних

функцій слизових оболонок сечових шляхів та їхньому нормальному функціонуванню. Форма випуску у вигляді саше з порошком для приготування напою сприяє збільшенню вживання рідини, що додатково посилює сечогінні властивості дієтичної добавки для виведення патогенних бактерій та відновлення нормальної функції сечових шляхів [71].

ВИСНОВКИ

З метою зниження частоти інфекційних хвороб сечовивідної системи необхідно правильно та вчасно проводити скринінг вагітних на безсимптомну бактеріурію та призначати антибіотикопрофілактику згідно із сучасними рекомендаціями. Для попередження рецидиву бактеріурії та інфекцій сечових шляхів доцільно застосовувати безпечні небактеріальні препарати, що містять D-манозу та журавлину. Це може бути одним із ефективних способів запобігання антибіотикорезистентності.

Відомості про авторів

Кирильчук Міла Євгенівна – д-р мед. наук, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (096) 838-75-18. E-mail: milakyrilchuk@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0724-9306

Гайдай Анастасія Павлівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (096) 298-93-77. E-mail: haidai.anastasiia2.0@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3352-6020

Information about the authors

Kyrylchuk Mila Ye. – MD, PhD, DSc, SI «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (096) 838-75-18. E-mail: milakyrilchuk@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0724-9306

Haidai Anastasiia P. – MD, SI «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (096) 298-93-77. E-mail: haidai.anastasiia2.0@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3352-6020

ПОСИЛАННЯ

- McCormick T, Ashe RG, Kearney PM. Urinary tract infection in pregnancy. *Obstet Gynaecol.* 2008;10(3):156-62.
- Ansaldi Y, de Tejada Weber BM. Urinary tract infections in pregnancy. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(10):1249-53.
- De Nunzio C, Bartoletti R, Tubaro A, Simonato A, Ficarra V. Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Uncomplicated Cystitis: State of the Art and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(4):373. doi: 10.3390/antibiotics10040373.
- Denoble A, Reid HW, Krischak M, Rossett H, Sachdeva S, Weaver K, et al. Bad bugs: antibiotic-resistant bacteriuria in pregnancy and risk of pyelonephritis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022;4(2):100540. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100540.
- Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019;68(10):e83-110. doi: 10.1093/cid/ciy1121.
- Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD000490. doi: 10.1002/14651858.CD000490.pub3.
- US Preventive Services Task Force; Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, et al. Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2019;322(12):1188-94. doi: 10.1001/jama.2019.13069.
- Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, de Miranda E, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(11):1324-33. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00070-5.
- Foley ME, Farquharson R, Stronge JM. Is screening for bacteriuria in pregnancy worthwhile? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;295(6592):270. doi: 10.1136/bmj.295.6592.270.
- Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. Urological infections: EAU guidelines [Internet]. In: EAU Annual Congress; 2024. 78 p. Available from: <https://uroweb.org/guidelines>.
- 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://www.dec.gov.ua/mtd/normalna-vaginitis/>.
- Langermans LM, Cools W, Van Limbergen I, Gucciardo L, Faron G. Optimal timing to screen for asymptomatic bacteriuria during pregnancy: first vs. second trimester. *J Perinat Med.* 2021;49(5):539-45. doi: 10.1515/jpm-2020-0322.
- Schneeberger C, van den Heuvel ER, Erwich JJHM, Stolk RP, Visser CE, Geerlings SE. Contamination rates of three urine-sampling methods to assess bacteriuria in pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2013;121(2):299-305. doi: 10.1097/AOG.0b013e31827e8cfe.
- Gracesk AS, Thompson JL. Urinary tract infections in pregnant individuals. *ACOG Clin Consensus.* 2023;(4):1-10.
- Betschart C, Albrich WC, Brandner S, Faltin D, Kuhn A, Surbek D, et al. Guideline of the Swiss Society of Gynaecology and Obstetrics (SSGO) on acute and recurrent urinary tract infections in women, including pregnancy. *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20236. doi: 10.4414/smw.2020.20236.
- Somerville JA, Maxted WC, Pahlira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician.* 2005;71(6):1153-62.
- Chu CM, Lowder JL. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(1):40-51. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.231.
- Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N. Antibiotic resistant profile of asymptomatic bacteriuria in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(8):807-15. doi: 10.1080/14787210.2020.1759420.
- Goldberg O, Koren G, Landau D, Lunenfeld E, Matok I, Levy A. Exposure to nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy and the risk for major malformations. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(9):991-5. doi: 10.1002/jcph.139.
- Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol Clin North Am.* 2015;42(4):547-60. doi: 10.1016/j.ucl.2015.05.004.
- Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections

- during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011(1):CD002256. doi: 10.1002/14651858.CD002256.pub2.
22. Schulz GS, Schütz F, Spielmann FVJ, da Ros LU, de Almeida JS, Ramos JGL. Single-dose antibiotic therapy for urinary infections during pregnancy: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;159(1):56-64. doi: 10.1002/ijgo.14087.
23. Wang T, Wu G, Wang J, Cui Y, Ma J, Zhu Z, et al. Comparison of single-dose fosfomycin trometamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(1):106018. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106018.
24. Philipps W, Fietz AK, Meixner K, Bluhmki T, Meister R, Schaefer C, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to fosfomycin for the treatment of urinary tract infection: an observational cohort study. *Infection.* 2020;48(1):57-64. doi: 10.1007/s15010-019-01342-1.
25. Mannucci C, Dante G, Miroddi M, Facchinetti F, D'Anna R, Santamaria A, et al. Vigilance on use of drugs, herbal products, and food supplements during pregnancy: focus on fosfomycin. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(1):125-8. doi: 10.1080/14767058.2017.1373761.
26. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):CD009279. doi: 10.1002/14651858.CD009279.pub3.
27. Epp A, Larochelle A. No. 250-Recurrent Urinary Tract Infection. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(10):e422-31. doi: 10.1016/j.jogc.2017.08.017.
28. de Rossi P, Cimerman S, Truzzi JC, Cunha CAD, Mattar R, Martino MDV, et al. Joint report of SBI (Brazilian Society of Infectious Diseases), FEBRASGO (Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations), SBU (Brazilian Society of Urology) and SBPC/ML (Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine): recommendations for the clinical management of lower urinary tract infections in pregnant and non-pregnant women. *Braz J Infect Dis.* 2020;24(2):110-19. doi: 10.1016/j.bjid.2020.04.002.
29. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ, et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J Urol.* 2019;202(2):282-9. doi: 10.1097/JU.0000000000000296.
30. Stephens AJ, Baker A, Barton JR, Chauhan SP, Sibai BM. Clinical findings predictive of maternal adverse outcomes with pyelonephritis. *Am J Obstet Gynecol MF.* 2022;4(2):100558. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100558.
31. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(3):219.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.10.006.
32. Jin J, Li C, He Y, Pan J, Zhu J, Tang J. Real world drug treatment models for pregnancy complicated with urinary tract infection in China from 2018 to 2022: a cross-section analysis. *Front Pharmacol.* 2024;(15):1349121. doi: 10.3389/fphar.2024.1349121.
33. Moradi Y, Eshtrati B, Motevalian SA, Majidpour A, Baradaran HR. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of *Escherichia coli* and extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in pregnant women. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(2):363-79. doi: 10.1007/s00404-020-05903-w.
34. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance [Internet]. Geneva: WHO; 2015. 45 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>.
35. Directorate-General for Health and Food Safety. A European one health action plan against antimicrobial resistance (AMR) [Internet]. European Commission; 2017. 24 p. Available from: https://health.ec.europa.eu/publications/european-one-health-action-plan-against-antimicrobial-resistance-amr_en.
36. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019 [Internet]. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2019. 150 p. Available from: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/threats/index.html>.
37. Kwok M, McGeorge S, Mayer-Coverdale J, Graves B, Paterson DL, Harris PNA, et al. Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. *BJU Int.* 2022;130(3):11-22. doi: 10.1111/bju.15756.
38. Ministry of Health of Ukraine. On Approval of the Standard of Medical Care "Rational Use of Antibacterial and Antifungal Drugs for Therapeutic and Prophylactic Purposes" [Internet]. 2023. Order No. 1513; 2023 Aug 23. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/racjonalne-zastosuvannya-antybakterialnyh-i-antifungalnyh-preparativ-z-likuvannya-ta-profilaktychnoyu-metoyu/>.
39. Chelkeba L, Fanta K, Mulugeta T, Melaku T. Bacterial profile and antimicrobial resistance patterns of common bacteria among pregnant women with bacteriuria in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;306(3):663-86. doi: 10.1007/s00404-021-06365-4.
40. Kaye KS, Gupta V, Mulgirigama A, Joshi AV, Scangarella-Orman NE, Yu K, et al. Antimicrobial Resistance Trends in Urine *Escherichia coli* Isolates From Adult and Adolescent Females in the United States From 2011 to 2019: Rising ESBL Strains and Impact on Patient Management. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):1992-99. doi: 10.1093/cid/ciab560.
41. Kim JH, Lee J, Kim DH, Park JY, Lee H, Kang HG, et al. Maternal antibiotic exposure during pregnancy is a risk factor for community-acquired urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in infants. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(1):163-70. doi: 10.1007/s00467-021-05163-z.
42. Pana ZD, Zautis T. Treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLs) infections: what have we learned until now? *F1000Res.* 2018;(7):F1000 Faculty Rev-1347. doi: 10.12688/f1000research.14822.1.
43. Hudson RE, Job KM, Sayre CL, Krepkova LV, Sherwin CM, Enioutina EY. Examination of Complementary Medicine for Treating Urinary Tract Infections Among Pregnant Women and Children. *Front Pharmacol.* 2022;(13):883216. doi: 10.3389/fphar.2022.883216.
44. Hoffman RD, Li CY, He K, Wu X, He BC, He TC, et al. Chinese Herbal Medicine and Its Regulatory Effects on Tumor Related T Cells. *Front Pharmacol.* 2020;(11):492. doi: 10.3389/fphar.2020.00492.
45. Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, Tack I, Dornic Q, Seksek I, et al. Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2018;178(11):1509-15. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4204.
46. de Llano DG, Esteban-Fernández A, Sánchez-Patán F, Martínlvarez PJ, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Anti-Adhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic *Escherichia coli* in Bladder Epithelial Cell Cultures. *Int J Mol Sci.* 2015;16(6):12119-30. doi: 10.3390/ijms160612119.
47. Liu H, Howell AB, Zhang DJ, Khoo C. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess bacterial anti-adhesive activity in human urine following consumption of a cranberry supplement. *Food Funct.* 2019;10(12):7645-52. doi: 10.1039/c9fo01198f.
48. Samarasinghe S, Reid R, Al-Bayati M. The anti-virulence effect of cranberry active compound proanthocyanins (PACs) on expression of genes in the third-generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli* CTX-M-15 associated with urinary tract infection. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;(8):181. doi: 10.1186/s13756-019-0637-9.
49. Wojnicz D, Tichaczek-Goska D, Korzekwa K, Kicia M, Hendrich AB. Study of the impact of cranberry extract on the virulence factors and biofilm formation by *Enterococcus faecalis* strains isolated from urinary tract infections. *Int J Food Sci Nutr.* 2016;67(8):1005-16. doi: 10.1080/09637486.2016.1211996.
50. Scharf B, Schmidt TJ, Rabbani S, Stork C, Dobrindt U, Sendker J, et al. Antidhesive natural products against uropathogenic *E. coli*: What can we learn from cranberry extract? *J Ethnopharmacol.* 2020;257:112889. doi: 10.1016/j.jep.2020.112889.
51. Williams G, Hahn D, Stephens JH, Craig JC, Hodson EM. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;4(4):CD001321. doi: 10.1002/14651858.CD001321.pub6.
52. Luís Â, Domingues F, Pereira L. Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. *J Urol.* 2017;198(3):614-21. doi: 10.1016/j.juro.2017.03.078.
53. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10(10):CD001321. doi: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.
54. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2011;52(1):23-30. doi: 10.1093/cid/ciq073.
55. Wang CH, Fang CC, Chen NC, Liu SS, Yu PH, Wu TY, et al. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012;172(13):988-96. doi: 10.1001/archinternmed.2012.3004.
56. Ghouri N, Flavia M, Hollywood A, Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):1-10.
57. van Wietmarschen H, van Steenberg N, van der Werf E, Baars E. Effectiveness of herbal medicines to prevent and control symptoms of urinary tract infections and to reduce antibiotic use: A literature review. *Integr Med Res.* 2022;11(4):100892. doi: 10.1016/j.imr.2022.100892.
58. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion on the substantiation of a health claim related to Cran-Max® and reduction of the risk of urinary tract infection by inhibiting the adhesion of certain bacteria in the urinary tract pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2014;12(5):3657.
59. Chen YC, Lee WC, Chuang YC. Emerging Non-Antibiotic Options Targeting Uropathogenic Mechanisms for Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infection. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7055. doi: 10.3390/ijms24087055.
60. Cooper TE, Teng C, Howell M, Teixeira-Pinto A, Jaure A, Wong G. D-mannose for preventing and treating urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;8(8):CD013608. doi: 10.1002/14651858.CD013608.pub2.

61. Faustino M, Silva S, Costa EM, Pereira AM, Pereira JO, Oliveira AS, et al. Effect of Mannan Oligosaccharides Extracts in Uropathogenic Escherichia coli Adhesion in Human Bladder Cells. *Pathogens*. 2023;12(7):885. doi: 10.3390/pathogens12070885.
62. Hatton NE, Baumann CG, Fascione MA. Developments in Mannose-Based Treatments for Uropathogenic Escherichia coli-Induced Urinary Tract Infections. *Chembiochem*. 2021;22(4):613-29. doi: 10.1002/cbic.202000406.
63. Ala-Jaakkola R, Laitila A, Ouwehand AC, Lehtoranta L. Role of D-mannose in urinary tract infections – a narrative review. *Nutr J*. 2022;21(1):18. doi: 10.1186/s12937-022-00769-x.
64. Kranz J, Schmidt S, Schneidewind L. Current Evidence on Nonantibiotic Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections. *Eur Urol Focus*. 2019;5(1):17-9. doi: 10.1016/j.euf.2018.09.006.
65. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, Bertolet MH, Lowder JL, Sutcliffe S. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):265.e1-13. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.048.
66. Kyriakides R, Jones P, Somani BK. Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: Evidence from a Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Focus*. 2021;7(5):1166-9. doi: 10.1016/j.euf.2020.09.004.
67. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. Urological infections: EAU guidelines [Internet]. In: *EAU Annual Congress; 2024 78 p*. Available from: <https://uroweb.org/guidelines>.
68. Lezhenko GO, Abaturov OY, Zakharchenko NA. The pathogenetic role of vitamin D and vitamin D-binding protein in the development of urinary tract infection in children. *Child's Health*. 2023;17(8):382-6. doi: 10.22141/2224-0551.17.8.2022.1544.
69. Ali SB, Perdawood D, Abdulrahman R, Al Farraj DA, Alkubaisi NA. Vitamin D deficiency as a risk factor for urinary tract infection in women at reproductive age. *Saudi J Biol Sci*. 2020;27(11):2942-47. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.08.008.
70. Scaglione F, Musazzi UM, Minghetti P. Considerations on D-mannose mechanism of action and consequent classification of marketed healthcare products. *Front Pharmacol*. 2021;12:636377. doi: 10.3389/fphar.2021.636377
71. <https://zdravo.in.ua/en/products/femantis/>

Стаття надійшла до редакції 03.01.2025. – Дата першого рішення 10.01.2025. – Стаття подана до друку 12.02.2025

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

Додатки до основного тексту

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

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

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

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

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.
- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні 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 онлайнового ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи», автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

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

Відомості про авторів

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

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

Скорочення не допускаються.

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

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

Контакти:

Електронна адреса alexandra@professional-event.com

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

Тел.: (044) 257-27-27

Патоморфологічні зміни плаценти у вагітних зі статусом внутрішньо переміщених осіб

К. І. Дерба, О. Д. Щуревська

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

Мета дослідження: оцінювання ролі патологічних змін у плаценті в розвитку ускладнень вагітності у пацієнток зі статусом внутрішньо переміщених осіб.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз патогістологічних результатів дослідження плацент у 37 осіб зі статусом внутрішньо переміщених осіб, що народжували в комунальному некомерційному підприємстві «Київський міський пологовий будинок № 2» у 2022–2023 рр.

У дослідження були включені вагітні віком від 18 до 38 років з одноплідною вагітністю, що настала без допомоги репродуктивних технологій, першовагітні та повторновагітні, які народжували вперше, без тяжкої соматичної патології та мали статус внутрішньо переміщених осіб. Пологи всіх жінок відбулись у термін від 37 до 42 тиж. вагітності.

Проаналізовано дані про особливості перебігу вагітності та її результати, отримані з медичної документації пацієнток. Виконано мікро- та макроскопічне дослідження плаценти, патогістологічне дослідження плацентарної тканини.

Результати. Середній вік обстежених жінок становив $29,7 \pm 0,86$ року. У результаті проведеного дослідження визначено, що найвищу частоту з виявлених патологій становив хоріоамніоніт – 18 (51,4%) випадків. Найбільш поширеним ускладненням вагітності у жінок зі статусом внутрішньо переміщених осіб, за даними дослідження, стало формування плацентарної дисфункції – у 14 випадках, що становило 40,5%. Це підтверджує значення запальних змін у плаценті в патогенезі формування плацентарної дисфункції.

Висновки. Патоморфологічні зміни плацент пацієнток зі статусом внутрішньо переміщених осіб відображали основні ланки патогенезу інфекційного та запального процесів. Проведене дослідження підтверджує основну роль інфекційного чинника в структурних та морфологічних змінах плаценти у вагітних зі статусом внутрішньо переміщених осіб.

Ключові слова: плацента, плацентарна дисфункція, внутрішньо переміщені особи, інфекції, хоріоамніоніт.

Pathomorphological changes of the placenta in pregnant women with the status of internally displaced persons

К. І. Derba, O. D. Shchurevska

The objective: to evaluation of the role of pathological changes in the placenta in the development of pregnancy complications in patients with the status of internally displaced persons.

Materials and methods. A retrospective analysis of the pathohistological study of placenta from 37 woman with the status of internally displaced persons who gave birth in the municipal non-profit enterprise “Kyiv City Maternity Hospital No. 2” in 2022–2023 was conducted.

The study included pregnant women from 18 to 38 years old with a singleton pregnancy that occurred spontaneously, primigravida woman and multigravida women who were primiparous, the woman did not have severe somatic pathology and had the status of internally displaced persons. All women gave birth between 37 and 42 weeks of pregnancy.

Data on the characteristics of the pregnancy course and its results obtained from the patients' medical records were analyzed. Microscopic and macroscopic study of the placenta, pathohistological research of placental tissue were performed.

Results. The average age of the examined women was 29.7 ± 0.86 years. As a result of the study, it was determined that the highest frequency of the detected pathologies was chorioamnionitis – 18 (51.4%) cases. The most common complication of pregnancy in women who were internally displaced persons, according to the study, was placental dysfunction – in 14 cases (40.5%). This confirms the importance of inflammatory changes in the placenta in the pathogenesis of the formation of placental dysfunction.

Conclusions. Pathomorphological changes in the placentas of patients with the status of internally displaced persons reflected the main links in the pathogenesis of infectious and inflammatory processes. The study confirms the main role of the infectious factor in the structural and morphological changes of the placenta in pregnant women who are internally displaced persons.

Keywords: placenta, placental dysfunction, internally displaced persons, infections, chorioamnionitis.

Унікальним органом біологічного моніторингу, дзеркалом вагітності, предиктором здоров'я новонародженого є плацента. Вона є органом, що транспортує поживні речовини, респіраторні гази та продукти життєдіяльності між організмом вагітної та плода і забезпечує компенсаторно-приспосувальні функції у системі мати–плацента–плід упродовж всієї вагітності [1].

Сучасний погляд на роль плацентарної дисфункції у розвитку ускладнень вагітності та пологів має не

лише теоретичне, але й велике практичне значення, тому аналіз даних патогістологічного дослідження плацент дозволить зрозуміти важливі аспекти у формуванні плацентарної дисфункції (ПД) при різних видах акушерської допомоги.

За даними наукових досліджень виявлено багато факторів ризику, які впливають на функції плаценти та зумовлюють погіршення кровопостачання і обміну поживних речовин та кисню між вагітною і плодом. Це

призводить до розвитку ПД – клінічного синдрому, що розвивається внаслідок різноманітних морфологічних та функціональних змін у плаценті, а також порушень у компенсаторно-адаптаційних механізмах, які забезпечують нормальне функціонування цього органу [1–3].

Згідно з даними літератури, частота ПД при звичному невиношуванні коливається від 50% до 77%, при прееклампсії цей показник сягає понад 65%, при вагітності на фоні екстрагенітальної патології – 24–45%, у вагітних, які перенесли вірусну або бактеріальну інфекцію, – більш ніж у 60% спостережень [2, 4, 5]. Також ПД є причиною внутрішньоутробного страждання плода (дистресу), затримки його росту, патологічних станів та захворювань новонародженого.

Сьогодні виділяють материнські, плацентарні, соціально-біологічні та спадкові фактори ризику, які можуть призвести до плацентарної недостатності [3].

До групи вагітних високого ризику в останні роки приєдналися вагітні зі статусом внутрішньо переміщених осіб (ВПО). Протягом останніх двох років значна кількість людей була змушена тимчасово змінити місце проживання на більш безпечні території України в зв'язку з початком широкомасштабного вторгнення на наші території країни-агресорки. Це зумовило появу нового прошарку населення – ВПО.

Станом на початок 2024 р. за даними Міністерства з питань реінтеграції тимчасово окупованих територій України зареєстровано більше 6 млн ВПО. Понад 11% з них становлять вагітні – особливо вразлива група населення, що піддалась впливу багатьох негараздів: нашарування гострого стресу на вже наявні проблеми, погіршення соціального становища, шкідливі умови перебування (забрудненість повітря, холод), примусова зміна місця проживання (часто неодноразова), неякісне та недостатнє харчування, нестабільність у забезпеченні лікарськими засобами; загострення хронічних захворювань, порушення контактів «лікар – пацієнт» та, як наслідок, недообстеженість та неможливість отриманнячасних та якісних медичних консультацій і лікування [6].

Комплекс наведених вище несприятливих чинників може негативно впливати на здоров'я вагітних та збільшувати ризики інфекційних захворювань та ускладнень у період гестації. Саме тому метою цього дослідження стало проведення патоморфологічного вивчення плаценти у жінок зі статусом ВПО, що дозволить зіставити гістологічний стан плаценти та клінічні дані за період вагітності.

Незважаючи на наявність різних схем лікування та профілактики ПД на різних етапах вагітності, частота її виникнення не зменшується, що свідчить про необхідність подальших досліджень. Вивчення патогістологічних заключень щодо плацент можуть стати важливими для розуміння та уточнення причин виникнення ПД.

Упровадження патогенетично обґрунтованої схеми профілактики є важливим кроком у цьому напрямку.

Для України є актуальними дослідження, спрямовані на адаптацію та оптимізацію стандартів спостереження за вагітними високого ризику, особливо вимушених переселенок, оскільки сучасні наукові роботи щодо спостереження за такими вагітними у вітчизняних наукових джерелах є поодинокими та

комплексно не вирішеними. Тому існує необхідність удосконалення діагностично-лікувальних заходів з індивідуалізацією прогнозування та профілактики ПД у жінок зі статусом ВПО.

Мета дослідження: оцінювання ролі патологічних змін у плаценті в розвитку ускладнень вагітності у пацієнток зі статусом ВПО.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Це дослідження було проведено на базі комунального некомерційного підприємства (КНП) «Київський міський пологовий будинок № 2» («КМПБ № 2» м. Києва).

Оскільки КНП «КМПБ №2» м. Києва працює за державною програмою надання медичної допомоги жінкам зі статусом ВПО і мало досить великий відсоток (17,4%) таких пацієнток за 2022–2023 рр., це й зумовило актуальність та доцільність вибору цієї категорії пацієнток.

Під час дослідження був проведений клінічний аналіз медичної документації, що дозволило отримати інформацію про фактори ризику, перебіг та ускладнення вагітності для співставлення клінічних даних з гістологічним станом плаценти в подальшому та встановлення ключових патогенетичних механізмів розвитку ПД у жінок зі статусом ВПО.

У рамках цього дослідження були проведені ретроспективно вивчення та оцінювання морфологічних особливостей плацент у 37 осіб зі статусом ВПО. З метою детального аналізу застосовано комплексне мікро- та макроскопічне гістологічне дослідження плацентарної тканини.

До дослідження були включені вагітні з одноплідною вагітністю, що настала без допомоги репродуктивних технологій, першовагітні та повторновагітні, які народжували вперше, не мали тяжкої соматичної патології та мали статус ВПО. Вік обстежених жінок – від 19 до 38 років. Показання до проведення патогістологічного дослідження плаценти були визначені згідно з протоколом Королівського коледжу акушерів та гінекологів (Велика Британія, Керівництво № 7 (Green-top Guideline No. 7), 23 червня 2017 р.).

Морфологічне дослідження плаценти проводили згідно з урахуванням новітньої класифікації уражень плаценти (Amsterdam, 2015) та відповідно до Наказів МОЗ України № 417 (2004 р.) «Про удосконалення дитячої патологоанатомічної служби» та № 1877 (2023 р.) «Про затвердження Порядку проведення патологоанатомічного розтину», що регулюють процедури та стандарти забору та оброблення плацентарних зразків для досліджень.

Макро- та мікроскопічний гістологічний аналіз плацент здійснювали відповідно до визначених методичних протоколів патогістологічного дослідження. Вимірювання плаценти відбувалось за трьома показниками: максимальний лінійний розмір (довжина), найбільший розмір осі, перпендикулярної до цього лінійного вимірювання (ширина), а також мінімальна та максимальна товщина фрески. Також оцінювали її масу (враховували масу плаценти без екстраплацентарних оболонок і пуповини), форму, розміри та структури, проводили аналіз струк-

Показники термінів пологів у жінок зі статусом ВПО

Термін пологів, тиж.	Кількість пацієнток	%
Передчасні пологи (36,6 і менше)	12	32,4
Пологи в строк (37–41)	18	48,7
Переношена вагітність (42 і більше)	7	18,9

турних компонентів, оболонки і виявляли можливі інволютивно-дистрофічні зміни, такі як кальцифікати, дистрофії, фібриноїдні некрози та інфаркти, крововиливи.

Гістологічне дослідження виконували шляхом забарвлення парафінових зрізів гематоксиліном та еозином і пікрофуксином за Ван Гізоном. Плацентарну тканину фіксували в 10% нейтральному формаліні з фосфатним буфером, після чого обробляли на апараті гістологічної обробки тканин від «Pool Scientific Instruments» (Швейцарія) і вкривали парафіном. Після цього готували серійні парафінові зрізи товщиною 4–5 мікрон. Зрізи фіксували на предметних скельцях, покритих адгезивом, та інкубували в термостаті протягом 12 год за температури 37 °С. Після цього їх депарафінізували, зневоднювали та забарвлювали гематоксиліном та еозином. Мікроскопічне дослідження посліду проводили за допомогою мікроскопа Olympus BX-41, блоку брали на 1 см від входження в пуповину.

Статистичне оброблення результатів виконували за використанням стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

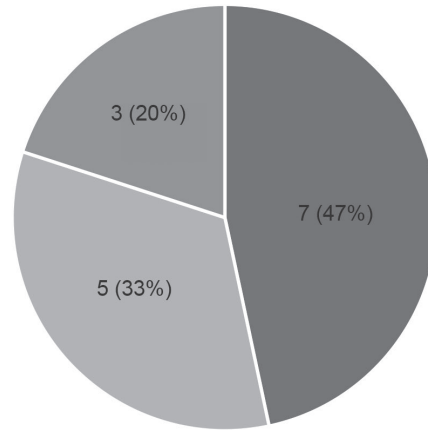
Був проведений аналіз морфологічних характеристик і патогістологічних заключень щодо плацент жінок зі статусом ВПО, пологи яких відбулись у термін від 34 до 42 тиж. вагітності. Середній віковий показник обстежених жінок становив $29,7 \pm 0,86$ року.

У дослідженні були проаналізовані терміни та перебіг вагітностей. Результати свідчать про те, що 12 пацієнток були передчасно розроджені, 18 пологів відбулися в строк, а 7 пологів – після встановленого терміну (таблиця).

Також з аналізу анамнестично-гінекологічних даних було встановлено, що порушення менструальної функції в анамнезі спостерігалися у 6 вагітних, що становило 16,2%. Вік настання менархе у жінок у середньому становив $11,8 \pm 0,2$ року. У 7 (18,9%) вагітних відзначали супутні гінекологічні захворювання, серед яких найчастіше фіксували лейоміому матки, епітеліальні неоплазії шийки матки та гіперпластичні процеси ендометрія.

У частини вагітних в анамнезі була інформація про аборти (3 випадки – 8,1%) та передчасні пологи у термін 18–20 тиж. гестації (4 випадки – 10,8%, 3 (75%) з яких були зумовлені передчасним розривом навколоплідних оболонок за наявності інфекційного чинника під час вагітності).

У ході ретроспективного дослідження було встановлено, що серед всіх проаналізованих патогістологічних заключень було виявлено 15 випадків гістологічної ПД, що реалізувалися у формі внутрішньоутробного ди-



■ Дистрес плода ■ Преєклампсія ■ Затримка росту плода

Рис. 1. Розподіл відсоткового співвідношення виявлених ускладнень вагітності, абс. число (%)

стресу плода – 7 (47%) випадків, преєклампсії легкого ступеня – 5 (33%) випадків та затримки росту плода – 3 (20%) випадки (рис. 1). Ці дані свідчать про декомпенсований стан ПД, що, у свою чергу, призвело до досить високого показника передчасного розродження – 32,4%.

На розвиток ПД у жінок, що включені в дослідження, мали вплив кілька факторів. У більшості випадків це порушення плодового кровотоку та матково-плацентарної гемодинаміки. Другорядною, але не менш важливою причиною став інфекційний чинник під час вагітності. Вважаючи, що досліджувана когорта пацієнток – це переселенки з окупованих територій, слід взяти до уваги чинники психоемоційного травмування. Існує гіпотеза про залучення механізмів оксидантного стресу із формуванням умов для хронічного запалення, підвищення рівня прозапальних цитокінів, розвитку ендотеліальної дисфункції та ремоделювання судин із відповідними змінами мікроциркуляції та системної гемодинаміки [7].

У проведеному дослідженні було вивчено частоту виявлення інфекційного чинника у вагітних. Згідно з отриманими даними, носійство *Streptococcus agalactiae* фіксували у 9 випадках, що становило 24,3%, в той час як носійство *Staphylococcus epidermidis* – у 5 випадках (13,5%). Крім того, вагініт за період гестації був виявлений у 6 пацієнток, що становило 16,2%, а бактеріальний вагіноз – у 8 вагітних (21,6%) (рис. 2) Такі показники свідчать про стан пригнічення імунітету, ускладненого перебігу вагітності, схильності до інфекційно-запальних процесів.

Значна питома вага запальних захворювань (вагініт, безсимптомна бактеріурія) у вагітних стала результатом відсутності контрольних візитів до лікаря жіночої консультації, санації статевих органів протягом гестації. Надалі вони реалізувалися високою частотою інфекційних ускладнень пологів у цієї категорії жінок. За даними світової літератури (Cohen S. зі співавторами, 1991) було виявлено, що несприятливі умови перебування посилюють сприйнятливості до інфекцій, таких як хоріоамніоніт, з передчасним розривом навколоплідних оболонок і відповідно призводять до передчасних пологів [8].

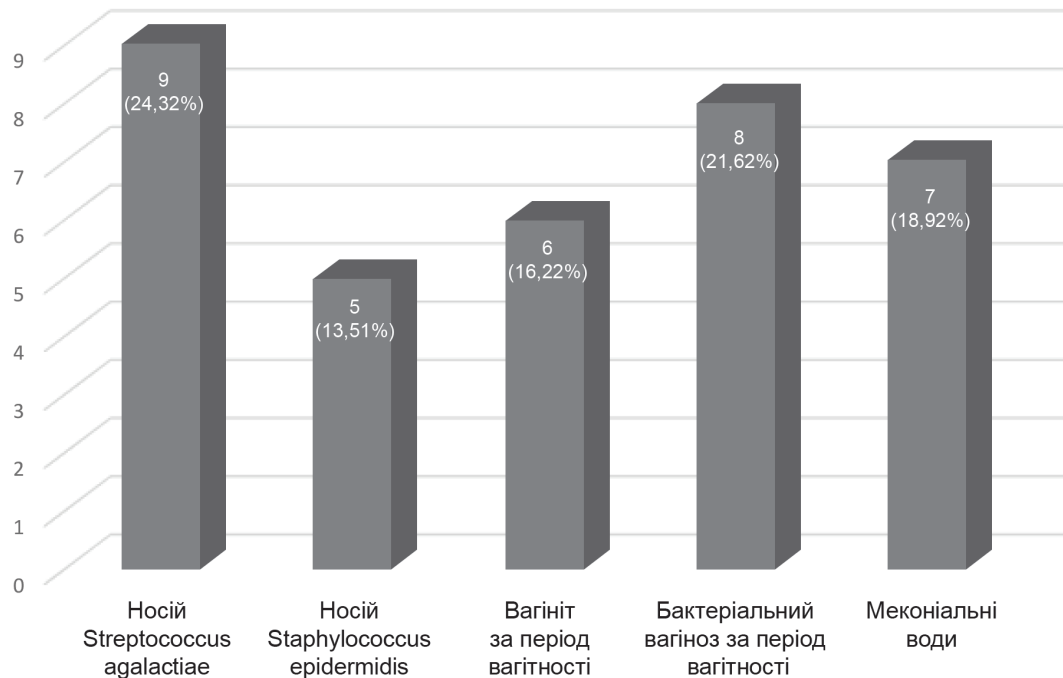


Рис. 2. Розподіл відсоткового співвідношення виявлених інфекційних чинників під час вагітності, абс. число (%)

Несприятливий вплив інфекційного чинника на перебіг гестаційного процесу, стан плода та, як наслідок, на стан плаценти пов'язаний з реалізацією патогенних властивостей збудників інфекцій в організмі вагітної і плода. За даними вивченої літератури, поширеною причиною виникнення хоріоамніоніту є саме наявність передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО), а не тривалість безводного періоду [9, 10].

Гістопатологічні аномалії плаценти можуть виникати через ПРПО і тривалість часу, що минув між розривом плодової оболонки та народженням, що може ускладнити диференціацію наявності або відсутності внутрішньоутробного гострого запалення/інфекції, імунологічно опосередкованих процесів [11]. У ході дослідження було виявлено 14 випадків епізодів ПРПО. З них 12 (85,7%) випадків – ПРПО менше 12 год, та всього 2 (14,3%) випадки – більше 24 год.

Констатували, що ПРПО супроводжуються морфоструктурними змінами в плацентарній тканині, що виявляється порушенням процесів дозрівання ворсин, наявністю інволютивно-дистрофічних і запальних змін. Наслідком цих змін є зниження захисних механізмів плаценти, і отже, реалізація внутрішньоутробної інфекції плода [12, 13].

За результатами проведеного дослідження було виявлено значну різноманітність патологічних змін у плацентарній тканині. Найбільше число виявлених патологій становив хоріоамніоніт – 19 (51,4%) випадків. Інфаркти плаценти були зафіксовані в 11 (29,7%) випадках. Найменше було виявлено випадків децидуїту – 4 та мембраніту – 3, 10,8% та 8,1% відповідно (рис. 3).

Хоріоамніоніт – запальний процес у плодових оболонках (хоріоні та амніоні), який зазвичай виникає в результаті інфекції. Це досить тяжке захворювання, яке може виникнути під час вагітності і призводити до різ-



Рис. 3. Розподіл відсоткового співвідношення виявлених патологічних змін у плаценті, абс. число (%)

них ускладнень як для вагітної, так і для плода. Запальні зміни плаценти, виявлені під час гістопатологічного дослідження, можна класифікувати за ступенем тяжкості, хронічністю та запальними реакціями плода, які спостерігаються в хоріальній пластинці та пуповині.

Хоріоамніоніт може бути гострим або хронічним, клінічним чи гістологічним. Існує взаємозв'язок гістологічного гострого хоріоамніоніту з клінічним гострим хоріоамніонітом, що визначається лихоманкою у вагітної, лейкоцитозом, чутливістю матки або тахікардією у вагітної чи плода [14, 15]. Крім того, жінки з гістологічним гострим хоріоамніонітом можуть не мати клінічних проявів клінічного хоріоамніоніту.

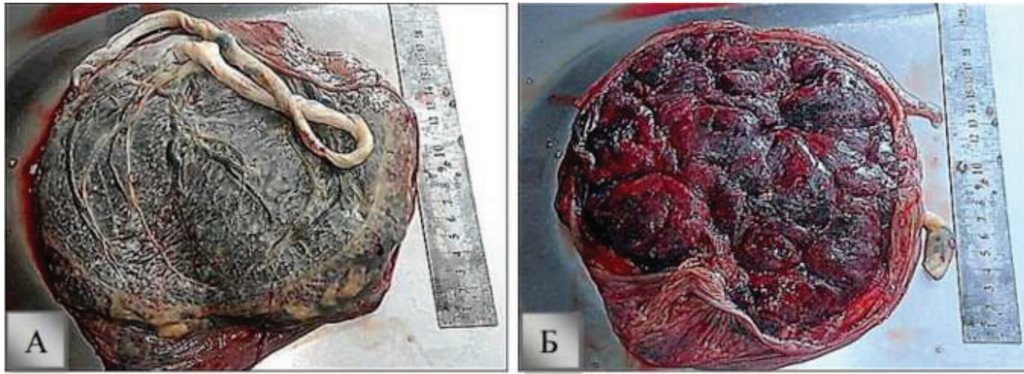


Рис. 4. Макроскопічний вигляд доношеної плаценти з явищами гострого хоріоамніоніту (А – плодова частина плаценти; Б – материнська поверхня плаценти) [16]



Рис. 5. Пацієнтка І., 31 рік. Термін гестації 39 тиж. та 3 дні. Макропрепарат: плацента з явищами хоріоамніоніту та ділянками відшарування

Гістологічно хоріоамніоніт визначається наявністю гострих запальних клітин у плодових оболонках. Макроскопічно – оболонки виглядатимуть непрозорими та/або слизовими. Характерною ознакою гострого хоріоамніоніту є дифузна інфільтрація нейтрофільних гранулоцитів у хоріоамніотичні оболонки (рис. 4) [16].

Наявність значної кількості поліморфноядерних лейкоцитів у субхоріальному фібрині або на межі хоріодецидуальної зони в децидуальній оболонці свідчить про ранню реакцію на інфекцію амніотичної рідини.

Гістологічний хоріоамніоніт був найпоширенішою плацентарною гістопатологічною аномалією при інфекціях [10]. Так, було виявлено, що 19 (51,4%) випадків патології плаценти були пов'язані саме з хоріоамніонітом (рис. 5).

За даними вивченої літератури було виявлено, що носійство *Streptococcus agalactiae* під час вагітності часто співпадає з випадками хоріоамніоніту [17]. Стрептококова інфекція групи В є однією з найнебезпечніших перинатальних інфекцій, і в пацієток було виявлено носійство *Streptococcus agalactiae* під час вагітності у 9 випадках, що становило 24,3%. Це доводить, що у досліджуваної когорти пацієток, які мають статус ВПО, значно переважає інфекційний чинник.

На це мало вплив декілька факторів, включаючи: недообстеженість, несвоєчасне консультування та отримання спеціалізованої медичної допомоги, недоступність ліків, шкідливі умови перебування (холодні приміщення), стрес як провокуючий чинник загострення хронічних запальних захворювань [6]. Усе це призвело до ускладненого перебігу вагітності.

Під час дослідження було помічено, що інфаркти плацент спостерігалися в 11 випадках, що становило 29,7% виявленої патології плаценти. Під час гестації артерії вагітної піддаються фізіологічній конверсії, процесу, за допомогою якого трофобластична інвазія матково-плацентарних судин перетворює м'язові артерії відносно малого калібру на судинні канали великого калібру та низького опору [18]. Повне припинення материнської судинної перфузії до ділянки плаценти призводить до її інфаркту.

Великі або численні дрібні інфаркти, що займають 30% центральної частини плаценти, або інфаркти в передчасно народжених послідах є ознаками тяжких судинних захворювань матері, особливо гіпертензії. Аномалії цього процесу призводять до децидуальної артеріопатії та спектра патологічних ознак, що впливають на судинну систему матері, включаючи гострий атероз, стінкову гіпертрофію артеріол мембрани та мускуляцію артерій базальної пластинки [19, 20].

Макроскопічно інфаркт визначають за його пірамідальною формою та звичайним залученням базальної паренхіми або материнського дна плаценти. Приблизне хронологічне датування інфарктів відбувалось за фіксованої плаценти, оскільки ураження краще відмежовані і їх легше ідентифікувати. Ранні ознаки інфаркту виявляють у формі згущень та блокування ворсинок, що призводить до крововиливів та швидкої втрати забарвленого ядра структури стромы.

Також спостерігали пересування нейтрофільних гранулоцитів у проміжний простір між ворсинками, який був стиснутий або роздавлений. У пізній період виявляли некротичні зміни, такі як пікноз та каріорексис у тканинах трофобласта, зменшення забарвлення ядра трофобласта та, в кінцевому підсумку, появу нових ворсинок. Колапс ворсинок і наявність нейтрофільних гранулоцитів свідчить про інфаркт тривалістю щонайменше 12 год, тоді як інфаркт тривалістю більше 36 год асоціюється з каріорексисом нейтрофільних гра-

нулоцитів. Перивілозне відкладення фібрину та повна відсутність ядерної базофілії трофобластів спостерігається при старих інфарктах тривалістю кілька тижнів.

Макроскопічно інфаркти з часом змінюють колір від червоного до кремового. Макроскопічно під час аналізу фетальної (плодової) частини плаценти зафіксовано наявність тромбозу судин плаценти та пуповини, білі інфаркти в центральних і/або периферійних ділянках, а також псевдовузли пуповини. Під час огляду материнської частини плаценти зафіксовано наявність дифузно поширених кальцифікатів, білих інфарктів у центральних і периферійних ділянках, а також тромботичні згустки крові.

Децидуїт – запалення базальної пластинки плаценти – був виявлений у 4 випадках, що становило 10,8%. Гістологічно в зразках спостерігались ознаки гострого атерозу, фібриноїдного некрозу з наявністю пінистих клітин або без них, гіпертрофії стінки артерії, хронічного периваскуліту, відсутності ремоделювання спіральних артерій, артеріального тромбозу та персистенції інтрамурального ендovasкулярного трофобласта.

Мікроскопічно межі клітин однозначно визначаються завдяки чіткому забарвленню клітинної мембрани та контрастному фарбуванню фібриноїду навколо децидуоцитів. Крім того, клітинні ядра і навіть їхні ядра достатньо добре візуалізовані у децидуоцитах.

Було зафіксовано, що в 14 випадках, що становило 40,5%, виявлена патологія плаценти додатково ускладнювалась хронічною ПД. Це наслідок складної реакції плода на різні патологічні стани материнського організму у формі порушень трофічної, ендокринної та метаболічної функцій плаценти, які призводять до її неспроможності підтримувати адекватний обмін між організмами вагітної і плода. Спочатку хронічна плацентарна недостатність проявляється порушенням живильної функції, пізніше – гормональними розладами, недостатністю дихальної функції плаценти. У патогенезі цього виду патології основне значення має хронічний розлад децидуальної перфузії з порушенням плацентарної і плацентарної регуляції [21, 22].

Під час мікроскопічного дослідження плаценти фіксували ознаки хронічної ПД, такі як інтервілозна фіброзна тканина, зменшення чисельності та розмірів венозних синусів, а також зменшення чисельності покритого епітелію плацентарних виносних судин. Гіс-

тологічно встановлено зміни у великих і малих судинах плаценти, такі як фіброз, гіпертрофія ендотелію та некроз клітин. Макроскопічно: плацента має зменшені розміри та масу порівняно з нормальними показниками. Поверхня плаценти може мати нерівності, плями некрозу або зони прогресуючого фіброзу. Характеризується гальмуванням розвитку хоріальних ворсин, яке неоднакове у різних відділах плаценти (вертикальний та горизонтальний гетероморфізм) [23–25].

Морфологічні ознаки ПД – патологічне дозрівання ворсинчастого дерева, множинні вогнища інфарктів, крововиливів, відкладень фібриноїда, порушення васкуляризації ворсин, прояви компенсаторно-приспосувальних реакцій різного ступеня вираженості, склерозування судин. Також були виявлені дегенерація амніотичного епітелію та його некроз і злушення, десквамація епітелію хоріальних ворсинок, склероз строми ворсинок.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження встановило, що вагітні зі статусом внутрішньо переміщених осіб (ВПО) мають підвищений ризик ускладнень вагітності, таких як внутрішньоматочний дистрес плода (47%), прееклампсія (33%) та затримка росту плода (20%), що мають плацентарно зумовлений патогенез. Основними факторами розвитку плацентарної дисфункції у цих жінок є наявність інфекційного чинника.

2. Плаценти у вагітних зі статусом ВПО часто зазнають патологічних змін, зумовлених інфекційними та запальними процесами.

Найпоширенішим гістологічним заключенням була хронічна плацентарна дисфункція (14 випадків – 40,5%), що свідчить про кореляцію ускладненого перебігу вагітності та гістологічного стану плаценти.

3. З наведеного можна зробити висновок, що інфекційний фактор не є основною причиною розвитку плацентарної дисфункції, але за рахунок вразливості цієї групи жінок ризику її виникнення підвищуються.

Перспективи подальших досліджень. Перспективою подальших досліджень є розроблення патогенетично обґрунтованих методів попередження розвитку інфекційних ускладнень вагітності на основі створення індивідуальної програми супроводу вагітності для жінок зі статусом ВПО.

Відомості про авторів

Дерба Каріна Ігорівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (093) 229-00-99. E-mail: derba.karina@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1773-2147

Щуревська Оксана Дмитрівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: oksanaschurevska@ukr.net

ORCID: 0000-0002-7236-348X

Information about the authors

Derba Karina I. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (093) 229-00-99. E-mail: derba.karina@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1773-2147

Shchurevska Oksana D. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 460-54-45. E-mail: oksanaschurevska@ukr.net

ORCID: 0000-0002-7236-348X

ПОСИЛАННЯ

- Heryak SM, Kuchmiy 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;(2):18-23. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304642.
- Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol (Lond)*. 2016;594:807e23.
- Kalinovska IV. Changes in the immunological status of pregnant women with placental dysfunction. *Clin Anatomy Oper Surg*. 2015;14(4):54-6.
- Gaccioli F, Lager S. Placental nutrient transport and intrauterine growth restriction. *Front Physiol*. 2016;(7):40. doi: 10.3389/fphys.2016.00040.
- Lewytska K, Higgins M, Keating S, Melamed N, Walker M, Sebire NJ, et al. Placental pathology in relation to uterine artery doppler findings in pregnancies with severe intrauterine growth restriction and abnormal umbilical artery Doppler changes. *Am J Perinatol*. 2017;34(5):451e7. doi: 10.1055/s-0036-1592347.
- Zhabchenko IA, Korniets NG, Kovalenko TM, Tertychna-Telyuk SV, Lishchenkol S, Bondarenko OM. War, stress, pregnancy: how to reconcile problematic issues? *Reprod Health Woman*. 2023;64(1):21-8.
- Rozhkovskaya NM, Nadvornaya OM, Zhelezov DM. Patient dysfunction in pregnant women with posttraumatic stress disorder. *Actual Probl Pediatr Obstet Gynecol*. 2023;(1):44-7.
- Cohen S, Tyrrell D, Smith A. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *New England J Med*. 1991;325:606-12. doi: 10.1056/NEJM199108293250903.
- Veropotvelyan PN, Guzhevskaya IV, Veropotvelyan NP. Early rupture of membranes — an infectious factor. *Health Woman*. 2013;(5):57-64.
- Posokhova SP, Nitochko EA. Prognostic criteria for intrauterine fetal infection in premature rupture of membranes and miscarriage. *Health Woman*. 2012;(8):117-20.
- Chisholm KM, Norton ME, Penn AA, Heerema-McKenney A. Classification of Preterm Birth With Placental Correlates. *Pediatr Dev Pathol*. 2018;21(6):548-60. doi: 10.1177/1093526618775958.
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6(237):237ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.
- Puchkov VA, Krut Yu. Morphological changes of the placenta in pregnant women with premature rupture of membranes at preterm labor. *Health Woman*. 2013;(4):88-9.
- Ptacek I, Sebire NJ, Man JA, Brownbill P, Heazell AE. Systematic review of placental pathology reported in association with stillbirth. *Placenta*. 2014;35(8):552-62. doi: 10.1016/j.placenta.2014.05.011.
- Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, Qureshi F, Savell V, Vogler C, et al. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol*. 2003;6(5):435-48. doi: 10.1007/s10024-003-7070-y.
- Illika W. Pathologic anatomy of chorioamnionitis and basal deciduitis in iron deficiency anemia of pregnant women [dissertation]. Chernivtsi: Bukovinian State Medical University; 2020. 248 p.
- Ategeka J, Wasswa R, Olwoch P, Kakuru A, Natureeba P, Muehlenbachs A, et al. The prevalence of histologic acute chorioamnionitis among HIV infected pregnant women in Uganda and its association with adverse birth outcomes. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215058. doi: 10.1371/journal.pone.0215058.
- Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta*. 1980;1(1):3-19. doi: 10.1016/s0143-4004(80)80012-9.
- Labarrere CA. Acute atherosclerosis. A histopathological hallmark of immune aggression? *Placenta*. 1988;9(1):95-108. doi: 10.1016/0143-4004(88)90076-8.
- Zhuk SI, Andreishina DD. Research on the structure and functions of the placenta: perspectives for understanding pregnancy issues. *Reprod Health Woman*. 2024;(5):53-9. doi: 10.30841/2708-8731.5.2024.310395.
- 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.
- Zaporozhan VM. Perinatology: a textbook. Odesa: Odesa State Medical University; 2002. p. 62-76.
- Chang KT. Pathological examination of the placenta: raison d'être, clinical relevance and medicolegal utility. *Singapore Med J*. 2009;50(12):1123-33.
- Antipkin YG, Zadorozhnaya TD, Paritskaya OI, editors. Placental pathology (modern aspects). Kyiv: SI "IPAG NAMS of Ukraine"; 2016. 124 p.
- Senchuk AYa, Chermak VI, Chermak II, Andriichuk TP. The effect of gestational hypertension on the ultrastructural structure of the placenta. *Reprod Health Woman*. 2022;(6):50-5. doi: 10.30841/2708-8731.6.2022.267685.

Стаття надійшла до редакції 24.09.2024. – Дата першого рішення 30.09.2024. – Стаття подана до друку 25.10.2024

Частота та спектр аномалій каріотипу ембріонів/плодів від завмерлих вагітностей із залученням статевих хромосом

М. Р. Лозинська¹, Ю. С. Прокопчук², А. С. Прокопчук²

¹ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України», м. Львів

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета дослідження: оцінювання спектра цитогенетичних порушень із залученням статевих хромосом в ембріонів/плодів залежно від віку вагітних та терміну завмерлих вагітностей.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз результатів каріотипування біологічного матеріалу завмерлих вагітностей від жінок, які мали ембріони/плоди з аномаліями статевих хромосом. Виконували хоріонбіопсію для подальшої діагностики хромосомних аномалій ембріонів/плодів у ворсинах хоріона.

Усього було досліджено 74 зразки протягом 2017–2024 рр. спостереження. Середній вік пацієнток становив $29,6 \pm 0,62$ року. Статистичне опрацювання отриманих експериментальних даних здійснювали із застосуванням методів варіаційної статистики.

Результати. Установлено, що найчастішими серед аномалій статевих хромосом у матеріалі завмерлих вагітностей була моносомія хромосоми X, яка становила 90,5%. У 61,4% жінок ембріони з моносомією хромосоми X, включаючи мозаїчні варіанти каріотипів із цією аномалією, виявляли під час першої вагітності. У 74,1% жінок, у яких були ембріони з моносомією хромосоми X і які мали кілька вагітностей, виявлено повторні репродуктивні втрати.

У групі жінок, які мали ембріони/плоди з аномаліями статевих хромосом, завмирання вагітності частіше реєстрували у терміні гестації менше 12 тиж. порівняно з терміном більше 12 тиж. ($93,2\%:6,8\%$). Мозаїчні каріотипи із залученням моносомії X виявили у 4,1% ембріонів. У 5,4% випадках встановлено порушення, пов'язані з хромосомою Y, включаючи мозаїчний каріотип 47,XXY[14]/48,XXYY[15].

Висновки. Генетичне тестування матеріалу завмерлих вагітностей з аномаліями статевих хромосом, які сумісні з життям і призводять до народження дітей із синдромами Тернера та Кляйнфельтера, потребують комплексного аналізу продуктів зачаття на підставі генетичної етіології та клінічної інформації. Консультація на підставі етіологічного аналізу має вирішальне значення для зменшення тривожності та страждань вагітних.

Ключові слова: аномалії статевих хромосом, ембріони, плоди, жінки, які мали завмерлі вагітності, термін гестації.

Frequency and spectrum of karyotype abnormalities of embryos/fetuses from missed pregnancies with the involvement of sex chromosomes

М. Р. Lozynska, Yu. S. Prokopchuk, A. S. Prokopchuk

The objective: to evaluate the spectrum of cytogenetic aberrations with involving of sex chromosomes in embryos/fetuses depending on the age of pregnant women and the term of missed pregnancies losses.

Materials and methods. It was analyzed the results of karyotyping of biological samples from women who had embryos/fetuses with abnormalities of sex chromosomes. A chorionic biopsy was performed for further diagnosis of chromosomal abnormalities in chorionic villi.

A total of 74 abortions from 2017-2024 were examined retrospectively. The average age of the pregnant women was 29.6 ± 0.62 years. Statistical analysis of the experimental data was carried out using the methods of variation statistics.

Results. It was determined that the most frequent among sex chromosome abnormalities in the samples from missed pregnancies was monosomy of chromosome X, which accounted in 90.5% samples. In 61.4% of women, who had embryos with monosomy X, including mosaic variants of karyotypes, the abnormalities were detected during the first pregnancy. In 74.1% of women who had embryos with monosomy X and had several pregnancies, recurrent pregnancy losses were found.

In the group of women who had embryos/fetuses with sex chromosome aberrations, missed pregnancy was found more often in the term of less than 12 weeks, compared to more than 12 weeks ($93.2\%:6.8\%$). Mosaic karyotypes involving monosomy X were found in 4.1% of embryos. In 5.4% of cases, abnormalities related to the Y chromosome, including a mosaic karyotype of 47,XXY[14]/48,XXYY[15], were detected.

Conclusions. Genetic testing of the biological material of embryos/fetuses with abnormalities of sex chromosomes, which are compatible with life and lead to the birth of children with Turner and Klinefelter syndromes, require a comprehensive analysis of the products of conception based on genetic etiology and clinical information. Clinical consultation based on etiologic analysis is critical to reducing anxiety and distress in pregnant women.

Keywords: abnormalities of sex chromosomes, embryos, fetuses, women who had missed pregnancies, term of pregnancy.

Щороку в світі майже 23 млн вагітностей закінчуються спонтанними абортами, причому найчастіше втрати реєструють у терміні 8–9 тиж. внутрішньоутробного розвитку. Відомо, що в 10,8% жінок репродуктивні втрати (РВ) фіксують один раз, у 1,9% жінок – два рази і в 0,7% жінок – три, найпоширенішою причиною яких на ранніх термінах вважають аномалії розвитку ембріонів, зумовлені генетичними чинниками [1]. Установлено, що 10–15% клінічно розпізнаних вагітностей є результатом спонтанних втрат, а додаткові преклінічні втрати становлять 22% [2, 3].

На підставі мета-аналізу було виділено 53 найбільш вагомі поліморфні варіанти 37 генів, які асоційовані з імунною відповіддю, тромбофілією, функціями плаценти, гормональною детоксифікаційною системою, що впливають на патогенез РВ [4]. За результатами досліджень останніх років встановлено, що саме гени TP53, CTNNA1, UBE3A, ER300, SOX2, ATM MESP2 можуть мати важливе значення у їхньому виникненні [5]. Хоча значущість цих асоціацій була підтверджена при РВ, однак необхідні подальші дослідження стосовно їхньої ролі як біомаркерів у клінічній рутинній практиці [6].

Завмирання вагітності є одним з найпоширеніших ускладнень. Рівень РВ у світі, в тому числі завмирання вагітності, демонструє тенденцію до зростання [7]. Затримка виходу загиблого плідного яйця негативно відображається на майбутній репродуктивній функції жінки, загрожує її здоров'ю і життю [8]. У жінок, які мали завмирання вагітності, часто відзначається звичне невиношування, зокрема, ризик спонтанного аборт у жінок після одного викидня становить 12–20%. Після двох викиднів ризик зростає до 29%, а після трьох – до 36% [9].

Виділяють два варіанти вагітності, що не розвивається: анембріонія та внутрішньоутробна загибель ембріона/плода [10]. Відомо, що для нормального розвитку плідного яйця важливе значення має стан материнського організму та безпосередньо порожнини матки. Адже саме гравідарний ендометрій для ембріона, що росте, є зовнішнім середовищем [11]. Тому будь-які порушення і розлади в I триместрі вагітності, коли відбувається закладання органів і систем плода, формування плаценти, можуть виявитися фатальними для гестаційного процесу.

Приблизно 80% РВ виникають на термінах гестації менше 12 тиж., і майже в 50% випадків вони зумовлені хромосомними аномаліями (ХА) [12–14]. Аномалії кількості хромосом виявляють найчастіше: це майже 70% вагітностей, що не розвиваються до 6 тиж., 50% – до 10 тиж. і 5% – після 12 тиж. Усі інші причини, а це приблизно 30% випадків, можуть бути наявними одночасно [3]. При завмерлій вагітності найбільш поширеними аномаліями є трисомії автосом, які становлять 60% від усіх випадків, моносомії хромосоми X виявляють у 10–20% зразків [4, 7], а поліплоїдії – у 20% [15].

Зведені дані цитогенетичних аналізів від спонтанної втрати вагітності отримано протягом 11 років спостереження на підставі ретроспективних досліджень 1252 продуктів зачаття і оцінено частоту та профілі ХА відповідно до класифікації жінок за віком, попередніми викиднями в анамнезі, нормальною історією пологів

живонародженими і різними способами зачаття [16]. Загалом було виявлено 53,2% випадків із ХА, з яких 47,3% становили аномалії кількості хромосом, 3,0% випадків – структурні аномалії і 3,0% – мозаїчні аберації.

Моносомію X частіше виявляли в абортівному матеріалі від жінок із природним зачаттям порівняно зі штучним. Частота та профілі ХА при РВ тісно пов'язані з клінічною інформацією, що включає вік матері, наявність попередніх викиднів, історію живих пологів і спосіб зачаття. Цитогенетичний аналіз продуктів зачаття слід рекомендувати жінкам з першим викиднем, при завмерлій вагітності та жінкам із нормальними пологами [16].

Крім традиційного каріотипування за РВ у I триместрі використовують також молекулярно-генетичний метод QF-PCR (Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction) для виключення можливої контамінації [17]. Усі зразки з каріотипом 46,XX перевіряють на контамінацію материнських клітин за допомогою даного методу, порівнюючи численні мікросателітні маркери в крові матері з культурою клітин і зразками тканин.

У зразках, відібраних у пацієнток зі спорадичними викиднями в I триместрі, найбільш поширеним типом виявилася одиночна автосомна трисомія (52,6%), потім – моносомія X (17,8%) і поліплоїдія (17,0%). Поєднання звичайного каріотипування та QF-PCR може сприяти підвищенню частоти виявлення ХА при РВ у I триместрі. Такі тестування надають надійну інформацію для генетичного консультування пацієнток, хоча необхідні подальші масштабні дослідження з використанням різних генетичних методів [18]. Установлено, що вік матері, викидні в анамнезі та розмір ембріона/плода на момент викидня можуть бути незалежно пов'язані з частотою або профілями цитогенетичних аномалій на ранніх етапах вагітності [17].

Актуальність цієї роботи зумовлена важливістю генетичного тестування абортівного матеріалу з метою виявлення аномалій статевих хромосом, які сумісні з життям і призводять до народження дітей із синдромами Тернера та Кляйнфельтера. Важливим є ретельний збір репродуктивного анамнезу жінок, які мали завмерлі вагітності, з урахуванням віку, терміну завмирання, кількості вдалих/невдалих вагітностей, визначення каріотипу ембріона/плода, а також низки чинників, таких як хронічні захворювання, сімейний анамнез та ін. Клінічна консультація на підставі етіологічного аналізу має вирішальне значення для зменшення тривожності та страждань вагітних.

Мета дослідження: оцінювання спектра цитогенетичних порушень із залученням статевих хромосом в ембріонів/плодів залежно від віку вагітних та терміну завмерлих вагітностей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Виконано ретроспективний аналіз результатів каріотипування біологічного матеріалу 74 ембріонів/плодів від завмерлих вагітностей із аномаліями статевих хромосом у клініці «Ехомед» м. Львова за 2017–2024 рр. Вік вагітних знаходився в інтервалі від 17 до 41 року. Ураховували репродуктивний анамнез жінок. Проводили хоріонбіопсію, яка полягає в отриманні ворсин хоріона для подальшої діагностики хромосомних аномалій ембріонів/плодів.

Зв'язок спектра аномалій статевих хромосом в матеріалі завірлених вагітностей з віком жінок та терміном гестації менше/більше 12 тиж.

Аномалії статевих хромосом	Вік жінок із РВ в анамнезі, роки	Термін перерваної вагітності, тиж.	
		<12	> 12
		Абс. число (%) (I група)	Абс. число (%) (II група)
Моносомія хромосоми X, n = 67	29,5 ± 0,67	63 (94,0)	4 (6,0)
Мозаїчні каріоти́пи, асоційовані з моносомією хромосоми X, n = 3	29 (28–32)	3 (100,0)	0
Аномалії, пов'язані з хромосомою Y, n = 4	31 (26–36)	3 (75,0)	1 (25,0)
Усього, n = 74	29,6 ± 0,62	69 (93,2)	5 (6,8)

Цитогенетичне дослідження метафазних хромосом виконували з ворсин хоріона із застосуванням прямого методу приготування препаратів (без культивування) в лабораторії медико-генетичного центру «Геном» (м. Київ). Здійснювали диференційне забарвлення GTG (300–400 сегментів на гаплоїдний набір) отриманих препаратів метафазних хромосом із використанням барвника Романовського–Гімзи.

Аналіз проводили за допомогою світлового мікроскопа з програмним забезпеченням AXIO Imager M2 та використанням рекомендацій ISCN [19]. Цитогенетичні дослідження виконували з дотриманням вимог локального етичного комітету. Інформовану згоду про проведення аналізу біологічного матеріалу отримано від усіх пацієнток.

Статистичне опрацювання отриманих експериментальних даних виконували із застосуванням методів варіаційної статистики шляхом розрахунку медіани, середнього арифметичного (M) та стандартного відхилення (m) з урахуванням кількості спостережень. Статистичний аналіз даних проводили з використанням пакета прикладних програм STATISTICA 8.0. Встановлення достовірності різниці між досліджуваними групами було проведено за допомогою Microsoft Excel 10 на підставі Z-тесту.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Незважаючи на широке використання молекулярно-генетичних методів, традиційне каріотипування все ще вважається важливим методом під час аналізу продуктів зачаття. Тому оцінювання особливостей найпоширеніших цитогенетичних порушень в ембріонів/плодів від завірлених вагітностей на сьогодні залишається актуальним. Проведено дослідження спектра аномалій статевих хромосом в ембріонів/плодів від завірлених вагітностей.

Результати аналізу спектра аномалій статевих хромосом в матеріалі завірлених вагітностей і їхній зв'язок із віком жінок і терміном гестації менше 12 тиж. (I група)/більше 12 тиж. (II група) наведено в таблиці.

Загалом було виявлено 67 (90,5%) аномалій, пов'язаних із моносомією хромосоми X, у 3 (4,1%) випадках діагностували мозаїчні каріоти́пи із залученням моносомії X і в 4 (5,4%) – аномальні каріоти́пи із залученням хромосоми Y.

На підставі Z-тесту між групами вагітних, які мали ембріони/плоди з моносомією хромосоми X, встановлено достовірно більш часте замирання вагітності на

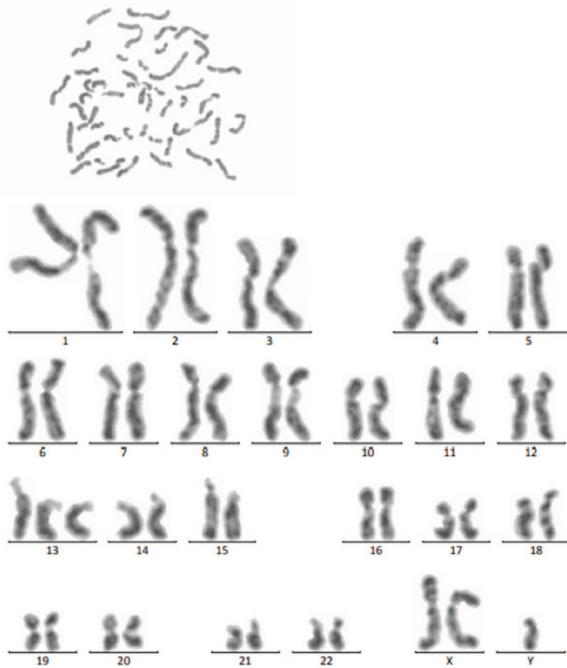
терміні менше 12 тиж. порівняно з більшим терміном з рівнем надійності 99,6% (Z=5,4); між вагітними двох груп дослідження (див. таблицю), які мали ембріони/плоди з усім спектром аномалій статевих хромосом, частіше замирання вагітності спостерігали на терміні менше 12 тиж. з рівнем надійності 99,8% (Z=5,6).

У матеріалі завірлених вагітностей аномалії, пов'язані з хромосомою Y, теж переважно діагностували на терміні менше 12 тиж. За отриманими раніше результатами спостережень на цьому терміні найчастіше виявляють також ембріони з додатковою копією хромосоми 16 [20].

Отримані дані свідчать про те, що середній вік жінок, у яких виявлено ембріони з каріотипом 45,X при завірлій вагітності, становить $29,5 \pm 0,67$ року із міжквартильним інтервалом 17–41 рік, він виявився менший порівняно із середнім віком жінок $34,4 \pm 1,44$ року, у яких замирання вагітності було спричинено розвитком ембріонів/плодів із додатковою копією хромосоми 21 за результатами попередніх досліджень [20]. Лише 12 (17,1%) жінок, у яких при завірлій вагітності було виявлено ембріони з моносомією хромосоми X, у тому числі в комбінації з мозаїчними клонами клітин, були у віці 36 років і старше.

У 43 (61,4%) жінок ембріони з моносомією хромосоми X, включаючи мозаїчні варіанти каріотипів із цією аномалією, частіше виявляли при першій вагітності, у 18 (25,7%) жінок – при другій і в 9 (12,9%) – при третій та більш вагітностях. Двадцять сім (38,5%) жінок, у яких визначено ембріони з моносомією хромосоми X, мали більше ніж одну вагітність, із яких у 20 (74,1%) осіб виявлено повторні РВ. У двох жінок цієї групи перша вагітність завершилась народженням дітей з вродженими вадами розвитку, а в однієї, яка мала чотири вагітності, першу вагітність було перервано у зв'язку з виявленим синдромом Едвардса у плода, двоє наступних вагітностей завершилися народженням здорових дітей, а в ембріона за четвертої вагітності діагностували моносомією хромосоми X. За даними Американської асоціації репродуктивної медицини, повторними втрати вважаються у випадку двох чи більше мимовільних абортів [21].

Мозаїчні каріоти́пи зареєстрували у трьох ембріонів із залученням клонів із моносомією хромосоми X: двічі патологічний клон поєднувався з нормальним каріотипом, а в одного ембріона разом з моносомією хромосоми X виявили клони клітин із каріотипом 47,XXX (mos45,X[13]/47,XXX[11]) (у квадратних дужках зазначено кількість аномальних клонів клітин). Аномальні



Каріотип ембріона 48,XXY,+13 з клітин хоріона від заведеної першої вагітності

каріотипи із залученням хромосоми Y включали: каріотип 47,XXY; 48,XXY,+13 та мозаїчний каріотип – mos47,XXY[14]/48,XXYY[15] (у квадратних дужках зазначено кількість аномальних клонів клітин).

Рідкісний каріотип 48,XXY,+13 із залученням клонів клітин з аномаліями статевих хромосом XXY і додатковою копією хромосоми 13, яка призводить до виникнення синдрому Патау, встановлено у плода від заведеної вагітності у жінки віком 26 років на терміні менше 12 тиж. (в її чоловіка віком 27 років було діагностовано інверсію хромосоми 9 – 46,XY,inv(9)(p11;q21).

Ідіограму аномального хромосомного набору наведено на рисунку.

За даними літератури, 50% (41–58%) ембріонів із трисомією хромосоми 13 мають ймовірність вижити до терміну 12 тиж. і 84% (73–90%) – до терміну 39 тиж.; не було виявлено статистично істотної різниці у виживанні між ембріонами різної статі [22].

Рідкісний мозаїчний аномальний каріотип із залученням хромосоми Y (XXY/XXYY) визначено у плода від заведеної вагітності у жінки віком 33 роки на терміні понад 12 тиж. Дисомію хромосоми Y діагностували в ембріона від заведеної вагітності на терміні 6–7 тиж. від першої вагітності жінки віком 29 років.

Як свідчать дані літератури, поширеність синдрому Клайнфельтера оцінюється в 0,1–0,2% новонароджених чоловічої статі, а поширеність каріотипу 47,XXY серед чоловічих бластоцист без автосомних анеуплоїдій становить близько 1% [23]. Однак фенотип синдрому надзвичайно варіабельний, і у чоловіків каріотип 47,XXY і менш явні ознаки можуть лишитися не виявленими. Жоден чинник ризику для каріотипу 47,XXY у продуктах зачаття ще не був чітко визначений, тому

немає даних щодо поширеності цього каріотипу серед ембріонів людини до імплантації.

Наявність бластоцист з каріотипом 47,XXY призводить до більш високої частоти ранніх викиднів, ніж еуплоїдні ембріони (за оцінками – приблизно 10%); у пацієнок старшого віку з безпліддям, направлених на преімплантаційне генетичне тестування анеуплоїдій (ЕКЗ/ПГТ-А), виявляють більшу кількість бластоцист з аномальним каріотипом 47,XXY [23].

Отже, сучасні методи обстеження при заведеної вагітності мають на меті виконання комплексного аналізу продуктів зачаття за даними генетичної етіології та клінічної інформації. На підставі отриманих результатів встановлено, що серед аномалій, пов'язаних зі статевими хромосомами, домінувала моносомія хромосоми X. За даними літератури, моносомія X діагностують у 10,4% ембріонів [5], а трисомія автосом є найбільш частими аномаліями, які виявляють у 64,6% ембріонів/плодів, триплоїдії – у 13,1%, комбіновані аномалії – у 8,9%, плацентарний мозаїцизм – у 3,5% випадків [24, 25]. Результати спостережень американських вчених за 2000–2017 рр. свідчать, що поширеність синдрому Тернера, діагностованого протягом першого року життя, становить 3,2:10 000 живонароджених плодів жіночої статі (95% ДІ = 3,0–3,3, програмний діапазон: 1,0–10,4) і 1,9:10 000 – для випадків живонародження та мертвонародження (≥ 20 тиж. вагітності; 95% ДІ = 1,8–2,1, програмний діапазон: 0,2–3,9).

Найпоширенішим дефектом при синдромі Тернера була коарктація аорти (11,6% випадків) [26]. Пацієнтки з синдромом Тернера мають широкий спектр супутніх захворювань, включаючи низький зріст, затримку статевого дозрівання та лівосторонні вади серця [27, 28]. Вроджені вади серця, такі як двостулковий аортальний клапан і коарктація аорти, пов'язані з ранньою смертю [29]; 70–80% пренатальних випадків із синдромом Тернера реєструють як мертвонародження [30], і їхній облік може бути необхідним для точного оцінювання поширеності синдрому.

Виявлено також расові та етнічні відмінності в поширеності цього захворювання. Результати популяційних досліджень вимагають подальшого вивчення і можуть бути корисними для практики та пренатального консультування.

Отримані дані свідчать про те, що каріотипування ембріонів і плодів у матеріалі заведеної вагітностей дозволить прогнозувати виявлення осіб групи ризику з підвищеною вірогідністю розвитку аномалій статевих хромосом, сумісних із життям, та приймати рішення щодо збереження вагітності чи елімінації продуктів зачаття. Це сприятиме наданню адекватної генетичної консультації і, за необхідності, проведенню пренатальної діагностики.

Консультація жінок із використанням цитогенетичного аналізу матеріалу заведеної вагітностей має вирішальне значення для зменшення тривожності та страждань вагітних. Генетичне тестування продуктів зачаття у жінок із заведеної вагітностями може допомогти визначити основну етіологію та прогнозувати наступну вагітність.

ВИСНОВКИ

1. Середній вік жінок, у яких виявлено ембріони/плоди з аномаліями статевих хромосом при завармрлй вагітності, становить $29,6 \pm 0,62$ року. Завмирання вагітності у цих жінок частіше реєстрували у терміні менше 12 тиж. порівняно з терміном більше 12 тиж. (93,2%;6,8%).

2. У 61,4% жінок ембріони з моносомією хромосоми Х, включаючи мозаїчні варіанти каріотипів із цією аномалією, частіше виявляли при першій ва-

гітності, у 25,7% жінок – при другій і в 12,9% – при третій і більше вагітностях. У 74,1% жінок, у яких виявляли ембріони з моносомією хромосоми Х і мали кілька вагітностей, фіксували повторні репродуктивні втрати.

3. Мозаїчні каріотипи із залученням моносомії Х зареєстрували у 4,1% ембріонів. У 5,4% випадках виявили порушення, пов'язані з хромосомою Y, включаючи мозаїчний каріотип.

Відомості про авторів

Лозинська Марія Ростиславівна – д-р біол. наук, ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України», м. Львів; тел.: (050) 581-94-18. E-mail: maria_lozynska@ukr.net

ORCID: 0000-0003-3034-4237

Прокопчук Юрій Сергійович – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (096) 885-80-17. E-mail: hotline27@icloud.com

ORCID: 0009-0002-7605-3507

Прокопчук Анна Степанівна – МЦ «Ехомед», м. Львів; тел.: (068) 327-43-65. E-mail: annaglado@gmail.com

ORCID: 0009-0004-2831-1676

Information about the authors

Lozynska Maria R. – PhD, DSc, Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv; tel.: (050) 581-94-18. E-mail: maria_lozynska@ukr.net

ORCID: 0000-0003-3034-4237

Prokopchuk Yuriy S. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (096) 885-80-17. E-mail: hotline27@icloud.com

ORCID: 0009-0002-7605-3507

Prokopchuk Anna S. – Ehomed Medical Center, Lviv; tel.: (068) 327-43-65. E-mail: annaglado@gmail.com

ORCID: 0009-0004-2831-1676

ПОСИЛАННЯ

- Essers R, Lebedev IN, Kurg A, Fonova EA, Stevens SJC, Koeck RM, et al. Prevalence of chromosomal alterations in first-trimester spontaneous pregnancy loss. *Nat Med.* 2023;29(12):3233-42. doi: 10.1038/s41591-023-02645-5.
- El Hachem H, Crepaux P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2017;9(3):331-45. doi: 10.2147/IJWH.S100817.
- Shahine L, Lathi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(1):117-34. doi: 10.1016/j.ogc.2014.10.002.
- Shi X, Xie X, Jia Y, Li S. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Genet.* 2017;91(2):265-84. doi: 10.1111/coge.12910.
- Shao S, Yang S, Cheng L, Duan J, Jin L, Jiawei K, et al. Identification of chromosomal abnormalities in miscarriages by CNV-Seq. *Mol Cytogen.* 2024;17(4):671-7. doi: 10.1186/s13039-024-00671-7.
- Tur-Torres MH, Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Genetics of recurrent miscarriage and fetal loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;42:11-25. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.03.007.
- Li X, Kang H, Yin H, Liu T, Hou Q, Yu X, et al. How many missed abortions are caused by embryonic chromosomal abnormalities and what are their risk factors? *Front Genet.* 2023;(13):1058261. doi: 10.3389/fgene.2022.1058261.
- Voronkova NM. Optimization of the restoration of reproductive function of women with a history of frozen pregnancy and endometrial pathology [abstract]. *Kyiv: Shupyk National Healthcare Organization of Ukraine;* 2018. 20 p.
- Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1234-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.166.
- Jauniaux E, Johns J, Burton GJ. The role of ultrasound imaging in diagnosing and investigating early pregnancy failure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(6):613-24. doi: 10.1002/uog.1892.
- Agenor A, Bhattacharya S. Infertility and miscarriage: common pathways in manifestation and management. *Womens Health (Lond).* 2015;11(4):527-41. doi: 10.2217/whe.15.19.
- Diejomaoh MF. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire. *Med Princ Pract.* 2015;24(1):38-55. doi: 10.1159/000365973.
- Vlachadis N, Papadopoulou T, Vrachnis D, Manolagos E, Loukas N, Christopoulos P, et al. Incidence and Types of Chromosomal Abnormalities in First Trimester Spontaneous Miscarriages: a Greek Single-Center Prospective Study. *Maedica (Bucur).* 2023;18(1):35-41. doi: 10.26574/maedica.2023.18.1.35.
- Vlachadis N, Tsamadias V, Vrachnis N, Kaparos G, Vitoratos N, Kouskouni E, et al. Genetic heterogeneity of platelet glycoproteins Ia and IIIa and the risk of spontaneous miscarriages. *J Maternal-Fetal Neonatal Med.* 2017;(30):1309-13.
- Silver RM, Branch D. Sporadic and Recurrent Pregnancy Loss. In *Clinical obstetrics: The fetus & mother: 3rd ed.* In: Reece EA, Hobbs JC, editors. Boston: Blackwell Publishing; 2007. p. 143-60. doi: 10.1002/9780470753293.ch11.
- Wu X, Su L, Xie X, He D, Chen X, Wang M, et al. Comprehensive analysis of early pregnancy loss based on cytogenetic findings from a tertiary referral center. *Mol Cytogenet.* 2021;14(1):56. doi: 10.1186/s13039-021-00577-8.
- Ozawa N, Ogawa K, Sasaki A, Mitsui M, Wada S, Sago H. Maternal age, history of miscarriage, and embryonic/fetal size are associated with cytogenetic results of spontaneous early miscarriages. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(4):749-57. doi: 10.1007/s10815-019-01415-y.
- Popescu-Hobeanu G, Riza AL, Streata I, Tudorache S, Comănescu A, Tănase F, et al. Cytogenetic Analysis of Sporadic First-Trimester Miscarriage Specimens Using Karyotyping and QF-PCR: A Retrospective Romanian Cohort Study. *Genes (Basel).* 2022;13(12):2246. doi: 10.3390/genes13122246.
- Kacprzak M, Chrzanowska M, Skoczylas B, Moczulska H, Borowiec M, Sieroszewski P. Genetic causes of recurrent miscarriages. *Ginekol Pol.* 2016;87(10):722-6. doi: 10.5603/GP.2016.0075.
- Lozynska M, Prokopchuk N, Mikula M, Korinets Y, Oleksiuk O. Clinical and genetic features of spouses with a history of reproductive losses caused by the development of embryos/fetuses with an abnormal karyotype. *Visn Probl Biol Med.* 2020;157(3):170-3.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1103-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.
- Cavadino A, Morris JK. Revised estimates of the risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet A.* 2017;173(4):953-8. doi: 10.1002/ajmg.a.38123.
- Mazzilli R, Cimadomo D, Rienzi L, Capalbo A, Levi Setti PE, Livi C, et al. Prevalence of XXY karyotypes in human blastocysts: multicentre data from 7549 trophectoderm biopsies obtained during preimplantation genetic testing cycles in IVF. *Hum Reprod.* 2018;33(7):1355-63. doi: 10.1093/humrep/dey110.
- Marqui TDA. Chromosomal abnormalities in recurrent miscarriages by conventional karyotyping analysis. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2018;18(2):n. pag.
- Soler A, Morales C, Mademont-Soler I, Margarit E, Borrell A, Borbio V, et al. Overview of Chromosome Abnormalities in First Trimester Miscar-

- riages: A Series of 1,011 Consecutive Chorionic Villi Sample Karyotypes. *Cytogenet Genome Res.* 2017;152(2):81-9. doi: 10.1159/000477707.
26. Martin-Giacalone BA, Lin AE, Rasmussen SA, Kirby RS, Nestoridi E, Liberman RF, et al. Prevalence and descriptive epidemiology of Turner syndrome in the United States, 2000-2017: A report from the National Birth Defects Prevention Network. *Am J Med Genet A.* 2023;191(5):1339-49. doi: 10.1002/ajmg.a.63181.
27. Fuchs MM, Attenhofer JC, Babovic-Vuksanovic D, Connolly HM, Egbe A. Long-Term Outcomes in Patients With Turner Syndrome: A 68-Year Follow-Up. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(11):e011501. doi: 10.1161/JAHA.118.011501.
28. Lin AE, Prakash SK, Andersen NH, Viuff MH, Levitsky LL, Rivera-Davila M, et al. Recognition and management of adults with Turner syndrome: From the transition of adolescence through the senior years. *Am J Med Genet A.* 2019;179(10):1987-2033. doi: 10.1002/ajmg.a.61310.
29. Silberbach M, Roos-Hesselink JW, Andersen NH, Braverman AC, Brown N, Collins RT, et al. Cardiovascular Health in Turner Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(10):e000048. doi: 10.1161/HCG.0000000000000048.
30. Gruchy N, Vialard F, Blondeel E, Le Meur N, Joly-Hélas G, Chambon P, et al. Pregnancy outcomes of prenatally diagnosed Turner syndrome: a French multicenter retrospective study including a series of 975 cases. *Prenat Diagn.* 2014;34(12):1133-8. doi: 10.1002/pd.4439.

Стаття надійшла до редакції 30.10.2024. – Дата першого рішення 06.11.2024. – Стаття подана до друку 10.12.2024