

Reproductive health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



Репродуктивне здоров'я жінки

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№2 (81) '2025

of Woman

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

ВПЛИВ ВІТАМІНУ D
НА РОЗВИТОК АКУШЕРСЬКИХ
УСКЛАДНЕНЬ

8

ОСОБЛИВОСТІ ПРОВЕДЕННЯ
КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ
У ВАГІТНОЇ З МОРБІДНИМ
ОЖИРІННЯМ

26

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ
ОСОБЛИВОСТІ БІОПТАТІВ
ТКАНИН ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ
ТА ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ
В АНАМНЕЗІ

52

СТАН ГЕМОДИНАМІКИ
МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО
БАСЕЙНУ У II ТА III ТРИМЕСТРАХ
ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК
З АНТЕНАТАЛЬНОЮ ЗАГИБЕЛЛЮ
ПЛОДА В АНАМНЕЗІ

77



REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

2 (81)/2025

ЗАСНОВНИКИ

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

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР МАТЕРИНСТВА
ТА ДИТИНСТВА 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 20.03.2025 № 1434 «Про введення в дію рішень
вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 19.03.2025»

Підписано до друку 29.03.2025.

Статті, що публікуються в журналі
«REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN», – рецензовані.
Відповідальність за достовірність фактів
та інших відомостей у публікаціях несуть автори.
Відповідальність за зміст реклами, а також за відповідність
наведених у рекламі відомостей вимогам законодавства несуть
рекламодавці.
Редакція і видавці не несуть відповідальності за достовірність
інформації, опублікованої в рекламних матеріалах.
Думка редакції може не збігатися з думкою авторів публікації.
Передрук матеріалів тільки з письмового дозволу редакції.
При передруці посилання на журнал
«REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN» обов'язкове.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Україна, 03039, м. Київ, а/с 61

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.

Фотовид і друк

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

- © Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика, 2025
- © ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства
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
«ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР МАТЕРИНСТВА ТА ДИТИНСТВА
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

ЗАСТ. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Н.Ю. Педаченко,
д. м. н., професор

О.С. Щербінська,
д. м. н., професор

НАУКОВИЙ РЕДАКТОР

В.І. Пирогова,
д. м. н., професор

ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ

О.С. Щербінська

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

З. Бен-Рафаель (Ізраїль)
В.О. Бенюк
В.І. Бойко
Р.Г. Ботчоришвілі (Франція)
М. Брінкат (Мальта)
О.В. Булавенко
І.Б. Венцківська
А.Д. Вітюк
Н.А. Володько
Н.Г. Гойда
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

І. А. Горденко

КОРЕКТОР

Л.М. Іванченко

ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

В.М. Семак

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

2 (81)/2025

FOUNDERS

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

STATE INSTITUTION «UKRAINIAN CENTER OF MATERNITY AND CHILDHOOD OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»

PUBLIC ORGANIZATION «ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE»

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

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

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

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

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

RECOMMENDED BY

Order dated March 20, 2025 No. 1434 «On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from March 19, 2025»

Passed for printing 29.03.2025.

Articles published in the journal «Reproductive Health of Woman» – reviewed. Authors are responsible for accuracy of the facts and other information in the publication. Advertisers are responsible for the content of advertising, as well as those appearing in the advertisement information requirements of the law. The editors and publishers are not responsible for the accuracy of the information published in promotional materials.

Editorial opinion may not coincide with the opinion of the authors of the publication.

Reprinting material only with the written permission of the publisher. When reprinting reference to the journal

«Reproductive Health of Woman» is obligatory.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 61

EDITORIAL AND PUBLISHER CONTACTS

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

E-mail: alexandra@professional-event.com

PO «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 «Ukrainian center of maternity and childhood of the National academy of medical sciences of Ukraine», 2025

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

© Public organization «AllUkrainian Association of Continuing Professional Education of Doctors and Pharmacists», 2025

© Professional-Event, 2025

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

STATE INSTITUTION «UKRAINIAN CENTER OF MATERNITY AND CHILDHOOD OF THE 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,

DEPUTY OF CHIEF EDITOR

N. Yu. Pedachenko,
Dr. med. Sciences, professor

O. S. Shcherbinska,
Dr. med. Sciences, professor

SCIENTIFIC EDITOR

V. I. Pyrohova,
Dr. med. Sciences, professor

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. Pakhareenko
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

I. A. Gordenko

CORRECTION

L. M. Ivanchenko

DESIGN AND LAYOUT

V. M. Semak

ЗМІСТ 2 (81)/2025

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Вплив вітаміну D на розвиток акушерських ускладнень

I. В. Поладич, Д. О. Говсєєв 8

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Дослідження ефективності преконцепційної підготовки в жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі

О. А. Таран, С. В. Демянюк 14

Current issues of the premenstrual disorders development

I. O. Kostitska, N. M. Zherdova,
A. Ya. Pavliak, V. A. Miskiv,
U. M. Dutchak, O. V. Antymys,
L. B. Bagaylyuk, M. M. Ivanishchak 19

Особливості проведення кесаревого розтину у вагітної з морбідним ожирінням (випадок із практики)

О. В. Голяновський, О. Ю. Качур,
Р. М. Ворона, Т. М. Мазур,
Д. С. Федоренко, К. С. Островець 26

Медико-соціальна характеристика жінок репродуктивного віку з доброякісними новоутвореннями яєчників

М. Т. Ференц, В. І. Пирогова 33

ГІНЕКОЛОГІЯ

The relationships of the pituitary-gonadal regulation link of the menstrual cycle and hormones of energy metabolism in adolescents with abnormal uterine bleeding at different times of menstrual disorders debut

V. O. Dynnik, O. O. Dynnik,
N. V. Bagatska 38

Комплексний підхід до консервативного лікування порушення менструального циклу на тлі стрес-індукованої гіперпролактинемії

В. О. Бенюк, В. М. Гончаренко,
В. В. Курочка, С. В. Бенюк, Т. В. Ковалюк,
Т. В. Ільницька, С. О. Брюхань 45

Ультроструктурні особливості біопатів тканин жінок із безпліддям та постковідним синдромом в анамнезі

I. С. Головчак, О. Г. Бойчук, В. М. Мацькевич,
О. Г. Попадинець, Т. Л. Котик, I. М. Купчак 52

Оцінювання ефективності заходів профілактики інфекційно-запальних ускладнень гістероскопії

В. І. Пирогова, I. М. Ярмола 61

Симультанна лапароскопічна хірургія хронічного тазового болю у жінок у контексті поєднання гінекологічної патології та пахвинних гриж

С. І. Саволук, О. Я. Шевага,
Д. С. Завертиленко 66

АКУШЕРСТВО

Electronic fetal monitoring: benefits, concerns and possible prospects

I. V. Lakhno, V. I. Shulgin, A. O. Stoian,
O. V. Deinichenko, S. P. Onopchenko,
O. D. Kyryliuk 71

Стан гемодинаміки матково-плацентарного басейну у II та III триместрах вагітності у жінок з антенатальною загибеллю плода в анамнезі

В. О. Бенюк, А. С. Чеботарьова,
Н. М. Гичка, I. А. Усевич, Л. Д. Ластовецька,
Ю. Г. Друш, Т. В. Ільницька 77

Identifying key genetic markers linked to hemostatic changes in first trimester pregnancies among women with hyperproliferative uterine disorders

O. V. Shevchuk, L. Y. Fishchuk,
Z. I. Rossokha, A. Y. Dubchak 84

TABLE OF CONTENTS 2 (81)/2025

TOPICAL ISSUES

- The impact of vitamin D on the development of obstetric complications**
I. V. Poladych, D. O. Govsieiev 8

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

- Study of the effectiveness of preconceptional preparation in women with fetal loss syndrome and low-risk thrombophilia in history**
O. A. Taran, S. V. Demyanyuk 14

- Current issues of the premenstrual disorders development**
I. O. Kostitska, N. M. Zherdova, A. Ya. Pavliak, V. A. Miskiv, U. M. Dutchak, O. V. Antymys, L. B. Bagaylyuk, M. M. Ivanishchak 19

- Peculiarities of cesarean section in a pregnant woman with morbid obesity (case report)**
O. V. Golyanovskiy, O. Yu. Kachur, R. M. Vorona, T. M. Mazur, D. S. Fedorenko, K. S. Ostrovets 26

- Medical and social characteristics of women of reproductive age with benign ovarian neoplasms**
M. T. Ferents, V. I. Pyrohova 33

GYNECOLOGY

- The relationships of the pituitary-gonadal regulation link of the menstrual cycle and hormones of energy metabolism in adolescents with abnormal uterine bleeding at different times of menstrual disorders debut**
V. O. Dynnik, O. O. Dynnik, N. V. Bagatska 38

- A comprehensive approach to conservative treatment of menstrual disorders by stress-induced hyperprolactinemia**
V. O. Beniuk, V. M. Goncharenko, V. V. Kurochka, S. V. Beniuk, T. V. Kovaliuk, T. V. Ilnytcka, S. O. Briuhan 45

- Ultrastructural features in biopsied tissues of women with infertility and post-COVID syndrome in the anamnesis**
I. S. Golovchak, O. H. Boychuk, V. M. Matskevych, O. H. Popadynets, T. L. Kotyk, I. M. Kupchak 52

- Evaluation of the effectiveness of preventive measures of infectious and inflammatory complications of hysteroscopy**
V. I. Pyrohova, I. M. Yarmola 61

- Simultaneous laparoscopic surgery of chronic pelvic pain in women with a combination of gynecological pathology and inguinal hernias**
S. I. Savoliuk, O. Ya. Shevaga, D. S. Zavertylenko 66

OBSTETRICS

- Електронний моніторинг плода: користь, побоювання та можливі перспективи**
І. В. Лахно, В. І. Шульгін, А. О. Стоян, О. В. Дейніченко, С. П. Онопченко, О. Д. Кирилюк 71

- Hemodynamic state of the uterine and placental circulation in the II and III trimesters of pregnancy in women with antenatal fetal death in anamnesis**
V. O. Beniuk, A. S. Chebotarova, N. M. Hychka, I. A. Usevych, L. D. Lastovetska, Y. G. Drupp, T. V. Ilnytska 77

- Identifying key genetic markers linked to hemostatic changes in first trimester pregnancies among women with hyperproliferative uterine disorders**
O. V. Shevchuk, L. Y. Fishchuk, Z. I. Rossokha, A. Y. Dubchak 84

Вплив вітаміну D на розвиток акушерських ускладнень

І. В. Поладич, Д. О. Говсєєв

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

Стаття присвячена ролі вітаміну D у генезі акушерських ускладнень. Вітамін D є важливим регулятором плацентації, судинного тону, ангиогенезу та імунних реакцій під час вагітності. Його активна форма (1,25(OH)₂D₃) через рецептори вітаміну D, які експресуються в клітинах плаценти, забезпечує нормальний розвиток трофобласта, підтримку екстрацелюлярного матриксу та активацію генів, що відповідають за здоровий перебіг вагітності. Недостатність вітаміну D асоціюється з підвищеним ризиком порушення імплантації плаценти, ендотеліальної дисфункції та великими акушерськими синдромами: преєклампсією, передчасними пологами та затримкою росту плода.

Мета дослідження: оцінити взаємозв'язок між рівнем 25(OH)D і біохімічними плацентарними маркерами та підтвердити їх роль у прогнозуванні акушерських ускладнень.

Матеріали та методи. Дослідження проведено протягом 2023–2024 рр. Основну групу становили 164 вагітні з дефіцитом вітаміну D, які, залежно від рівня плацентарного фактора росту (placental growth factor – PlGF), поділені на дві підгрупи: I група – 90 жінок із дефіцитом вітаміну D та зниженим PlGF, II група – 74 жінки з дефіцитом вітаміну D та нормальним показником PlGF. Контрольну групу становили 86 вагітних з оптимальним рівнем вітаміну D та різною концентрацією PlGF: III група – 46 вагітних з оптимальним рівнем вітаміну D та зниженим PlGF, IV група – 40 вагітних з оптимальним рівнем вітаміну D та нормальним рівнем PlGF.

Результати. Середній рівень 25(OH)D в основній групі становив $11,92 \pm 0,44$ нг/мл, тоді як у контрольній групі – $33,90 \pm 0,32$ нг/мл ($p < 0,05$). Жінки з дефіцитом вітаміну D частіше мали підвищений індекс маси тіла (I група – $27,49 \pm 0,31$ проти $26,01 \pm 0,33$ кг/м² у III групі, $p < 0,05$). Це підтверджує, що ожиріння разом із дефіцитом вітаміну D діють синергетично, посилюючи ризики ендотеліальної дисфункції, окиснювального стресу та запалення, що є ключовими патогенетичними механізмами розвитку преєклампсії. У жінок I групи значно частіше спостерігалось підвищене співвідношення sFlt-1/PlGF (> 110 у 61,1%), що свідчить про серйозні порушення ангиогенезу та плацентарної функції. Це супроводжувалося високою частотою преєклампсії (34,4%), передчасних пологів (23,3%) та затримки росту плода (13,4%). Дослідження також виявило знижені рівні вільної бета-субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (β-HCG) і асоційований із вагітністю білок А-плазми (pregnancy-associated plasma protein A – PAPP-A) у жінок із дефіцитом вітаміну D, що асоціювалося з ризиком порушення імплантації трофобласта і ранніми ускладненнями вагітності. Високий рівень вільної β-HCG у контрольній групі корелював із нормальним розвитком плаценти, що підтверджує важливість вітаміну D для адекватного перебігу вагітності. Нормалізація рівня вітаміну D знижує ризик акушерських ускладнень на 30%, що доводить його роль у підтримці здоров'я матері та плода.

Висновки. Результати наголошують на необхідності моніторингу 25(OH)D як важливого предиктора преєклампсії та інших ускладнень. Включення вітаміну D у профілактичні програми сприяє зниженню материнської та перинатальної захворюваності.

Ключові слова: дефіцит вітаміну D, вагітність, преєклампсія, передчасні пологи, затримка росту плода, розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1, плацентарний фактор росту.

The impact of vitamin D on the development of obstetric complications

I. V. Poladych, D. O. Govsiev

The article is dedicated to the role of vitamin D in the genesis of obstetric complications. Vitamin D is an important regulator of placentation, vascular tone, angiogenesis and immune reactions during pregnancy. Its active form (1,25(OH)₂D₃) through vitamin D receptors, which are expressed in placenta cells, ensures normal development of the trophoblast, maintenance of the extracellular matrix and activation of genes responsible for a healthy pregnancy. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of impaired placental implantation, endothelial dysfunction, and major obstetric syndromes: preeclampsia, premature birth, and fetal growth retardation.

The objective: to evaluate the relationship between the level of 25(OH)D and biochemical placental markers and confirm their role in the prognosis of obstetric complications.

Materials and methods. The study was conducted during 2023–2024. The main group consisted of 164 pregnant women with vitamin D deficiency, which were divided into two subgroups depending on the level of placental growth factor (PlGF): I group – 90 women with vitamin D deficiency and low PlGF, II group – 74 women with vitamin D deficiency and normal PlGF. The control group consisted of 86 pregnant women with an optimal level of vitamin D and different concentrations of PlGF: III group – 46 pregnant women with an optimal level of vitamin D and reduced PlGF, IV group – 40 pregnant women with an optimal level of vitamin D and a normal PlGF level.

Results. The average level of 25(OH)D in the main group was 11.92 ± 0.44 ng/ml, while in the control group – 33.90 ± 0.32 ng/ml ($p < 0.05$). Women with vitamin D deficiency were more likely to have a higher body mass index (I group 27.49 ± 0.31 kg/m²

versus $26.01 \pm 0.33 \text{ kg/m}^2$ in III group, $p < 0.05$). This confirms that obesity and vitamin D deficiency act synergistically, increasing the risk of endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation, which are the key pathogenetic mechanisms of preeclampsia development. An increased ratio of sFlt-1/PlGF (> 110 in 61.1%) was observed significantly more often in women of I group, which indicates serious disorders of angiogenesis and placental function. This was accompanied by a high frequency of preeclampsia (34.4%), premature birth (23.3%) and fetal growth retardation (13.4%).

The study also revealed a reduced level of free beta-subunit of human chorionic gonadotropin (β -hCG) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in women with vitamin D deficiency, which was associated with the risk of diminished trophoblast implantation and early pregnancy complications. The high level of free β -hCG in the control group correlated with the normal development of the placenta, which confirms the importance of vitamin D for the adequate pregnancy course. Normalizing the level of vitamin D reduces the risk of obstetric complications by 30%, which proves its role in maintaining the health of the mother and the fetus.

Conclusions. The results emphasize the need for monitoring 25(OH)D as an important predictor of preeclampsia and other complications. The inclusion of vitamin D in the preventive program contributes to the reduction of maternal and perinatal morbidity.

Keywords: vitamin D deficiency, pregnancy, preeclampsia, premature birth, fetal growth retardation, soluble fms-like tyrosine kinase-1, placental growth factor.

Вітамін D є одним із ключових факторів, який впливає на репродуктивне здоров'я жінок, відіграючи значну роль у процесах плацентації та регуляції біохімічних маркерів плаценти [1, 2]. Плацентація – це складний фізіологічний процес, у результаті якого формується плацента, яка виступає основним органом для транспорту кисню, поживних речовин і гормонів між матір'ю та плодом, забезпечуючи розвиток плода протягом вагітності. Вітамін D активно підтримує функціонування імунної системи, регулює судинний тонус, а також сприяє нормалізації процесів плацентації. Вітамін D у своїй активній формі, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитріол), взаємодіє з рецепторами вітаміну D, які експресуються в клітинах трофобласта плаценти. Цей зв'язок активує транскрипцію генів, що беруть участь у регуляції імунної відповіді, ангиогенезу та формуванні екстрацелюлярного матриксу [3].

Недостатність вітаміну D асоціюється з підвищеним ризиком порушень імплантації плаценти та ендотеліальної дисфункції, що є основними патогенетичними чинниками розвитку таких акушерських ускладнень, як пreeклampsia, передчасні пологи та затримка росту плода [4]. На молекулярному рівні вітамін D впливає на експресію генів, що контролюють розвиток і функціонування плаценти. Він бере участь у модуляції ангиогенезу через такі фактори, як ендотеліальний фактор росту судин (vascular endothelial growth factor – VEGF) і плацентарний фактор росту (placental growth factor – PlGF), а також знижує запальні реакції в тканинах плаценти [3].

Дефіцит вітаміну D під час вагітності корелює зі змінами концентрацій біохімічних маркерів плацентації, як-от розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (soluble fms-like tyrosinekinase 1 – sFlt-1) та PlGF. Ці маркери є важливими предикторами розвитку акушерських ускладнень, зокрема пreeклampsii, передчасних пологів і затримки росту плода. Зазначена акушерська тріада належить до акушерських синдромів, які спричиняють значну материнську та перинатальну захворюваність і смертність [5]. Дефіцит вітаміну D є одним із ключових факторів, що підвищують ризик розвитку цих ускладнень.

Низький рівень 25(OH)D під час вагітності може бути асоційований із підвищеним ризиком розвитку пreeклampsii [6, 7]. При цьому рівень 25(OH)D не лише є індикатором наявності пreeклampsii, а й може впливати на її перебіг. Особливо важливим є цей по-

казник у випадках ранньої пreeклampsii, де він може виступати маркером захворювання. Дослідження підтверджують, що низький рівень вітаміну D також є фактором ризику порушень імплантації плаценти, що, своєю чергою, може спричинити розвиток акушерських ускладнень [8].

При пreeклampsii дуже важливо підтримувати нормальний рівень активних форм вітаміну D, зокрема 25(OH)D і $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Фермент 25-гідроксивітамін D-1-альфа-гідроксилаза перетворює 25(OH)D на $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, що є активною формою вітаміну D [9]. Однак при пreeклampsii рівень цього ферменту значно знижується, що призводить до дефіциту активних форм вітаміну D, що може ще більше погіршити стан жінки. Згідно з проведеними дослідженнями, низькі рівні 25(OH)D не можуть бути компенсовані збільшенням рівня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ до нормальних значень, що вказує на складність регуляції цих процесів за наявності акушерських ускладнень [10].

Дефіцит вітаміну D також порушує кальцевий обмін, що призводить до зниження рівня кальцію в крові. Це стимулює вивільнення паратгормону та ангіотензину, що збільшує тонус судин і сприяє їх вазоконстрикції, що, своєю чергою, може викликати підвищення ризику розвитку пreeклampsii. Наприклад, дослідження показали, що дефіцит вітаміну D при пreeклampsii був спричинений гіпокальціємією і призвів до підвищення ризику розвитку цього ускладнення у 8,5 раза [11, 12].

Усунення дефіциту вітаміну D у вагітних жінок може значно знизити ризик розвитку пreeклampsii, що підтверджують дані про зниження цього ризику майже на 30% [13]. Це наголошує на важливості моніторингу рівня вітаміну D у вагітних як частини профілактики акушерських ускладнень.

Крім того, сучасні біомаркери, як-от PlGF та sFlt-1, мають велике значення для прогнозування акушерських ускладнень. У нормі рівень PlGF поступово підвищується з терміном вагітності, а рівень sFlt-1 залишається стабільним. Однак при розвитку пreeклampsii рівень PlGF знижується, а sFlt-1 – значно зростає. Зниження рівня PlGF та підвищення рівня sFlt-1 є важливими прогностичними показниками, що дозволяють ідентифікувати жінок із високим ризиком розвитку пreeклampsii ще до появи клінічних симптомів. Співвідношення цих маркерів має високу чутливість (89%) та специфічність (97%) для ранньої діагностики цього захворювання [14, 15].

Вітамін D також має важливе значення у патогенезі передчасних пологів та затримки росту плода [16, 17]. Дослідження показують, що низький рівень вітаміну D є фактором ризику передчасних пологів, що пов'язано не лише з порушенням плацентарних маркерів, а й із порушенням сигналізації рецептора вітаміну D [18]. Роль поліморфізму рецептора вітаміну D у цьому процесі також є значною, оскільки зміни в його функціонуванні можуть впливати на нормальний хід вагітності та розвиток плода. Вітамін D і його рецептор відіграють критичну роль у підтримці нормальних клітинних функцій, як-от проліферація, міграція, диференціювання та апоптоз. Недостатність вітаміну D може спричинити порушення цих процесів, зокрема зменшення інвазії трофобласта, зниження проліферації цитотрофобласта та інші зміни, що можуть призвести до плацентарної недостатності – основної характеристики вагітності в разі затримки росту плода (ЗРП).

Мета дослідження: оцінити взаємозв'язок між рівнем 25(OH)D та біохімічними плацентарними маркерами й підтвердити їх роль у прогнозуванні акушерських ускладнень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети, було проведено дослідження в період із 2023 по 2024 рік на базі КНП «Перинатальний центр м. Києва», що є клінічною базою кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Під час ретроспективного аналізу сформована основна група зі 164 вагітних, які мали дефіцит вітаміну D, і, залежно від змін ангіогенних плацентарних маркерів, була розділена на дві підгрупи: I група – 90 жінок із дефіцитом вітаміну D та зниженим PlGF, II група – 74 жінки з дефіцитом вітаміну D та нормальним показником PlGF. Контрольну групу становили 86 вагітних з оптимальним рівнем вітаміну D, та, залежно від змін PlGF, вона була розділена аналогічно до основної групи: III група – 46 вагітних з оптимальним рівнем вітаміну D та зниженим PlGF, IV група – 40 вагітних з оптимальним рівнем вітаміну D та нормальним рівнем PlGF.

Дослідження концентрації 25(OH)D у крові вагітних проводили у клініко-діагностичній лабораторії КНП «Перинатальний центр м. Києва». Для визначення рівня 25(OH)D застосовували метод імуноферментного аналізу (ІФА), використовуючи реагенти Monobind (США) та мікропланшетний зчитувач Sinnova ER 500 (Китай). Визначення рівнів 25(OH)D здійснювали відповідно до рекомендацій виробника Monobind: концентрація нижче ніж 20 нг/мл розцінювалася як дефіцит, рівень від 20 до 30 нг/мл – як недостатність, а значення понад 30 нг/мл – як оптимальний рівень.

Біохімічні маркери плацентарної визначали при проведенні пренатального скринінгу I триместру з розрахунком ризиків прееклампсії, Astrapa (вільна бета-субодиниця хоріонічного гонадотропіну людини (вільна β -ХГЛ), асоційований з вагітністю білок А-плазми (pregnancy-associated plasma protein A – PAPP-A), PlGF) та співвідношення sFlt-1/PlGF із розрахунком ризику прееклампсії у II, III триместрах, що проводили на базі медичної лабораторії «Діла». Рівень PlGF менше ніж

28,8 пг/мл при проведенні скринінгу I триместру вважали зниженим. Референтні значення 28,8–122 пг/мл відповідали нормі терміну гестації 10–14 тижнів 6 днів.

Обробку статистичних даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення MedStat v.5.2 та EZR v.3.4.1. Для оцінювання нормальності розподілу даних використовували критерій Шапіро – Вілка. Порівняння між групами виконували за допомогою рангового однофакторного аналізу Крускала – Волліса. Для аналізу кількісних показників із нормальним розподілом застосовували параметричні методи. У цьому випадку описова статистика включала розрахунок середнього значення та стандартного відхилення. Відмінності між середніми значеннями вважали статистично значущими, якщо рівень імовірності був не менше ніж 95% ($p < 0,05$). Для показників, що характеризують якісні ознаки, вказували як абсолютні значення, так і їх відносні величини у відсотках. Розбіжності вважали статистично значущими при $p < 0,05$ [19].

Дослідження проводили відповідно до ключових нормативно-правових актів у сфері біомедичної етики, зокрема Женевської декларації, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародного кодексу медичної етики, Міжнародних рекомендацій щодо етики біомедичних досліджень за участю людей, Декларації прав пацієнтів в Європі, Керівництва з належної клінічної практики та Конвенції про права людини у сфері застосування біології та медицини. Усі вагітні жінки, які брали участь у дослідженні, надали письмову інформовану згоду на участь та обробку їхніх персональних даних.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження виявлено високу поширеність дефіциту вітаміну D серед майбутніх матерів.

Середній вік жінок коливався між 29 та 32 роками з незначними відмінностями між групами, що свідчить про рівномірність розподілу досліджуваних за цим параметром (табл. 1).

Рівень 25(OH)D у жінок основної групи був значно нижчим (I група – $11,92 \pm 0,44$ нг/мл та II група – $13,96 \pm 0,41$ нг/мл), тоді як у контрольній групі цей показник значно перевищував оптимальний рівень (III група – $33,90 \pm 0,32$ нг/мл та IV група – $38,37 \pm 0,83$ нг/мл). Виявлені відмінності є статистично значущими ($p < 0,05$). Відомо, що рівень 25(OH)D нижче ніж 20 нг/мл вважається дефіцитом і асоціюється з підвищенням ризиком розвитку акушерських ускладнень, пов'язаних із порушенням васкуляризації плаценти, окиснювальним стресом та запаленням [20–22]. Нормальний рівень вітаміну D сприяє адекватній імплантації трофобласта та синтезу ангіогенних факторів.

Виявлено, що у вагітних із дефіцитом вітаміну D середній індекс маси тіла (ІМТ) був суттєво вищим ($27,49 \pm 0,31$ та $26,16 \pm 0,30$ кг/м² відповідно) порівняно з контрольною групою ($26,01 \pm 0,33$ та $26,91 \pm 0,33$ кг/м² відповідно) ($p < 0,05$). Підвищений ІМТ є незалежним фактором ризику акушерських ускладнень, оскільки надмірна вага збільшує рівень запальних цитокінів і

Клініко-лабораторні показники обстежуваних вагітних

Показник	Основна група, n = 164		Контрольна група, n = 86	
	I група n = 90	II група n = 74	III група n = 46	IV група n = 40
Вік, роки	29,13 ± 0,47 (21–41)	29,23 ± 0,48 (23–38)	32,15 ± 0,74 (24–40)	30,85 ± 0,78 (23–40)
25(OH)D, нг/мл	11,92 ± 0,44* (6,89–19,55)	13,96 ± 0,41 (7,26–19,0)	33,90 ± 0,32 (31,33–39,75)	38,37 ± 0,83 (30,07–48,54)
ІМТ, кг/м ²	27,49 ± 0,31* (20,7–32,9)	26,16 ± 0,30 (20,7–31,6)	26,01 ± 0,33 (20,6–28,9)	26,91 ± 0,33 (22,1–29,8)
Вагітність: – перша – повторна	48 (53,3%)* 42 (46,7%)*	32 (43,2%) 42 (56,8%)	21 (45,7%) 25 (54,3%)	19 (47,5%) 21 (52,5%)
Пологи: – перші – повторні	50 (55,5%)* 40 (44,5%)*	34 (45,9%) 40 (54,1%)	20 (46,5%) 26 (53,5%)	18 (45%) 22 (55%)
Вільна β-ХГЛ, МО/л	37,14 ± 1,64* (11–63,36)	43,26 ± 2,38 (14–89)	46,59 ± 2,09 (15–62,59)	72,09 ± 3,17 (11–63,36)
PAPP-A, МО/л	5,95 ± 0,48* (1,26–25,62)	4,78 ± 0,30 (1,46–13,15)	3,19 ± 0,19 (0,89–5,72)	2,77 ± 0,13 (0,88–4,13)
Співвідношення sFlt-1 / PLGF у II триместрі				
≤ 38	–	–	25 (54,3%)	40 (100%)*
≥ 38	–	7 (9,5%)*	11 (23,9%)	–
≥ 85	35 (38,9%)*	30 (40,5%)	6 (13,1%)	–
≥ 110	55 (61,1%)*	37 (50%)	4 (8,7%)	–
Особливості перебігу вагітності та пологів				
Неускладнений перебіг	26 (28,9%)*	35 (48,3%)	34 (73,9%)	40 (100%)
Ускладнений перебіг: – преєклампсія – передчасні пологи – ЗРП	64 (71,1%)* 31 (34,4%)* 21 (23,3%)* 12 (13,4%)*	39 (51,7%) 18 (24,3%) 12 (16,2%) 9 (12,2%)	12 (26,1%) 7 (15,2%) 4 (8,7%) 1 (2,2%)	–

Примітки: m ± SD – середнє значення зі стандартним відхиленням; медіана (Q1–Q3) – медіана (min–max); * – достовірність даних при порівнянні з IV групою (p < 0,05); ** – достовірність даних при порівнянні з III групою (p < 0,05); *** – достовірність даних при порівнянні з I, II та III групами (p < 0,05).

посилює ендотеліальну дисфункцію. Високий ІМТ посилює окиснювальний стрес і запалення, що є критичними факторами розвитку великих акушерських синдромів. В. Alzohily et al. зазначають, що ожиріння та дефіцит вітаміну D діють синергетично, збільшуючи ризик ангіогенного дисбалансу [23]. Щодо перебігу вагітності, то перша вагітність частіше зустрічалася в жінок основної групи (I група – 53,3% та II група – 43,2%) порівняно з контрольною групою (III група – 45,7% та IV група – 47,5%), тоді як повторні вагітності переважно спостерігалися в контрольній групі (III група – 54,3% та IV група – 52,5%). Ці відмінності, ймовірно, пов'язані з високим рівнем акушерських ускладнень у жінок із дефіцитом вітаміну D, що обмежують можливість подальших вагітностей.

Жінки з дефіцитом вітаміну D та зниженим рівнем PLGF частіше були першовагітними (53,3%) та народжували вперше (55,5%), що також виявилось значущим порівняно з IV групою (p < 0,05).

Підвищений рівень вільної β-ХГЛ у контрольній групі може вказувати на нормальний плацентарний розвиток, тоді як знижений PAPP-A у жінок із дефіцитом вітаміну D свідчить про ризик розвитку ранніх ускладнень вагітності. Дослідження J. Nema et al. показало, що

дефіцит вітаміну D асоціюється зі зниженням вільної β-ХГЛ через недостатню імплантацію трофобласта [24].

Дефіцит вітаміну D впливає на продукцію ангіогенних факторів (PLGF, sFlt-1), що визначає ступінь васкуляризації плаценти. Це підтверджують значно знижені рівні PLGF та підвищене співвідношення sFlt-1 / PLGF у жінок основної групи. J. A. Tamblyn et al. відзначили, що при дефіциті вітаміну D зростає продукція sFlt-1 – фактора, який блокує дію PLGF [25]. Це призводить до судинного спазму, плацентарної недостатності та тяжкої форми преєклампсії. Аналіз співвідношення sFlt-1 / PLGF продемонстрував його підвищені значення в жінок із дефіцитом вітаміну D. Зокрема, у I групі 61,1% пацієнток мали значення понад 110, що вказує на суттєве порушення ангіогенезу та функції плаценти. Ці показники корелюють із частотою акушерських ускладнень, які були значно вищими у жінок основної групи (p < 0,05).

Неускладнений перебіг вагітності виявлений у 28,9% жінок I групи, що свідчить про високий ризик ускладнень у жінок із дефіцитом вітаміну D та зниженим рівнем PLGF. Зниження рівня PLGF є маркером порушень плацентарної функції, що може бути пов'язано з високими ризиками розвитку преєклампсії та інших ускладнень. У II групі лише 48,3% жінок мали не-

ускладнений перебіг. Це все ще менше, ніж у контрольних підгрупах, але значно краще порівняно з I групою, де дефіцит вітаміну D поєднується з низьким рівнем PlGF. Однак збереження нормального рівня PlGF частково знижує ризики ускладнень, навіть за наявності дефіциту вітаміну D. У жінок контрольної групи лише в підгрупі зі зниженим плацентарним фактором росту у 26,1% випадків виявлені акушерські ускладнення. Це демонструє, що оптимальний рівень вітаміну D є важливим чинником для нормального перебігу вагітності та знижує ризики розвитку різних ускладнень.

Результати дослідження вказують на важливість рівня вітаміну D для перебігу вагітності та пологів. Загалом дефіцит вітаміну D є фактором ризику для розвитку численних ускладнень, як-от прееклампсія, передчасні пологи та ЗРП, що підтверджується високою частотою цих ускладнень у групах із низьким рівнем вітаміну D. Водночас нормалізація рівня цього вітаміну в організмі вагітної жінки дає значний позитивний ефект на зниження ризику таких ускладнень.

Одним із найсерйозніших ускладнень є прееклампсія, яка відзначається високим ризиком для здоров'я як матері, так і дитини. У вагітних із дефіцитом вітаміну D та зниженим рівнем PlGF частота прееклампсії досягає 34,4%, що є значним показником. Це може бути пов'язано з порушенням функції плаценти, яке, зокрема, спричинене низьким рівнем PlGF, важливого маркера, що регулює функціонування кровоносних судин плаценти. Порушення цього процесу може призвести до розвитку прееклампсії.

Ще одним важливим ускладненням є передчасні пологи, які спостерігаються у вагітних I групи у 23,3% випадків. Це вказує на серйозний ризик для вагітних, оскільки недостатній рівень вітаміну D може порушувати нормальний розвиток плода та стимулювати передчасне народження. Вагітні з нормальним рівнем PlGF, але з дефіцитом вітаміну D, мають менший ризик передчасних пологів (16,2%). Однак він залишається підвищеним порівняно з контрольними групами, що свідчить про негативний вплив дефіциту вітаміну D.

ЗРП також є серйозним наслідком, який тісно пов'язаний із порушенням плацентарної функції. У жінок I групи з дефіцитом вітаміну D та зниженим PlGF частота ЗРП становить 13,4%, що є високим показником і наголошує на важливості корекції рівня вітаміну D. У групах із нормальним рівнем PlGF, але при дефіциті вітаміну D, частота ЗРП дещо знижується (12,2%), але залишається значною, що вказує на важливість оптимізації рівня цього вітаміну.

Найменші показники ускладнень відзначалися в контрольних групах з оптимальним рівнем вітаміну D. Частота прееклампсії в контрольних групах становить лише 15,2%, що є значно нижче порівняно з іншими групами. Це підтверджує важливість достатнього рівня вітаміну D для нормального перебігу вагітності. Також знижується частота передчасних пологів до 8,7%, а частота ЗРП становить лише 2,2%, що є найкращим результатом серед усіх груп. Це демонструє, що оптимальний рівень вітаміну D позитивно впливає на нормальний розвиток плода та знижує ймовірність розвитку різних ускладнень.

Таким чином, результати дослідження підтверджують, що оптимальний рівень вітаміну D є важливим чинником для зниження ризику ускладнень вагітності та пологів. Дефіцит цього вітаміну пов'язаний із підвищенням частоти таких серйозних ускладнень, як прееклампсія, передчасні пологи та ЗРП. Особливо значущим є те, що нормалізація рівня вітаміну D здатна суттєво знизити ризики для матері та дитини, що підкреслює необхідність моніторингу та корекції рівня цього вітаміну під час вагітності.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено високу частоту дефіциту вітаміну D серед вагітних та пов'язаних із ним акушерських ускладнень: частота прееклампсії сягає 34,4% в жінок із дефіцитом вітаміну D і зниженим рівнем PlGF, порівняно з 15,2% вагітних з оптимальним рівнем вітаміну D та зниженим рівнем PlGF; передчасні пологи у групі жінок із дефіцитом вітаміну D та зниженим рівнем PlGF виявлені у 23,3% випадків проти 8,7% у групі жінок з оптимальним рівнем вітаміну D та зниженим рівнем PlGF; частота ЗРП в жінок із дефіцитом вітаміну D і зниженим рівнем PlGF та групою з дефіцитом вітаміну D і нормальним рівнем PlGF становить 13,4%, у групі жінок з оптимальним рівнем вітаміну D та зниженим рівнем PlGF – лише 2,2%. Жінки з низьким рівнем PlGF та дефіцитом вітаміну D мають найвищу частку ускладнень.

2. У вагітних із дефіцитом вітаміну D та зниженим рівнем PlGF середній ІМТ вищий ($27,49 \pm 0,31$ кг/м²), ніж у групі жінок з оптимальним рівнем вітаміну D та зниженим рівнем PlGF ($26,01 \pm 0,33$ кг/м²). Підвищений ІМТ є незалежним фактором ризику акушерських ускладнень через його вплив на окиснювальний стрес і ендотеліальну дисфункцію.

3. Ангіогенний дисбаланс проявлявся порушенням у співвідношенні sFlt-1 / PlGF, і, відповідно, у жінок із дефіцитом вітаміну D і зниженим рівнем PlGF, та групі жінок із дефіцитом вітаміну D і нормальним рівнем PlGF був значно підвищений рівень sFlt-1, що блокує дію PlGF і спричиняє порушення ангіогенезу. У групі жінок із дефіцитом вітаміну D та зниженим рівнем PlGF 61,1% мали співвідношення sFlt-1 / PlGF понад 110, що свідчить про порушення плацентарної функції. Нормальний рівень PlGF у жінок з оптимальним рівнем вітаміну D корелює з кращими результатами перебігу вагітності.

4. Підвищений рівень вільної β -ХГЛ у групі жінок з оптимальним рівнем вітаміну D і зниженим рівнем PlGF вказує на нормальний розвиток плаценти, тоді як знижений PAPP-A в групі жінок із дефіцитом вітаміну D і зниженим рівнем PlGF та групі з дефіцитом вітаміну D і нормальним рівнем PlGF пов'язаний із ризиком ранніх ускладнень вагітності. Дефіцит вітаміну D асоціюється зі зниженням вільної β -ХГЛ через недостатню імплантацію трофобласта.

5. Результати дослідження вказують на ключову роль вітаміну D у зниженні ризиків акушерських ускладнень. Моніторинг рівня 25(OH)D і своєчасна корекція його дефіциту є необхідними для забезпечення здорового перебігу вагітності.

Відомості про авторів

Поладич Ірина Володимирівна – канд. мед. наук, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 466-88-72. *E-mail:* iren.poladich@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8494-2534

Говсєєв Дмитро Олександрович – д-р мед. наук, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 331-36-90. *E-mail:* kmpb5@ukr.net
ORCID: 0000-0001-9669-0218

Information about the authors

Poladych Iryna V. – MD, PhD, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 466-88-72. *E-mail:* iren.poladich@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8494-2534

Govsiev Dmytro O. – MD, PhD, DSc, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 331-36-90. *E-mail:* kmpb5@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9669-0218

ПОСИЛАННЯ

1. Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2018;33(1):65-80. doi: 10.1093/humrep/dex326.
2. Mansur JL, Oliveri B, Giaconia E, Fusaro D, Costanzo PR. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients.* 2022;14(9):1900. doi: 10.3390/nu14091900.
3. Sá CPN, Jiménez MF, Rosa MW, Ariño EM, Ayub ACK, Cardoso RB, et al. Evaluation of Angiogenic Factors (PIGF and sFlt-1) in Pre-eclampsia Diagnosis. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(11):697-704. doi: 10.1055/s-0040-1713916.
4. Aguilar-Cordero MJ, Lasserrot-Cuadrado A, Mur-Villar N, León-Ríos XA, Rive-ro-Blanco T, Pérez-Castillo IM. Vitamin D, preeclampsia and prematurity: A systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies. *Midwifery.* 2020;87(8):102707. doi: 10.1016/j.midw.2020.102707.
5. Morales-Suárez-Varela M, Uçar N, Soriano JM, Llopis-Morales A, Sanford BS, Grant WB. Vitamin D-Related Risk Factors for Maternal Morbidity and Mortality during Pregnancy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;14(19):4124. doi: 10.3390/nu14194124.
6. Zeng S, Cheng X, Chen R, Wu J, Zhou J. Low Level of Vitamin D is a Risk Factor for the Occurrence of Early and Late Onset Pre-Eclampsia in Pregnant Women. *Clin Lab.* 2020;66(6). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.191022.
7. Abbasalizadeh S, Abam F, Mirgha-fourvand M, Abbasalizadeh F, Taghavi S, Hajizadeh K. Comparing levels of vitamin D, calcium and phosphorus in normotensive pregnant women and pregnant women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(8):1069-73. doi: 10.1080/01443615.2019.1678575.
8. Da Silveira EA, Moura LANE, Castro MCR, Kac G, Hadler MCCM, Noll PRES, et al. Prevalence of Vitamin D and Calcium Deficiency and Insufficiency in Women of Childbearing Age and Associated Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;14(20):4351. doi: 10.3390/nu14204351.
9. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6573. doi: 10.3390/ijms21186573.
10. Poladich IV, Govsiev DO. Peculiarity of vitamin D status in pregnant women. *Ukr J Health Woman.* 2024;4(173):46-51. doi: 10.15574/HW.2024.4(173).4651.
11. Jena MK, Sharma NR, Pettitt M, Maulik D, Nayak NR. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. *Biomolecules.* 2020;10(6):953. doi: 10.3390/biom10060953.
12. Baca KM, Simhan HN, Platt RW, Bodnar LM. Low maternal 25-hydroxyvitamin D concentration increases the risk of severe and mild preeclampsia. *Ann Epidemiol.* 2016;26(12):853-7.e1. doi: 10.1016/j.annepidem.2016.09.015.
13. Holme AM, Roland MC, Henriksen T, Michelsen TM. In vivo uteroplacental release of placental growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase-1 in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):782. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.056.
14. Si S, Mo M, Cheng H, Peng Z, Alifu X, Zhou H, et al. The Association of Vitamin D and Its Pathway Genes' Polymorphisms with Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Prospective Cohort Study. *Nutrients.* 2022;14(11):2355. doi: 10.3390/nu14112355.
15. Jensen NS, Wehland M, Wise PM, Grimm D. Latest Knowledge on the Role of Vitamin D in Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4679. doi: 10.3390/ijms24054679.
16. Rosenfeld T, Salem H, Altarescu G, Grisaru-Granovsky S, Tevet A, Birk R. Maternal and fetal vitamin D receptor polymorphisms are significantly associated with preterm birth. *Ark Gynecologist Obstet.* 2017;296:215-22. doi: 10.1007/s00404-017-4412-y.
17. Poladich IV, Kostenko OYu. Role of vitamin D in the genesis of recurrent reproductive loss. *Ukr J Health Woman.* 2023;5(168):34-41. doi: 10.15574/HW.2023.168.34.
18. Schröder-Heurich B, Springer CJP, von Versen-Höynck F. Vitamin D Effects on the Immune System from Periconception through Pregnancy. *Nutrients.* 2022;12(5):1432. doi: 10.3390/nu12051432.
19. Hurianov VH, Liakh YuYe, Parii VD, Korotkyi OV, Chalyi OV, Chalyi KO. Posibnyk z biostatystyky. Analiz rezul'tativ medychnykh doslidzhen u paketi EZR (R-statistics): Educational manual. Kyiv: Vistka; 2018. 208 p.
20. DeFreitas MJ, Katsoufis CP, Benny M, Young K, Kulandavelu S, Ahn H, et al. Educational Review: The Impact of Perinatal Oxidative Stress on the Developing Kidney. *Front Pediatr.* 2022;10:853722. doi: 10.3389/fped.2022.853722.
21. Van der Pligt PF, Ellery SJ, de Guingand DL, Abbott G, Della Gatta PA, Daly RM. Maternal plasma vitamin D levels across pregnancy are not associated with neonatal birthweight: findings from an Australian cohort study of low-risk pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):67. doi: 10.1186/s12884-022-05336-0.
22. Saddala MS, Lennikov A, Huang H. Placental growth factor regulates the pentose phosphate pathway and antioxidant defense systems in human retinal endothelial cells. *J Proteomics.* 2020;217:103682. doi: 10.1016/j.jprot.2020.103682.
23. Alzohily B, Menhali A, Gariballa S, Munawar N, Yasin J, Shah I. Unraveling the complex interplay between obesity and vitamin D metabolism. *Sci Rep.* 2024;14(1):7583. doi: 10.1038/s41598-024-58154-z.
24. Nema J, Randhir K, Wadhvani N, Sundrani D, Joshi S. Maternal vitamin D deficiency reduces docosahexaenoic acid, placental growth factor and peroxisome proliferator activated receptor gamma levels in the pup brain in a rat model of preeclampsia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2021;175:102364. doi: 10.1016/j.plefa.2021.102364.
25. Tamblyn JA, Susarla R, Jenkinson C, Jeffery LE, Ohizua O, Chun RF, et al. Dysregulation of maternal and placental vitamin D metabolism in preeclampsia. *Placenta.* 2017;50:70-7. doi: 10.1016/j.placenta.2016.12.019.

Стаття надійшла до редакції 02.01.2025. – Дата першого рішення 08.01.2025. – Стаття подана до друку 11.02.2025

Дослідження ефективності прекоцепційної підготовки в жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі

О. А. Таран, С. В. Демянук

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

В умовах воєнного часу, демографічної кризи, високого рівня безпліддя в Україні зниження репродуктивних втрат, які лежать в основі втрат вагітності, є одним із найактуальніших завдань сучасного акушерства та перинатології.

Мета дослідження: вивчити ефективність оптимізованої програми прекоцепційної підготовки жінок із синдромом втрати плода та наявними гемостазіологічними порушеннями.

Матеріали та методи. Проведено проспективне контрольоване клінічне дослідження за участю 80 породіль віком від 23 до 40 років із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі, які були розділені на дві групи по 40 осіб у кожній. У контрольній групі прегравідарний період супроводжувався стандартним веденням, тоді як в основній групі жінки, окрім загальноприйнятої підготовки для пацієнток із гемостазіологічними порушеннями та синдромом втрати плода, отримували додаткову терапію, що включала препарати фолієвої кислоти, комплекс вітамінів і мінералів із біологічно активною формою фолату четвертого покоління (Кватрефоліком), вітамін D (холекальциферол), L-аргініну гідрохлорид та L-аргініну аспартат. З моменту діагностики бажаної вагітності вивчали структуру та частоту ускладнень перебігу вагітності та пологів. Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою статистичного пакета IBM SPSS, версія 20.

Результати. Проведена програма прекоцепційної підготовки дала можливість досягти сприятливих результатів вагітностей у достовірній більшості жінок основної групи (відношення шансів (ВШ) 8,3; 95% довірчий інтервал (ДІ) [1,06–70,7]), зменшити частоту плацентарної дисфункції (ВШ 0,14; 95% ДІ [0,04–0,45]), затримки росту плода (ВШ 0,13; 95% ДІ [0,04–0,45]), гіпертензивних розладів *de novo* (ВШ 0,21; 95% ДІ [0,05–0,84]), аномалій пологової діяльності (ВШ 0,29; 95% ДІ [0,08–1,02]).

Висновки. Запропонована тактика ведення прегравідарного періоду в жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі дозволила зберегти бажану вагітність і знизити ризик розвитку плацентарної дисфункції, затримки росту плода, гіпертензивних розладів *de novo* та аномалій пологової діяльності.

Ключові слова: синдром втрати плода, невиношування, ранні викидні, вагітність, фактори ризику, преєклампсія.

Study of the effectiveness of preconceptional preparation in women with fetal loss syndrome and low-risk thrombophilia in history

О. А. Таран, С. В. Демянук

In the context of wartime conditions, a demographic crisis, and a high level of infertility in Ukraine, reducing reproductive losses, which underlie pregnancy loss, is one of the most important challenges in modern obstetrics and perinatology.

The objective: to investigate the effectiveness of an optimized preconception preparation program for women with pregnancy loss syndrome and existing hemostasiological disorders.

Materials and methods. A prospective controlled clinical study was conducted. It included 80 women aged 23 to 40 years who had a history of pregnancy loss syndrome and low-risk thrombophilias. The patients were divided into two groups of 40 participants each. In the control group, the pregravid period was accompanied by standard management, while in the main group, in addition to the generally accepted preparation for patients with haemostasiological disorders and fetal loss syndrome, women received additional therapy, including folic acid preparations, a complex of vitamins and minerals with a biologically active form of fourth-generation folate (Quadrefolic), vitamin D (cholecalciferol), L-arginine hydrochloride and L-arginine aspartate. From the time of diagnosis of the desired pregnancy, the structure and frequency of pregnancy and childbirth complications were studied. Statistical data processing was carried out using the IBM SPSS statistical software package, version 20.

Results. The conducted preconceptional preparation program made it possible to achieve favourable pregnancy outcomes in a significantly higher number of women in the main group (odds ratio (OR) 8.3; 95% confidence interval (CI) [1.06–70.7]), reduce the incidence of placental dysfunction (OR 0.14; 95% CI [0.04–0.45]), fetal growth retardation (OR 0.13; 95% CI [0.04–0.45]), *de novo* hypertensive disorders (OR 0.21; 95% CI [0.05–0.84]), and abnormal labour (OR 0.29; 95% CI [0.08–1.02]).

Conclusions. The proposed management of the pregravid period in women with fetal loss syndrome and low-risk thrombophilia in the history allowed to preserve the desired pregnancy and reduce the risk of placental dysfunction, fetal growth retardation, *de novo* hypertensive disorders and abnormalities of labour.

Keywords: pregnancy loss syndrome, miscarriage, early pregnancy loss, pregnancy, risk factors, preeclampsia.

В умовах воєнного часу, демографічної кризи, високого рівня безпліддя в Україні зниження репродуктивних втрат, які лежать в основі втрат вагітності, є одним із найактуальніших завдань сучасного акушерства та перинатології.

Сучасні критерії синдрому втрати плода включають: понад 1 самовільний викидень у терміні 10 тиж. вагітності та більше (включно з вагітністю, що не розвивається); 3 та більше самовільних викиднів на преємбріональній або ранній ембріональній стадії, коли виключені анатомічні, генетичні й гормональні причини невиношування; мертвонародження; неонатальну смерть унаслідок передчасних пологів, тяжкої преєклампсії або плацентарної недостатності [1].

Згідно з даними наукової літератури, частота синдрому втрати плода становить від 2,0 до 55,0%, а в І триместрі може сягати 80,0% [2, 3]. Безперечно, що пацієнтки з обтяженим анамнезом щодо репродуктивних втрат потребують верифікації їх причин і прекоцепційної підготовки.

Основними причинами синдрому втрати плода є ендокринні, інфекційно-запальні, імунологічні, тромбофілічні, ідіопатичні фактори. Також певну роль може відігравати й генетична патологія, але, на відміну від переривання вагітності на ранніх термінах, із прогресуванням вагітності її частка не перевищує 2,0–5,0% у другій половині вагітності [1].

Прекоцепційна підготовка – це консультування та обстеження майбутніх батьків до зачаття, що включає пошук і мінімізацію поведінкових, біомедичних і соціальних факторів ризику несприятливого завершення вагітності як для матері, так і для плода [4, 5]. Так, у 2013 р. Всесвітня організація охорони здоров'я розробила глобальний консенсус щодо ведення жінок до зачаття з метою покращення результатів вагітності та пологів як у країнах із високим, так і з низьким рівнем доходу [5]. На думку експертів, у 75 країнах, на які припадає загалом понад 95,0% материнських, неонатальних і дитячих смертей, прекоцепційна підготовка як один із компонентів оптимізації ведення вагітності та пологів може запобігти 71,0% неонатальних смертей, 33,0% мертвонароджень і 54,0% материнських смертей щороку [6].

Прекоцепційне здоров'я є надзвичайно широким поняттям, яке охоплює лікування соматичних захворювань, правильне харчування, адекватне споживання фолієвої кислоти, контроль маси тіла, здоровий спосіб життя та вакцинацію [7], що асоціюється з поліпшенням результатів як для плода, так і для матері [8, 9].

Враховуючи отримані результати попередніх досліджень, що звертають увагу лікарів-практиків на значення тромбофілії, недостатності або дефіциту вітаміну D, маркери ендотеліальної дисфункції тощо, ми оптимізували тактику ведення прегравідарного періоду в жінок із гемостазіологічними порушеннями та синдромом втрати плода в анамнезі, ефективність якої досліджували протягом 2019–2024 рр.

Мета дослідження: вивчити ефективність оптимізованої програми прекоцепційної підготовки жінок із синдромом втрати плода та наявними гемостазіологічними порушеннями.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне контрольоване клінічне дослідження за участю 80 жінок віком від 23 до 40 років (у середньому ($M \pm \sigma$) – $30,56 \pm 5,19$ року), які анамнестично мали синдром втрати плода, планували вагітність і спостерігалися з приводу вагітності в акушерських стаціонарах м. Вінниці протягом 2019–2024 рр.

Критеріями залучення в дослідження були:

- 1) пацієнтки, які планують вагітність, віком 18 років і більше;
- 2) наявність в анамнезі синдрому втрати плода;
- 3) діагностована тромбофілія низького ризику;
- 4) згода пацієнтки на участь у дослідженні.

До критеріїв незалучення відносили наявність в анамнезі перинатальних втрат через хромосомні аберації, анатомічні дефекти, виражені ендокринні порушення, чоловічий фактор безпліддя, преємбріонічні втрати та невдачі екстракорпорального запліднення.

Учасниці дослідження були розділені на дві групи по 40 осіб у кожній. У жінок контрольної групи ведення прегравідарного періоду було стандартним і відповідає рекомендаціям сучасних клінічних настанов [4, 5]. Жінкам основної групи впродовж 3 міс. прекоцепційної підготовки, разом із препаратами стандартного ведення пацієнток із гемостазіологічними порушеннями та синдромом втрати плода в анамнезі, призначали додаткову терапію. Вона включала препарати фолієвої кислоти, комплекс вітамінів і мінеральних речовин із біологічно активною формою фолату четвертого покоління (Кватрефоліком), вітамін D (холекальциферол) і препарати L-аргініну. Протягом періоду проведення зазначеної медикації пацієнткам рекомендувалося застосування бар'єрного методу контрацепції.

Дозування препарату вітаміну D залежало від його рівня, котрий оцінювали як нормальний при концентрації 25(OH)D у сироватці крові > 30 нг/мл, нестача вітаміну D – $20\text{--}29,9$ нг/мл або дефіцит вітаміну D – $< 19,9$ нг/мл. Жінкам із нормальним рівнем 25(OH)D у сироватці крові вітамін D (холекальциферол) призначали у дозі 20 000 МО 1 раз на тиждень протягом 3 міс. прегравідарної підготовки; пацієнткам зі зниженим рівнем 25(OH)D крові – 20 000 МО 2 рази на тиждень протягом 2 міс. із наступним контролем рівня 25(OH)D крові та за умови нормалізації його рівня у крові – 20 000 МО 1 раз на тиждень протягом ще 1 міс.

L-аргініну гідрохлорид вводили внутрішньовенно краплинно в дозі 100 мл 1 раз на день курсом 5 днів, надалі жінки приймали пероральну форму L-аргініну аспартату по 5 мл 4 рази на день курсом 20 днів.

З моменту діагностики бажаної вагітності жінки основної групи продовжували приймання препарату фолієвої кислоти, комплексу вітамінів і мінеральних речовин із біологічно активною формою фолату четвертого покоління (Кватрефоліком) та вітаміну D (холекальциферолу) в дозі 2000 МО 1 раз на день упродовж усієї вагітності.

Для встановлення наявності відмінностей між виділеними клінічними групами проведено порівняльний аналіз структури й частоти соматичної патології та порушень репродуктивної функції, антропометричних, лабораторних показників, особливостей перебігу вагітності, пологів та інших характеристик.

Деякі характеристики досліджуваних груп

Показник	Основна група (n = 40)	Контрольна група (n = 40)
Вік, роки	30,71 ± 5,69	30,13 ± 4,91
Проживання в місті, абс. (%)	25 (62,5)	27 (67,5)
Одружена, абс. (%)	36 (90,0)	34 (85,0)
Маса тіла, кг	69,07 ± 8,35	70,88 ± 21,86
Індекс маси тіла, кг/м ²	21,60 ± 3,17	23,02 ± 7,22
Наявність коморбідної соматичної патології, абс. (%)	17 (42,5)	14 (35,0)
Репродуктивні втрати в анамнезі, абс. (%)		
Втрата > 1 вагітності в терміні 10 тиж. і більше	11 (27,5)	14 (35,0)
3 і більше самовільних викиднів до 8 тиж.	25 (62,5)	23 (57,5)
Мертвонародження	2 (5,0)	1 (2,5)
Антенатальна загибель плода	2 (5,0)	2 (5,0)

Таблиця 2

Ускладнення перебігу вагітності та пологів у досліджуваних групах

Показник	Основна група (n = 40)	Контрольна група (n = 40)
	абс. (%)	абс. (%)
Завмерла вагітність	0	2 (5,0)
Самовільний викидень	1 (2,5)	5 (12,5)
Загроза переривання вагітності	5 (12,5)	8 (20,0)
Анемія вагітних	8 (20,0)	7 (17,5)
Плацентарна дисфункція	4 (10,0)*	18 (45,0)
Затримка росту плода	1 (2,5)*	6 (15,0)
Ранній гестоз	11 (27,5)	9 (22,5)
Гіпертензивні розлади <i>de novo</i>	3 (7,5)*	11 (27,5)
Дистрес плода	3 (7,5)	7 (17,5)
Відшарування плаценти	1 (2,5)	1 (2,5)
Передчасний розрив плодових оболонок	1 (2,5)	4 (10,0)
Передчасні пологи	1 (2,5)	3 (7,5)
Аномалії пологової діяльності	4 (10,0)*	11 (27,5)

Примітка: * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p < 0,05$.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою статистичного пакета для медичних і біологічних досліджень (IBM SPSS, версія 20). Дані наведено у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення $\pm$ середнє квадратичне відхилення). Для виявлення відмінностей частот використано метод визначення χ^2 (Пірсона), а також відношення шансів (ВШ) та 95% довірчий інтервал (ДІ). Статистично значущими вважалися відмінності при $p < 0,05$ (95% рівень значущості).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виділені для дослідження клінічні групи виявилися однорідними за віком, антропометричними показниками,

місцем проживання, частотою й структурою супутньої соматичної патології та репродуктивних втрат ($p > 0,05$). Окремі характеристики цих груп наведено в табл. 1.

Найпоширенішою тромбофілією в досліджуваних пацієнток була гетерозиготна форма поліморфізму PAI-1 (PAI:675 5G > 4G) – 24 з 80 випадків, що становило 30,0%. На другому місці за частотою виявлення зафіксовано поліморфізм генів фолатного циклу – 21 (26,3%), з яких найчастіше визначався гетерозиготний стан MTRR:66 A/G (метіонсинтаза-редуктаза) – 14 (17,5%) випадків. Мутація F₅-Лейден: 1691 G > A була відзначена у 8 (10,0%) та мутація FGB фібриноген: FGB455 G > A – ще у 8 (10,0%) випадках. Також зафіксовано випадки поєднання декількох мутацій – PAI: 675 5G > 4G і F13A1: 9G > T в 11 (13,8%) жінок, PAI: 675 5G > 4G і ITGA2- α 2: 807 C > T у 5 (6,3%) випадках, F₅-Лейден: 1691 G > A та F7: 10976 G > A у 2 (2,5%) жінок, F₅-Лейден: 1691 G > G та F7: 10976 G > A в 1 (1,3%) пацієнтки.

Структура виявлених поліморфізмів генів тромбофілії статистично значуще не відрізнялася між досліджуваними групами.

З моменту діагностики бажаної вагітності (37 – одноплідна, 3 – двійнею в основній групі та 38 – одноплідна, 2 – двійнею в контрольній групі) отримано дані клініко-лабораторного та інструментального моніторингу перебігу вагітності та пологів усіх включених у дослідження пацієнток.

Результати порівняльного аналізу показали, що проведена схема прекоцепційної підготовки дала можливість уникнути репродуктивних втрат у достовірно більшій кількості жінок основної групи – 39 (97,5%) проти 33 (82,5%) в контрольній групі (ВШ 8,3; 95% ДІ [1,06–70,7], $p = 0,025$), які народили живих дітей (табл. 2).

Як видно з табл. 2, в основній групі жінок була достовірно нижчою частота плацентарної дисфункції – 4 (10,0%) проти 18 (45,0%) у контрольній групі (ВШ 0,14; 95% ДІ [0,04–0,45], $p < 0,001$); затримки росту плода – 1 (2,5%) проти 6 (15,0%) відповідно (ВШ 0,13; 95% ДІ [0,04–0,45], $p < 0,001$); гіпертензивних розладів *de novo* – 3 (7,5%) проти 11 (27,5%) відповідно (ВШ 0,21; 95% ДІ [0,05–0,84], $p = 0,019$).

Різниця в частоті та структурі ускладнень пологів в аналізованих групах встановлено не було, за винятком

меншої частоти аномалій пологової діяльності в пацієнток основної групи – 4 (10,0%) проти 11 (27,5%) в контрольній групі (ВІП 0,29; 95% ДІ [0,08–1,02], $p = 0,045$).

При застосуванні запропонованої преконцепційної підготовки не було встановлено випадків побічної дії препаратів як із боку матері, так і з боку плода та новонародженої дитини.

Генетично детерміновані форми тромбофілій є визнаною провідною причиною втрати вагітності на будь-якому її етапі [10, 11]. Вони можуть бути пов'язані з недостатністю інгібіторів коагуляції, фібринолітичних факторів і надлишковим рівнем прокоагулянтних факторів. Згідно з даними літератури, як і в нашому дослідженні, до найпоширеніших форм спадкових тромбофілій відносять: мутацію метилентетрагідрофолатредуктази – МТНFR, мутацію фактора Лейдена (F5, поліморфізм 1691 G > A), протромбіну (F2, поліморфізм 20210 G > A) та інгібітору активатора плазміногену (PAI1, поліморфізм 675 5G > 4 G) [12–14].

Тромбоз спіральних артерій та міжворсинчастого простору на материнській стороні плаценти порушує адекватну плацентарну перфузію. Розвиток аномалій матково-плацентарного кровообігу може спричинити розвиток плаценто-опосередкованих ускладнень, як-от втрата вагітності, загибель плода, прееклампсія, порушення росту плода та відшарування плаценти [15–17]. Натомість дані літератури щодо зв'язку між материнською успадкованою тромбофілією та втратою плода в І триместрі є суперечливими.

Безперечно, спадкові тромбофілії є не єдиною причиною синдрому втрати плода. На сьогодні проведено дослідження, що демонструють збільшення ризику репродуктивних втрат у жінок із дефіцитом вітаміну D (< 20 нг/мл) порівняно з тими, хто має нормальний рівень вітаміну D (> 30 нг/мл) [18]. При цьому саплементация вітаміну D у догравідарному періоді та на ранніх термінах вагітності асоціюється зі зменшенням ризику прееклампсії, гестаційного діабету, передчасних пологів, низької ваги при народженні [19].

Дослідження R. Hasan et al. 2009 р. показало, що жінки, які приймали вітамінні добавки, включно з фолієвою кислотою, на ранніх термінах вагітності мали знижений ризик викидня [20]. A. J. Gaskins et al. дійшли висновку, що споживання фолієвої кислоти жінками, які планують вагітність, дає змогу не лише запобігти формуванню дефектів нервової трубки, а й знизити ризик втрати вагітності [21]. Одне з останніх досліджень S. Ogawa et al. продемонструвало, що приймання фолієвої кислоти та моніторинг рівня гомоцистеїну можуть сприяти покращенню результатів вагітності у разі допоміжних репродуктивних технологій [22].

Також заслуговують на увагу метааналізи, згідно з результатами яких пероральне застосування

L-аргініну жінками із синдромом втрати плода в анамнезі дозволило знизити ризики: внутрішньоутробної затримки росту плода, низької маси тіла при народженні, передчасних пологів і респіраторного дистрес-синдрому в жінок із високим ризиком прееклампсії або з прееклампсією, гестаційною або легкою хронічною гіпертензією [23–25].

З огляду на дані літератури, ми провели комплексну преконцепційну підготовку із застосуванням препарату фолієвої кислоти, комплексу вітамінів і мінеральних речовин із біологічно активною формою фолату четвертого покоління (Кватрефоліком), вітаміну D (холекальциферолу), L-аргініну гідрохлориду та L-аргініну аспартату в 40 жінок із тромбофіліями низького ризику та синдромом втрати плода в анамнезі. Удосконалена нами тактика ведення прегравідарного періоду дала змогу зменшити кількість випадків плацентарної дисфункції (ВІП 0,14; 95% ДІ [0,04–0,45]), затримки росту плода (ВІП 0,13; 95% ДІ [0,04–0,45]), гіпертензивних розладів *de novo* (ВІП 0,21; 95% ДІ [0,05–0,84]), аномалій пологової діяльності (ВІП 0,29; 95% ДІ [0,08–1,02]) у цієї категорії вагітних та не виявило випадків побічної дії препаратів як із боку матері, так і з боку плода й новонародженої дитини. Використання цього комплексу медикації в жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі дало можливість уникнути репродуктивних втрат і зберегти бажану вагітність у достовірно більшій кількості жінок порівняно з групою контролю.

ВИСНОВКИ

1. Запропонована тактика ведення прегравідарного періоду в жінок із тромбофіліями низького ризику та синдромом втрати плода в анамнезі дає змогу зберегти бажану вагітність і знизити ризик перинатальних втрат (ВІП 8,3; 95% ДІ [1,06–70,7]).

2. Доповнення наявних рекомендацій для жінок групи ризику включенням у програму преконцепційної підготовки препарату фолієвої кислоти, комплексу вітамінів і мінеральних речовин із біологічно активною формою фолату четвертого покоління (Кватрефоліком), вітаміну D (холекальциферолу) та L-аргініну асоціюється зі зменшенням випадків плацентарної дисфункції (ВІП 0,14; 95% ДІ [0,04–0,45]), затримки росту плода (ВІП 0,13; 95% ДІ [0,04–0,45]), гіпертензивних розладів *de novo* (ВІП 0,21; 95% ДІ [0,05–0,84]), аномалій пологової діяльності (ВІП 0,29; 95% ДІ [0,08–1,02]).

3. При застосуванні запропонованої преконцепційної підготовки не було встановлено випадків побічної дії препаратів як із боку матері, так і з боку плода та новонародженої дитини.

Відомості про авторів

Таран Оксана Анатоліївна – д-р мед. наук, професор, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (0432) 570-360. E-mail: taranoa@ukr.net

ORCID: 0000-0002-8808-7539

Демянюк Світлана Валеріївна – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (0432) 570-360. E-mail: demyanyuksveta@gmail.com

ORCID: 0009-0001-5566-1389

Information about the authors

Taran Oksana A. – MD, PhD, DSc, Professor, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (0432) 570-360. *E-mail:* taranoa@ukr.net

ORCID: 0000-0002-8808-7539

Demyanyuk Svitlana V. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (0432) 570-360. *E-mail:* demyanyuksveta@gmail.com

ORCID: 0009-0001-5566-1389

ПОСИЛАННЯ

1. Malanchuk LM, Kuchma ZM, Malanchuk SL. Fetal loss syndrome: modern approaches to treatment. *Med Aspects Women's Health*. 2015;95(9):19-22.
2. 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.
3. Youssef A, Vermeulen N, Lashley ELO, Goddijn M, van der Hoorn MLP. Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(3):497-503. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.04.008.
4. Benedetto C, Borella F, Divakar H, O'Riordan SL, Mazzoli M, Hanson M, et al. FIGO Preconception Checklist: Preconception care for mother and baby. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024;165(1):1-8. doi: 10.1002/ijgo.15446.
5. World Health Organization; Regional Office for South-East Asia. Preconception care [Internet]. Geneva: WHO Regional Office for South-East Asia; 2014. 91 p. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/205637>.
6. Bhutta ZA, Das JK, Bahl R, Lawn JE, Salam RA, Paul VK, et al. Can available interventions end preventable deaths in mothers, newborn babies, and stillbirths, and at what cost? *Lancet*. 2014;384(9940):347-70. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60792-3.
7. Xaverius PK, Tenkku LE, Salas J. Differences between women at higher and lower risk for an unintended pregnancy. *Womens Health Issues*. 2009;19(5):306-12. doi: 10.1016/j.whi.2009.06.002.
8. Dean SV, Lassi ZS, Imam AM, Bhutta ZA. Preconception care: closing the gap in the continuum of care to accelerate improvements in maternal, newborn and child health. *Reprod Health*. 2014;11(Suppl 3):S1. doi: 10.1186/1742-4755-11-S3-S1.
9. Moos MK, Dunlop AL, Jack BW, Nelson L, Coonrod DV, Long R, et al. Healthier women, healthier reproductive outcomes: recommendations for the routine care of all women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6 Suppl 2):280-9. doi: 10.1016/j.ajog.2008.08.060.
10. Bick RL. Recurrent miscarriage syndrome and infertility caused by blood coagulation protein or platelet defects. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14(5):1117-31. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70174-x.
11. Benyuk V, Chebotarova A, Hychka N, Kovaliuk T, Beniuk S, Usevych I, et al. Features of disorders and methods of correction of the hemostasis system in women with antenatal fetal death. *Reprod Health Woman*. 2023;4(4):50-8. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285765.
12. Sayal HB, Beksac MS. The effect of hereditary thrombophilia on recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):719. doi: 10.1186/s12884-024-06926-w.
13. Jusic A, Balic D, Avdic A, Podanin M, Balic A. The association of factor V G1961A (factor V Leiden), prothrombin G20210A, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Bosnian women. *Med Glas (Zenica)*. 2018;15(2):158-63. doi: 10.17392/948-18.
14. Toth B, Bohlmann M, Hancke K, Kuon R, Nawroth F, von Otte S, et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No.015/050, May 2022). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2022;83(1):49-78. doi: 10.1055/a-1895-9940.
15. Kocher O, Cirovic C, Malynn E, Rowland CM, Bare LA, Young BA, et al. Obstetric complications in patients with hereditary thrombophilia identified using the LCx microparticle enzyme immunoassay: a controlled study of 5,000 patients. *Am J Clin Pathol*. 2007;127(1):68-75. doi: 10.1309/JWL27GRGU71VP5QL.
16. Gibson CS, MacLennan AH, Jansen NG, Kist WJ, Hague WM, Haan EA, et al. Associations between fetal inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(4):947.e1-10. doi: 10.1016/j.ajog.2006.01.111.
17. Tumanova L, Koloniets O. Therapeutic options for pre-gravidary training in women with a history of combined infertility. *Reprod Health Woman*. 2022;2(2):53-8. doi: 10.30841/2708-8731.2.2022.261808.
18. Tamblyn JA, Pilarski NSP, Markland AD, Marson EJ, Devall A, Hewison M, et al. Vitamin D and miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2022;118(1):111-22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.017.
19. Palacios C, Kostiuik LL, Cuthbert A, Weeks J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;7(7):CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub5.
20. Hasan R, Olshan AF, Herring AH, Savitz DA, Siega-Riz AM, Hartmann KE. Self-reported vitamin supplementation in early pregnancy and risk of miscarriage. *Am J Epidemiol*. 2009;169(11):1312-18. doi: 10.1093/aje/kwp050.
21. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Hauser R, Williams PL, Gillman MW, Ginsburg ES, et al. Maternal prepregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *Obstet Gynecol*. 2014;124(1):23-31. doi: 10.1097/AOG.0000000000000343.
22. Ogawa S, Ota K, Takahashi T, Yoshida H. Impact of homocysteine as a preconceptional screening factor for in vitro fertilization and prevention of miscarriage with folic acid supplementation following frozen-thawed embryo transfer: A hospital-based retrospective cohort study. *Nutrients*. 2023;15(17):3730. doi: 10.3390/nu15173730.
23. Goto E. Effects of prenatal oral L-arginine on birth outcomes: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):22748. doi: 10.1038/s41598-021-02182-6.
24. Naderipour F, Keshavarzi F, Mirfakhraee H, Dini P, Jamshidnezhad N, Abolghasem N, et al. Efficacy of L-Arginine for preventing preeclampsia and improving maternal and neonatal outcomes in high-risk pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *Int J Fertil Steril*. 2024;18(4):323-8. doi: 10.22074/ijfs.2024.2016433.1580.
25. Menichini D, Feliciello L, Neri I, Facchinetti F. L-Arginine supplementation in pregnancy: A systematic review of maternal and fetal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):2217465. doi: 10.1080/14767058.2023.2217465.

Стаття надійшла до редакції 07.02.2025. – Дата першого рішення 12.02.2025. – Стаття подана до друку 14.03.2025

Current issues of the premenstrual disorders development

I. O. Kostitska¹, N. M. Zherdova², A. Ya. Pavliak¹, V. A. Miskiv¹, U. M. Dutchak¹, O. V. Antymys¹, L. B. Bagaylyuk¹, M. M. Ivanishchak¹

¹Ivano-Frankivsk National Medical University

²SSI "Center for Innovative Medical Technologies of NAS of Ukraine", Kyiv

Premenstrual disorders remain one of the most prevalent pathologies in women all over the world. The core disorders – premenstrual syndrome (PMS) and premenstrual dysphoric disorder – predominate in women of reproductive age. Also, there are four variants of premenstrual disorders – premenstrual exacerbation, premenstrual disorders due to nonovulatory ovarian activity, progesterone-induced premenstrual disorders, premenstrual disorders with absent menstruation. Recently, the prevalence of any premenstrual disorder is up to 87% in female population.

In this article some mechanisms that are involved in the pathogenesis of PMS are presented. The fluctuations of different hormones (namely, estradiol, progesterone, testosterone, etc.) and not normal response of the central nervous system to such variations can lead to psychological changes. Serotonin, serotonin transporter, gamma aminobutyric acid are involved in the mechanisms of mood disorders. Genetic factor is studied in different woman's reproductive diseases. Gene polymorphism of *SERT*, *COMT*, *MAOA*, *BDNF*, *ESR1* and *ESR2* genes were studied most often in PMS development. One of the subtypes of premenstrual disorders is premenstrual exacerbation, when clinical manifestations of underlying diseases are expressed more before menstruation. Special attention is paid to the association of metabolic syndrome, overweight, obesity with premenstrual syndrome. There is a negative impact of these diseases of the regulation of menstrual cycle processes – early menarche onset, abnormal uterine bleeding (irregular periods, heavy menstrual bleeding or amenorrhea), hyperandrogenism, low concentration of sex steroid-binding globulin. It was found that the frequency of PMS in overweight and obese women is almost twice higher than in normal weight women. Women with metabolic syndrome who suffer from PMS have poor sleep quality, they are more depressive and anxiety. The most common association of gene between obesity, diabetes mellitus and PMS is related to angiotensin converting enzyme gene and its I/D polymorphism, however, the results of such relationship are controversial. It is very important for different medical professionals to understand the manifestations of premenstrual disorders and prescribe to the patients not only medicament treatment, but also perform for them psychological support and give recommendations about lifestyle changes.

Keywords: premenstrual syndrome, etiology, pathogenesis, hormones, genes, quality of life, metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus, microbiota.

Актуальні питання механізмів розвитку передменструальних розладів

I. O. Костіцька, Н. М. Жердьева, А. Я. Павляк, В. А. Міськів, У. М. Дутчак, О. В. Антимис, Л. Б. Багайлюк, М. М. Іваніщак

Передменструальні розлади залишаються однією з найпоширеніших патологій у жінок у всьому світі. Основні передменструальні розлади – передменструальний синдром (ПМС) і передменструальний дисфоричний розлад – переважають у жінок репродуктивного віку. Також розрізняють чотири підтипи передменструальних розладів: передменструальне загострення фонового захворювання, неовуляторний передменструальний розлад, прогестерон-індукований передменструальний розлад та передменструальні розлади з відсутністю менструації. Останнім часом поширеність будь-якого передменструального розладу становить до 87% серед жіночої популяції.

У цій статті описано механізми, які беруть участь у патогенезі ПМС. Коливання різних гормонів (зокрема естрадіолу, прогестерону, тестостерону та ін.) і ненормальна реакція центральної нервової системи на такі коливання можуть призвести до психологічних змін. Серотонін, транспортер серотоніну, гамма-аміномасляна кислота беруть участь у механізмах розладів настрою. Генетичний фактор вивчено при різних захворюваннях репродуктивної системи жінки. Найчастіше досліджували поліморфізм генів *SERT*, *COMT*, *MAOA*, *BDNF*, *ESR1* та *ESR2* при розвитку ПМС. Одним із підтипів передменструальних розладів є передменструальне загострення фонового захворювання, коли перед менструацією відзначаються більш виражені клінічні прояви основного захворювання. Особливу увагу приділено асоціації метаболічного синдрому, надмірної ваги, ожиріння з передменструальним синдромом. Встановлено негативний вплив цих захворювань на регуляцію процесів менструального циклу – раннє настання менархе, аномальні маткові кровотечі (нерегулярні менструації, рясні менструальні кровотечі або аменорея), гіперандрогенія, низька концентрація глобуліну, що зв'язує статеві стероїди. Виявлено, що частота ПМС у жінок із зайвою вагою та ожирінням майже вдвічі вища, ніж у жінок із нормальною вагою. Жінки з метаболічним синдромом, які страждають на ПМС, мають незадовільну якість сну, вони більш депресивні та тривожні. Найпоширенішою асоціацією між ожирінням, цукровим діабетом і ПМС є ген ангіотензинперетворювального ферменту та його поліморфізм I/D, проте результати вивчення такого зв'язку є суперечливими. Медичним працівникам різних спеціальностей дуже важливо розуміти прояви передменструальних розладів і призначати пацієнткам не тільки медикаментозне лікування, а й здійснювати психологічний супровід та надавати рекомендації щодо зміни способу життя.

Ключові слова: передменструальний синдром, етіологія, патогенез, гормони, гени, якість життя, метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет, мікробіота.

Premenstrual disorders are characterised by somatic and psychological symptoms of varying severity that occur during the luteal phase of the menstrual cycle and disappear during menstruation [1]. The core types of premenstrual disorders are premenstrual syndrome (PMS) and premenstrual dysphoric disorder (PMDD) [2]. Besides PMS and PMDD, there are some other variants of premenstrual disorders – premenstrual exacerbation, premenstrual disorders due to nonovulatory ovarian activity, progesterone-induced premenstrual disorders, premenstrual disorders with absent menstruation [2].

PMS is characterized by physical, behavior and psychological manifestations that occur not due to the organic diseases or underlying psychiatric pathologies. Symptoms recur regularly during the luteal phase of each menstrual cycle and dissolve or significantly regress by the end of menstruation. The main PMS psychological manifestations include mood changes, feeling of anxiety, depression, emotional lability, changes in appetite, etc. Among physical symptoms are breast tenderness, fluid retention, oedema, headache, changes in skin, hair, etc. Some studies indicate that PMS symptoms have almost 80% of women [3]. According to the literature search which was performed by P. Das and S. Jungari, in Google Scholar, PubMed, JSTOR, Scopus and Sci Direct databases for the period 2000–2022, the prevalence of any menstrual disorders in female population account from 3 to 87% [4]. There is a significant widespread of PMS, which increases from 1990 till 2019 year and estimates from 652.5 million till 956.0 million persons, respectively, that is the rise by 46.5% [5]. The premenstrual symptoms rate (40–71% of women) is on the second place after dysmenorrhea incidence (46–76% of females). While the results of D. Dwivedi et al. notify the first rank for PMS prevalence (41.63%) compared to dysmenorrhea (28.29%) [6]. As to the distribution between physical and psycho-emotional symptoms frequency, according to C. Franco-Antonio et al. study, which was performed in women 19–23 years old, the physical manifestations (92.7%) prevailed over the emotional signs (55.6%) [7]. Regarding the age period, it was found the most frequency of PMS among females 20–29 years old (46.7%), less rate was established in women 30–39 years old (38.3%) and 40–49 years (15.0%) [8]. In women aged 20–29 years and 40–49 years psychological signs of anxiety/tension predominated, in 30–39 years old females the most spread psychological symptoms were irritability and anger. Commonly, PMS is positively related to stress, sleep disorders, depression, eating problems, and in the contrary, sleep disturbance, strength of menstrual pain influence on intensity of PMS manifestations [9]. The kind of working activity also impact on the presence and intensity of premenstrual symptoms. The rate of PMS is more in working women who have higher educational qualification, work position, career occupation and sexual activity compared to women with lower quality of life [10].

There is also a great social and economic impact of PMS on woman's life [3, 11]. Premenstrual disorders worth the daily activity of women ($p = 0.039$), relationship with family ($p = 0.001$) and other persons ($p = 0.002$) [12]. According to the results of the standardized World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF) ques-

tionnaire in young women with PMS the lowest quality of life score was assessed to mental health ($p = 0.006$), the highest score – to social relationship ($p = 0.002$) [13]. The evidences suggest the PMS and PMDD role in the perinatal depression development, as during pregnancy, as well in postpartum period [14–16]. The main diagnosis tool for PMS is the using of different daily questionnaires for fixations of symptoms.

Behavior changes in women with PMS can be related to the fluctuations of hormonal levels, genetic predisposition [3]. Hypothalamic-pituitary-ovarian (HPO) axis is considered one of the main pathogenetic factors in the disorders of female reproductive organs. The changes in the HPO axis function are related to the mood disturbances in female organism. Not normal response of the central nervous system on the variations of neuroactive steroids hormones that occur during the menstrual cycle usually leads to mood problems [17, 18]. Ovarian steroids hormones, estrogen and progesterone vary in different periods of woman's life, as well there are fluctuations of their concentration in different phases of the menstrual cycle. These changes of the hormonal levels influence throw the limbic system on the brain functioning. Numerous researches found the influence of sex steroids hormones on brain activity, including the mood system [19]. The more considerable elevation of serum blood estradiol concentration was determined in women with severe PMS in the luteal phase of the menstrual cycle compared to the follicle phase. There is more expressed estradiol increasing in such patients than in healthy individuals [20]. As to the progesterone, its increasing in the luteal phase compared to the follicle phase of the menstrual cycle was less than in healthy women [21, 22]. The results of S. Hashemi et al. indicate higher prolactin, triglyceride amount in PMS women compared to controls, while levels of testosterone, high density lipoprotein and 17-hydroxyprogesterone are decreased [23]. On another side, it was determined that, women with PMDD – the severe form of premenstrual syndrome – commonly have lower estrogen concentration in the luteal phase of menstrual cycle and women with depression seem to be related to lower testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations [24].

The influence of genetic factors for in premenstrual disorders development is not fully studied [17, 25]. Gene polymorphism of *SERT*, *COMT*, *MAOA*, *BDNF*, *ESR1* and *ESR2* genes were studied most often. The results demonstrated not very convinced evidence [25]. The methodology using machine learning algorithms on the rat models was developed [26]. This model helps to determine the pathogenetic mechanisms for the mood changes (anxiety and depression) in rats using ribonucleic acid sequencing and subsequent quantitative polymerase chain reaction. 17 main genes were established for such changes. Different pathologies of female reproductive organs are related to genetic predisposition. The researches demonstrated the role of *ESR1* polymorphism (PP + Pp genotype) in the dysmenorrhea development in Korean adolescents, while there was no significant difference in the glutathione S-transferase mu 1 (*GSTM1*), glutathione S-transferase theta 1 (*GSTT1*), glutathione S-transferase pi 1 (*GSTP1*) genes in persons with and

without dysmenorrhea [27]. Also, an association of *ESR1* gene polymorphism was determined with polycystic ovary syndrome. G allele carriers for polycystic ovary syndrome development odds ratio (OR) = 1.92 (95%), confidence interval (CI) = (1.300–2.859), relative risk = 1.38 (1.130–1.691) p-value < 0.001 [28]. At the same time PvuII-rs2234693 C > T gene polymorphism of *ESR1* gene has no connection with an increased risk of polycystic ovary syndrome [28]. The results of other research indicate the role of rs2234693 *ESR1* gene not only in hormonal changes in the polycystic ovary syndrome, but more significant in the metabolic disorders, that occur in women with polycystic ovary syndrome [29]. The evidences suggest that some variants of single nucleotide polymorphisms of *ESR1* and *ESR2* genes can be diagnosis prediction the biomarkers of the polycystic ovary syndrome [30]. The association of different female reproductive pathologies and *PROGINS* gene polymorphism was revealed. The studies inform about the improved predisposition of *PROGINS* in women with polycystic ovary syndrome [31]. The results of meta-analysis of 25,405 controls and 19,253 female reproductive cancer cases demonstrated that progesterone receptor gene *Alu* insertion and the *V660L* polymorphism contained in the *PROGINS* polymorphism can be assessor reason for female reproductive cancer [32]. There is a relation of *PROGINS* gene polymorphism in breast cancer [33, 34], fibromyalgia syndrome [35], and no association with uterine fibroids [36, 37].

The role of serotonin transporter gene seems to be one of the first genes to be studied in premenstrual dysphoric disorder pathogenesis. Some researchers reject the influence of serotonin-transporter-linked promoter region (*5-HTTLPR*), in particular, the gene that codes for the serotonin transporter, rs25531 promoter polymorphism, in PMDD [38]. The studies found that genes from the gamma-aminobutyric acid (GABA) pathway – steroid-5-alpha-reductase, alpha polypeptide 1 (*SRD5A1*) and gamma-aminobutyric acid receptor subunit alpha-4 (*GABRA4*) – can protect against severe premenstrual symptoms [39]. In particular, the researchers determined that the cytosine/cytosine (C/C) genotype for the *SRD5A1* SNP, rs501999 can defend against the severe premenstrual symptoms. Allopregnanolone (Allo) – a metabolite of progesterone – is a positive GABA_A receptor modulating steroid and has strong effects. There is a relationship between high Allo concentration and increased bad mood, disorders of memory and increased food intake in some human individuals and pathologies such as PMDD, hepatic encephalopathy and polycystic ovarian syndrome [40].

The study of different of estrogen gene receptor *ESR1* polymorphisms in women with PMS was performed. GG genotype of *A-351G* polymorphic variant of gene estrogen receptor *ESR1* is associated with severe PMS symptoms (OR 11.39, 95% CI 1.29–98.89, p = 0.03) and related to persons with mainly edematous manifestations before/during menstruation (OR 9.33, 95% CI 1.05–82.78, p = 0.04) [41, 42]. High serum blood estradiol growth in the luteal phase of menstrual cycle is more pronounced in women with severe PMS who are carriers of G allele of *ESR1* gene than in carriers of A allele [20]. At the same time T-397C polymorphic variant of estrogen receptor

gene *ESR1* was not revealed as a marker for PMS course and development [43]. The frequency of TT, TC and CC alleles was statistically similar in premenstrual syndrome and healthy women. T1T1 genotype of *PROGINS* gene was related to a lower blood serum progesterone level in the luteal phase of the menstrual cycle in PMS women compared to the healthy women but no association was revealed between T1T2 genotype and reduced progesterone concentration in the luteal phase by PMS compared to healthy women [21, 22].

As it was mentioned, one of the forms of premenstrual disorders is premenstrual exacerbation. It is a condition when clinical manifestations are underlying psychological, somatic or medical pathology and significantly worsen before menstruation [2]. Such basic and underlying diseases can be diabetes mellitus, depression, epilepsy, bronchial asthma, migraine, etc. These patients experience symptoms, which are characterized their underlying disease throughout the menstrual cycle. Thus, a special attention should be paid to women with metabolic disorders, diabetes mellitus, obesity. There is a negative influence of obesity on the processes of menstrual cycle – early menarche onset, abnormal uterine bleeding (irregular periods, heavy menstrual bleeding or amenorrhea), hyperandrogenism, low concentration of sex steroid-binding globulin (SSBG) [44–47]. It was found the morphological and functional changes in different organs and systems, which are caused by diabetes mellitus [48–52]. It is known the impact of obesity, diabetes mellitus on the formation of cancer of female reproductive organs [53, 54]. Women with obesity are associated with premenstrual disorders (PMS and PMDD), polycystic ovary syndrome [55, 56]. Visceral adiposity, especially in women with central fat accumulation, can support PMS development [57]. Menstrual disorders, in particular, premenstrual syndrome, are typical for women with overweight and obesity [58]. The frequency of PMS among women with overweight (32.0%) and obesity I–II (32.5%) is significantly higher than in women with normal body weight index (BMI) (13.3%) [58]. The similar results were received by D. Dwivedi et al. [6]. The researchers found that rate of PMS in overweight (45.40%) and obese (51.28%) women is almost twice higher than in normal weight women (26.17%). This study also informs that underweight persons have the highest frequency of PMS – 82.98%. However, the results of M. Mizgier et al. demonstrate that women with normal body mass index (BMI < 25 kg/m²) have PMS two times more than women with high BMI > 25 kg/m² [59].

The role of metabolic disorders in PMS syndrome is confirmed by other studies [47, 60]. P. Sharifan et al. determined that the excessive use of monounsaturated fatty acid and young age are more risk factor for severe PMS (p = 0.041, OR = 23.789, 95% CI for OR: 1.138 and 497.294) while riboflavin intake decrease the severity of the pathology [47]. Women with metabolic syndrome who suffer from PMS have poor sleep quality, they are more depressive and anxiety compared to PMS persons without metabolic syndrome (p < 0.001) [60]. According to the results of linear regression every one unit of PMS score increase the likelihood of metabolic syndrome growth on 12% (p = 0.033) [23].

The studies revealed the connection of diabetes mellitus as a risk factor for PMS ($p < 0.001$) [61]. The presence of PMS may strengthen the mechanisms of menstrual cycle regulation on insulin sensitivity [62]. Other researches inform that glucose and insulin resistance concentrations are less in PMS women in two phases of menstrual cycle than in healthy subjects [63]. The most common association of gene between obesity, diabetes mellitus and PMS is related to angiotensin converting enzyme (ACE) gene and its I/D polymorphism. It is known that angiotensin-converting enzyme is involved in the processes of regulation of blood pressure, adipocyte growth, lipids homeostasis. There is a relationship of ACE gene I/D polymorphism with body mass index, overweight, obesity, waist circumference, dyslipidemia [64], diabetes mellitus [65, 66]. On the other side, there is insignificant relation of ID polymorphism in Chinese patients with diabetes mellitus type 2 [67]. Also, F. F. Pirozzi et al. did not find any association between 2 type diabetes mellitus, obesity, and angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion (I/D) [68], and the results of D. F. Lelis et al. demonstrated no relationship between overweight, obesity and ACE gene polymorphisms [69]. The increased risk of severe PMS has the women with DD genotype ACE gene (OR = 3.43, 95% CI 1.02–11.47, $p = 0.045$) [70].

Additionally, it is known about the association between obesity, diabetes mellitus and gut microbiota changes [71]. Also, the association of microbiota changes and some other hormonal gynecological diseases was determined [56, 72, 73]. As to the relation of microbiota features with PMS it was found a difference in beta diversity for the gut microbiota between PMS women and controls [74]. The researchers determined reduction of *Ex-tibacter*, *Butyricoccus*, *Megasphaera*, and *Parabacteroides* and increase in *Anaerotaenia* in women with PMS. Also, the results of other study demonstrate that the abundances of *Collinsella*, *Bifidobacterium*, and *Blautia* were significantly higher compared woman without PMS [75]. Namely, abundance of *Collinsella* increased almost 4.5

times relative to controls. The group of researchers Y. Yao et al. revealed that among 119 kinds of gut microbiota and 4 kinds of clinical phenotypes only *Escherichia/Shigella* ($p = 0.00032$, positive false discovery rate = 0.0382, OR = 1.004, 95% CI = 1.002–1.006) is associated with menstrual disorders [76]. According to some studies a positive effect on premenstrual manifestations treatment was observed using different supplements and medications which influence on gut microbiota [77, 78].

Not only gynecologists but also general physicians meet in their practice with PMS patients. Mostly, general physicians have good experience for premenstrual syndrome treatment. They give lifestyle advices, psychological care for such patients and prescribe oral contraceptives. The study of E. L. Funnell et al. demonstrated that among 339 women with PMS who visited doctor for the medical help, almost half of them (44.25%) reported that their symptoms were not taken seriously by doctors, and most patients were not recommended about lifestyle changes, receiving recommendations of non-formal sources of help; according to survey's results, better results of medical help were connected when healthcare professionals taking symptoms seriously, and give recommendations about lifestyle changes [79]. But, sometimes more training programs for better diagnosis and professional medical care for patients with PMS are necessary [80]. Additionally, the information about the PMS symptoms should be given as early as possible, even to the adolescents [11].

Thus, premenstrual syndrome remains the relevant medical and social problem. In recent years new mechanisms of its development were determined. The association of premenstrual disorders with metabolic conditions extremely impact of each other course and lead to more severe manifestations. It is very important the for different medical professionals to understand the manifestations of premenstrual disorders and prescribe to the patients not only medicament treatment, but also perform psychological support and give recommendations about lifestyle changes.

Information about the authors

Kostitska Iryna O. – MD, PhD, DSc, Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 156-18-18. E-mail: ikosticka@ifnmu.edu.ua

ORCID: 0000-0003-4319-0986

Zherdova Nadiia M. – MD, PhD, DSc, Professor, SSI “Center for Innovative Medical Technologies of NAS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (067) 185-90-54. E-mail: nadejda05.1977@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2716-8447

Pavliak Andrii Ya. – MD, PhD, Associate Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (068) 591-21-57. E-mail: apavliak@ifnmu.edu.ua

ORCID: 0000-0001-6948-8778

Miskiv Vasyl A. – PhD, Associate Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (097) 921-79-69. E-mail: miskivv@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3924-1544

Dutchak Uliana M. – PhD, Associate Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (066) 732-10-52. E-mail: udutchak@ifnmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-3715-5650

Antymys Olga V. – PhD, Associate Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk; tel.: (093) 665-72-17. E-mail: oantymys@ifnmu.edu.ua

ORCID: 0000-0001-6040-8137

Bagaylyuk Lesya B. – MD, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (063) 549-38-38. E-mail: bagaukki@ukr.net

ORCID: 0009-0006-3252-2913

Ivanishchak Mariana M. – MD, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (066) 044-23-94. E-mail: ivanishchak_ma@ifnmu.edu.ua

ORCID: 0009-0006-4786-7033

Відомості про авторів

- Костіцька Ірина Олександрівна** – д-р мед. наук, професор, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 156-18-18. *E-mail: ikosticka@ifnmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0003-4319-0986
- Жердьова Надія Миколаївна** – д-р мед. наук, професор, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ; тел.: (067) 185-90-54. *E-mail: nadejda05.1977@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-2716-8447
- Павляк Андрій Ярославич** – канд. мед. наук, доцент, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (068) 591-21-57. *E-mail: apavliak@ifnmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0001-6948-8778
- Міськів Василь Андрійович** – канд. мед. наук, доцент, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (097) 921-79-69. *E-mail: miskivv@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-3924-1544
- Дутчак Уляна Михайлівна** – канд. мед. наук, доцент, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (066) 732-10-52. *E-mail: udutchak@ifnmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-3715-5650
- Антимис Ольга Василівна** – канд. мед. наук, доцент, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (093) 665-72-17. *E-mail: oantymys@ifnmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0001-6040-8137
- Багайлюк Леся Богданівна** – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (063) 549-38-38. *E-mail: bagaukki@ukr.net*
ORCID: 0009-0006-3252-2913
- Іванішчак Мар'яна Мирославівна** – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (066) 044-23-94. *E-mail: ivanishchak_ma@ifnmu.edu.ua*
ORCID: 0009-0006-4786-7033

REFERENCES

- O'Brien PM, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, Epperson CN, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPM-D Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health*. 2011;14(1):13-21. doi: 10.1007/s00737-010-0201-3.
- Stute P, Bodmer C, Ehler U, Eltbogen R, Ging A, Streuli I, et al. Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(5):342-8. doi: 10.1080/09513590.2017.1284788.
- Gillings MR. Were there evolutionary advantages to premenstrual syndrome? *Evol Appl*. 2014;7(8):897-904. doi: 10.1111/eva.12190.
- Das P, Jungari S. Prevalence, risk factors and health-seeking behavior of menstrual disorders among women in India: a review of two-decade evidence. *Glob Health Action*. 2024;17(1):2433331. doi: 10.1080/16549716.2024.2433331.
- Liu X, Li R, Wang S, Zhang J. Global, regional, and national burden of premenstrual syndrome, 1990–2019: an analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *Hum Reprod*. 2024;39(6):1303-15. doi: 10.1093/humrep/deae081.
- Dwivedi D, Singh N, Gupta U. Prevalence of menstrual disorder in women and its correlation to body mass index and physical activity. *J Obstet Gynaecol India*. 2024;74(1):80-7. doi: 10.1007/s13224-023-01914-0.
- Franco-Antonio C, Santano-Mogena E, Cordovilla-Guardia S. Dysmenorrhea, premenstrual syndrome, and life-style habits in young university students in Spain: A cross-sectional study. *J Nurs Res*. 2025;33(1):e374. doi: 10.1097/jnr.0000000000000657.
- Pedro AO, Brandão JDP, de Oliveira Silva SB, Lapa MG, Castilho VC. Impact of age on premenstrual syndrome prevalence and severity: A population-based survey in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet*. 2025;168(3):1221-28. doi: 10.1002/ijgo.15895.
- Yi SJ, Kim M, Park I. Investigating influencing factors on premenstrual syndrome (PMS) among female college students. *BMC Women's Health*. 2023;23(1):592. doi: 10.1186/s12905-023-02752-y.
- Maheshwari P, Menon B, Jith A, Bhaskaran R. Prevalence of premenstrual syndrome and its effect on quality of work life in working women in South India. *Ind Psychiatry J*. 2023;32(2):255-9. doi: 10.4103/ipj.ipj_106_22.
- Zendejdel M, Elyasi F. Biopsychosocial etiology of premenstrual syndrome: A narrative review. *J Family Med Prim Care*. 2018;7(2):346-56. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_336_17.
- Jaber RM, Alghazawi AO, Salameh HH. Premenstrual syndrome: consultation sources and the impact on women's quality of life. *Afr Health Sci*. 2022;22(1):80-7. doi: 10.4314/ahs.v22i1.10.
- Branecka-Woźniak D, Cymbaluk-Płoska A, Kurzawa R. The impact of premenstrual syndrome on women's quality of life – a myth or a fact? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(2):598-609. doi: 10.26355/eurrev.202201_27887.
- Pereira D, Pessoa AR, Madeira N, Macedo A, Pereira AT. Association between premenstrual dysphoric disorder and perinatal depression: a systematic review. *Arch Women's Ment Health*. 2022;25(1):61-70. doi: 10.1007/s00737-021-01177-6.
- Ohsuga T, Egawa M, Tsuyuki K, Ueda A, Komatsu M, Chigusa Y, et al. Association of preconception premenstrual disorders with perinatal depression: an analysis of the perinatal clinical database of a single Japanese institution. *Biopsychosoc Med*. 2024;18(1):24. doi: 10.1186/s13030-024-00323-7.
- Zhyka NYa, Pedachenko NYu, Shcherbinska OS, Gruzdeva TS, Pakhareno LV. Improvement of the health services for the prevention of HIV transmission from mother to child at the level of primary health care. *Wiad Lek*. 2022;75(10):2507-13. doi: 10.36740/WLek202210136.
- Hantsoo L, Payne JL. Towards understanding the biology of premenstrual dysphoric disorder: From genes to GABA. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;149:105168. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105168.
- Hantsoo L, Jagodnik KM, Novick AM, Baweja R, di Scalea TL, Ozerdem A, et al. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depression across the female reproductive lifecycle: current knowledge and future directions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1295261. doi: 10.3389/fendo.2023.1295261.
- Catenaccio E, Mu W, Lipton ML. Estrogen- and progesterone-mediated structural neuroplasticity in women: evidence from neuroimaging. *Brain Struct Funct*. 2016;221(8):3845-67. doi: 10.1007/s00429-016-1197-x.
- Pakharenko LV, Vdovichenko YuP, Kurtash NY, Basiuha IO, Kravchuk IV, Vorobii VD, et al. Estradiol blood level and ESR1 gene polymorphism in women with premenstrual syndrome. *Wiad Lek*. 2020;73(12):2581-85. doi: 10.36740/WLek202012105.
- Pakharenko LV. Evaluation of progesterone and progesterone receptor gene PROGINS polymorphism in the development of some forms of premenstrual syndrome. *Reprod Health Woman*. 2020;1(1):10-4. doi: 10.30841/2708-8731.1.2020.471241.
- Pakharenko LV. Evaluation of progesterone receptor gene PROGINS polymorphism in the development of some forms of premenstrual syndrome. *New Armenian Med J*. 2015;9(2):52-9.
- Hashemi S, Ramezani Tehrani F, Mohammadi N, Rostami DM, Torkestani F, et al. Comparison of metabolic and hormonal profiles of women with and without premenstrual syndrome: A community based cross-sectional study. *Int J Endocrinol Metab*. 2016;14(2):e28422. doi: 10.5812/ijem.28422.
- Amiel Castro RT, Ehler U, Fischer S. Variation in genes and hormones of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in female mood disorders – A systematic review and meta-analysis. *Front Neuroendocrinol*. 2021;62:100929. doi: 10.1016/j.yfrne.2021.100929.
- McEvoy K, Osborne LM, Nanavati J, Payne JL. Reproductive Affective Disorders: a Review of the Genetic Evidence for Premenstrual Dysphoric Disorder and Postpartum Depression. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(12):94. doi: 10.1007/s11920-017-0852-0.
- Chang YW, Hatakeyama T, Sun CW, Nishihara M, Yamanouchi K, Matsuwaki T. Characterization of pathogenic factors for premenstrual dysphoric disorder using machine learning algorithms in rats. *Mol Cell Endocrinol*. 2023;576:112008. doi: 10.1016/j.mce.2023.112008.

27. Woo HY, Kim KH, Lim SW. Estrogen receptor 1, glutathione S-transferase P1, glutathione S-transferase M1, and glutathione S-transferase T1 genes with dysmenorrhea in Korean female adolescents. *Korean J Lab Med*. 2010;30(1):76-83. doi: 10.3343/kjlm.2010.30.1.76.
28. Mir R, Tayeb FJ, Barnawi J, Jalal MM, Saeedi NH, Hamadi A, et al. Biochemical Characterization and Molecular Determination of Estrogen Receptor- α (ESR1 PvuII-rs2234693 T > C) and MiRNA-146a (rs2910164 C > G) Polymorphic Gene Variations and Their Association with the Risk of Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):3114. doi: 10.3390/ijerph19053114.
29. Douma Z, Dallei M, Bahia W, Ben Salem A, Hachani Ben Ali F, Almawi WY, et al. Association of estrogen receptor gene variants (ESR1 and ESR2) with polycystic ovary syndrome in Tunisia. *Gene*. 2020;741:144560. doi: 10.1016/j.gene.2020.144560.
30. Muccee F, Ashraf NM, Razak S, Afsar T, Hussain N, Husain FM, et al. Exploring the association of ESR1 and ESR2 gene SNPs with polycystic ovary syndrome in human females: a comprehensive association study. *J Ovarian Res*. 2024;17(1):27. doi: 10.1186/s13048-023-01335-7.
31. Mir R, Altayar MA, Hamadi A, Tayeb FJ, Saeedi NH, Jalal MM, et al. Molecular determination of progesterone receptor's PROGENS allele (Alu insertion) and its association with the predisposition and susceptibility to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Mamm Genome*. 2022;33(3):508-16. doi: 10.1007/s00335-021-09941-w.
32. Zhou C, Zou X, Wen X, Guo Z. Association of the PROGENS Pgr polymorphism with susceptibility to female reproductive cancer: A meta-analysis of 30 studies. *PLoS One*. 2022;17(7):e0271265. doi: 10.1371/journal.pone.0271265.
33. Albalawi IA, Mir R, Abu-Duhier FM. Molecular Evaluation of PROGENS Mutation in Progesterone Receptor Gene and Determination of its Frequency, Distribution Pattern and Association with Breast Cancer Susceptibility in Saudi Arabia. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(5):760-70. doi: 10.2174/1871530319666191125153050.
34. Ghali RM, Al-Mutawa MA, Ebrahim BH, Jrah HH, Zaid S, Bhirri H, et al. Progesterone Receptor (PGR) Gene Variants Associated with Breast Cancer and Associated Features: a Case-Control Study. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(1):141-7. doi: 10.1007/s12253-017-0379-z.
35. Nursal AF, Cagliyan Turk A, Kuruca N, Yigit S. The role of the progesterone receptor PROGENS variant in the development of fibromyalgia syndrome and its psychological findings. *Nucleosides Nucleotides*. 2024;43(11):1333-45. doi: 10.1080/15257770.2024.2335364.
36. Toprak M, Ates O, Ozsoy AZ, Bozkurt N, Sezer SS, Cakmak B, et al. Analysis of estrogen and progesterone receptor gene polymorphisms in leiomyoma. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(3):e22704. doi: 10.1002/jcla.22704.
37. Da Silva F, Pabalan N, Ekaratcharoenchai N, Serpa NA, Christofolini DM, de Oliveira R, et al. PROGENS Polymorphism of the progesterone receptor gene and the susceptibility to uterine leiomyomas: A systematic review and meta-analysis. *genet test mol biomarkers*. 2018;22(5):295-301. doi: 10.1089/gtmb.2017.0233.
38. Magnay JL, El-Shourbagy M, Fryer AA, O'Brien S, Ismail KM. Analysis of the serotonin transporter promoter rs25531 polymorphism in premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(2):181.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2010.02.043.
39. Adams M, McCrone S. SRD5A1 genotype frequency differences in women with mild versus severe premenstrual symptoms. *Issues Ment Health Nurs*. 2012;33(2):101-8. doi: 10.3109/01612840.2011.625514.
40. Bäckström T, Das R, Bixo M. Positive GABA_A receptor modulating steroids and their antagonists: Implications for clinical treatments. *J Neuroendocrinol*. 2022;34(2):e13013. doi: 10.1111/jne.13013.
41. Pakhareno LV. Effect of estrogen receptor gene ESR1 polymorphism on development of premenstrual syndrome. *Reprod Health Woman*. 2020;(1):5-8. doi: 10.30841/2708-8731.1.2020.471239.
42. Pakhareno LV. Effect of estrogen receptor gene ESR1 polymorphism on development of premenstrual syndrome. *Georgian Med News*. 2014;(235):37-41.
43. Pakhareno LV, Vorobii VD, Kurtash NYa, Kusa OM, Kravchuk IV, Zhurakivskiy VM. Assessment of estrogen receptor gene polymorphism (T-397C variant) in patients with premenstrual syndrome. *Wiad Lek*. 2020;73(7):1505-09. doi: 10.36740/WLek202007136.
44. Antypkin, YG, Vdovychenko YP, Graziottin A, Kaminskyi W, Tatarchuk TF, Bulavenko OV, et al. Uterine bleedings and quality of woman's life: Resolution of advisory board. *Reprod Endocrinol*. 2019;47:8-12. doi: 10.18370/2309-4117.2019.47.8-12.
45. Pavlushynskiy Y, Makarchuk O, Vasyliuk S, Ostrovska O, Kupchak I, Glushko N, et al. Characteristics of metabolic homeostasis and hematological indicators in young women with menstrual disorders against the background of overweight and obesity. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2023;30(2):173-81. doi: 10.46389/rjd-2023-1324.
46. Fedosiuk K, Pakhareno L, Chayka K, Basiuha I, Kurtash O. Abnormal uterine bleeding in women of reproductive age: PALM-COEIN causes. *Bangladesh J Med Sci*. 2023;22(4):809-14. doi: 10.3329/bjms.v22i4.67116.
47. Sharifan P, Jafarzadeh Esfehiani A, Zamiri A, Ekhteraee Toosi MS, Najjar Sedgh Doust F, Taghizadeh N, et al. Factors associated with the severity of premenstrual symptoms in women with central obesity: a cross-sectional study. *J Health Popul Nutr*. 2023;42(1):9. doi: 10.1186/s41043-022-00343-5.
48. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY, Kondrat AV, Khabchuk VS. Morphological characteristics of the endocrine function of the heart in comorbid pathology. *Pol Merkuri Lekarski*. 2023;51(3):194-200. doi: 10.36740/Merkur202303102.
49. Miskiv V, Zhurakivska O, Kulynych H, Kulynych-Miskiv M, Antimis O, Dutchak U. Age features of the structure of the blood vessels of the some digestive glands and its restructuring in the initial stages of experimental diabetes mellitus. *Wiad Lek*. 2022;75(1):187-90. doi: 10.36740/WLek202201207.
50. Zhurakivska OYa, Koshkin OYe, Tkachuk YL, Rudyak OM, Knyazevych-Chorna TV. Age characteristics of morphogenesis of diabetic myopathies. *Probl Endocrine Pathol*. 2020;74(4):115-23. doi: 10.21856/j-PEP.2020.4.15.
51. Zhurakivska O, Zherdova N, Oliynyk R, Pobigun N, Kostitska I, Zhurakivskiy V, et al. Evidence of apoptosis in parvocellular nuclei of hypothalamus in diabetes mellitus. *Probl Endocrine Pathol*. 2021;78(4):94-103. doi: 10.21856/j-PEP.2021.4.13.
52. Zhurakivska OY, Bodnarchuk YV, Kostitska IO, Kindrativ EO, Andriiv AV, Zhurakivskiy VM, et al. Morphofunctional characteristics liver of rats in early development of streptozotocin diabetes mellitus using cluster analysis. *Probl Endocrine Pathol*. 2021;75(1):84-96. doi: 10.21856/j-PEP.2021.1.11.
53. Vatsaba TS, Sokolova LK, Neyko VY, Dzvankovska W, Muravlova OV, Derpak W. The influence of diabetes-associated factors of oncogenesis on the risk of breast and endometrial cancer and on the survival of women with this cancer. *Clin Preventive Med*. 2024;(2):99-105. doi: 10.31612/2616-4868.2.2024.13.
54. Vatsaba TS. Cancer of the organs of the reproductive system in women with type 2 diabetes. effects of antidiabetic therapy. *Wiad Lek*. 2020;73(5):967-71. doi: 10.36740/WLek202005124.
55. Itriyeva K. The effects of obesity on the menstrual cycle. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2022;52(8):101241. doi: 10.1016/j.cppeds.2022.101241.
56. Pakhareno LV, Zhylyka NYa, Shcherbinska OS, Kravchuk IV, Lasytchuk OM, Zhurakivskiy VM, et al. The modern pathogenetic challenges of polycystic ovary syndrome. *Reprod Health Woman*. 2024;(2/73):75-80. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304662.
57. Dang N, Khalil D, Sun J, Naveed A, Soumare F, Hamidovic A. Waist circumference and its association with premenstrual food craving: The PHASE longitudinal study. *Front Psychiatry*. 2022;13:784316. doi: 10.3389/fpsyt.2022.784316.
58. Pavlushynskiy Y, Makarchuk O, Kyschakewych I, Ostrovska O. "Perinatal portrait", reproductive health parameters and risk factors for fat metabolism disorders in young overweight women. *Reprod Health Woman*. 2024;(4):22-31. doi: 10.30841/2708-8731.4.2024.308992.
59. Mizgier M, Jarzabek-Bielecka G, Jakubek E, Kedzia W. The relationship between body mass index, body composition and premenstrual syndrome prevalence in girls. *Ginek Pol*. 2019;90(5):256-61. doi: 10.5603/GP.2019.0048.
60. Chun H, Doo M. Sleep quality in women with premenstrual syndrome is associated with metabolic syndrome-related variables. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(10):1492. doi: 10.3390/healthcare11101492.
61. Huang YN, Chien WC, Cheng CG, Chang YH, Chung CH, Cheng CA. Females with diabetes mellitus increased the incidence of premenstrual syndrome. *Life (Basel)*. 2022;12(6):777. doi: 10.3390/life12060777.
62. Trout KK, Teff KL. Insulin sensitivity and premenstrual syndrome. *Curr Diab Rep*. 2004;4(4):273-80. doi: 10.1007/s11892-004-0079-4.
63. Zarei S, Mosalanejad L, Ghobadifar MA. Blood glucose levels, insulin concentrations, and insulin resistance in healthy women and women with premenstrual syndrome: a comparative study. *Clin Exp Reprod Med*. 2013;40(2):76-82. doi: 10.5653/cerm.2013.40.2.76.
64. Khamlaoui W, Mehri S, Hammami S, Elosua R, Hammami M. Association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (ACE I/D) and angiotensinogen (AGT M235T) polymorphisms with the risk of obesity in a Tunisian population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020;21(2):1470320320907820. doi: 10.1177/1470320320907820.
65. Liu JY, Yi YZ, Guo QW, Jia KX, Li XC, Cai JJ, et al. Associations of ACE I/D and AGTR1 rs5182 polymorphisms with diabetes and their effects on lipids in an elderly Chinese population. *Lipids Health Dis*. 2024;23(1):231. doi: 10.1186/s12944-024-02222-w.
66. Rajkumari S, Ningombam SS, Chhuni V, Newmei MK, Devi NK, Mondal PR, et al. Association of ACE I/D gene polymorphism and related risk factors in impaired fasting glucose and type 2 diabetes: a study among two tribal populations of North-East India. *Mol Biol Rep*. 2022;49(2):1037-44. doi: 10.1007/s11033-021-06924-7.
67. Pan YH, Wang M, Huang YM, Wang YH, Chen YL, Geng LJ, et al. ACE Gene I/D polymorphism and obesity in 1,574 patients with type 2 diabetes mellitus. *Dis Markers*. 2016;2016:7420540. doi: 10.1155/2016/7420540.

68. Pirozzi FF, Belini JrE, Okumura JV, Salvarani M, Bonini-Domingos CR, Ruiz MA. The relationship between of ACE I/D and the MTHFR C677T polymorphisms in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in a population of Brazilian obese patients. Arch Endocrinol Metab. 2018;62(1):21-6. doi: 10.20945/2359-3997000000005.
69. Lelis DF, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG, Santos SHS, Baldo MP. Polymorphisms of the renin-angiotensin system are not associated with overweight and obesity in a general adult population. Arch Endocrinol Metab. 2019;63(4):402-10. doi: 10.20945/2359-3997000000155.
70. Pakharenko LV, Vorobii VD, Kurtash NY, Basiuha IO. Association of ACE gene polymorphism with development of premenstrual syndrome. Georgian Med News. 2019;(294):37-41.
71. Nabeh OA. New insights on the impact of gut microbiota on premenstrual disorders. Will probiotics solve this mystery? Life Sci. 2023;321:121606. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121606.
72. Pakharenko LV, Basiuha IO, Zhurakivskiy VM, Lasytchuk OM, Kurtash NYa. The importance of the genital tract microflora in the endometriosis development. Reprod Health Woman. 2023;(2):21-5. doi: 10.30841/2708-8731.2.2023.278155.
73. Hinchytska L, Lasitchuk O, Zhurakivsky V, Basyuga I, Kurtash N, Pakharenko L. Restoration and preservation of the vaginal ecosystem in postmenopausal women. Reprod Health Woman. 2021;(6):77-82. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244389.
74. Takeda T, Yoshimi K, Kai S, Ozawa G, Yamada K, Hiramatsu K. Characteristics of the gut microbiota in women with premenstrual symptoms: A cross-sectional study. PLoS One. 2022;17(5):e0268466. doi: 10.1371/journal.pone.0268466.
75. Okuma K, Kono K, Otaka M, Ebara A, Odachi A, Tokuno H, et al. Characteristics of the Gut Microbiota in Japanese Patients with Premenstrual Syndrome. Int J Womens Health. 2022;14:1435-45. doi: 10.2147/IJWH.S377066.
76. Yao Y, Hu H, Chen L, Zheng H. Association between gut microbiota and menstrual disorders: a two-sample Mendelian randomization study. Front Microbiol. 2024;15:1321268. doi: 10.3389/fmicb.2024.1321268.
77. Takeda T, Chiba Y. Evaluation of a natural S-equol supplement in treating premenstrual symptoms and the effect of the gut microbiota: An open-label pilot study. Neuropsychopharmacol Rep. 2022;42(2):127-34. doi: 10.1002/npr2.12234.
78. Sato A, Fukawa-Nagira A, Sashihara T. Lactobacillus paragasseri OLL2809 improves premenstrual psychological symptoms in healthy women: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutrients. 2023;15(23):4985. doi: 10.3390/nu15234985.
79. Funnell EL, Martin-Key NA, Bahn S. Improving care experiences for premenstrual symptoms and disorders in the United Kingdom (UK): a mixed-methods approach. BMC Health Serv Res. 2025;25(1):70. doi: 10.1186/s12913-024-12140-3.
80. Labots-Vogelzang MS, Teunissen DAM, Kranenburg V, Lagro-Janssen ALM. Views of Dutch general practitioners about premenstrual symptoms: A qualitative interview study. Eur J Gen Pract. 2021;27(1):19-26. doi: 10.1080/13814788.2021.1889505.

Стаття надійшла до редакції 10.02.2025. – Дата першого рішення 13.02.2025. – Стаття подана до друку 18.03.2025

Особливості проведення кесаревого розтину у вагітної з морбідним ожирінням (випадок із практики)

О. В. Голяновський¹, О. Ю. Качур², Р. М. Ворона¹, Т. М. Мазур², Д. С. Федоренко¹, К. С. Островець¹

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

²КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр»

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), станом на 2022 рік приблизно 16% дорослого населення світу віком від 18 років мають ожиріння. Хоча надмірна маса тіла та ожиріння значно підвищують ризик несприятливих наслідків під час вагітності та пологів, важливо знати, що більшість жінок з індексом маси тіла (ІМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$ матимуть неускладнену вагітність. Тому слід виокремлювати саме морбідне ожиріння (МО), визначене ВООЗ як $\text{ІМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$, за якого у жінок значно зростає ризик допологових, перинатальних та післяпологових ускладнень. Встановлено, що частота кесаревого розтину (КР) у вагітних з $\text{ІМТ} \geq 50 \text{ кг/м}^2$ наближається до 50%.

Мета роботи: ознайомлення спільноти лікарів акушерів-гінекологів із клінічним випадком оптимальної методики розродження вагітної з МО і тяжкою преєклампсією із застосуванням супраумбілікальної лапаротомії і донного КР, медикаментозної та технічної підтримки (радіохвильовий скальпель, аргонплазмова коагуляція тканин) для профілактики перипартальних ускладнень. Операцію проведено на основній клінічній базі кафедри – у Київському обласному перинатальному центрі.

Використання надлобкових лапаротомних розрізів під час проведення КР у вагітних із МО призводить до значних ускладнень, зумовлених утрудненою ретракцією підшкірної жирової клітковини (панікулоса), що значно зменшує видимість хірургічної ділянки, спричиняє труднощі під час вилучення плода і збільшує ймовірність виникнення ускладнень у матері й плода.

Проаналізувавши успішно реалізований клінічний випадок, варто відзначити усі очевидні переваги супраумбілікальної/надпупкової лапаротомії та донного КР у вагітних із МО, а саме: оптимальний доступ до дна та тіла матки, зручність вилучення плода, зменшення об'єму крововтрати, післяопераційного болю та ймовірності гнійно-запальних післяпологових ускладнень, більш швидке відновлення після операції та скорочення терміну перебування породіллі у стаціонарі. Отримані результати клінічного випадку узгоджуються з наявними даними наукової літератури з цього питання.

Ключові слова: морбідне ожиріння, кесарів розтин, супраумбілікальна лапаротомія, донний кесарів розтин, преєклампсія, післяпологова кровотеча.

Peculiarities of cesarean section in a pregnant woman with morbid obesity (case report)

O. V. Golyanovskiy, O. Yu. Kachur, R. M. Vorona, T. M. Mazur, D. S. Fedorenko, K. S. Ostrovets

According to the World Health Organization (WHO), as of 2022 approximately 16% of the world's adult population aged 18 years old and over will be obese. Although overweight and obesity significantly increase the risk of adverse outcomes during pregnancy and childbirth, it is important to know that most women with a body mass index (BMI) $> 25 \text{ kg/m}^2$ will have an uncomplicated pregnancy. Therefore, it is worth highlighting the morbid obesity (MO), which is defined by the WHO as a BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$. Women with MO are at significantly increased risk of prenatal, perinatal and postpartum complications. It has been established that the rate of cesarean section (CS) in pregnant women with a BMI $\geq 50 \text{ kg/m}^2$ approaches 50%.

The objective: to present for obstetricians and gynecologists the clinical case of the optimal method of delivery of a pregnant woman with MO and severe preeclampsia using supraumbilical laparotomy and fundal CS, medical and technical support (radio wave scalpel, argon plasma tissue coagulation) for the prevention of peripartum complications. The operation was performed at the main clinical base of the department – in Kyiv Regional Perinatal Center.

The use of suprapubic laparotomy incisions during CS in pregnant women with MO leads to significant complications due to difficult retraction of subcutaneous adipose tissue (panniculus), which significantly reduces the visibility of the surgical space, causes difficulties during fetal extraction and increases the likelihood of complications in the mother and fetus.

Having analyzed the successfully implemented clinical case, it is worth noting all the obvious advantages of supraumbilical laparotomy and fundal CS in pregnant women with MO, namely: optimal access to the fundus and body of the uterus, easy fetal extraction, reduction of blood loss, postoperative pain and the likelihood of purulent-inflammatory postpartum complications, faster recovery after surgery and reduction of the duration of the woman's stay in the hospital. The results of the clinical case are consistent with the available data in the scientific literature on this issue.

Keywords: morbid obesity, cesarean section, supraumbilical laparotomy, fundal cesarean section, preeclampsia, postpartum hemorrhage.

Ожиріння є серйозною проблемою громадського здоров'я в сучасному світі. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає його як комплексне хронічне захворювання, що характеризується надмірним накопиченням жирової тканини, яке може негативно впливати на здоров'я людини [1, 2].

Ожиріння зумовлює порушення функції різних органів і систем організму, створюючи передумови для розвитку екстрагенітальних захворювань та зниження опірності інфекціям, що підвищує ризик ускладненого перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, а також перинатальної захворюваності та смертності новонароджених [3, 4].

До того ж у жінок із морбідним ожирінням (МО) виявлено високу частоту порушень менструальної функції, що може свідчити про тісний взаємозв'язок між ожирінням і розвитком дисгормональних змін у репродуктивній системі, безпліддям та невиношуванням вагітності [5].

Поширеність ожиріння невинно зростає, набуваючи масштабів глобальної пандемії. За даними ВООЗ, станом на 2022 рік близько 16% дорослих у світі віком від 18 років мають ожиріння. З 1990 по 2022 рр. поширеність ожиріння у всьому світі зросла більше ніж удвічі [1].

Варто зауважити, що ці негативні тенденції вплинули й на значну частину жіночого населення. За підрахунками, в усьому світі щорічно близько 39 мільйонів вагітностей ускладнені ожирінням у матері, а в деяких країнах поширеність надмірної маси тіла та ожиріння під час вагітності перевищує 60% (Південна Африка – 64%, Мексика – 65%, США – 55–63%) [6]. В Англії загальна поширеність надмірної маси тіла та ожиріння серед жінок віком 16–24 роки становить 35%, зростаючи до 61% (у віці 35–44 роки), що підкреслює високий рівень потенційного ризику ожиріння серед представниць репродуктивного віку [6]. Найвищі показники антенатального ожиріння реєструються в районах із високим рівнем депривації, серед літніх матерів та в етнічних меншинах [6].

Загальновідомо, що рівень ожиріння стрімко зростає впродовж останніх трьох десятиліть, і все частіше вагітність ускладнюється екстремальним або патологічним ожирінням. У Великій Британії підраховали, що приблизно 1 випадок із 1000 пологів припадає на жінок з індексом маси тіла (ІМТ) $> 50 \text{ кг/м}^2$, тоді як в Австралії відзначено поширеність надмірного ожиріння у 2,1 на 1000 пологів [6]. Проблема надмірної маси тіла, яка колись вважалася характерною для країн із високим рівнем доходу, наразі зростає й у країнах із низьким і середнім рівнем доходу [7].

Хоча надмірна маса тіла та ожиріння значно підвищують ризик несприятливих наслідків під час вагітності, важливо розуміти, що більшість жінок з ІМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$ матимуть нормальну, неускладнену вагітність [6]. Тому варто виокремлювати саме МО, визначене ВООЗ як ІМТ $\geq 40 \text{ кг/м}^2$, за якого жінки значно більше схильні до розвитку допологових, перинатальних та післяпологових ускладнень [8].

Серед допологових ускладнень найпоширенішими є анемія, гестаційна артеріальна гіпертензія, неалкогольна жирова хвороба печінки, гестаційний цукровий діабет, метаболічний синдром, преєклампсія, апное уві

сні, передчасні пологи та ургентний кесарів розтин (КР) [9, 10]. До того ж вагітність при ожирінні пов'язана з підвищеним ризиком мертвонародження [11].

Преєклампсія є основною причиною передчасних пологів, тому що основним методом лікування цього стану є розродження вагітної шляхом КР. За даними систематичного огляду 13 когортних досліджень із залученням майже 1,4 млн жінок, було показано, що ризик преєклампсії збільшується вдвічі на кожні $5\text{--}7 \text{ кг/м}^2$ понад ідеальний ІМТ [12].

Жінки з ожирінням мають підвищений ризик розвитку метаболічного синдрому (МС). За даними різних авторів, поширеність МС продовжує збільшуватися і наразі становить від 5 до 20% [13]. Підвищена резистентність до інсуліну під час вагітності може спричинити наявну, але субклінічну кардіометаболічну дисфункцію, яка, своєю чергою, маніфестує у вигляді преєклампсії, гестаційного діабету та обструктивного апное сну (ОАС). Ці ускладнення пов'язані з несприятливим результатом вагітності.

Порівняно з жінками без ОАС, жінки з цією патологією мають вищий ризик преєклампсії, еклампсії, кардіоміопатії, емболії легеневої артерії та госпітальної смертності.

Усі вагітні повинні проходити скринінг на гестаційний цукровий діабет на основі історії хвороби, клінічних факторів ризику або результатів лабораторних скринінгових досліджень для визначення рівня глюкози в крові. Звичайний скринінг зазвичай проводиться на 24–28-му тижні вагітності. Скринінг ранньої вагітності на непереносимість глюкози (гестаційний або явний діабет) повинен ґрунтуватися на факторах ризику. Якщо результат первинного раннього скринінгу діабету є негативним, повторний скринінг діабету, як правило, проводиться на 24–28-му тижні вагітності [11].

Зв'язок між ожирінням і підвищеним ризиком КР добре продемонстрований, адже частота КР у пацієток з ІМТ $\geq 50 \text{ кг/м}^2$ наближається до 50% [8]. За результатами досліджень, це пов'язано з тим, що жінки з МО значно частіше, ніж жінки з ожирінням, мають преєклампсію, макросомію плода [14, 15]. Ожиріння жінки до вагітності або ж надмірне збільшення маси тіла під час вагітності є чинниками формування макросомії плода (тобто формування більшого для свого гестаційного віку плода: маса $> 4 \text{ кг}$ і довжина $> 54 \text{ см}$ до моменту народження). Численні дослідження показали лінійну кореляційну залежність між ІМТ матері до вагітності та масою тіла новонародженого. У матерів з ожирінням відзначається більша частота макросомії плода, і цей взаємозв'язок не залежить від частоти виявлення гестаційного цукрового діабету у жінок з ожирінням. Макросомія плода притаманні два потенційні ускладнення: дистонія плечиків і більш висока схильність до розвитку ожиріння в подальшому житті. Дані проспективних когортних досліджень показали, що нормалізація маси тіла у жінки з ожирінням знижує ризик народження великого плода [12].

Також результати досліджень свідчать про негативний вплив типу розподілу жирової тканини на ступінь зрілості шийки матки, своєчасний початок пологової діяльності та її характер [16].

Ожиріння у матері підвищує ризик тривалих пологів та їх невдалої індукції. Зі збільшенням ІМТ матері

пропорційно підвищується ризик розродження шляхом КР. Повідомляється, що частота ургентного КР у жінок із патологічним ожирінням коливається від 42 до 50% порівняно з приблизно 9% у контрольній групі [15]. Ожиріння матері також пов'язане з подовженим часом хірургічного втручання.

Вагітні з ожирінням під час повторних пологів після попереднього КР мають майже удвічі більшу сукупну материнську захворюваність і п'ятикратний ризик неонатальної травми [11]. Також вони мають вищий ризик післяопераційних ускладнень порівняно з породіллями без ожиріння, зокрема післяпологової кровотечі (34,9% пацієток із МО проти 9,3% жінок без ожиріння), перитоніту, ендометриту (32,6 проти 4,9% відповідно), ранової інфекції та венозної тромбоемболії [14].

Післяпологова кровотеча (ППК) є невідкладним акушерським ускладненням, яке виникає приблизно в 1–10% усіх пологів. ППК визначають як кількісно виражену крововтрату об'ємом понад 500 мл при вагінальних пологах і понад 1000 мл при КР, що виникає впродовж перших 24 год після пологів [17, 18]. Ожиріння є одним із ключових факторів ризику ППК. L. Thies-Lagergren та ін. переглянули дані про понад 400 000 вагітностей у Шведському реєстрі пологів. Більший ризик крововтрати, що перевищує 1000 мл впродовж 2 год після народження, мали жінки з ІМТ > 25 кг/м² [19].

Загалом, проведення КР у вагітних із МО передбачає ретельне планування, спеціалізований підхід та медичний нагляд для забезпечення найвищого рівня безпеки як для матері, так і новонародженого.

Мета роботи: ознайомлення спільноти лікарів акушерів-гінекологів із клінічним випадком оптимальної методики розродження вагітної з МО і тяжкою прееклампсією із застосуванням супраамбілікальної лапаротомії і донного КР, медикаментозної та технічної підтримки (радіохвильовий скальпель, аргонплазма коагуляція тканин) для профілактики перипартальних ускладнень. Операцію проведено на основній клінічній базі кафедри – у Київському обласному перинатальному центрі (КОПЦ).

Клінічний випадок

Вагітна Л., віком 30 років. 30.04.2024 р. терміново госпіталізована до КОПЦ за направленням одного із закладів Київської області під час першої вагітності терміном 36–37 тиж. зі скаргами на задуху при ходьбі, набряками нижніх кінцівок і передньої стінки живота.

За даними анамнезу, впродовж останніх 4 років відзначає періодичне підвищення артеріального тиску (АТ) до 190/110 мм рт.ст.; через наявність хронічної артеріальної гіпертензії (ХАГ) перебувала під наглядом за місцем проживання. У приймальному відділенні пацієнтка оглянута черговою бригадою акушерів-гінекологів, терапевтом, офтальмологом.

Під час огляду зафіксовано значно підвищену масу тіла, ІМТ – 61,2 кг/м², що відповідає МО, виражені набряки нижніх кінцівок і передньої черевної стінки, задишку. АТ – 170/100 мм рт.ст., пульс – 100 уд/хв. Живіт збільшений вагітною маткою до 36–37 тиж., висота стояння дна матки – 37 см. Визначається поперечне положення плода, ІІ позиція; серцебиття плода ясне, ритмічне на рівні пупка – 144 уд/хв.

Попередній діагноз: вагітність І-а, 36–37 тиж. Поперечне положення плода, ІІ позиція. ХАГ ІІ ступеня з поєднаною прееклампсією. Серцева недостатність (СН) 0. Ангіопатія сітківки обох очей. Синусова тахікардія. Гестаційний гіпотиреоз (медикаментозно компенсований – щоденний пероральний прийом 50 мкг L-тироксину). Метаболічний синдром.

Зважаючи на ХАГ ІІ ст., поєднану прееклампсію і МО, пацієнтка госпіталізована у відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) КОПЦ. Призначено проведення повного клініко-лабораторного обстеження, ультразвукового дослідження (УЗД) плода і серця вагітної (ехокардіографія), кардіотокографічного дослідження. Призначена комплексна терапія ХАГ і поєднаної прееклампсії відповідно до наказу МОЗ України від 24.01.2022 р. № 151 [20].

За даними УЗД плода встановлено: вагітність – 37 тиж., поперечне положення плода, ІІ позиція, за даними фетометрії, очікувана маса тіла плода – 4000,0 ± 200,0 г. Плацента по передній стінці матки, ІІ ступінь зрілості, товщина – 39 мм. Амніотичний індекс – 177 мм, доплерометрія в судинах пуповини і середній мозковій артерії – без патологічних змін. Систоло-діастолічне співвідношення – 1,55. Шийка матки сформована, довжина – 3 см, внутрішнє вічко закрито.

Попри інтенсивне спостереження і терапію в умовах ВАІТ впродовж 3 діб, стан вагітної погіршувався у зв'язку з появою генералізованих набряків, нестабільною гемодинамікою (рефрактерна артеріальна гіпертензія, що не піддавалася медикаментозній корекції), ознаками тахіпноє (частота дихання – 28 дихальних рухів за хвилину (ДР/хв)), клінічними ознаками серцевої недостатності, а також лабораторними показниками, що підтверджували прогресування прееклампсії (протеїнурія – 3,3 г/л, загальний білок – 53 г/л, АТ – 160/110 мм рт.ст.).

Перед операцією проведено оцінювання ризику венозних тромбоемболічних ускладнень в акушерстві (за шкалою, адаптованою з RCOG Green-top Guideline № 37a, 2015), згідно з яким пацієнтка отримала 3 бали, що ідентифікується як високий рівень ризику тромбоемболічних ускладнень. У зв'язку з цим у післяпологовий період до 6 тиж. показано використання компресійних панчіх на нижні кінцівки, ранню активізацію, високу профілактичну дозу низькомолекулярних гепаринів (НМГ) (відповідно до маси тіла вагітної – еноксапарин 80 мг на добу до 6 тиж. післяпологового періоду).

У зв'язку з відсутністю клінічного ефекту від комплексної терапії поєднаної прееклампсії, погіршенням загального стану вагітної і, враховуючи дані, що були отримані за результатами дообстеження (наявність гідроперикарду, недостатність мітрального клапана І ст., СН ІІ), 03.05.2024 р. проведено консилиум для визначення подальшої тактики ведення вагітної, методу та закладу розродження у складі завідувача кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, медичного директора КОПЦ, завідувачів відділень, профільних консультантів (ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України»).

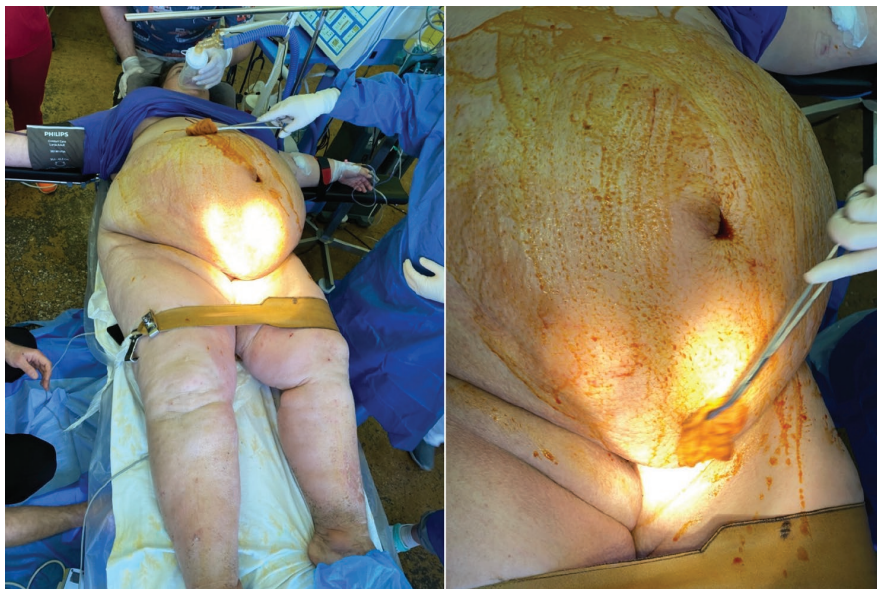


Рис. 1, 2. Вагітна Л., з МО, генералізованими набряками на тлі тяжкої поєднаної преєклампсії та індуративним набряком панікулуса, що унеможливило доступ до нижнього сегмента матки

Консилиумом встановлено діагноз: вагітність І-а, 37 тиж. Поперечне положення плода. Тяжка преєклампсія на фоні ХАГ ІІ стадії, 2-го ступеня. Серцева недостатність І, функціональний клас ІІІ, зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Недостатність мітрального клапана І ст. Ангіопатія сітківки обох очей. МО (ІМТ – 61,2 кг/м²), метаболічний синдром. Гестаційний гіпотиреоз (медикаментозно компенсований).

Консилиум дійшов висновку, що ознаки серцевої недостатності, наявність гідроперикарду пов'язані з генералізованими набряками на тлі тяжкої поєднаної преєклампсії у вагітної з МО і кардіометаболічними порушеннями.

Враховуючи тяжку преєклампсію на тлі ХАГ (клініко-лабораторно: білок у добовій порції сечі – 3,3 г/л, загальний білок крові – 53 г/л, альбумін – 36 г/л; об'єктивно: генералізовані індуративні набряки з лущенням та свербіжем шкіри, задиха у стані спокою, частота дихання – 25/хв), а також поперечне положення плода за даними УЗД, показано термінове розродження вагітної шляхом операції КР 03.05.2024 р. у КОПЦ. Отримана інформована згода пацієнтки на хірургічне втручання. Про можливе розширення оперативного втручання та необхідність у трансфузії препаратів крові пацієнтка поінформована, згоду отримано.

Різні хірургічні варіанти розрізу передньої черевної стінки й проведення КР були розглянуті операційною бригадою та обговорені з вагітною, але, зважаючи на виражений індуративний набряк фартухоподібного панікулуса (рис. 1, 2), відсутність можливості його ретракції/зміщення і, як результат, неможливість проведення лапаротомії у нижніх відділах живота (нижче пупка), вирішено провести супраумбілікальну (верхньо-серединну) лапаротомію з КР у дні матки (донний КР).

Особливості проведення операції КР

Під спінальною анальгезією виконано супраумбілікальний (надпупковий) розріз передньої черевної стінки (верхньо-серединна лапаротомія) (рис. 3).

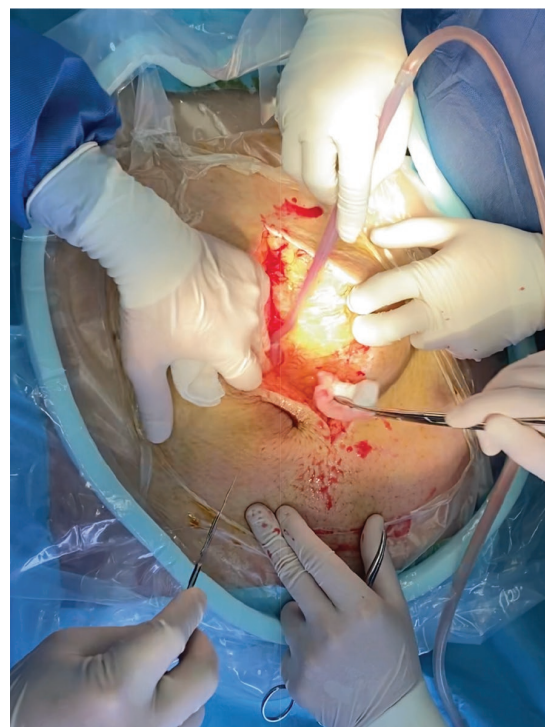


Рис. 3. Супраумбілікальний подовжній розріз передньої черевної стінки під час проведення донного КР у вагітної з МО

Під час проведення лапаротомії відзначено набряк підшкірно-жирової клітковини, товщина якої становила близько 12 см. У черевній порожнині виявлено до 1,5 л трансудату (проба Рівальфа негативна). Проведено донний КР. За тазовий кінець вилучено живу доношену дівчинку масою 3900 г, зростом 56 см, 7/7 балів за шкалою Апгар; відстрочений перетин пуповини (2-га хвилина), новонароджена передана під нагляд неонатолога. Матка ушита дворядним безперервним вікриловим швом.

Зважаючи на високий ризик геморагічних ускладнень, із метою профілактики післяпологової післяопераційної кровотечі внутрішньовенно повільно введено 100 мг карбетоцину, транексамову кислоту – 1,0 г; в матку введено поліхлорвініловий (ПХВ) дренаж діаметром 15 мм за методикою РЕНИС [21]. Матка скоротилася.

Під час операції з метою зменшення крововтрати також застосовували монополярний радіохвильовий скальпель, аргонплазмову коагуляцію тканин, проведено пошарову лапарорафію, дренування черевної порожнини і підшкірно-жирової клітковини активними ПХВ дренажами діаметром 1,0 см. Загальна крововтрата склала 570,0 мл. Сеча по катетеру – 170,0 (прозора).

Зважаючи на об'єм інтраопераційної крововтрати, необхідності у проведенні трансфузійної терапії не було.

Перебіг післяопераційного періоду

Без ускладнень, з позитивною клінічною динамікою терапії прееклампсії: стабілізація АТ на рівні 140/90 мм рт.ст., відсутність задухи (частота дихання – 16/хв), прогресивне зменшення набряків, протеїнурії. Проводилася профілактика гнійно-запальних ускладнень відповідно до загальноприйнятих стандартів (цефазолін 1000 мг внутрішньовенно краплинно однократно за 30 хв до початку хірургічного втручання) з продовженням антибактеріальної терапії згідно з наказом МОЗ України від 5 січня 2022 р. № 8 [22]. Зважаючи на високий ризик тромбоемболічних ускладнень, пацієнтка отримувала НМГ (еноксапарин 80 мг/добу, підшкірно) [22]. Дренажі вилучено на 4-ту добу післяопераційного періоду.

Результати лабораторних досліджень на 3-ю добу після КР:

- загальний аналіз крові: гемоглобін – 102 г/л, еритроцити – $3,72 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити – 326×10^9 /л, лейкоцити – $12,3 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів – 41 мм/год;
- показники коагулограми: гематокрит – 38%, протромбіновий час – 13 с, активований частковий тромбoplastиновий час – 30 с, тромбіновий час – 16 с, фібриноген – 2,8 г/л.

Дані УЗД: матка звичайної ехоструктури розмірами $127 \times 99 \times 85$ мм. Порожнина матки не розширена. У ділянці дна матки візуалізуються шви, без особливостей. Вільної рідини в черевній порожнині не виявлено. Придатки матки не візуалізуються. Сечовий міхур із чіткими контурами, без особливостей.

Заключення: нормальна інволюція матки станом на 5-ту добу після проведеного донного КР.

Упродовж перших 3 діб післяопераційного періоду пацієнтка перебувала у ВАІТ, де проводилися інтенсивне спостереження і комплексна терапія тяжкої поєднаної прееклампсії, а з 4-ї доби – переведена у післяпологове відділення зі спільним перебуванням із дитиною. У післяопераційний період жодного дня не було гіпертермії, запальних змін із боку післяопераційної рани (рис. 4). На 8-му добу після КР зняті шви на передній черевній стінці, загоєння післяопераційної рани – *per primam*.

На 9-ту добу після КР породілля разом із новонародженою виписана в задовільному стані за місцем проживання під нагляд дільничного акушера-гінеколога, неонатолога і сімейного лікаря. Жінці надано



Рис. 4. Репарація післяопераційної рани на 8-му добу після КР *per primam*

рекомендації щодо спостереження і терапії ХАГ, МО й корекції маси тіла, гігієни у післяпологовий період, контрацепції та планування наступної вагітності не раніше, аніж через 2 роки після КР. Жінка попереджена про необхідність продовження профілактики тромбоемболічних ускладнень в амбулаторних умовах препаратами НМГ (еноксапарин – 80 мг) і носіння компресійних панчіх до 6 тиж. від дня проведення КР, про що також було сповіщено телефоном лікаря акушера-гінеколога за місцем проживання породіллі.

Обговорення клінічного випадку

Пацієнтки з ожирінням мають вищий ризик хірургічних ускладнень, а саме: збільшення тривалості операції, величини крововтрати, застосування більшої дози нейроаксіальної анестезії та збільшену потребу у застосуванні загальної анестезії. У післяопераційний період у таких вагітних частіше виникають гнійно-запальні ускладнення (ендометрит, перитоніт, ранова інфекція), післяпологові кровотечі, тромбоемболічні ускладнення [14].

Під час проведення розродження шляхом КР зазвичай виконують лапаротомію за Joel-Cohen або Пфанненштилем. Це низькі поперечні надлобкові доступи, перевагами яких є кращий косметичний вигляд, помірний післяопераційний біль, швидкий період загоєння та невелика крововтрата. Проте, якщо брати до уваги використання цих розрізів у пацієнток з ожирінням, виникають значні технічні перешкоди проведення КР у зв'язку з утрудненою ретракцією підшкірної жирової клітковини, що відповідно значно зменшує видимість хірургічної ділянки.

До того ж очевидним недоліком є те, що ці розрізи виконують нижче панікулюса, в результаті чого рана розташовується під шкірно-жировою складкою у вологому середовищі з низьким вмістом кисню, що підвищує ймовірність інфікування, росту анаеробних бактерій та неадекватного загоєння рани. Деякі

автори вважають надпупковий (супраумбілікальний) розріз передньої черевної стінки оптимальним альтернативним варіантом лапаротомії у жінок із МО, завдяки якому вдається уникнути розташування рани під «фартухом» – панікулюсом [15, 23].

Принцип такої лапаротомії полягає у поліпшенні доступу до дна і тіла матки. Варто зауважити, що, оскільки панікулюс об'ємний, складно знайти анатомічні орієнтири. Тому усіх пацієнток обстежують у положенні стоячи та лежачи на спині, не зміщуючи панікулюс, який залишають у положенні «фартуха», щоб встановити місце розрізу залежно від проєкції верхнього краю лобкового симфізу. Над пупком найменша товщина жирового прошарку, що полегшує доступ до матки, спрощує вилучення плода та знижує ризик парієтальних ускладнень [9, 24].

Зазвичай у разі проведення верхньо-серединного/супраумбілікального розрізу погіршується доступ до нижнього сегмента матки, тому збільшується ймовірність виконання корпорального або донного КР. Це допомагає зменшити об'єм крововтрати, оскільки м'язовий шар дна матки тонший, ніж міометрій тіла матки, а розріз виконують паралельно ходу аркуатних артерій. Супраумбілікальна лапаротомія і проведення донного КР також характеризуються сильними скороченнями матки після народження плаценти, які пригнічують кровотечу з місця відшарованої плаценти без необхідності накладання додаткових компресійних гемостатичних швів [15, 25].

Аналізуючи успішний клінічний досвід із цього випадку, варто відзначити усі очевидні переваги супраумбілікальної/надпупкової лапаротомії та донного КР у вагітних з МО: оптимальний доступ до дна й тіла матки, зручність вилучення плода, зменшення об'єму крововтрати і післяопераційного болю, швидке відновлення після операції, раннє відновлення перистальтики кишечника, можливість ранньої активізації та скорочення часу перебування породіллі у стаціонарі. Отримані результати клінічного випадку узгоджуються з наявними даними наукової літератури з цього питання [10, 23, 26].

Наступна вагітність після проведення супраумбілікальної лапаротомії і донного КР можлива не раніше, аніж через 2 роки. Важливими умовами нормального перебігу післяопераційного періоду є накладання дворядних швів на матку синтетичним шовним матеріалом

із довготривалим терміном розсмоктування, обов'язкове дренування черевної порожнини та підшкірно-жирової клітковини, профілактика гнійно-запальних і тромбоемболічних ускладнень. У віддалений післяопераційний період показано застосування контрацепції упродовж щонайменше 24 міс. після КР, оцінка стану формування рубця на матці через 12 міс. за даними УЗД. Критерії стану післяопераційного рубця на матці, що сприяють безпечнішому перебігу наступної вагітності: відсутність «ніші» в ділянці рубця на матці, індекс товщини рубця $\geq 70\%$, нормальний кровоплин у матці за даними кольорового доплерівського картування та відсутність аномалій на соногістерограмі [23, 25, 27].

ВИСНОВКИ

МО, метаболічний синдром і ХАГ, що призвели до розвитку тяжкої поєднаної прееклампсії під час вагітності, кардіометаболічної дисфункції та ознак серцевої недостатності, стали показанням до проведення ургентного розродження шляхом КР.

У вагітних із МО виникають значні технічні перешкоди при проведенні КР за допомогою поперечного надлобкового розрізу у зв'язку з утрудненою ретракцією і набряком підшкірно-жирової клітковини в нижніх відділах живота (панікулюс). Це значно зменшує видимість хірургічної ділянки під час проведення такої лапаротомії, викликає труднощі з вилученням плода, підвищує ймовірність інтраопераційної кровотечі, післяпологових гнійно-запальних і тромбоемболічних ускладнень.

У цьому контексті варто відзначити усі очевидні переваги супраумбілікальної лапаротомії і донного КР у вагітних із МО: оптимальний доступ до дна та тіла матки, зручність вилучення плода, зменшення об'єму крововтрати та післяопераційного болю, вірогідності розвитку гнійно-запальних післяпологових ускладнень, швидка репарація післяопераційної рани та скорочення часу перебування породіллі у стаціонарі.

Застосування сучасних методів медикаментозної підтримки (карбетоцин, транексамова кислота), технічного супроводу (радіохвильовий скальпель, аргоноплазмова коагуляція тканин) під час КР, дренування черевної порожнини і підшкірно-жирової клітковини, застосування НМГ у цієї групи вагітних мінімізують ризики післяопераційних ускладнень.

Відомості про авторів

Голяновський Олег Володимирович – д-р мед. наук, 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

Качур Олександр Юрійович – д-р мед. наук, КНП Київської обласної ради «Київський обласний перинатальний центр»; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: obbroddom.adm@gmail.com*

Ворона Роман Миколайович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: valap@ukr.net*
ORCID: 0009-0003-2807-9785

Мазур Тарас Миколайович – КНП Київської обласної ради «Київський обласний перинатальний центр»; тел.: (096) 225-60-96. *E-mail: obbroddom.adm@gmail.com*

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

Островець Катерина Сергіївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: kalyaostrovetz@gmail.com*
ORCID: 0009-0008-1873-0251

Information about the authors

- Golyanovskiy Oleg V.** – MD, PhD, DSc, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5524-4411
- Kachur Oleksandr Yu.** – MD, PhD, DSc, Kyiv Regional Perinatal Center; tel.: (044) 489-35-64. E-mail: oblroddom.adm@gmail.com
- Vorona Roman M.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. E-mail: valap@ukr.net
ORCID: 0009-0003-2807-9785
- Mazur Taras M.** – Kyiv Regional Perinatal Center; tel.: (096) 225-60-96. E-mail: oblroddom.adm@gmail.com
- 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
- Ostrovets Kateryna S.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. E-mail: katyaostrovets@gmail.com
ORCID: 0009-0008-1873-0251

ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223-49. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
- Ma RCW, Schmidt MJ, Tam WH, McIntyre HD, Catalano PM. Clinical management of pregnancy in the obese mother: before conception, during pregnancy, and post partum. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;12(4):1037-49. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30278-9.
- Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(12):1025-36. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.
- Hlamazda M. Features of menstrual function in women with morbid obesity. *Reprod Health Woman*. 2021;9-10:100-04. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252602.
- Langley-Evans SC, Pearce J, Ellis S. Overweight, obesity and excessive weight gain in pregnancy as risk factors for adverse pregnancy outcomes: A narrative review. *J Hum Nutr Diet*. 2022;35(2):250-64. doi: 10.1111/jhn.12999.
- Reyes MU, Mesenburg MA, Victora CG. Socioeconomic inequalities in the prevalence of underweight, overweight, and obesity among women aged 20–49 in low- and middle-income countries. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(3):609-16. doi: 10.1038/s41366-019-0503-0.
- Yamasato K, Yoshino K, Chang AL, Caughey AB, Tsai PJ. Cesarean delivery complications in women with morbid obesity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(23):3885-8. doi: 10.3109/14767058.2016.1151869.
- Vettorazzi J, Rostirolla G, Behenck G, Castilhos F, Vettorazzi-Stuczynski E, Valério E. Midline Supraumbilical Incision as an Option for Morbidly Obese Patients? Case Report. *Open J Obstet Gynecol*. 2021;11:1517-23. doi: 10.4236/ojog.2021.1111143.
- Stewart Z, Dolley P, Beucher G, Vilot A, Dreyfus M. Supraumbilical Transverse Incision for Cesarean Section in Severely Obese Patients: The Experience of a French Hospital from 2009 to 2014. *Open J Obstet Gynecol*. 2017;7:1024-34. doi: 10.4236/ojog.2017.710103.
- Obesity in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 230. *Obstet Gynecol*. 2021;137(6):128-44. doi: 10.1097/AOG.0000000000004395.
- Koritko OO. The impact of overweight and obesity on fertility and pregnancy. *Inter J Endocrinol*. 2016;7:22-6. doi: 10.22141/2224-0721.7.79.2016.86415.
- Belete R, Ataro Z, Abdu A, Sheleme M. Global prevalence of metabolic syndrome among patients with type I diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13:25. doi: 10.1186/s13098-021-00641-8.
- Marshall NE, Guild C, Cheng YW, Caughey AB, Halloran DR. Maternal superobesity and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(5):417.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.02.037.
- Roloff K, Cao S, Okeke C, Dombovsky I, Valenzuela G. Obesity: Unique Challenges at the Time of Cesarean Delivery. In book: *Cesarean Delivery*. IntechOpen; 2020. 112 p. doi: 10.5772/intechopen.86085.
- Tyshko KM, Drozd OO. Features of the course of labor in women with different types of obesity. In: *International scientific and practical conference. Cze-stochowa*. 2021 Apr 23-24;100-04. doi: 10.30525/978-9934-26-075-9-25.
- 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.
- Mavrides E, Allard S, Chandharan E, Collins P, Green L, Hunt BJ, et al. Prevention and management of postpartum haemorrhage. In: *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*. BJOG. 2016;124:e106-49. doi: 10.1111/1471-0528.14178.
- Thies-Lagergren L, Kvist LJ, Gotvall K, Jangsten E. A Swedish register-based study exploring primary postpartum hemorrhage in 405 936 full term vaginal births between 2005 and 2015. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;258:184-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.12.018.
- Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period" [Internet]. 2022. Order No. 151; 2022 Jan 22. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/giper-tenzynni-rozlyady-y-vagitnyh/>.
- Govseev DO, Berestovoy VO, Vorona RM, Sokol IV, Makarenko MV – inventors and patent holders. Method for stopping bleeding in a woman in labor after cesarean section [Internet]. Patent of Ukraine No. 117714; 2017 July 10. Available from: <https://ua.patents.su/5-117714-sposib-zupinki-krovotachi-u-porodilli-pislya-kesarevogo-roz-tinu.html>.
- Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol "Caesarean section" [Internet]. 2022. Order No. 8; 2022 Jan 05. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/kesariv-rozlyn/>.
- Seif KE, Goetzinger K, Turan O. Choosing the optimal skin incision for cesarean delivery in patients with morbid obesity. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(2):322-3.
- Sagi Y, Maxwell C. 23. Cesarean delivery in women with obesity. *Pregnancy and Obesity*. Boston: De Gruyter; 2017, pp. 269-78. doi: 10.1515/9783110487817-023.
- Reno JL, Cook MI, Kuselev M, Hayes BH, Coffman J. Cesarean Delivery in a Patient With Body Mass Index Over 100: Continuous Spinal Anesthesia in Two Consecutive Deliveries. *Cureus*. 2021;13(6):e15643. doi:10.7759/cureus.15643.
- Elsayed HM, Elmekawi SF, Elkotb AM, Abdelhady RM, Elhossary HMA. Transverse Supraumbilical versus Pfannenstiel Incision for Cesarean Section in Morbidly Obese Women "A Randomized Controlled Trial". *Inter. J Med*. 2020;113(1):hcaa056.031. doi: 10.1093/qjmed/hcaa056.031.
- Kotsuji F, Shibata T, Nakago S, Kato H, Hosono S, Fukuoaka Y, et al. Evaluation of incision healing status after transverse uterine fundal incision for cesarean delivery and postoperative pregnancy: a ten-year single-center retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):277. doi: 10.1186/s12884-024-06446-7.

Стаття надійшла до редакції 30.12.2024. – Дата першого рішення 03.01.2025. – Стаття подана до друку 05.02.2025

Медико-соціальна характеристика жінок репродуктивного віку з доброякісними новоутвореннями яєчників

М. Т. Ференц, В. І. Пирогова

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Однією з актуальних проблем сучасної гінекології є своєчасна діагностика новоутворень яєчників, з огляду на їхній вплив як на репродуктивне здоров'я жінки, так і на ризик розвитку злоякісного процесу. Останніми роками у жінок спостерігається збільшення частоти утворення функціональних кіст яєчників (ФКЯ). Це пояснюється впливом зовнішніх факторів (шкідливі звички, екологія, психічні та фізичні стреси), а також загальним зростанням рівня гінекологічної захворюваності, зокрема запальних процесів органів малого таза, спайкового процесу, ендометріозу. Особливе занепокоєння викликають не лише збільшення частоти новоутворень яєчників у структурі гінекологічної патології, а й необґрунтована хірургічна активність, що зумовлює ризик зниження фертильності жінок.

Мета дослідження: вивчення вікових, клінічних і медико-соціальних особливостей жінок із доброякісними новоутвореннями яєчників.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 164 жінки репродуктивного віку з доброякісними новоутвореннями яєчників. Вік пацієнток коливався від 19 до 48 років. Аналізували скарги, дані анамнезу, попередні методи діагностики та лікування. Комплексне обстеження передбачало проведення клініко-антропометричного дослідження, трансвагінального ультразвукового дослідження (УЗД) на 5–7-й день менструального циклу (МЦ) при включенні у дослідження та в динаміці спостереження. Дані УЗД яєчників стратифікували за системою O-RADS. Пацієнток розподілено на 3 клінічні підгрупи на основі даних УЗД.

Результати. Фолікулярні кісти сонографічно верифіковані у 36,6% випадків, у 30,5% – виявлені кісти жовтого тіла, у 15,2% – ендометріоми яєчників, у 9,1% – серозні цистаденоми. 85,5% виявлених новоутворень за характеристиками класифіковані відповідно до O-RADS 2, 15,5% – до O-RADS 3. Для усіх пацієнток характерними були порушення МЦ, больовий синдром різного характеру, при цьому біль внизу живота був найбільш притаманним пацієнткам із кістами жовтого тіла та геморагічними, а також ендометріомами яєчників. Уперше діагноз ФКЯ було встановлено у 60,9% пацієнток. Рецидив ФКЯ відзначався у 39,1% жінок. Оперативні втручання у зв'язку з новоутвореннями яєчника в минулому перенесли 31,7% пацієнток, при цьому лише у 28,9% випадків була рекомендована терапія комбінованими оральними контрацептивами (КОК).

Висновки. Група жінок репродуктивного віку з новоутвореннями яєчників є неоднорідною, що передбачає проведення ретельного клініко-сонографічного обстеження для вибору оптимальної тактики менеджменту лікування. Відсутність активного менеджменту, методика спостереження зумовлюють як значну частоту рецидивів ФКЯ (39,1%), так і ризик ургентної госпіталізації (30,0%) та оперативних втручань (54,5%). Терапія КОК для запобігання рецидиву ФКЯ (як за наявності оперативного втручання в анамнезі, так і без нього) застосовується недостатньо – менш ніж у третини жінок із діагностованими ФКЯ (28,9%).

Ключові слова: новоутворення яєчників, функціональні кісти яєчників, порушення менструального циклу, безпліддя, апоплексія, рецидив, геморагічна кіста, кіста жовтого тіла, ендометріома.

Medical and social characteristics of women of reproductive age with benign ovarian neoplasms

M. T. Ferents, V. I. Pyrohova

One of the pressing problems of modern gynecology is the timely diagnosis of ovarian neoplasms in view of both their impact on reproductive health and the risk of malignant process. In recent years, there has been an increase of functional ovarian cysts rate. It is explained both by the influence of external factors (bad habits, ecology, mental, physical stress), and by the general increased level of gynecological morbidity, in particular, pelvic inflammatory diseases, adhesions, endometriosis. Concern is caused not only by the increase in the frequency of ovarian neoplasms in the structure of gynecological pathology, but also by unjustified surgical activity, which poses a risk of reduced female fertility.

The objective: to study the age-related, clinical and medical-social characteristics of women with benign ovarian neoplasms.

Materials and methods. The study included 164 women of reproductive age with benign ovarian neoplasms. The patients' ages ranged from 19 to 48 years. Complaints, anamnesis data, previous diagnostic and treatment methods were analyzed. The comprehensive examination included a clinical and anthropometric examination, transvaginal ultrasound on the 5–7th days of the menstrual cycle upon inclusion in the study and in the dynamics of observation. The data of ultrasound examination of the ovaries were stratified according to the O-RADS system. Patients were divided into three clinical groups based on ultrasound results.

Results. Follicular cysts were sonographically verified in 36.6% of cases, corpus luteum cysts were detected in 30.5% of women, ovarian endometriomas – in 15.2%, and serous cystadenomas – in 9.1%. 85.5% of the detected neoplasms were classified ac-

cording to O-RADS 2, 15.5% – according to O-RADS 3. All patients were characterized by menstrual cycle disorders and various types of pain, the lower abdominal pain was most common in patients with corpus luteum cysts, hemorrhagic cysts, and ovarian endometriomas. The diagnosis of functional ovarian cysts was established for the first time in 60.9% of patients. Recurrence of functional ovarian cysts occurred in 39.1% of women. 31.7% of patients had undergone surgical interventions for ovarian neoplasms in anamnesis, while only in 28.9% of cases the therapy with combined oral contraceptives (COC) was recommended.

Conclusions. The women of reproductive age with ovarian neoplasms are heterogeneous, which requires careful clinical and sonographic examination to select the optimal management tactics. The lack of active management, observed tactics causes both a significant frequency of recurrence of functional ovarian cysts (39.1%) and the risk of urgent hospitalization (30.0%) and surgical interventions (54.5%). COC therapy to prevent recurrence of functional ovarian cysts, both with and without a history of surgical intervention, is used insufficiently, less than in a third of cases (28.9%).

Keywords: ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, menstrual cycle disorders, infertility, apoplexy, recurrence, hemorrhagic cyst, corpus luteum cyst, endometrioma.

Однією з актуальних проблем сучасної гінекології є своєчасна діагностика новоутворень яєчників, з огляду на їхній вплив як на репродуктивне здоров'я жінки, так і на ризик розвитку злоякісних процесів. За даними різних авторів, останніми роками спостерігається збільшення частоти утворення пухлин яєчників із 6–11 до 19–25% [1]. Зокрема, у підлітків такі утворення трапляються у 5–10% випадків серед усіх гінекологічних захворювань дитячого віку [2]. У репродуктивному віці до 80% жінок мали кісту яєчника хоча б раз у житті, проте лише у чверті з них спостерігалися клінічні прояви. У перименопаузальному віці поширеність цієї патології становить від 3 до 18% [1, 5].

У дітородному віці репродуктивна система повністю сформована та функціонує стабільно. Серед основних причин формування функціональних кіст яєчника (ФКЯ) у цей період виділяють психічні та фізичні стреси; виникнення новоутворень унаслідок перенесених запальних захворювань статевих органів і хірургічних втручань на органах малого таза, зокрема резекції яєчників, односторонньої овариєктомії тощо; зовнішній генітальний ендометріоз, при якому через функціонування гетеротопічного ендометрію порушується склад перитонеальної рідини та активуються прозапальні цитокіни, що порушують процеси фолікулогенезу; інші чинники [3–7].

За статистичними даними, майже у 20% жінок протягом життя хоча б один раз виявляється кіста яєчника. Частка доброякісних новоутворень яєчників становить до 14% пухлин жіночих статевих органів, а до 80% доброякісних новоутворень яєчників представлені кістозними новоутвореннями [8–10].

ФКЯ є найбільш поширеним типом кіст цього органа, що утворюються в результаті фізіологічних циклічних процесів у жіночому організмі [11, 12]. Вважається, що ФКЯ є варіаціями овуляторного процесу, хоча наразі немає єдиної думки щодо доведеного механізму їх утворення [13]. Ретенційні утворення яєчників виявляються у 7,8% клінічно здорових жінок та у кожної другої (52,3%) пацієнтки з боєм внизу живота або з порушеннями циклу [14]. В останні роки спостерігається збільшення частоти виникнення ФКЯ, що пояснюється як впливом зовнішніх факторів (шкідливі звички, екологія, психічні та фізичні стреси), так і загальним зростанням гінекологічної захворюваності (запальні захворювання органів малого таза, спайковий процес, ендометріоз) [4, 13].

ФКЯ визначається як кіста яєчника з анехогенним малюнком і середнім діаметром більше ніж

25 мм, що візуалізується у ранній фолікулярній фазі та не виявляється при ультразвуковому скануванні, виконаному в попередньому природному циклі. На ультразвуковому дослідженні (УЗД) ФКЯ виглядають як прості одноколірні безехогенні кісти з тонкою гладкою стінкою, без посилюючих вузликів, септ або інших твердих компонентів.

Своєю чергою, кіста жовтого тіла утворюється внаслідок ущільнення жовтого тіла та його наповнення рідиною або кров'ю. Сонографічно кіста жовтого тіла представлена невеликою складною кістою яєчника із судинною стінкою. Під час енергетичного доплерівського аналізу для неї характерним є так зване «вогняне кільце» [15]. Часто в процесі розсмоктування ФКЯ утворюється геморагічна кіста, яка сонографічно виглядає як одномолекулярна тонкостінна з нитками фібрину [15].

ФКЯ, як правило, безсимптомні та зазвичай редукуються протягом 8–12 тижнів [16]. Однак занепокоєння викликає не лише збільшення частоти пухлиноподібних утворень яєчників у структурі гінекологічної патології, але й необґрунтована хірургічна активність, яка може призводити до зниження фертильності жінок. За даними світової статистики, 10–15% жінок репродуктивного віку мають досвід оперативних втручань на органах малого таза, серед яких операції з приводу пухлин та пухлиноподібних утворень яєчників посідають друге місце [16].

Морфологічний аналіз видалених пухлин яєчників, за даними різних авторів, свідчить про те, що в 11–30% випадків утворення яєчників насправді виявлялися ФКЯ, тому показання до їх оперативного видалення були необґрунтованими [10–12, 14]. Більшість ФКЯ, випадково виявлених під час УЗД, не потребують лікування [17]. За деякими даними, жінка з кістою діаметром до 10 см може безпечно перебувати під наглядом протягом кількох менструальних циклів (МЦ) [18]. Сучасне багатоцентрове дослідження засвідчило можливість динамічного спостереження за пацієнтками з ФКЯ з низьким ризиком малигнізації та розвитку гострих ускладнень [19].

Згідно з рекомендаціями SRU (Society of Radiologists in Ultrasound – Товариство радіологів в ультразвуковій діагностиці), кісту можна трактувати як просту лише в тому випадку, якщо вона була повністю оцінена й чітко відповідає критеріям зображення простої: анехогенна, одноколірна, з тонкою та гладкою стінкою, відсутнім внутрішнім потоком. У випадку, якщо виникає будь-яка невизначеність щодо того, чи є ця кіста простою, рекомендованим є спостереження через 2–6 міс. Якщо

ж проста кіста перевищує встановлені критерії розміру, рекомендується проведення подальшої візуалізації для оцінки її росту (6–12 міс.). А якщо проста кіста є меншою (і все ще простою) на будь-якому контрольному УЗД, подальше спостереження не є рекомендованим [20, 21].

Якщо сонографічні характеристики ФКЯ на сьогодні достатньо чітко визначені, то в клінічному аспекті домінує погляд, що у багатьох пацієнток такі новоутворення протікають безсимптомно, і в більшості випадків вони є випадковою знахідкою під час УЗД органів малого таза [22–25].

Оскільки відсутні повноцінні діагностичні алгоритми, а також спостерігається надмірна оперативна активність щодо новоутворень яєчників у жінок репродуктивного віку, що має як медичне, так і соціальне значення, встановлено **мету дослідження** – вивчення клінічних та медико-соціальних особливостей жінок репродуктивного віку з доброякісними новоутвореннями яєчників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 164 жінки репродуктивного віку з доброякісними новоутвореннями яєчників. Вік пацієнток коливався від 19 до 48 років. Критерії включення у дослідження передбачали виявлення та підтвердження доброякісного характеру новоутворення яєчника, а критеріями виключення були туберкульоз, інфікування вірусом імунодефіциту людини, гострі запальні захворювання статевих органів, екстрагенітальна патологія на стадії субкомпенсації та декомпенсації, менопауза, прийом гормональних препаратів, злоякісні новоутворення або підозра на такі незалежно від локалізації.

Аналізували скарги пацієнток, дані анамнезу, а також результати попередніх методів діагностики та лікування. Комплексне обстеження передбачало проведення клініко-антропометричного дослідження, трансвагінального УЗД на 5–7-й дні МЦ при включенні у дослідження та в динаміці спостереження. Дані УЗД яєчників стратифікували за системою O-RADS: O-RADS 1 (нормальний яєчник – фолікул ≤ 3 см, жовте тіло ≤ 3 см); O-RADS 2 (проста кіста < 10 см; непроста однокамерна кіста з гладкою внутрішньою поверхнею); O-RADS 3 (однокамерна кіста > 10 см; типова геморагічна кіста, дермоїдна кіста, ендометріодна кіста > 10 см; однокамерна кіста будь-якого розміру з нерівним внутрішнім контуром < 3 мм; багатокамерна кіста з гладким внутрішнім контуром) [26].

На основі даних УЗД пацієнток розподілили на три клінічні підгрупи: I – 110 (67,1%) пацієнток із ФКЯ; II – 29 (17,7%) із доброякісними новоутвореннями яєчників; III – 25 (15,2%) з ендометріомами яєчників. Контрольну групу склали 30 жінок без гінекологічної патології за O-RADS 1.

Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, чинного законодавства України, а також сучасних біоетичних норм щодо безпеки пацієнток. Усі учасниці надали інформовану згоду, а їхні особисті та медичні дані залишалися конфіденційними. Дослідження здійснювалося на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології

факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького в рамках науково-дослідної роботи (№ державної реєстрації 0120U002140).

Статистичний аналіз фактичного матеріалу проводився із застосуванням статистичних програм Microsoft Excel 10.0 і Statistica 10.0. Критичний рівень значущості (p) для перевірки гіпотез становив 0,05, з урахуванням множинних порівнянь.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Сонографічне обстеження пацієнток засвідчило неоднорідність групи жінок, у яких виявлялися новоутворення яєчників. ФКЯ сонографічно верифіковані у 60 (36,6%) випадках і виглядали як однокамерні анехогенні утворення діаметром 35–95 мм із тонкими стінками. У 50 (30,5%) жінок виявлено кісти жовтого тіла, які ехографічно представлені утвореннями округлої форми діаметром до 50 мм із високою звукопровідністю та поліморфним вмістом.

Ендометріома яєчників, яка візуалізувалася як однокамерне новоутворення, переважно округлої форми, з капсулою до 1–2 мм, без внутрішніх та зовнішніх розростань на капсулі, з дрібнодисперсним вмістом середньої та підвищеної ехоісності в середині утворення, діагностована у 25 (15,2%) пацієнток. Розміри ендометріом становили від 15 до 85 мм, із типовою структурою для ендометріодної кісти. 85,5% виявлених новоутворень за своїми характеристиками класифіковані відповідно до O-RADS 2, 15,5% – до O-RADS 3 (табл. 1).

Не висловлювали скарг 66 (40,2%) жінок у досліджуваній когорті, однак 20 (12,2%) пацієнток обстежувалися з приводу безпліддя, а 9 (5,5%) – через втрату вагітності на ранніх термінах (табл. 2).

Для всіх пацієнток із доброякісними новоутвореннями яєчників характерними були порушення МЦ, больовий синдром різного характеру, при цьому біль внизу живота був найбільш притаманний пацієнткам, у яких були виявлені кісти жовтого тіла та геморагічні, а також ендометріоми яєчників (табл. 2).

Таблиця 1
Стратифікація новоутворень яєчників у досліджуваній когорті пацієнток за системою O-RADS

Вид утворення	O-RADS 2		O-RADS 3		Разом	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Фолікулярна кіста	56	34,1	4	2,4	60	36,6
Кіста жовтого тіла	50	30,5	–	–	50	30,5
Ендометріома яєчника	22	13,4	3	1,8	25	15,2
Серозна цистаденома	–	–	15	9,1	15	9,1
Геморагічна кіста	8	4,9	1	0,6	9	5,5
Дермоїдна кіста	4	2,4	1	0,6	5	3,1

Аналіз скарг жінок із доброякісними утвореннями яєчника, n (%)

Характер новоутворень яєчника	Скарги				
	АМК	Біль внизу живота (періодично)	Здуття живота	Безпліддя	Скарги відсутні
Фолікулярна кіста, n = 60	11 (23,3)	10 (16,7)	–	5 (8,3)	34 (56,7)
Кіста жовтого тіла, n = 50	14 (28,0)	12 (24,0)	3 (6,0)	5 (10,0)	16 (32,0)
Ендометріома яєчника, n = 25	3 (12,0)	6 (24,0)	7 (28,0)	5 (20,0)	4 (16,0)
Серозна цистаденома, n = 15	2 (13,3)	2 (13,3)	–	4 (26,7)	7 (46,7)
Геморагічна кіста, n = 9	2 (22,2)	5 (55,6)	1 (11,1)	1 (11,1)	–
Дермоїдна кіста, n = 5	–	–	–	–	5 (100,0)

Примітка: АМК – аномальні маткові кровотечі.

Уперше діагноз ФКЯ у дослідженні встановлений у 67 (60,9%) пацієнток, з них у 15 (34,9%) – у віці 15–18 років. Рецидивуючий перебіг ФКЯ спостерігався у 43 (39,1%) жінок.

Оперативні втручання з приводу новоутворень яєчника в минулому перенесли 52 (31,7%) пацієнтки, при цьому лише у 15 (28,9%) випадках була рекомендована гормональна терапія комбінованими оральними контрацептивами (КОК), у 7 (13,5%) – призначалася терапія прогестагенами (дидрогестерон, дієногест).

Показовим є факт, що динамічне спостереження за пацієнтками репродуктивного віку, у яких виявлені утворення яєчників, проводилося менше ніж у третині випадків (48; 29,2%), що зумовлює значну частоту госпіталізацій жінок із підозрою на гостру гінекологічну патологію. Так, у зв'язку з розвитком проявів «гострого живота» госпіталізовано 33 (30,0%) пацієнтки з ФКЯ, з них оперативне втручання з приводу апоплексії яєчника проведено у 18 (54,5%) пацієнток.

У зв'язку з перекрутом придатків матки в 1 (6,7%) випадку проведено оперативне втручання у пацієнтки з великими розмірами серозної цистаденоми та ще в 1 (4,0%) – у зв'язку з розривом ендометріоми яєчника великих розмірів. Інші пацієнтки із серозною цистаденомою (переважно віком 42–48 років) оперовані у плановому порядку.

Отримані дані дослідження узгоджуються з результатами робіт деяких авторів, які серед клінічних проявів ФКЯ зазначали порушення МЦ, біль внизу живота, а також ризик розвитку ускладнень – посилення больового синдрому, розвиток перекруту кісти або апоплексії (S. Ackerman et al., 2013; J. Kaijser et al., 2014; W. Froyman et al., 2019). У наших попередніх дослідженнях зазначено, що досить часто мінімальні клінічні прояви новоутворень яєчників недооцінюються, не проводиться сонографічне обстеження та призначається симптоматична терапія [25], що підвищує ризик ургентних оперативних втручань.

ВИСНОВКИ

Група жінок репродуктивного віку з новоутвореннями яєчників є неоднорідною, що передбачає проведення ретельного клініко-сонографічного обстеження для вибору оптимальної тактики менеджменту лікування.

Відсутність активного менеджменту, методика спостереження зумовлюють як значну частоту рецидивів ФКЯ (39,1%), так і ризик ургентної госпіталізації (30,0%) та оперативних втручань (54,5%).

Терапія КОК для запобігання рецидиву ФКЯ (як за наявності оперативного втручання в анамнезі, так і без нього) застосовується недостатньо – менш ніж у третини жінок із діагностованими ФКЯ (28,9%).

Відомості про авторів

Ференц Марта Тарасівна – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (097) 258-73-51. E-mail: martaferenc@ukr.net
ORCID: 0009-0007-9003-486X

Пирогова Віра Іванівна – д-р мед. наук, проф., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (050) 581-94-48. E-mail: vira.pyrohova@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1205-6365

Information about the authors

Ferents Marta T. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (097) 258-73-51. E-mail: martaferenc@ukr.net
ORCID: 0009-0007-9003-486X

Pyrohova Vira I. – MD, PhD, DSc, Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (050) 581-94-48. E-mail: vira.pyrohova@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1205-6365

ПОСИЛАННЯ

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and management of Adnexal Masses. Obstet Gynecol. 2016;128(5):210-26. doi: 10.1097/AOG.0000000000001768.
2. Corrias F, Pederiva F, Cozzi G, Ammar L, Cattaruzzi E, Lembo MA, et al. A giant ovarian cyst in an adolescent. J Pediatr. 2018;199:279. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.03.015.
3. Biggs WS, Marks ST. Diagnosis and management of Adnexal Masses. Am Fam Physician. 2016;93:676-81.
4. Shahabifar R, Abolmoulouki M, Karamimanesh M, Raeesi R. Evaluation of the relationship between type and amount of fat consumption in the diet and functional ovarian cysts in females of reproductive age. Am J Biomed Sci Res. 2023;20(2):244-50. doi: 10.34297/AJBSR.2023.20.002698.
5. Zvorych LI, Lutsenko NS, Shapoval OS. Frequency of functional ovarian cysts in

- women of reproductive age in the structure of gynecological pathology. *Modern Med Technol.* 2015;2(3):79-83.
6. Walczewska M, Mocarska A, Burdan F, Janczarek M, Zelazowska-Cieslinska I, Staroslawska E. Diagnosis of benign ovarian lesions using imaging techniques. *Pol Merkur Lekarski.* 2015;38(223):55-60.
7. Valsamakis G, Chrousos G, Mastorakos G. Stress, female reproduction and pregnancy. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;100:48-57. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.031.
8. Abbas AM, Amin MT, Tolba SM, Ali MK. Hemorrhagic ovarian cysts: Clinical and sonographic correlation with the management options. *Middle East Fertility Soc J.* 2016;21(1):41-5. doi: 10.1016/j.mefs.2015.08.001.
9. Al Zahidy ZA. Causes and management of ovarian cysts. *Egypt J Hospital Med.* 2018;70(10):1818-22. doi: 10.12816/0044759.
10. Neelgund S, Hiremath P. A retrospective study of ovarian cysts. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2016;5(6):1969-73. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20161700.
11. Qureshi N, Adnan A, Memon F. Histological pattern of ovarian tumors in reproductive age groups. *Indo Am J P Sci.* 2017;4(3):587-92.
12. Gerasimova TV. Optimization of diagnostics and treatment of functional ovarian cysts. *Reprod Endocrinol.* 2015;25(5):14-20. doi: 10.18370/2309-4117.2015.25.14-20.
13. Boyko AV. Risk factors of development of cysts and benign tumors of ovaries at women of genesial age. *Health Women.* 2019;(6):68-70. doi: 10.15574/HW.2019.142.68.
14. Lee MS, Moon MH, Woo H, Sung CK, Jeon HW, Lee TS. Ruptured corpus luteal cyst: prediction of clinical outcomes with CT. *Korean J Radiol.* 2017;18(4):607-14. doi: 10.3348/kjr.2017.18.4.607.
15. Khati NJ, Kim T, Riess J. Imaging of benign adnexal disease. *Radiol Clin North Am.* 2020;58(2):257-73. doi: 10.1016/j.rcl.2019.10.009.
16. Expert Panel on Women's Imaging, Atri M, Alabousi A, Reinhold C, Akin EA, Benson CB, et al. ACR Appropriateness Criteria® clinically suspected adnexal mass, no acute symptoms. *J Am Coll Radiol.* 2019;16(5):77-93. doi: 10.1016/j.jacr.2019.02.011.
17. Henes M, Engler T, Taran FA, Brucker S, Rall K, Janz B, et al. Ovarian cyst removal influences ovarian reserve dependent on histology, size and type of operation. *Womens Health (Lond).* 2018;(14):1745506518778992. doi: 10.1177/1745506518778992.
18. Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, Froyman W, Benacerraf BR, et al. O-RADS US risk stratification and management system: A consensus guideline from the ACR ovarian-adnexal reporting and data system committee. *Radiology.* 2020;294:168-85. doi: 10.1148/radiol.2019191150.
19. Froyman W, Landolfo C, De Cock B, Wynants L, Sladkevicius P, Testa AC, et al. Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumours (IOTA5): a 2-year interim analysis of a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):448-58. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30837-4.
20. Levine D, Patel MD, Suh-Burgmann EJ, Andreotti RF, Benacerraf BR, Benson CB, et al. Simple Adnexal Cysts: SRU consensus conference update on follow-up and reporting. *Radiology.* 2019;293:359-71. doi: 10.1148/radiol.2019191354.
21. Ștefan PA, Lupean RA, Mihu CM, Lebovici A, Oancea MD, Hițu L, et al. Ultrasonography in the diagnosis of adnexal lesions: The role of texture analysis. *Diagnosics (Basel).* 2021;11(5):812. doi: 10.3390/diagnostics11050812.
22. Jin J, Ruan X, Hua L, Mueck AO. Prevalence of diminished ovarian reserve in Chinese women with follicular cysts and menstrual disorders. *Gynecol Endocrinol.* 2023;39(1):2250004. doi: 10.1080/09513590.2023.2250004.
23. Shapoval OS. Clinical and sonological features in tumor-like formations of the ovaries in women of reproductive age. *Health Women.* 2016;107(1):13741.
24. Stasiv ID, Ryzhyk VM, Mishchuk VH, Dudiy PF, Salyzhyn TI. Multiparametric ultrasound examination in tumor-like formations of the ovaries. *J Med Life.* 2020;13(3):388-92. doi: 10.25122/jml-2020-0090.
25. Pyrohova V, Ferents M. Clinical and anamnestic characteristics of patients with functional ovarian cysts (Retrospective study). *Reprod Health Woman.* 2024;(7):60-4. doi: 10.30841/2708-8731.7.2024.315440.
26. An JY, Unsrdorfer KML, Weinreb JC. BI-RADS, C-RADS, CAD-RADS, LI-RADS, Lung-RADS, NI-RADS, O-RADS, PI-RADS, TI-RADS: Reporting and data systems. *Radiographics.* 2019;39(5):1435-36. doi: 10.1148/rg.2019190087.

Стаття надійшла до редакції 27.01.2025. – Дата першого рішення 31.01.2025. – Стаття подана до друку 06.03.2025

The relationships of the pituitary-gonadal regulation link of the menstrual cycle and hormones of energy metabolism in adolescents with abnormal uterine bleeding at different times of menstrual disorders debut

V. O. Dynnik¹, O. O. Dynnik², N. V. Bagatska¹

¹SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine", Kharkiv

²Kharkiv National Medical University

The objective: to study the relationship between gonadotropic, steroid, metabolic hormones and sex steroid-binding globulin (SSBG) at different times of the debut of abnormal uterine bleeding (AUB) in adolescents relative to menarche based on the development of a mathematical model.

Materials and methods. 200 adolescent girls with AUB were examined. They were divided into groups depending on the time of onset of uterine bleeding relative to menarche. The blood serum concentration of gonadotropic, steroid hormones, insulin, leptin, and SSBG was determined. The comparison group consisted of 45 girls of the same age with a normal menstrual cycle. The variance and regression analyses of the obtained data were performed using the application program package Statgraphics Plus for Windows 5.0 and SPSS-17.

Results. The formation of uterine bleeding in adolescent girls occurs on the background of increased levels of luteinizing hormone, estradiol, and testosterone, and the highest rates are observed in patients with AUB that occurred after previous disorders of the oligomenorrhea type.

The sensitivity of the reproductive axis to energy-regulating hormones, which depends on the time of disease debut, has been proven. There is a relationship between gonadotropic hormones, energy metabolism hormones, steroid hormones. Menstrual dysfunction with menarche or in the first year of the menstrual cycle formation, regardless of the type of disorder (AUB or oligomenorrhea), is accompanied by identical changes in hormonal and metabolic status and is formed on the background of immaturity of the pituitary-gonadal system components. AUB which occurs after 2 or more years of normal menstrual function, is formed on the background of a more mature relationship between estradiol and follicle-stimulating hormone, and insulin, interacting with luteinizing hormone, modulates mainly the production of testosterone, which contributes to the prolongation of the period of anovulatory cycles, which in the future can contribute to the formation of polycystic ovary syndrome.

Conclusions. The variability of gonadotropic hormone production in AUB during puberty is determined with a high degree of significance ($p < 0.001$) by leptin, insulin, SSBG and steroid hormones. This indicates the sensitivity of the reproductive axis to available energy and demonstrates that the level of energy hormones affects not only the production of gonadotropins, but is also associated with ovarian function. Moreover, the features of the associative relationships of pituitary hormones depend on the time of the debut of menstrual disorders.

Keywords: abnormal uterine bleeding, adolescent girls, hormonal and metabolic status, debut of the disease.

Взаємовідношення гіпофізарно-гонадної ланки регуляції менструального циклу та гормонів енергетичного обміну в підлітків з аномальними матковими кровотечами при різних термінах дебюту захворювання

В. О. Диннік, О. О. Диннік, Н. В. Багацька

Мета дослідження: вивчення взаємозв'язку гонадотропних, стероїдних, метаболічних гормонів та глобулін-зв'язувальних статевих стероїдів (ГЗСС) при різному часі дебюту виникнення аномальних маткових кровотеч (АМК) відносно менархе у підлітків на підставі розробки математичної моделі.

Матеріали та методи. Було обстежено 200 дівчат-підлітків з АМК, розділеними на групи залежно від часу появи маткової кровотечі відносно менархе. Визначали вміст у сироватці крові гонадотропних, стероїдних гормонів, інсуліну, лептину, ГЗСС. Групу порівняння становили 45 дівчат того ж віку з нормальним менструальним циклом. Дисперсійний та регресійний аналіз отриманих даних проводили за допомогою пакета прикладних програм Statgraphics Plus for Windows 5.0 та SPSS-17.

Результати. Формування маткових кровотеч у дівчат-підлітків відбувається на тлі підвищених рівнів лютеїнізуючого гормону, естрадіолу та тестостерону, причому найвищі показники відзначаються у пацієнток з АМК, що виникли після попередніх порушень за типом олігоменореї.

Доведено чутливість репродуктивної осі до енергорегулювальних гормонів, що залежить від часу дебюту захворювання. Існує взаємозв'язок між гонадотропними гормонами, гормонами енергетичного обміну та стероїдними гормонами.

Порушення менструальної функції з менархе або в перший рік становлення циклу незалежно від типу порушень (АМК або олігоменорея) супроводжуються ідентичними змінами з боку гормонально-метаболічного статусу та формуються на

тлі незрілості компонентів гіпофізарно-гонадної системи. АМК, що виникають після 2 років і більше нормальної менструальної функції, формуються на тлі більш зрілих взаємовідношень естрадіолу й фолікулостимулювального гормону, а інсулін, взаємодіючи з лютеїнізуючим гормоном, модулює переважно продукцію тестостерону, що сприяє подовженню періоду ановуляторних циклів, що надалі може сприяти формуванню синдрому полікістозних яєчників.

Висновки. Варіабельність продукції гонадотропних гормонів при АМК пубертатного періоду з високим ступенем значущості ($p < 0,001$) детермінують лептин, інсулін, ГЗСС та стероїдні гормони. Це свідчить про чутливість репродуктивної осі до доступної енергії та демонструє, що рівень енергетичних гормонів впливає не тільки на вироблення гонадотропнів, а й пов'язаний із функцією яєчників. Причому особливості асоціативних зв'язків гіпофізарних гормонів залежать від часу дебюту порушень менструальної функції.

Ключові слова: аномальні маткові кровотечі, дівчата-підлітки, гормонально-метаболічний статус, дебют захворювання.

The modern period is characterized by an increase in the number of adolescent girls with menstrual disorders [1, 2]. However, it is well known that the pathology of the reproductive system in adolescence, especially in conditions of untimely and inadequate care, negatively affects the reproductive health of an adult [3–5]. The wide distribution of diseases of the reproductive system in childhood leaves an urgent problem of finding out their occurrence and treatment.

The menstrual cycle is a physiological process characterized by cyclical changes in all parts of the reproductive system, which are outwardly manifested by regular uterine bleeding. In 2011, International Federation of Gynecologists and Obstetricians (FIGO) published standards and established parameters for normal and abnormal uterine bleeding (AUB) based on data from the 5th to 95th percentiles from available large-scale epidemiological studies [6]. In the following years, the International Federation of Obstetricians and Gynecologists continued to refine and, if necessary, revise previously published standards. According to the updated FIGO recommendations (2018), created using the 75th percentile, changes were made: the duration of menstrual bleeding in adolescence should not exceed 8 days, the volume of blood loss as defined by NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) is evaluated from the standpoint of impact on physical, social, emotional or material quality of life, and the regularity of the menstrual cycle may vary, but the difference from the shortest to the longest should not exceed 9 days, unlike previous recommendations, where this interval could reach 20 days [7]. Conditions in which the cyclicity, duration of menstruation and the volume of blood lost are considered as disorders of menstrual function and AUB is among the most severe in its course. AUB is the most common form of menstrual dysfunction in the structure of gynecological diseases in girls seeking medical help and is the main reason for hospitalization in gynecological departments. According to the studies of various authors, their quantity has a significant range of fluctuations from 20.0 to 50.0% [8–10].

Challenges in medicine that are difficult to solve have been existed for many years. Doctors of various specialties are trying to understand the variety of neurohormonal regulation of the body fundamental life processes. It's included reproductive function, the causes of menstrual disorders (including AUB during puberty), especially taking into account the fact that every year new links of regulation are opened [11, 12].

It is considered that the main cause of AUB in adolescence is the functional "immaturity" of the central nervous system and a violation of the regulation of the ovarian-

menstrual cycle at the level of the hypothalamic-pituitary complex, as a result of which changes of steroid hormones production also occurs [13–16]. The immaturity of the pituitary structures of the hypothalamus at puberty, which is reflected in the absence of a formed circal rhythm of the releasing hormone, leads to violations of the cyclical formation and release of gonadotropins. It's, in turn, contributes to disorders of folliculogenesis processes in the ovaries and causes anovulation. The activity of the hypothalamic-pituitary system is regulated by steroid hormones of the ovaries, which can have both an inhibitory (negative feedback) and a stimulating (positive feedback) effect on the secretion of gonadotropins [17, 18].

Adolescent girls with AUB have a defect of negative feedback between ovaries and the hypothalamic-pituitary region of the central nervous system. An increase in the level of estrogens, characteristic of adolescence, does not lead to a decrease in the secretion of gonadotropic hormones: follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH). This, in turn, causes inadequate and acyclic development of the cavity follicle: its atresia or persistence. There are reports that both atresia and persistence of follicles occur with uterine bleeding in adolescence [19–21]. In these conditions, there is a violation of steroidogenesis in the ovaries, estrogen production is relatively monotonous, but long-lasting, progesterone is produced in very small quantities. A state of progesterone deficiency is formed, which is reflected on the endometrium primarily. A long uncoordinated effect of estrogens on the endometrium causes its proliferation (estrogen-mediated proliferation). Due to progesterone deficiency, the endometrium does not undergo secretory transformation, but hyperplasia and glandular-cystic changes develop. The endometrium begins to reject in response to a decrease in the level of estrogens or a violation of blood circulation in the endometrium, and its accompanied by prolonged and profuse bleeding [22, 23]. The bioavailability of steroid hormones depends on the function of sex steroid-binding globulin (SSBG). It is traditionally considered a carrier of sex steroids, controls the concentration of free hormones and regulates their access to target tissues. Until recently, it was believed that the only function of the SSBG is the transport of sex steroids. However, researches of recent years indicate the connection of circulating SSBG with the level of insulin and the presence of metabolic and endocrine disorders [24, 25].

In recent decades, the role of leptin and insulin in the regulation of reproductive function has been increasingly discussed. Energy security is the key condition of life. Maintaining the normal function of the reproductive system is an energy-intensive process. Mechanisms

controlling energy balance must be closely integrated with mechanisms ensuring reproductive function. An example of such integration is the effects of the classic metabolic hormones leptin and insulin. Central control of reproductive function is impossible without information about energy status.

The objective: to investigate the relationship between gonadotropic, steroid, metabolic hormones and SSBG at different times of onset of AUB in relation to menarche in teenage girls based on the development of a mathematical model.

MATERIALS AND METHODS

Clinical and paraclinical examination of 200 girls with AUB aged 11–17 who were undergoing treatment in the Department of Pediatric Gynecology of the SI “Institute for Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine” in the period 2019–2021. The average chronological age was 14.80 ± 0.17 years, the average age of menarche was 12.60 ± 0.13 years. Menstrual history was assessed retrospectively. All patients were divided into three groups according to the nature of menstrual function (established or not) before the disease and the time (relative to menarche) of uterine bleeding. The I gr. included 76 adolescents with the manifestation of AUB from menarche or in the first year of menstrual function. The II gr. consisted of 64 girls, in whom AUB occurred in the second and later years of the existence of the menstrual cycle. The III gr. – 60 patients with an irregular menstrual cycle, uterine bleeding occurred in the second and later years of menstrual function, but this bleeding was preceded by other menstrual disorders (mainly oligomenorrhea). The study of the health status of adolescent girls with AUB at the time of examination allowed to establish the presence of extragenital pathology in the absolute majority of patients (78.4%). However, it should be noted that these diseases did not have a severe course. In the cohort of girls with AUB who were examined, blood diseases, thrombocytopenia, and blood coagulation insufficiency were excluded. The functional state of different levels of the reproductive system was judged by determining the content of LH, FSH, prolactin (PRL), estradiol (E_2), testosterone (T) in the blood serum by the enzyme-linked immunosorbent assay method on the “Rayto RT 2100C” analyzer (Germany) using standard commercial kits “Best Diagnostic”, Kyiv. The level of leptin (L), SSBG was estimated by their level in the blood serum by the enzyme-linked immunosorbent assay method using “ELISA” kits (Germany), determination of insulinemia – immunoreactive insulin (IRI) was performed by the enzyme-linked immunosorbent assay method (Rayto RT 2100C photometer) using reagents from the company “DRG Instruments Gmb” Hamburg, Germany. It was not always possible to take a sufficient amount of blood from a vein to determine all indicators in adolescents aged 11–17 years, therefore not all indicators were determined in all study participants.

The comparison group consisted of 45 girls of the same age with a normal menstrual cycle, examined in the early follicular phase. Hormonal and metabolic

characteristics were compared between the girls of the 3 groups and the comparison group. Regression models were built to assess the relationship and influence of sex steroids, SSBG, insulin and leptin on the production of gonadotropins and PRL.

Statistical analysis was reduced to variance analysis of basal hormone levels. Results are presented as tables of mean values, standard deviation ($M \pm SD$). Associations of gonadotropic hormones, PRL with metabolic, steroid hormones and SSBG were analyzed using multivariate regression analysis. Dispersion and regression analyzes of the obtained data were performed using the package of application programs Statgraphics Plus for Windows 5.0 and SPSS-17.

All patients and their parents signed an informed assent form to participate in the clinical study. The study was conducted in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association “Ethical principles of medical research with human participation as an object of research”; the UN Committee on the Rights of the Child General Comment N 5 (2003) on General measures of implementation of the Convention on the Rights of the Child; European Convention on the Adoption of Children (revised) (CETS N 202; 2008/2011); Law of Ukraine dated April 26, 2001 N 2402-III “On Child Protection” (as amended in 2002–2016); the Order of the Ministry of Health of Ukraine “On Approval of the Procedure for Conducting Clinical Trials of Medicines and Expertise of Materials of Clinical Trials and Model Regulations on Ethics Commissions” N 690 of 23.09.2009 (as amended in 2012–2015), about which there is an extract from the minutes of the meeting of the Committee on Bioethics and Deontology at the SI “Institute for Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine”.

RESULTS AND DISCUSSION

The study of the hormonal background revealed its heterogeneity. The mean values of FSH and PRL in all three groups and the comparison group had no significant differences. The average level of LH in patients with AUB was significantly higher than in the control group. The highest numbers were observed in adolescents with the debut of bleeding in the second and later years of normal menstrual function. The average concentrations of E_2 in patients of all three groups with AUB were significantly higher than in the comparison group. The highest values of its were observed in adolescents with menstrual cycle disorders of the mixed type. The highest level of T was also observed in patients with AUB and previous disorders such as oligomenorrhea. There were no significant differences between the groups and the comparison group in the average content of SSBG and leptin. The average insulin level was significantly higher in girls with the onset of the disease from AUB (I and II gr.) than in III gr. and the comparison group (Table 1).

Thus, the formation of uterine bleeding in teenage girls occurs against the background of increased levels of LH, E_2 and T, and the highest indicators are noted in patients with AUB that occurred after previous violations by the type of oligomenorrhea.

Table 1

Average indicators of the levels of gonadotropins, prolactin, sex hormones, hormones of energy metabolism and SSBG in girls with AUB, taking into account the time of manifestation of the disease

Hormones	Statistical indicators	Groups			
		I	II	III	Comparison
FSH, mIU/ml	n, M ± SD	75, 6.46 ± 3.59	64, 6.90 ± 3.48	60, 6.24 ± 2.48	45, 6.12 ± 2.35
LH, mIU/ml	n, M ± SD	75, 6.24 ± 4.83**	64, 7.74 ± 5.63**	60, 6.85 ± 4.07*	45, 4.35 ± 3.22
PRL, ng/ml	n, M ± SD	75, 10.53 ± 7.66	64, 10.32 ± 4.70	57, 10.80 ± 5.60	45, 10.39 ± 4.71
E ₂ , nmol/l	n, M ± SD	75, 0.47 ± 0.29**	62, 0.53 ± 0.45*	60, 0.55 ± 0.27**	45, 0.34 ± 0.21
T, nmol/l	n, M ± SD	70, 2.56 ± 1.65	63, 2.78 ± 1.67	57, 3.00 ± 1.44	45, 2.84 ± 1.20
SSBG, nmol/l	n, M ± SD	55, 58.34 ± 23.77	49, 59.89 ± 24.85	45, 62.40 ± 28.74	45, 63.11 ± 22.05
IRI, mIU/ml	n, M ± SD	54, 16.67 ± 8.75**	42, 16.44 ± 8.40**	48, 14.73 ± 8.29	45, 14.72 ± 8.17
Leptin, ng/ml	n, M ± SD	38, 18.44 ± 20.33	28, 23.27 ± 21.49	20, 17.08 ± 11.55	45, 16.81 ± 9.93

Notes: * – level of statistical significance $p < 0.01$ – 0.001 in relation to the comparison group; # – $p < 0.01$ at comparing groups with each other.

Table 2

Association of leptin, insulin, steroid hormones and SSBG with gonadotropins according to multiple regression analysis

Determinants	Statistical indicators	Hormonal determinants set		
		I	II	III
Y = FSH X ₁₁ = Leptin X ₁₂ = IRI X ₁₃ = SSBG X ₁₄ = E ₂ X ₁₅ = T	$\sum X_i$ R ² P _{models}	L ± IRI – E ₂ + SSBG 98.9 0.001	IRI – L + E ₂ + SSBG 97.5 0.001	L ± IRI – E ₂ + T + SSBG 99.2 0.001
Y = LH X ₁₁ = Leptin X ₁₂ = IRI X ₁₃ = SSBG X ₁₄ = E ₂ X ₁₅ = T	$\sum X_i$ R ² P _{models}	L ± IRI – E ₂ + T + SSBG 99.3 0.001	IRI – L – T – SSBG 97.6 0.001	L ± IRI – E ₂ + T + SSBG 98.7 0.001
Y = PRL X ₁₁ = Leptin X ₁₂ = IRI X ₁₃ = SSBG X ₁₄ = E ₂ X ₁₅ = T	$\sum X_i$ R ² P _{models}	– IRI + L + SSBG 91.3 0.001	– IRI + L + SSBG 98.3 0.001	– IRI + L + E ₂ + T + SSBG 97.5 0.001

Note: the table shows only independent variables that have a statistically significant effect ($p < 0.001$) on the dependent variable.

The second stage of research was aimed at building a mathematical model. The regression analysis was carried out, and made it possible to evaluate the value and relationships of individual hormones (gonadotropins, hormones of energy metabolism, sex steroids, and SSBG) in the formation of AUB bleeding depending on time the debut of the disease. The analysis of the association of hormones was carried out by the method of multiple regression analysis. The results are presented in the form of tables of a set of dependent (Y_j) and independent (X_i) variables (determinants), as well as the coefficient of determination (R²). After applying the

stepwise selection procedure, those independent variables whose contribution to the variance has a significance level of $p < 0.05$ are indicated as determinants of the dependent variable. The coefficient of determination R² shows that regression, that was constructed is highly significant and explains more than 97% of the spread of possible values.

Elucidation of the associative relationships of pituitary hormones revealed the selectivity of the influence of metabolic and sex steroids on the production of gonadotropic hormones depending on the clinical variant of the course of AUB associated with the onset of the disease (Table 2).

Variability of FSH production in patients with the manifestation of menstrual disorders with menarche or in the first year of menstruation with a high degree of significance ($p < 0.001$) is determined by leptin, insulin, SSBG and steroid hormones ($R^2_I = 98.9\%$, $R^2_{II} = 99.2\%$ respectively). Moreover, E_2 maintains a negative feedback loop. When disorders occur in the second and later years of a normal menstrual cycle, a positive relationship between FSH and E_2 is formed. The acquisition of positive feedback is considered the final stage of maturation of the reproductive axis, but it can be assumed that in girls the reactivity of the pituitary gland is not fully formed due to the immaturity of the mechanism of positive feedback induced by estrogens, which leads to the occurrence of menstrual disorders. A negative relationship appears in leptin. Most likely, this is due to the fact that it was in this group of patients that the highest specific weight of overweight and obese patients was noted.

Thus, the variability of FSH secretion depends on energy-regulating hormones (leptin, insulin), which enhance the stimulating effect of FSH on the production of steroids by the ovary.

LH secretion was significantly influenced by a pattern of hormones similar to FSH. However, there are features related to both the time of manifestation of the pathology of menstrual function and the type of its disorders. LH production was associated with the content of insulin, leptin, steroid hormones and SSBG in the cases when menstrual disorders have started from menarche or in the first year, regardless of the type of menstrual disorders (AUB or oligomenorrhea). In case of occurrence of menstrual cycle pathology after 2 or more years of normal menstrual function, the effect of E_2 decreased. It can be assumed that in this cohort of patients, insulin interacting with LH mainly modulates the production of testosterone, which contributes to the prolongation of the period of anovulatory cycles and the occurrence of uterine bleeding, and in the future, perhaps, the formation of PCOS.

The PRL production is related to metabolic homeostasis. It is believed that PRL modulates energy balance. In our study, we can see that the level of insulin, leptin and SSBG in the blood serum affected the content of PRL in the manifestation of the disease with AUB. When uterine bleeding was preceded by oligomenorrhea-type disorders, the production of PRL depended on the content of steroid hormones.

The growth of menstrual disorders is a fundamental problem of women's reproductive health. Appearing in adolescence, they lead to significant problems later, especially in the reproductive age [26]. In order to proper functioning of a girl's body, the coordinated work and interaction of all its systems is necessary. Many components are involved in the life support process. Destabilization of one of them threatens the development of serious ailments, including the occurrence of menstrual disorders.

Disorders of the menstrual cycle are one of the most frequent problems of adolescent gynecology. Therefore, the menstrual cycle at this age is considered as a vital sign. Irregular menstrual cycles are very common in adolescence and can cause significant stress for both patients and their parents [27]. The leading position among all gynecological pathology of the puberty period is occupied by the irregularity of the menstrual cycle, such as AUB.

Despite the sufficient number of studies, the pathogenetic features of the development of menstrual disorders in adolescence continue to be clarified. However, we have not come across any reports discussing the specifics of hormonal relationships in accordance with the debut of AUB in adolescence. The emergence of new data allows a new look at the mechanisms of AUB formation during puberty, which can influence the development of new approaches to the treatment of this threatening disease and allow doctors to make timely decisions.

The data obtained in the study confirm the heterogeneity of hormonal changes in AUB. AUBs during puberty are usually formed against the background of anovulation. Anovulatory cycles are triggered by an increase in the basal level of LH, which is found in our patients. Hormonal imbalance is expressed in increased estrogen content. It can be assumed that the concentrations of LH and FSH are able to trigger the synthesis of estrogens and the growth of follicles, but this is not enough for the process of ovulation. At the same time, estradiol stimulates the proliferation of the endometrium, which has the blood flow disrupted and its significant destruction and rejection occurs [28].

The study revealed that the formation of AUB during the pubertal period most often occurs against the background of increased levels of LH, estradiol and testosterone, and the highest indicators are noted in patients with AUB that arose after previous violations of the type of oligomenorrhea.

The construction of a mathematical model based on regression analysis revealed the relationships of individual hormones (gonadotropins, hormones of energy metabolism, sex steroids and SSBG) in the formation of AUB bleeding during puberty, depending on the time of onset of the disease.

The pattern of hormones that determine the secretion of FSH and LH in girls with the manifestation of any disorders of the menstrual function from menarche or in the first year of its formation is practically identical. In adolescents with the debut of AUB after 2 or more years of a normal menstrual cycle, there is a change in the negative relationship between E_2 and FSH to a positive one, which indicates the maturation of the reproductive axis, but it can be assumed that the reactivity of the pituitary gland is not fully formed and remains immature. Apart from energy-regulating hormones, only T affects LH production.

Similarity of pathogenetic features of AUB I gr. and III gr., in our opinion, are associated with the same time of onset of menstrual function disorders (from menarche or in the first year of function formation). There is information in the literature that disorders of menstrual function, regardless of the form of the disorder, are associated with certain changes in the hormonal and metabolic status. This is what we observe in our research. Disorders of menstrual function occurring after 2 or more years of a normal menstrual cycle have distinct specific hormonal and metabolic relationships.

CONCLUSIONS

1. Peculiarities of the relationship between hormones regulating energy metabolism (leptin, insulin), sex steroids, SSBG and the content of tropic hormones (FSH, LH, PRL) that depend on the time of the debut of AUB have been determined. In case of disorders in the

first year of menstrual function (regardless of the type of disorder), positive relationships of gonadotropins with energy supply hormones (leptin, insulin), SSBG, and some indicators of steroid hormones were observed. Estradiol has a negative relationship with FSH. In uterine bleeding in adolescence, which occurred in the second or more years of the normal cycle, the relationship with leptin and gonadotropins becomes negative, and between FSH and estradiol changes to positive. The content of PRL with a high degree of significance is determined by energy hormones, and leptin has a positive relationship, but insulin has a negative relationship. In girls with the debut of disorders by oligomenorrhea type, the level of PRL is also influenced by steroid hormones.

2. Levels of leptin, insulin, SSBG, steroid hormones affect the activity of the pituitary system and determine

the variability of LH, FSH, PRL in patients with AUB during puberty. This indicates the sensitivity of the reproductive axis to available energy and demonstrates that the level of energy hormones affects not only the production of gonadotropins, but is also related to ovarian function. Moreover, the features of associative relationships of pituitary hormones depend on the time of onset of menstrual disorders.

Conflict of interest. The authors declare that there is a conflict of interest.

Authors' contributions. V. O. Dynnik – idea and design of the study, formulation of research objectives; O. O. Dynnik – data collection, analysis and statistical processing of research results; N. V. Bagatska – selection of literary sources, correction of the work performed.

Information about the authors

Dynnik Victoria O. – MD, PhD, DSc, SI “Institute for Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine”, Kharkiv; tel.: (050) 973-63-61. *E-mail:* viktoriadynnik@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7692-1856

Dynnik Oleksandra O. – MD, PhD, Kharkiv National Medical University; tel.: (050) 593-85-42. *E-mail:* dynunja15@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2410-2760

Bagatska Natalie V. – PhD, Doctor of Biological Sciences, SI “Institute for Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine”, Kharkiv; tel.: (050) 958-05-99. *E-mail:* nvbagatskaya@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4335-7224

Відомості про авторів

Диннік Вікторія Олександрівна – д-р мед. наук, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків; тел.: (050) 973-63-61. *E-mail:* viktoriadynnik@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7692-1856

Диннік Олександра Олексіївна – канд. мед. наук, Харківський національний медичний університет; тел.: (050) 593-85-42. *E-mail:* dynunja15@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2410-2760

Багачка Наталія Василівна – д-р біол. наук, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків; тел.: (050) 958-05-99. *E-mail:* nvbagatskaya@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4335-7224

REFERENCES

- De Sanctis V, Rigon F, Bernasconi S, Bianchini L, Bona G, Bozzola M, et al. Age at Menarche and Menstrual Abnormalities in Adolescence: Does it Matter? The Evidence from a Large Survey among Italian Secondary Schoolgirls. *Indian J Pediatr.* 2019;86(1):34-41. doi: 10.1007/s12098-018-2822-x.
- Dynnik VO. Characteristics of pubertal development in modern girls in Ukraine. *Global Academics Int J Adv Res.* 2019;2(3):48-60.
- Patil S, Patil N, Joglekar C, Yadav A, Nilawar A, Banavali U, et al. Adolescent and preconception health perspective of Adult Non-communicable diseases (DERVAN): protocol for rural prospective adolescent girls cohort study in Ratnagiri district of Konkan region of India (DERVAN-1). *BMJ Open.* 2020;10(9):e035926. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035926.
- Gruber N, Modan-Moses D. Menstrual Cycle in Adolescents: Updating the Normal Pattern. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):e372-4. doi: 10.1210/clinem/daab688.
- Laru J, Nedelec R, Koivuaho E, Ojanemi M, Järvelin MR, Tapanainen JS, et al. BMI in childhood and adolescence is associated with impaired reproductive function—a population-based cohort study from birth to age 50 years. *Hum Reprod.* 2021;36(11):2948-61. doi: 10.1093/humrep/deab164.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1):3-13. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.11.011.
- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393-408. doi: 10.1002/ijgo.12666.
- Hernandez A, Dietrich JE. Abnormal Uterine Bleeding in the Adolescent. *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):615-21. doi: 10.1097/AOG.0000000000003693.
- Chodankar R, Critchley HOD. Biomarkers in abnormal uterine bleeding. *Biol Reprod.* 2019;101(6):1155-66. doi: 10.1093/biolre/iy231.
- Effendi KY, Rizani A, Iskandar Z, Heriyadi M, Adnan A, Fatimah U, et al. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescent. *Bioscientia Medicina. J Biomed Transl Res.* 2021;6(1):1254-57. doi: 10.32539/bsm.v6i1.431.
- Kovalishin O. Abnormal uterine bleeding during puberty: to the pathogenesis and diagnosis. *Reprod Health Woman.* 2022;2:39-46. doi: 10.30841/2708-8731.2.2022.261806.
- Starovier A, Konkov D, Masibroda N. Abnormal uterine bleeding in adolescents: modern views of the problem. *Reprod Health Woman.* 2024;2:9-17. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.302952.
- Davila J, Alderman EM. Heavy menstrual bleeding in adolescent girls. *Pediatr Annal.* 2020;49(4):e163-9. doi: 10.3928/19382359-20200321-01.
- Elmaogullari S, Aycan Z. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;10(3):191-7. doi: 10.4274/jcrpe.0014.
- Yaşa C, Güngör Uğurlucan F. Approach to abnormal uterine bleeding in adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(1):1-6. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0200.
- Xalimovna RS, Gafurovna AN. Pathogenetic aspects of abnormal uterine bleeding in teenage girls. *Academica: Int. Multidiscip. Res J.* 2021;11(10):1803-08.
- Jewson M, Purohit P, Lumsden MA. Progesterone and abnormal uterine bleeding/menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;69:62-73. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.004.
- Apter D. Menstrual cycle and endocrine changes during puberty. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol.* 2022;273:e19. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.02.078.
- Jones K, Sung S. Anovulatory Bleeding [Internet]. 2022. In: StatPearls Treasure

- Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549773/>.
20. Sun BZ, Kangaroo T, Adams JM, Sluss PM, Welt CK, Chandler DW, et al. Healthy post-menarchal adolescent girls demonstrate multi-level reproductive axis immaturity. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(2):613-23. doi: 10.1210/jc.2018-00595.
21. Vannuccini S, Jain V, Critchley H, Petraglia F. From menarche to menopause, heavy menstrual bleeding is the underrated compass in reproductive health. Fertil Steril. 2022;118(4):625-36. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.021.
22. Jain V, Chodankar RR, Maybin JA, Critchley HOD. Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(5):290-308. doi: 10.1038/s41574-021-00629-4.
23. Singh G, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia [Internet]. In: Stat Pearls Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693/>.
24. Bourebaba N, Ngo T, Śmieszek A, Bourebaba L, Marycz K. Sex hormone binding globulin as a potential drug candidate for liver-related metabolic disorders treatment. Biomed Pharmacother. 2022;153:113261. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113261.
25. Simons PIHG, Valkenburg O, van de Waarenburg MPH, van Greevenbroek MMJ, Kooi ME, Jansen JFA, et al. Serum sex hormone-binding globulin is a mediator of the association between intrahepatic lipid content and type 2 diabetes: the Maastricht Study. Diabetologia. 2023;66(1):213-22. doi: 10.1007/s00125-022-057 90-7.
26. Kovalishin OA. Reproductive health of women who had menstrual dysfunction during puberty. Health Woman. 2020;150(4):73-9. doi: 10.15574/HW.2020.150.73.
27. Kulkarni N, Jagtap A, Athawale P. A clinical study of puberty menorrhagia in the modern era at a tertiary health-care center. Muller J Med Sci Res. 2023;14(2):135. doi: 10.4103/mjmsr.mjmsr_43_23.
28. Sarala V, Gopalan U. Clinical pattern and presentation of abnormal uterine bleeding. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2020;9(1):126-9. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20195587.

Стаття надійшла до редакції 06.11.2024. – Дата першого рішення 11.11.2024. – Стаття подана до друку 13.12.2024

Комплексний підхід до консервативного лікування порушення менструального циклу на тлі стрес-індукованої гіперпролактинемії

В. О. Бенюк, В. М. Гончаренко, В. В. Курочка, С. В. Бенюк, Т. В. Ковалюк, Т. В. Ільницька, С. О. Брюхань

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

Синдром гіперпролактинемії – це симптомокомплекс, що проявляється порушеннями сексуальної та репродуктивної функції, зумовленими хронічною патологічною гіперпролактинемією. У структурі ендокринної патології він посідає третє місце після цукрового діабету та захворювань щитоподібної залози. Стрес-індукована гіперпролактинемія є поширеним явищем у сучасному світі, зокрема в нашій країні. Хронічний стрес, недосипання, депресивний стан призводять до порушень у функціонуванні гіпокампа, руйнування синаптичних зв'язків, погіршення когнітивних і креативних здібностей, що, своєю чергою, може спричинити розвиток гіперпролактинемії.

Мета дослідження: оптимізація тактики ведення жінок репродуктивного віку з порушеннями менструальної функції на тлі стрес-індукованої гіперпролактинемії.

Матеріали та методи. Обстежено 30 жінок репродуктивного віку з порушеннями менструального циклу, зумовленими стрес-індукованою гіперпролактинемією. Комплексне лікування включало: призначення інгібітора пролактину каберголіну; консультацію психотерапевта й розробку індивідуального плану ведення; оптимізацію способу життя (нормалізацію харчування, режиму дня, зменшення психоемоційного, інтелектуального та фізичного навантаження).

Результати дослідження. У всіх пацієнток спостерігалися порушення менструального циклу у вигляді затримки менструації (у середньому – $54,0 \pm 2,5$ дні). Оцінка психологічного стану показала:

- 13 (43,3%) жінок скаржилися на погіршення пам'яті, кмітливості та уваги;
- 25 (83,3%) – відзначали фізичний і психічний дискомфорт;
- 23 (76,7%) – мали психотравмуючі ситуації;
- 19 (63,3%) – відчували занепокоєння щодо стану здоров'я;
- 21 (70,0%) – страждали від підвищеної тривожності;
- 30 (100,0%) – мали зниження настрою та почуття пригніченості;
- 16 (53,3%) – непокоїлися через матеріальний та соціальний стан і стосунки з родичами;
- 14 (46,7%) – мали прояви напруги;
- 13 (43,3%) – скаржилися на порушення сну;
- 20 (66,7%) – відчували паніку, страх і відчай.

Середній рівень пролактину в пацієнток до лікування становив $42,4 \pm 2,7$ нг/мл (норма – до 25,0 нг/мл). На тлі комплексної терапії у 30 (100,0%) жінок нормалізувався рівень пролактину ($19,3 \pm 2,2$ нг/мл) та менструальний цикл ($29,0 \pm 3,0$ дні), спостерігалася покращення психоемоційного стану. Однак для профілактики стрес-індукованої гіперпролактинемії жінки потребують ретельного нагляду психотерапевта та дотримання запропонованого комплексу заходів.

Висновки. Дослідження підтвердило високу ефективність інгібітора пролактину каберголіну в комплексному лікуванні стрес-індукованої гіперпролактинемії в жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: стрес-індукована гіперпролактинемія, пролактин, порушення менструального циклу, психологічний статус, каберголін.

A comprehensive approach to conservative treatment of menstrual disorders by stress-induced hyperprolactinemia

V. O. Beniuk, V. M. Goncharenko, V. V. Kurochka, S. V. Beniuk, T. V. Kovaliuk, T. V. Ilnytcka, S. O. Briuhan

Hyperprolactinemia syndrome is a symptom complex manifested by sexual and reproductive dysfunction caused by chronic pathological hyperprolactinemia. In the structure of endocrine pathology, it ranks third after diabetes mellitus and thyroid diseases. Stress-induced hyperprolactinemia is a common phenomenon in the modern world, including in our country. Chronic stress, lack of sleep, and depression lead to hippocampal dysfunction, destruction of synaptic connections, and deterioration of cognitive and creative abilities, which in turn can lead to the development of hyperprolactinemia.

The objective: to optimize the management of women of reproductive age with menstrual dysfunction on the background of stress-induced hyperprolactinaemia.

Materials and methods. 30 women of reproductive age with menstrual disorders caused by stress-induced hyperprolactinemia were examined. Comprehensive treatment included: prescription of the prolactin inhibitor cabergoline; psychotherapy consultation and development of an individual management plan; lifestyle optimization (normalization of diet, daily routine, reduction of psycho-emotional, intellectual and physical overload).

Results. All patients had menstrual disorders in the form of menstruation delay (average 54.0 ± 2.5 days). Assessment of the psychological state showed that:

- 13 (43.3%) women complained of impaired memory, intelligence and attention;
- 25 (83.3%) – reported physical and mental discomfort;
- 23 (76.7%) – had experienced psychotraumatic situations;
- 19 (63.3%) – felt anxious about their health;
- 21 (70.0%) – suffered from increased anxiety;
- 30 (100.0%) – had a low mood and feelings of depression;
- 16 (53.3%) – were worried about their financial and social situation and relationships with relatives;
- 14 (46.7%) – had manifestations of tension;
- 13 (43.3%) – complained of sleep disturbances;
- 20 (66.7%) – experienced panic, fear and despair.

The average prolactin level in patients before treatment was 42.4 ± 2.7 ng/ml (normal level – up to 25.0 ng/ml). After the complex therapy, 30 (100.0%) women had normalized prolactin concentration (19.3 ± 2.2 ng/ml) and menstrual cycle (29.0 ± 3.0 days), and improved psycho-emotional state. However, for the prevention of stress-induced hyperprolactinemia, women need careful supervision by a psychotherapist and adherence to the proposed set of measures.

Conclusions. This study confirmed the high effectiveness of the prolactin inhibitor cabergoline in the complex treatment of stress-induced hyperprolactinemia in women of reproductive age.

Keywords: stress-induced hyperprolactinemia, prolactin, menstrual cycle disorders, psychological status, cabergoline.

Синдром гіперпролактинемії – це симптомокомплекс, що клінічно проявляється порушеннями сексуальної та репродуктивної сфери, які є наслідком хронічної патологічної гіперпролактинемії [1, 2].

На сьогодні гіперпролактинемія посідає третє місце за поширеністю серед ендокринних захворювань після цукрового діабету та патологій щитоподібної залози. Її встановлюють у 0,26% населення, при цьому вона виявляється у 0,5% жінок і 0,07% чоловіків. Цю патологію діагностують у 15–20% жінок із вторинною аменореєю та олігоменореєю. Частота гіперпролактинемії в чоловіків становить 20 на 100 000 населення, у жінок – близько 90 на 100 000. Пік захворюваності припадає на вік 24–35 років [2, 4].

Одним із перших проявів патологічних змін у репродуктивній системі на тлі гіперпролактинемії в жінок є порушення менструальної функції [5]. Клінічні дані свідчать, що надмірна секреція пролактину та пов'язані з нею порушення функціонування органів мішеней можуть виникати як при первинному ураженні пролактин-секретуючих клітин, так і при інших ендокринних та неендокринних захворюваннях, а також унаслідок прийому певних фармакологічних препаратів [6–8]. Пролактин регулює ліпідний та водно-сольовий обмін, гемопоєз і функцію імунної системи. Його підвищений рівень призводить до пригнічення імунної відповіді. Основна роль цього гормону пов'язана з регуляцією процесів репродукції та поведінки [9–11].

Терапевтичні підходи залежать від причин підвищення рівня пролактину. Гіперпролактинемія може бути фізіологічною, патологічною, фармакологічною та ідіопатичною [5, 12, 13]. При встановленні її причини необхідно передусім виключити найбільш поширені фізіологічні стани, зокрема вагітність і годування грудьми [5, 8]. До патологічних причин належать: специфічні стани передньої частки гіпофіза, порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи та системні розлади, що впливають на рівень пролактину [3, 9, 14].

Також слід враховувати, що стрес може викликати транзиторне підвищення рівня пролактину в сироватці крові [4, 10, 15, 16]. Нормальний стрес (еустрес) є природною захисною реакцією організму на зовнішні подразники та не шкодить здоров'ю. Еволюційно ор-

ганізм готовий реагувати на стрес, але не перебувати в ньому постійно. При надмірному навантаженні еустрес переходить у дистрес – стан, що виникає в ситуаціях загрози життю, при переживаннях і втратах, перевантаженнях на роботі, проблемах у відносинах, невдачах.

Сильний гострий стрес може викликати транзиторне функціональне підвищення рівня пролактину, а тривалий хронічний стрес, депресивні стани та недосипання призводять до порушення функції гіпокамп, руйнування синаптичних зв'язків, зниження когнітивних здібностей, порушення менструального циклу та розвитку гіперпролактинемії. Вона, своєю чергою, зумовлює активацію запальних процесів і порушення імунітету [11, 17–19].

Діагностика пацієнтів із підозрою на гіперпролактинемію включає:

- визначення рівня пролактину у крові;
- аналіз фракцій пролактину при його підвищеному рівні (для виключення макропролактинемії);
- магнітно-резонансну томографію гіпофіза з контрастуванням (для виключення пролактиноми);
- оцінку функції щитоподібної залози, нирок і печінки;
- виключення пухлин гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, вагітності та прийому низки лікарських засобів;
- повторне визначення рівня пролактину через 72 год після відміни потенційно впливового препарату (у разі підозри на фармакологічну гіперпролактинемію);
- консультації суміжних спеціалістів для виключення системних захворювань [21–24].

Лікування патологічної гіперпролактинемії може бути медикаментозним або хірургічним. Хірургічне втручання показано в разі прогресуючого росту макроаденоми, резистентності до терапії агоністами дофаміну. Консервативне лікування ґрунтується на застосуванні агоністів дофамінових рецепторів [5, 8, 16, 25].

В умовах сьогодення важливим є вивчення підходів до лікування та профілактики стрес-індукованої гіперпролактинемії в жінок із порушеннями менструальної функції.

Мета дослідження: оптимізація тактики ведення жінок репродуктивного віку з порушеннями менструальної функції на тлі стрес-індукованої гіперпролактинемії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження 30 жінок репродуктивно-го віку з порушеннями менструальної функції на тлі стрес-індукованої гіперпролактинемії, які звернулися до амбулаторного відділення акушерсько-гінекологічного спостереження Комунального некомерційного підприємства «Київський міський пологовий будинок № 3», що є клінічною базою кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Наявність хронічного стресу у всіх пацієнток встановлена психотерапевтом на підставі опитування з використанням шкали психологічного стресу PSM-25 (Psychology Stress Measure-25) [26].

Критеріями включення в дослідження при відборі жінок були: порушення менструальної функції (тривалість менструального циклу > 38 днів) на тлі гіперпролактинемії; компенсований стан супутньої патології. Критерії виключення з дослідження: вагітність, ниркова або печінкова недостатність, гіпотиреоз, наявність параселярних пухлин, мікро- та макропролактинем, фармакологічна гіперпролактинемія.

Обстеження проводилося за загальноприйнятою методикою та включало збір анамнезу, загальне й спеціальне обстеження. Під час збору анамнезу аналізувалися несприятливі фактори, спосіб життя, наявність психотравмуючих ситуацій і тривалість їхнього впливу. За показаннями проводилися ультразвукове дослідження та консультації суміжних фахівців (ендокринолога, терапевта). Усім жінкам проведено дослідження гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи та гормонів щитоподібної залози. Лабораторна діагностика здійснювалася відповідно до стандартів, задекларованих у «Національному консенсусі щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією» [5]. Для оцінки психоемоційного стану пацієнток і впливу стресових факторів визначали показники ситуаційної та особистісної тривожності за допомогою шкали Спілбергера – Ханіна.

Усі пацієнтки надали інформовану згоду на проведення лікувально-діагностичних процедур.

Запропонований лікувальний комплекс включав:

- призначення інгібітора пролактину каберголіну;
- консультацію психотерапевта з розробкою індивідуального плану ведення (усунення етіологічного фактора – стресу);
- оптимізацію способу життя (нормалізацію харчування, режиму дня, зменшення психічного, інтелектуального та фізичного перевантаження).

Жінкам призначено інгібітор пролактину каберголін у дозуванні 0,25 мг двічі на тиждень під час прийому їжі протягом 8 тижнів.

На фармацевтичному ринку України представлено останнє покоління агоністів дофамінових рецепторів каберголін. Це високоселективний пролонгований інгібітор пролактину з мінімальними побічними ефектами, який є дофамінергічним похідним ріжків, характеризується довготривалою пролактинзнижувальною активністю та безпосередньо стимулює D_2 -дофамінові рецептори на поверхні лактотропних клітин гіпофіза, пригнічуючи секрецію пролактину [27].

Статистичну обробку результатів проводили із застосуванням критеріїв Фішера. Обчислення виконували за допомогою програм Statistica for Windows та Microsoft Excel 13.0. Відмінності вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок у дослідженні становив $27,4 \pm 1,7$ року: 21 (70,0%) пацієнтка належала до вікової групи 19–25 років, 7 (23,3%) – до групи 26–35 років, а 2 (6,7%) були старші за 35 років ($p < 0,05$).

Проведено оцінку індексу маси тіла обстежених жінок, середній показник якого становив $23,8 \pm 2,2$ кг/м², що відповідає нормі. У дослідженні не виявлено жінок із дефіцитом або надлишковою масою тіла.

У 30 (100,0%) пацієнток основним симптомом було порушення менструального циклу у вигляді затримки менструації. Також спостерігалися психоемоційні розлади: депресія, порушення сну, астения, погіршення пам'яті, емоційна лабільність, дратівливість, тривожність, що суттєво впливало на якість життя жінок.

Щодо менструальної функції обстежених жінок слід зазначити, що вік настання менархе коливався від 10 до 15 років (у середньому – $11,9 \pm 0,8$ року). Аналіз становлення менструального циклу показав, що у 22 (73,3%) жінок перша менструація почалася в 11–13 років, у 5 (16,7%) – після 13 років, а у 3 (10,0%) – до 11 років ($p < 0,05$). Тривалість менструації становила 3–7 днів, у середньому – $5,20 \pm 0,39$ дня. Тривалість менструального циклу варіювала від 42 до 76 днів (у середньому – $54,0 \pm 2,5$ дні).

За літературними даними, гіперпролактинемія виявляється в 15–35% жінок із порушеннями менструальної функції, що підтверджується результатами проведеного дослідження [5].

При оцінці психологічного статусу встановлено:

- 13 (43,3%) жінок скаржилися на погіршення пам'яті, кмітливості й уваги;
- 25 (83,3%) – на фізичний і психічний дискомфорт;
- 23 (76,7%) – пережили психотравмуючі ситуації;
- 19 (63,3%) – турбувалися про стан свого здоров'я;
- 21 (70,0%) – мали тривожність;
- 30 (100,0%) – відчували зниження настрою та пригніченість;
- 16 (53,3%) – хвилювалися через матеріальний та соціальний стан і стосунки з родичами;
- 14 (46,7%) – перебували у стані напруги;
- 13 (43,3%) – мали порушення сну;
- 20 (66,7%) – відчували паніку, страх і відчай.

Ці дані свідчать про хронічний стрес у жінок.

Дослідження особистісної та ситуаційної тривожності в жінок зі стрес-індукованою гіперпролактинемією продемонструвало її високий рівень та виявило:

- високий рівень особистісної тривожності (понад 46 балів) мали 22 (73,3%) жінки ($51,7 \pm 2,5$ бала);
- помірний рівень (30–45 балів) – 8 (26,7%) жінок ($38,9 \pm 1,6$ бала);
- жінок із низьким рівнем тривожності (до 30 балів) не було ($p < 0,05$).

Щодо ситуаційної тривожності встановлено, що високий рівень (понад 46 балів) мали 24 (80,0%) жінки ($63,6 \pm 2,5$ бала), помірний рівень (30–45 балів) – 6 (20,0%) жінок ($42,9 \pm 2,1$ бала), $p < 0,05$. Жінок із низьким рівнем ситуаційної тривожності не виявлено. Отримані дані вказують на прямий кореляційний зв'язок між високими рівнями тривожності та гіперпролактинемією, що обґрунтовує необхідність антистресової терапії [22].

При дослідженні гормонального статусу жінок показники тиреотропного гормону, тироксину, трийодтироніну та антитіл до тиреопероксидази були в межах референтних значень, що свідчить про нормальну функцію щитоподібної залози. Однак аналіз гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи засвідчив підвищений рівень пролактину. Динамічний контроль цього показника з дотриманням вимог до здачі аналізу підтвердив гіперпролактинемію: пролактин коливався від 32,0 до 68,0 нг/мл, середній рівень – $42,4 \pm 2,7$ нг/мл.

Базальний рівень пролактину в жінок становить 12,0 нг/мл, у чоловіків – 7,0 нг/мл, референтні межі – $4,8–23,3 (< 25,0)$ нг/мл. У клінічній практиці рівень пролактину до 100,0 нг/мл може бути пов'язаний зі стресом, гіпотиреозом, макропролактинемією або ідіопатичною гіперпролактинемією, що підтверджують результати дослідження. Чим вищий рівень пролактину, тим більша ймовірність аденоми гіпофіза, кісти кишені Ратке, запальних процесів центральної нервової системи. Це вимагає додаткової клініко-лабораторної діагностики, націленої на виявлення пролактином [2, 5, 23, 28].

Метою терапії при порушеннях менструального циклу на тлі гіперпролактинемії є нормалізація рівня біологічно активного пролактину для відновлення функції статевих залоз і регресу симптоматики, нормалізації менструальної та репродуктивної функцій, а також запобігання розвитку пізніх ускладнень [6, 11, 15].

Основним патогенетичним підходом під час лікування є усунення фактора, що спричинив порушення менструального циклу [29]. Тому, крім застосування інгібітора пролактину, обов'язковим у терапії було дотримання лікувально-охоронного режиму: своєчасний відпочинок і повноцінний сон, нормалізація харчування, усунення стресових чинників, фізичної та розумової перевтоми [30].

Стрес-індукована гіперпролактинемія є поширеною патологією в сучасних умовах у нашої країні. Рівень пролактину підвищується під впливом психосоціаль-

ного стресу, проте інтенсивність цієї реакції має значні індивідуальні відмінності. Хоча характер відповіді пролактину не відрізняється між чоловіками та жінками, дослідження свідчать, що у жінок підвищення рівня цього гормону виражене сильніше, що може бути пов'язано з рівнем естрадіолу [17, 20–22].

Психосоматичні порушення й високий рівень особистісної та ситуаційної тривожності потребують індивідуальної комплексної антистресової терапії. Пацієнтки пройшли консультацію психотерапевта, індивідуальні курси психотерапії. Лікування передбачало усунення хронічних стресових чинників, нормалізацію соціально-побутових умов життя.

На тлі комплексної терапії жінок репродуктивного віку зі стрес-індукованою гіперпролактинемією спостерігалось зниження рівня пролактину в сироватці крові (рис. 1).

Як видно з рис. 1, рівень пролактину через 4 тижні лікування знизився в 1,5 раза та становив у середньому $28,7 \pm 1,9$ нг/мл. Через 8 тижнів у всіх обстежених жінок рівень пролактину досяг нормативних значень, зменшившись у 2,2 раза від початкового показника ($p < 0,05$), і становив у середньому $19,3 \pm 2,2$ нг/мл.

Разом із нормалізацією рівня пролактину вдалося досягти нормалізації менструальної функції в пацієнток, які отримували запропоноване комплексне лікування (рис. 2).

Тривалість менструального циклу поступово зменшувалася: на 4-му тижні вона становила в середньому $41,0 \pm 2,6$ днів, а на 8-му тижні – $29,0 \pm 3,0$ днів, що відповідало нормальному менструальному циклу ($p < 0,05$).

На тлі комплексного лікування в жінок достовірно зменшилися показники психологічних порушень ($p < 0,05$):

- погіршення пам'яті та кмітливості – у 2,0 раза (6 осіб, 20,0%);
- фізичний та психічний дискомфорт – у 1,5 раза (16 осіб, 53,3%);
- відчуття занепокоєння щодо стану здоров'я – у 2,5 раза (7 осіб, 23,3%);
- тривожність – у 2,3 раза (9 осіб, 30,0%);
- зниження настрою і відчуття пригніченості – у 2,1 раза (14 осіб, 46,7%);
- прояви напруги – у 3,0 раза (4 особи, 13,3%);
- порушення сну – у 2,5 раза (5 осіб, 16,7%);
- панічні атаки, страх і відчай – у 3,0 раза (6 осіб, 20,0%).

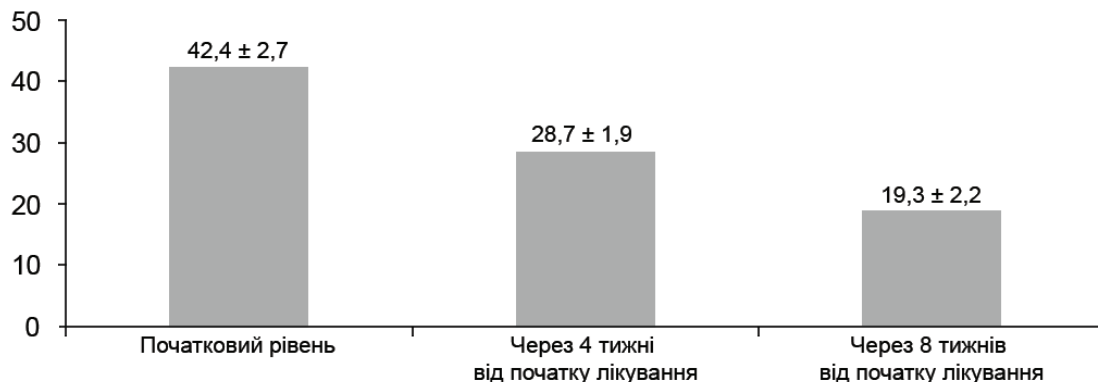


Рис. 1. Рівень пролактину в сироватці крові (нг/мл) обстежених жінок зі стрес-індукованою гіперпролактинемією на тлі лікування (n = 30)

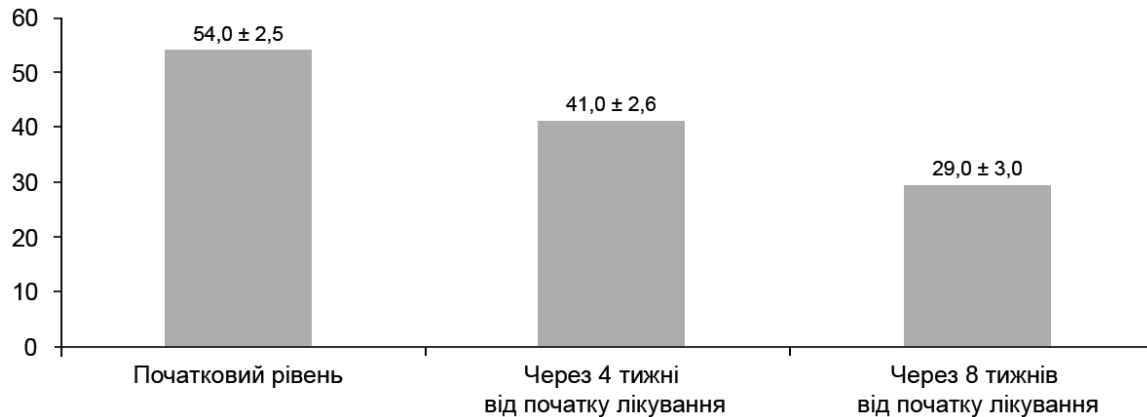


Рис. 2. Тривалість менструального циклу (дні) в жінок зі стрес-індукованою гіперпролактинемією на тлі лікування (n = 30)

Результати дослідження рівня особистісної та ситуаційної тривожності в жінок через 8 тижнів лікування стрес-індукованої гіперпролактинемії свідчать про її достовірне зниження ($p < 0,05$). Показники особистісної тривожності розподілилися так: низький рівень спостерігався в 17 (56,7%) жінок ($26,8 \pm 2,6$ бала); помірний – у 12 (40,0%) жінок ($35,7 \pm 1,9$ бала), високий – в 1 (3,3%) жінки (47,0 бала). Результати оцінки ситуаційної тривожності: низький рівень спостерігався у 23 (76,7%) жінок ($25,9 \pm 2,2$ бала); помірний – у 7 (23,3%) жінок ($39,2 \pm 1,7$ бала), випадків високого рівня ситуаційної тривожності не зафіксовано.

Слід зазначити, що серед обстежених пацієнток лікування не супроводжувалося виникненням будь-яких терапевтичних ускладнень, місцевих і загальних алергічних реакцій.

ВИСНОВКИ

Контрольні обстеження через 8 тижнів комплексної терапії в жінок репродуктивного віку з порушеннями менструальної функції на тлі стрес-індукованої

гіперпролактинемії підтвердили ефективність запропонованої терапії, що проявилася в нормалізації рівня пролактину в сироватці крові (зменшення у 2,2 раза); нормалізації менструального циклу (скорочення тривалості у 2,0 рази). Спостерігалось також зниження показників порушення психоемоційного стану: погіршення пам'яті та кмітливості, фізичного й психічного виснаження, відчуття занепокоєння щодо стану здоров'я, тривоги, зниження настрою та відчуття пригніченості, проявів напруги, порушення сну, паніки, страху і відчаю.

З метою профілактики стрес-індукованої гіперпролактинемії жінки потребують подальшого ретельного нагляду у психотерапевта та дотримання усіх компонентів запропонованого нами комплексу.

Дані дослідження підтверджують високу ефективність інгібітора пролактину – лікарського засобу каберголіну у комплексному лікуванні стрес-індукованої гіперпролактинемії в жінок репродуктивного віку.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олексійович – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 405-60-33. *E-mail:* ag3nmu@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Гончаренко Вадим Миколайович – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 405-60-33. *E-mail:* Dr.v.goncharenko@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8317-3737

Курочка Валентина Валеріївна – канд. мед. наук, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* kurochkav78@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6800-310X

Бенюк Світлана Василівна – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* ag3nmu@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4273-3934

Ковалюк Тетяна Володимирівна – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* ag3nmu@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9339-881X

Льницька Тетяна Володимирівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* itanya250999@gmail.com

ORCID: 0009-0005-5922-7482

Брюхань Софія Олександрівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* sofia332003@gmail.com

ORCID: 0009-0005-8279-7731

Information about the authors

Beniuk Vasyly O. – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33. *E-mail:* ag3nmu@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Goncharenko Vadym M. – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33. *E-mail:* Dr.vgoncharenko@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8317-3737

Kurochka Valentyna V. – MD, PhD, Bogomolets National Medical University, Ukraine, Kyiv. *E-mail:* kurochkavv78@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6800-310X

Beniuk Svitlana V. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* ag3nmu@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4273-3934

Kovaliuk Tetiana V. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* ag3nmu@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9339-881X

Ilynska Tetiana V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* itanya250999@gmail.com

ORCID: 0009-0005-5922-7482

Briuhan Sofia O. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* sofia332003@gmail.com

ORCID: 0009-0005-8279-7731

ПОСИЛАННЯ

- Tatarchuk TF, Efimenko OO. Hyperprolactinemia as a cause of benign breast diseases. *Med Aspects Women's Health*. 2015;91(5):33-8.
- Efimenko OO, Mikhaylenko OY. Hyperprolactinemia: an interdisciplinary alliance. *Med Aspects Women's Health*. 2018;1(1):34-8.
- Kyryliuk M. Syndrome of hyperprolactinemia: Etiology, pathogenesis, clinical features, diagnostics, modern treatment. *Diabetol Thyroidol Metabol Disorders*. 2017;39(3):37-40.
- Yatavelli RKR, Bhusal K. Prolactinoma [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459347/>.
- Tronko MD, Antipkin YG, Kaminsky WV, Tatarchuk TF. National consensus on the management of patients with hyperprolactinemia 2016. *Med Aspects Women's Health*. 2017;106(1):32-42.
- Langlois F, McCartney S, Fleseriu M. Recent progress in the medical therapy of pituitary tumors. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32(2):162-70. doi: 10.3803/EnM.2017.32.2.162.
- Pekic S, Soldatovic I, Milijic D, Stojanovic M, Doknic M, Petakov M, et al. Familial cancer clustering in patients with prolactinoma. *Horm Cancer*. 2019;10(1):45-50. doi: 10.1007/s12672-018-0348-3.
- Cooper O, Greenman Y. Dopamine agonists for pituitary adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:469. doi: 10.3389/fendo.2018.00469.
- Araújo C, Marques O, Almeida R, Santos MJ. Macroprolactinomas: longitudinal assessment of biochemical and imaging therapeutic responses. *Endocrine*. 2018;62(2):470-6. doi: 10.1007/s12020-018-1703-4.
- Atluri S, Sarathi V, Goel A, Boppana R, Shivaprasad C. Etiological profile of Galactorrhea. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(4):489-93. doi: 10.4103/ijem.IJEM_89_18.
- Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin biology and laboratory measurement: An update on physiology and current analytical issues. *Clin Biochem Rev*. 2018;39(1):3-16.
- Shaw SE, Chan CH. Non-Odontogenic tumors of the jaws [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576441/>.
- Cabrera-Reyes EA, Limón-Morales O, Rivero-Segura NA, Camacho-Arroyo I, Cerbón M. Prolactin function and putative expression in the brain. *Endocrine*. 2017;57(2):199-213. doi: 10.1007/s12020-017-1346-x.
- Donato J Jr, Frazão R. Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(6):587-95. doi: 10.1590/2359-3997000000230.
- Gorbunova O, Yurchenko I. Comparative analysis of modern approaches to the correction of hyperprolactinemia in adolescent girls with menstrual dysfunction. *Reprod Health Woman*. 2021;4(4):63-9.
- Eren E, Törel EA, İlgüven ŞP, Çelebi BE, Berberoğlu M, Şıklar Z, et al. Clinical and laboratory characteristics of hyperprolactinemia in children and adolescents: National survey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11(2):149-56. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0206.
- Keskin MZ, Budak S, Aksoy EE, Yücel C, Karamazak S, İlbey YO, et al. Investigation of the effect of body mass index (BMI) on semen parameters and male reproductive system hormones. *Arch Ital Urol Androl*. 2017;89(3):219-21. doi: 10.4081/aiua.2017.3.219.
- Gorbunova OV, Yurchenko IO. Anxiety level as a factor in the development of hyperprolactinemia in adolescent girls. *Reprod Health Woman*. 2020;3(3):5-11. doi: 10.30841/2708-8731.3.2020.214902.
- McNamara AV, Awais R, Momiji H, Dunham L, Featherstone K, Harper CV, et al. Transcription factor Pit-1 affects transcriptional timing in the dual-promoter human prolactin gene. *Endocrinology*. 2021;162(4):bqaa249. doi: 10.1210/encod/bqaa249.
- Ramírez-de-Arellano A, Villegas-Pineda JC, Hernández-Silva CD, Pereira-Suárez AL. The relevant participation of prolactin in the genesis and progression of gynecological cancers. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:747810. doi: 10.3389/fendo.2021.747810.
- Nikiforov OA, Lomeiko OO, Avramenko NV. Experience of managing patients with hyperprolactinemia in preparation for assisted reproductive technologies. *Bull Probl Biol Med*. 2017;4(3):177-80. doi: 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-177-180.
- Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas MDC. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):7-19. doi: 10.1159/000499694.
- Bettencourt-Silva R, Pereira J, Belo S, Magalhães D, Queirós J, Carvalho D. Prolactin-producing pituitary carcinoma, hypopituitarism, and graves' disease-report of a challenging case and literature review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:312. doi: 10.3389/fendo.2018.00312.
- Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(2):236-63. doi: 10.20945/2359-3997000000032.
- Nakhleh A, Shehadeh N, Hochberg I, Zloczower M, Zolotov S, Taher R, et al. Management of cystic prolactinomas: A review. *Pituitary*. 2018;21(4):425-30. doi: 10.1007/s11102-018-0888-0.
- Beshyah SA, Sherif IH, Chentli F, Hamrahian A, Khalil AB, Raef H, et al. Management of prolactinomas: A survey of physicians from the Middle East and North Africa. *Pituitary*. 2017;20(2):231-40. doi: 10.1007/s11102-016-0767-5.
- Liky Kontrol. Instructions for medical use of the drug Kaberlin [Internet]. Available from: [https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[33946\]](https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[33946]).
- Maiter D. Current Challenges in the management of prolactinomas. *Eur Endocrinol*. 2015;11(1):39-40. doi: 10.17925/EE.2015.11.01.39.
- Rutkowski MJ, Aghi MK. Medical versus surgical treatment of prolactinomas: an analysis of treatment outcomes. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018;13(1):25-33. doi: 10.1080/17446651.2018.1411798.
- Kozub T, Hnatiuk V. Possibilities of treatment of stress-induced disorders of the menstrual cycle with phytotherapy. *Reprod Health Woman*. 2024;1(1):62-72. doi: 10.30841/2708-8731.1.2024.301601.

Стаття надійшла до редакції 29.01.2025. – Дата першого рішення 03.02.2025. – Стаття подана до друку 13.03.2025

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.

Ультраструктурні особливості біоптатів тканин жінок із безпліддям та постковідним синдромом в анамнезі

І. С. Головчак, О. Г. Бойчук, В. М. Мацькевич, О. Г. Попадинець, Т. Л. Котик, І. М. Купчак
Івано-Франківський національний медичний університет

Мета дослідження: встановлення ультраструктурних особливостей слизової оболонки матки у жінок із діагнозом безпліддя, які мають постковідний синдром (ПКС) в анамнезі.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 120 жінок. У групу дослідження (ГД) включено 80 пацієнток із діагнозом безпліддя, які мали в анамнезі перенесений ПКС. Групу контролю (ГК) становили 40 жінок із безпліддям, але без перенесеного COVID-19. В обох групах здійснювали забір зразків слизової оболонки матки в середній стадії проліферативної та секреторної фаз (у різні періоди менструального циклу), після чого проводили патоморфологічні та електронно-мікроскопічні дослідження.

Результати. Під час середньої проліферативної фази у жінок із безпліддям та перенесеним ПКС гістологічно визначалися візуально стоншені пласти ендометрію ($p = 0,032$). Субмікроскопічно у зразках пацієнток ГК виявлено активні мітотичні процеси в епітелії ендометріальних залоз, збереження війок клітин та наявність включення глікогену; у стромальному компоненті спостерігалися численні фіброласти. У пацієнток ГД виявлено вакуолізацію епітеліоцитів, укорочення війок на апікальному полюсі, відсутність візуалізації глікогену, у стромі чітко помітні плазмоцити.

У біозразках обох груп у середній стадії секреторної фази виявлено недостатність цієї фази ($p = 0,043$), а також просту неатипову гіперплазію ендометрію ($p = 0,042$). У контрольній групі спостерігалися набряково-дистрофічні зміни у стінці кровоносних судин й епітеліоцитах залоз; у стромі виявлено еритроцитарні острівці та активовані плазмоцити. У ГД спостерігалися виражені набрякові зміни в епітеліально-стромальних складниках ендометрію, а також наявність локусів геморагій, як на пізній стадії фази секретії, та дуже слабо виражена децидуальна трансформація.

Висновки. У зразках біоптатів тканин жінок із безпліддям та ПКС, а також жінок із безпліддям без коронавірусної хвороби (2019) в анамнезі спостерігається виражений дисхроноз стадій у фазах циклу. Морфологічна картина складників ендометрію має мозаїчний характер: поряд з ознаками, притаманними середній проліферативній стадії, виявляються ознаки попередньої. Під час дослідження зразків у секреторну фазу спостерігаються ознаки пізньої стадії з вогнищевими стромальними крововиливами, дуже слабо вираженою децидуальною трансформацією та простою неатиповою гіперплазією, зокрема, в ендометрії пацієнток із безпліддям та перенесеним ПКС.

Ключові слова: безпліддя, постковідний синдром, SARS-CoV-2, COVID-19, морфологія ендометрію, електронно-мікроскопічне дослідження.

Ultrastructural features in biopsied tissues of women with infertility and post-COVID syndrome in the anamnesis

I. S. Golovchak, O. H. Boychuk, V. M. Matskevych, O. H. Popadynets, T. L. Kotyk, I. M. Kupchak

The objective: to determine the ultrastructural features of the uterine mucosa in women with a diagnosis of infertility and post-COVID syndrome (PCS).

Materials and methods. The study involved 120 women. The study group (SG) included 80 female patients with a diagnosis of infertility who had a history of PCS. The control group (CG) consisted of 40 women with infertility without a history of COVID-19. In both groups, uterine mucosa samples were taken in the middle stage of the proliferative and secretory phases (at different periods of the menstrual cycle), after which pathomorphological and electron microscopic studies were performed.

Results. During the middle proliferative phase the histologically thinned endometrial layers were detected in women with infertility and PCS ($p = 0.032$). Submicroscopically, in the samples of the CG there were active mitotic processes in the epithelium of the endometrial glands, the preservation of cell cilia and the presence of glycogen inclusion; numerous fibroblasts in the stromal component. In the SG, vacuolization of epithelial cells, shortening of cilia at the apical pole, lack of glycogen visualization, and clearly visible plasma cells in the stroma were detected.

In biosamples of both groups, in the middle stage of the secretory phase the insufficiency of this phase was determined ($p = 0.043$), as well as simple atypical endometrial hyperplasia ($p = 0.042$). In the CG the edematous-dystrophic changes were observed in the wall of blood vessels and epithelial cells of the glands; erythrocyte islands and activated plasma cells were determined in the stroma. In the SG the pronounced edematous changes in the epithelial-stromal components of the endometrium were found, as well as the presence of hemorrhage loci, as in the late stage of the secretory phase, and very weakly expressed decidual transformation.

Conclusions. In samples of biopsied tissues of women with infertility and PCS in anamnesis, as well as women with infertility without coronavirus disease (2019), a pronounced dyschronosis of stages in the phases of the cycle was found. The morphological picture of the components of the endometrium is mosaic in nature: along with the signs inherent in the middle proliferative stage the signs of the previous one were detected. During the secretory phase, signs of the late stage with focal stromal hemorrhages, very weakly expressed decidual transformation and simple atypical hyperplasia were determined, in particular, in the endometrium of patients with infertility and post-COVID syndrome.

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

Хоча пандемія коронавірусної хвороби 2019 (coronavirus disease-2019, COVID-19) офіційно завершилася, нові штами SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) продовжують з'являтися. Вони рідше призводять до летальних наслідків, проте вивчення особливостей їхнього перебігу та впливу на різні органи та системи залишається актуальним. Зокрема, за даними R. Weinerman, встановлено, що COVID-19 змінює експресію генів у слизовій оболонці матки, а саме підвищує активність генів, відповідальних за утворення позаклітинних пасток нейтрофілів і продукцію інтерферону I типу, водночас знижуючи імунну регуляцію, зокрема активацію цитокінів та Т-лімфоцитів [1].

Оскільки такі дослідження ще тривають, а окрім гострого перебігу COVID-19 виявлено також постковідний синдром (ПКС), що характеризується мультисистемним тривалим запаленням та порушенням функції імунної відповіді, наслідки перенесеної інфекції можуть суттєво відрізнятися від змін, що виникають під час гострої фази SARS-CoV-2 [2–4]. Крім того, такі супутні патологічні стани, як цервікальна інтраепітеліальна неоплазія та хронічний ендометрит, негативно впливають на фертильність. При поєднанні з ПКС ці фактори можуть взаємодіяти, посилюючи свій вплив, що потребує ретельного вивчення їхньої дії на ендометрій [5, 6].

Окрім прозапального фону організму, зумовленого ПКС, додатковими змінами, спричиненими цим станом, є дефіцит антимюлерового гормону, який також відіграє важливу роль у патомеханізмі безпліддя, зокрема через виснаження оваріального резерву яєчників [7]. Одними з ключових факторів морфо- та патогенезу виявлених змін при COVID-19 є ендотеліальна дисфункція та прокоагуляційний стан [8, 9]. Однак порушення репродуктивної функції додатково ускладнюються розладами гормонального фону, що безпосередньо впливає на базальний та функціональний шари ендометрію.

Таким чином, детальне вивчення структурних змін слизової оболонки матки у фолікулярній та лютеїновій фазах менструального циклу може доповнити наукову базу актуальних досліджень щодо впливу ПКС на судинний, залозистий та стромальний компоненти ендометрію.

Мета дослідження: встановлення ультраструктурних особливостей слизової оболонки матки у жінок із діагнозом безпліддя та ПКС в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Наукове дослідження проведене з реєстрацією учасниць на базі Державного некомерційного підприємства «Прикарпатський центр репродукції людини» Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України в період 2021–2024 рр. Згідно з концепцією дослідження відібрано 120 пацієнток віком 25–42 роки з безпліддям (жіночий чинник безпліддя), основні визначення якого відповідають Настановам на засадах доказової медицини № 00567 «Безпліддя» від 2017 р. [10]. Діагностичні процедури були застосовані відповідно до наказу МОЗ України від 09.09.2013 р. № 787 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» [11] та його змін, опублікованих у наказі МОЗ України від 06.03.2024 р. № 383 [12].

З відібраних 120 пацієнток сформовано групу дослідження (ГД), до якої увійшло 80 жінок із задокументованим перенесеним ПКС, та групу контролю (ГК) – 40 жінок без обтяженого анамнезу COVID-19. Оскільки критерієм включення до ГД був перенесений COVID-19, зокрема його складний і менш вивчений варіант – ПКС, для цих пацієнток також дотримувалися рекомендацій Національного інституту здоров'я та досконалості догляду (NICE), а саме NG188 «Короткі рекомендації щодо COVID-19: ведення довгострокових наслідків COVID-19» (COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19) 2020 р. щодо встановлення часових інтервалів виявлення та тривалості симптомів [13], а також рекомендацій Додатка 2 до Протоколу надання реабілітаційної допомоги пацієнтам із COVID-19 та реконвалесцентам згідно з наказом МОЗ України від 20.04.2021 р. № 771 [14].

У ГД діагноз безпліддя був встановлений після перенесеного ПКС. Для цієї групи інтервал між закінченням ПКС та початком проведення біопсії становив не менше 12 міс. 74 пацієнтки (92,5%) мали середній ступінь тяжкості перебігу COVID-19, тоді як у 6 пацієнток (7,5%) був тяжкий перебіг інфекції, що передбачав госпіталізацію на термін 14–25 днів.

Критерії виключення з дослідження: наявність у сімейній парі чоловічого чинника безпліддя; захворювання, що належать до протипоказань застосування допоміжних репродуктивних технологій у лікуванні жіночого безпліддя (Додаток 30 наказу МОЗ України № 787 від 09.09.2013 р.) [11]; захворювання, що передаються статевим шляхом; відмова брати участь у дослідженні на будь-якому етапі. Спільним критерієм включення для обох груп була відсутність інфекційних захворювань, у тому числі легких симптомів респіраторних вірусних інфекцій, на період проведення дослідження, що могли б призвести до помилкової інтерпретації отриманих даних, пов'язаних із вивченням ПКС.

Застосовані методи обстеження включали: загальноклінічне обстеження, анкетування, лабораторне дослідження крові, пайпель-біопсію ендометрію або офісну гістероскопію з подальшим морфологічним дослідженням зразків тканин. Ці методи були затверджені комісією з питань біоетики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 131/22 від 24.11.2022 р.) та виконані відповідно до письмової згоди учасниць, дотримуючись принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Добровільна письмова згода пацієнток, з інформацією про дотримання конфіденційності та заборону передачі особистих й анамnestичних даних третім особам, була обов'язковою та отримана перед початком дослідження.

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

Відбір біоматеріалу зі слизової оболонки матки проводився у різних фазах менструального циклу жінки, а також у різних менструальних циклах. Перший забір здійснювали у термін, що календарно відповідав фазі проліферації, з 8-го по 10-й день (середня стадія), другий забір – із 19-го по 22-й день циклу (середня стадія секреторної фази) під час офісної гістероскопії методом пайпель-біопсії та здійснювався відповідно до наказу МОЗ України від 05.05.2021 р. № 869 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіперплазія ендометрія»» [15]. Методика забору відповідає способу дослідження біологічних зразків ендометрію пацієнток із підозрою на карантинну інфекцію, який був запатентований у 2024 р. [16]. Оскільки початок поточного наукового дослідження припав на період карантину на території України, робота з біологічними зразками проводилася в умовах підвищеної обережності медичного персоналу.

Під час проведення малоінвазивного втручання із забором біологічних зразків слизової оболонки матки дотримано положень Додатка 13 до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» Особливості надання медичної допомоги вагітним жінкам із підозрою на COVID-19 (спочатку згідно з наказом МОЗ України від 17.09.2020 р. № 2122, а надалі – редакцією наказу МОЗ України від 04.02.2022 р. № 230) [17].

Фрагменти біоматеріалу ендометрію поміщали у стерильні одноразові промарковані поліпропіленові флакони, стійкі до низьких температур, щільно закривали та упаковували у тришарову систему для транспортування до гістологічної лабораторії комунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради». У лабораторії зразки використовували для вирізки, окремо для патоморфологічного та електронно-мікроскопічного досліджень, відповідно до Методичних рекомендацій «Організація роботи закладів та підрозділів патологоанатомічної служби України», затверджених МОЗ України, Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи від 11.04.2017 р. [18].

Виготовлення блоків та зрізів з їх подальшим фарбуванням гематоксиліном та еозином виконували за загальноприйнятою методикою. Фотографування гістологічних зрізів проводили за допомогою світлооптичного мікроскопа Nikon Eclipse Ci-S. Висічений зразок ендометрію об'ємом 2 мм³ для електронно-мікроскопічного дослідження поміщали у свіжоприготовлений 4% розчин глутарового альдегіду та маркували одноразовий стерильний скляний флакон, що щільно закривається. Після цього біозразок охолоджували до +4 °C. Вирізані таким способом біозразки у тришаровій системі пакування відправляли на електронно-мікроскопічне дослідження до навчально-наукової лабораторії морфологічного аналізу Івано-Франківського національного медичного університету, відповідно до Порядку організації проведення епідеміологічного нагляду за грипом та гострими респіраторними вірусними інфекціями, заходів із готовності в міжепідемічний період і реагування під час епідемічного сезону захворюваності на грип та ГРВІ, затвердженого наказом МОЗ України від 17 травня 2019 р. № 1126, зареєстрован-

ним у Міністерстві юстиції України від 07 червня 2019 р. за № 595/33566, та вищезгаданих Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» (редакція наказу МОЗ України від 04.02.2022 р. № 230) [19].

Усі інструменти, які використовували під час вирізки біоматеріалу, піддавали дезінфекції. Після витримки у розчині глутарового альдегіду зразки ендометрію фіксували у 2% розчині чотириокису осмію впродовж 2 год. Потім біозразки тричі промивали у фосфатному буфері протягом 30 хв та дегідратували у спиртах зростаючої концентрації, змінюючи кожну порцію спирту тричі. Для контрастування застосовували 2% розчин ураніл-ацетату та поміщали біозразки у суміш епоксидних смол з абсолютним ацетоном у зростаючих концентраціях, а на фінальному етапі – у чисту смолу. Після заливки в епоксидні смоли та поміщення у желатинові капсули додавали каталізатор і проводили полімеризацію впродовж 24 год. Напівтонкі зрізи товщиною 1 мкм зафарбовували метиленовим синім та поліхромним барвником за методикою S. Morikawa [20]. Потім на ультрамикротомі Tesla BS-492 («Tesla», Чехія) виготовляли ультратонкі зрізи, монтовані на мідних блендах діаметром 1 мм із додаванням розчину ураніл-ацетату із сумішшю Рейнольдса для контрастування. Ультраструктуру клітин ендометрію досліджували за допомогою електронних мікроскопів UEMB-100B і PEM-100 (BAT «SELMi», Україна) та фотографували зі збільшенням від 2400 до 4800 разів. Фотофіксацію ультраструктури ендометрію виконували за допомогою мікроскопа MICROS MC 300 (TX) (Австрія), цифрової фотокамери TouPCam 5,1M UNCCD C-Mount Sony, перехідника Adapter AMA075 та програми TouPCam TouPCView (V3.7.1398). Отримані результати електронної мікроскопії порівнювали з патоморфологічними висновками гістологічних досліджень фрагментів біоматеріалу відібраних зразків пацієнток.

Обробку отриманих результатів проводили за допомогою ліцензованої програми Microsoft 365 із вбудованими функціями програми Excel. Для додаткового аналізу даних та їх графічного оформлення використовували програму GraphPad Prism 8.0.1. Абсолютними числами представлені кількісні ознаки та подано їх відповідники у відсотковому перерахунку. Достовірним рівнем результату вважали отримане значення різниці (p), де t-критерій Стьюдента був менше ніж 0,05. Для чотирипольних таблиць р-значення визначали шляхом розрахунку критерію хі-квадрату з поправкою Йетса.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Групи не мали статистично значущих відмінностей щодо віку та впливу супутніх захворювань, що дозволяло оцінювати їх як достовірно однорідні. Коморбідними патологіями для обох вибірок були: анемія, хронічний бронхіт, бронхіальна астма, надлишкова маса тіла, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, вузловий зоб, нікотинова залежність, ревматоїдний артрит, аборт в анамнезі. Для ГД відзначено подовження тривалості менструації, посилену крововтрату, нерегулярність менструального циклу, недостатність лютеїнової фази. Щодо таких ознак, як зниження крововтрати та болючість під час менструації, групи були статистично рівнозначними.

Патоморфологічна картина зразків, досліджених методом пайпель-біопсії, у середній стадії проліферативної фази, абс. число (%)

№	Патогістологічний висновок	ГК, n = 40	ГД, n = 80	p
1	Хронічний ендометрит	9 (22,5)	21 (26,3)	0,823
2	Порушена фаза проліферації	28 (70,0)	64 (80,0)	0,256
3	Неповне відторгнення під час попередніх циклів	30 (75,0)	64 (80,0)	0,695
4	Стоншені пласти ендометрію	12 (30,0)	42 (52,5)	0,032*
5	Фрагменти залозистого поліпа ендометрію функціонального типу	7 (17,5)	13 (16,3)	0,931
6	Фрагменти залозистого поліпа ендометрію гіперпластичного типу	13 (32,5)	19 (23,8)	0,382
7	Проста неатипова гіперплазія ендометрію	7 (17,5)	11 (13,8)	0,786

Примітка: * – різниця між групами є статистично значущою.

Отримано вихідні морфологічні дані щодо стану ендометрію у середній стадії проліферативної фази, які надалі вивчалися та порівнювалися на ультраструктурному рівні, що наведено у табл. 1.

Основною ознакою, що була статистично відмінною у середній стадії проліферативної фази, є візуально стоншені пласти ендометрію. Інші патогістологічні ознаки не відрізнялися суттєво між ГК та ГД. Вони характеризувалися рівномірним розташуванням переважно округлих залоз дрібного та середнього калібру з вогнищевою лімфоплазмочитарною інфільтрацією, переважно перигландулярною (рис. 1).

У напівтонких зрізах у пацієнток ГК ендометрій представлений залозистим та стромально-вазальним компо-

нентами. Залози та їхні просвіти мають округлу форму. В епітеліоцитах спостерігаються мітотичні фігури. Численні веретеноподібні фібробласти мають чітко окреслене ядро та зернисту цитоплазму (рис. 2А). На субмікроскопічному рівні в ядрах епітеліоцитів виявляються ядерця та грудочки хроматину, сконденсовані під ядерною оболонкою. Синтетичний апарат представлений вузькими каналцями та цистернами гранулярної ендоплазматичної сітки, пухирцями апарату Гольджі, округлими мітохондріями з гомогенним матриксом. Наявні вакуолі та розсіяні поодинокі глікогенові включення. На апікальному полюсі виявляються множинні війки (рис. 3А). Ультраструктурний аналіз підтверджує активність мітотичних процесів в епітелії ендометріальних залоз (рис. 3Б).

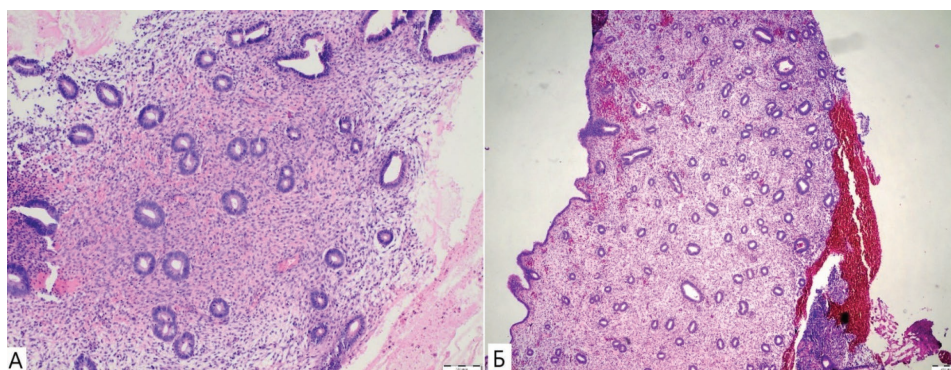


Рис. 1. Слизова оболонка матки у середній стадії проліферативної фази (зabarвлення (заб.): гематоксилін і еозин): А. Мікропрепарат ендометрію пацієнтки ГК (збільшення (зб.) $\times 100$); Б. Мікропрепарат ендометрію пацієнтки ГД (зб. $\times 40$)

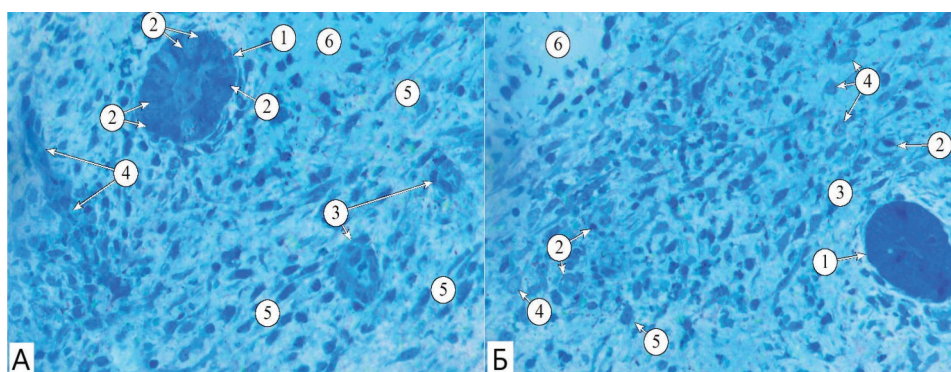


Рис. 2. Напівтонкі зрізи (заб.: метиленовий синій, зб. $\times 400$). А. Структура ендометрію пацієнток ГК у проліферативній фазі: 1 – залоза, 2 – мітотичні фігури в епітеліоцитах, 3 – кровоносні судини, 4 – артеріола, 5 – фібробласти, 6 – аморфна речовина; Б. Структура ендометрію пацієнток ГД у проліферативній фазі: 1 – залоза, 2 – кровоносні судини, 3 – фібробласти, 4 – плазмоцити, 5 – лімфоцити, 6 – аморфна речовина

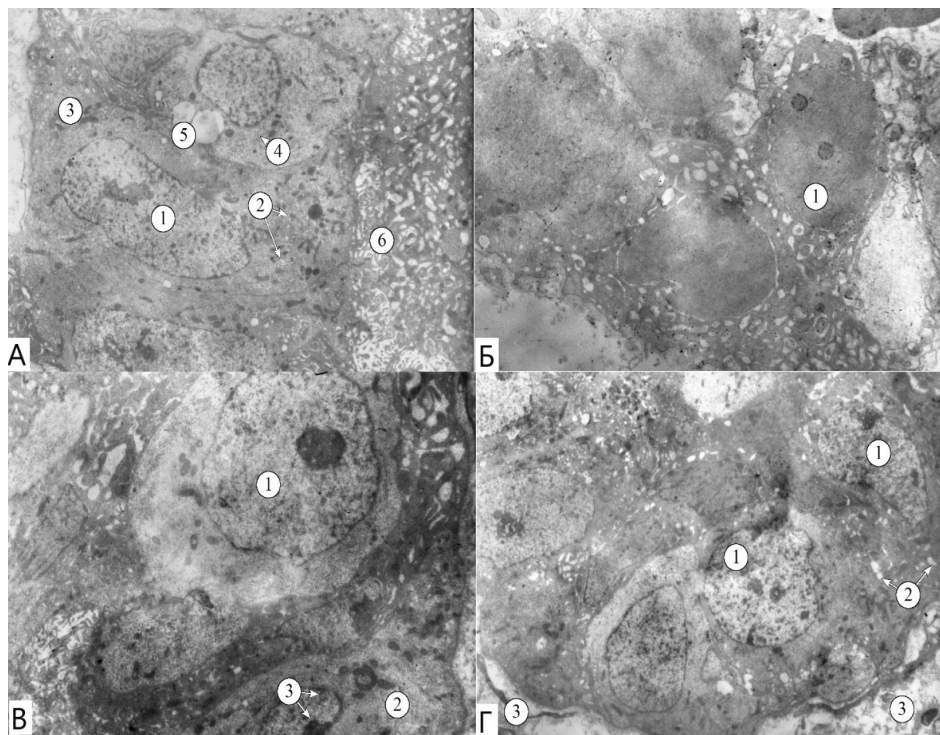


Рис. 3. Ультраструктура ендометрію у середній стадії проліферативної фази: А. Зразок ендометрію пацієнтки ГК, зб. $\times 3200$: 1 – ядро з ядерцем, 2 – гранулярна ендоплазматична сітка, 3 – мітохондрії, 4 – апарат Гольджі, 5 – вакуолі, 6 – війки; Б. Зразок ендометрію пацієнтки ГК, зб. $\times 4000$: 1 – мітотичні процеси в епітелії залоз; В. Зразок ендометрію пацієнтки ГД, зб. $\times 4000$: 1 – ядро з ядерцем вільчастого епітеліоцита, 2 – секреторний епітеліоцит, 3 – грудочки хроматину; Г. Зразок ендометрію пацієнтки ГД, зб. $\times 2400$: 1 – грудочки гетерохроматину, 2 – вакуолізована цитоплазма епітеліоцитів залоз, 3 – оптично просвітлена аморфна речовина з відростками фіброblastів

Залози ендометрію у пацієнток ГД мають округлу форму з невиразною візуалізацією просвіту та ознаками вираженої диференціації ядер. Кровоносні судини дрібнокаліберні, тонкостінні. Наявні локуси просвітлення в аморфній речовині. Виявляються дифузно розташовані плазмоцити зі світлим ядром та дрібнозернистою цитоплазмою (рис. 2Б).

Під час електронно-мікроскопічного дослідження зразків ендометрію у пацієнток ГД у проліферативній фазі рідко виявляються ядерця в ядрах епітеліоцитів (рис. 3В). Переважно хроматин диспергований у нуклеоплазмі. Цитоплазма характеризується низькою електронною щільністю, містить дрібні каналці й цистерни ендоплазматичної сітки, пухирці апарату Гольджі та вакуолі (рис. 3Г). Глікоген не візуалізується, війки вкорочені.

Таким чином, виявлені субмікроскопічні зміни підтверджують дисхроноз проліферативної фази, попередньо встановлений методами гістологічно-аналітичних технік дослідження біозразків обох груп. Такий дисонанс у календарному та морфологічному датуванні хоч і не виключає похибку у підрахунку дня менструального циклу пацієнткою, але є ознакою порушення регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникового зв'язку та роботи таких медіаторів, як інтерлейкін-1, інсуліноподібний фактор росту, фактор некрозу пухлин- α , епідермальний фактор росту, трансформаційний фактор росту $\beta 1$ та ін. Зміна продукції чи рецепції до них відображається на структурі функціонального шару ендометрію [21]. Як підтверджує ретроспективне когортне

дослідження Y. Wang та співавторів, синхронізація фолікулярної фази є запорукою сприйнятливості ендометрію до нормального запліднення, ембріонального розвитку і, зрештою, успішного перебігу вагітності [22].

Важливим є дослідження функціональних порушень мезенхімальних стромальних/стовбурових клітин при відновленні ендометрію після менструації у жінок із безпліддям, а саме причин зменшення їхньої проліферації, що призводить до затримки репаративних здатностей слизової оболонки матки [23]. Фактор росту ендотелію судин уже з перших днів менструального циклу відіграє важливу роль в ангіогенезі функціонального шару [24, 25], тоді як біологічно активні молекули, протеолітичні ферменти з активованих лейкоцитів, вивільнені мікровезикули та екзосоми з компонентів менструальної рідини полегшують постменструальне відновлення та проліферацію епітелію слизової оболонки матки [26].

Згідно з оглядом L. Salomonsen та співавторів, регенерація залозистого компонента відбувається за рахунок клітин-попередників, що містять поверхневий маркер N-кадгерин та локалізуються в глибоких базальних залозах ендометрію. Імовірно, ці клітини мігрують для повторної епітелізації залоз функціонального шару, набуваючи властивостей клітин люмінального епітелію. Водночас ангіогенез і відновлення стромального компонента слизової оболонки матки, ймовірно, опосередковується популяцією ендометріальних мезенхімальних стовбурових клітин [27].

Патоморфологічна картина зразків, досліджених методом пайпель-біопсії, у середній стадії секреторної фази, абс. число (%)

№	Патогістологічний висновок	ГК, n = 40	ГД, n = 80	p
1	Хронічний ендометрит	9 (22,5)	21 (26,3)	0,823
2	Недостатність секреторної фази	7 (17,5)	30 (37,5)	0,043*
3	Фрагменти залозистого поліпа ендометрію функціонального типу	7 (17,5)	13 (16,3)	0,931
4	Фрагменти залозистого поліпа ендометрію гіперпластичного типу	13 (32,5)	19 (23,8)	0,382
5	Гіпоекспресія прогестеронових рецепторів в епітелії залоз	9 (22,5)	26 (32,5)	0,356
6	Проста неатипова гіперплазія ендометрію	11 (27,5)	37 (46,3)	0,042*

Примітка: * – різниця між групами є статистично значущою.

Таких самих висновків дійшли Р. Kirkwood та співавтори на лабораторній експериментальній моделі, екстраполювавши отримані результати у гіпотезу про те, що стромальні фібробласти можуть зазнавати мезенхімно-епітеліальної трансформації та вбудовуватися у повторно епітелізовану люмінальну поверхню відновленої тканини ендометрію [28].

Е. Ryan та А. Santoro зі співавторами наголошують на особливій обережності під час забору біозразків ендометрію у жінок у проліферативній фазі, зокрема з урахуванням дисхронізму циклу. У цей період товщина ендометрію у передбачений календарний день менструального циклу може бути меншою, що може призвести до захоплення базального шару, де зазвичай містяться стромальні плазматичні клітини ендометрію, які походять із В-лімфоцитів [27, 29].

Під час середньої стадії секреторної фази у пацієнток ГД, порівняно з ГК, спостерігалася статистично достовірна недостатність секреторної фази, а також частіші випадки простої неатипової гіперплазії ендометрію (табл. 2). Спільними ознаками для обох груп були виражений набряк строми з візуалізацією «порожніх» просторів навколо залоз, а також наявність у просвіті видовжених (із тенденцією до кистозного розширення) та зірчастих за формою залоз зі слизовими масами. Виявлялися поодинокі артерії та вогнищева децидуалізація строми (рис. 4).

У напівтонких зрізах ендометрію пацієнток ГК залози мають трубчасту форму, з видовженим або,

рідше, округлим просвітом у перерізі. Подекуди спостерігається псевдобагатошаровість епітелію через різний рівень розташування ядер відносно базально-апикальної осі. Стромальний компонент компактизований. У полях зору виявляються плазмоцити з округлим ядром та зернистою цитоплазмою (рис. 5А). Стінки кровоносних судин едематозно змінені. Наявні локуси оптичного просвітлення в аморфній речовині та еритроцитарні острівці (рис. 5Б). У більшості досліджених зразків ендометрію пацієнток ГД у напівтонких зрізах виявляються вогнищеві стромальні крововиливи, що відповідає пізній стадії секреторної фази. Епітеліоцити залоз набряклі, з важко диференційованими ядрами (рис. 5В).

Під час електронно-мікроскопічного дослідження зразків пацієнток ГК у стінці кровоносних судин ендометрію підтверджувалися набряково-дистрофічні зміни. Люменальна плазмалема ендотеліоцитів формує численні багатоформні випини у просвіт, де міститься складж еритроцитів. Гладкі міоцити скорочені, паравазальний комплекс представлений дезорганізованою аморфною речовиною (рис. 6А). На апікальному полюсі епітеліоцитів наявні численні війки. Нуклеоплазма гомогенна, дрібнозерниста. Цитоплазма вакуолізована. Включення глікогену поодинокі та виявляються не в усіх зразках (рис. 6Б). У зразках пацієнток ГД строма ендометрію набрякла, є локуси геморагій. Візуалізуються фібробласти з розвиненим синтетичним апаратом та множинні лімфоцити (рис. 6В).

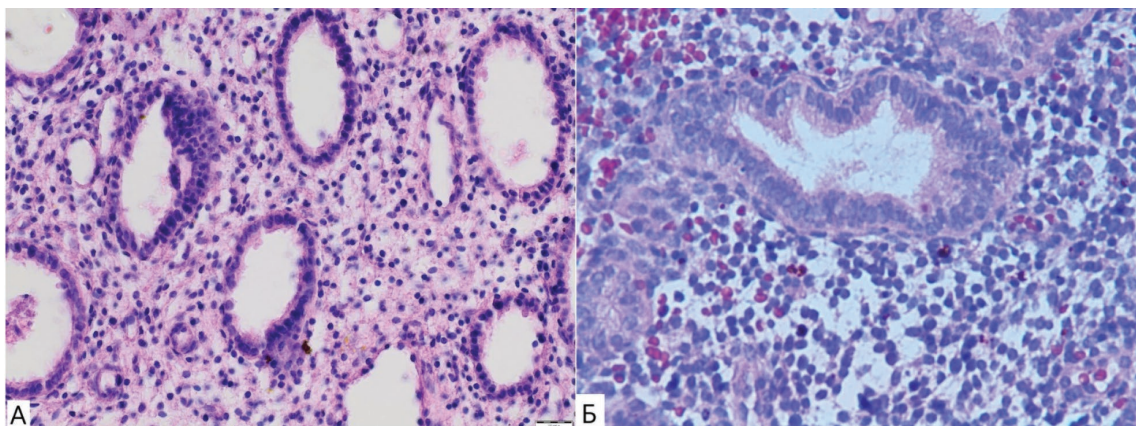


Рис. 4. Слизова оболонка матки у середній стадії секреторної фази (зоб.: гематоксилін і еозин, зб. $\times 400$): А. Мікропрепарат ендометрію пацієнтки ГК; Б. Мікропрепарат ендометрію пацієнтки ГД

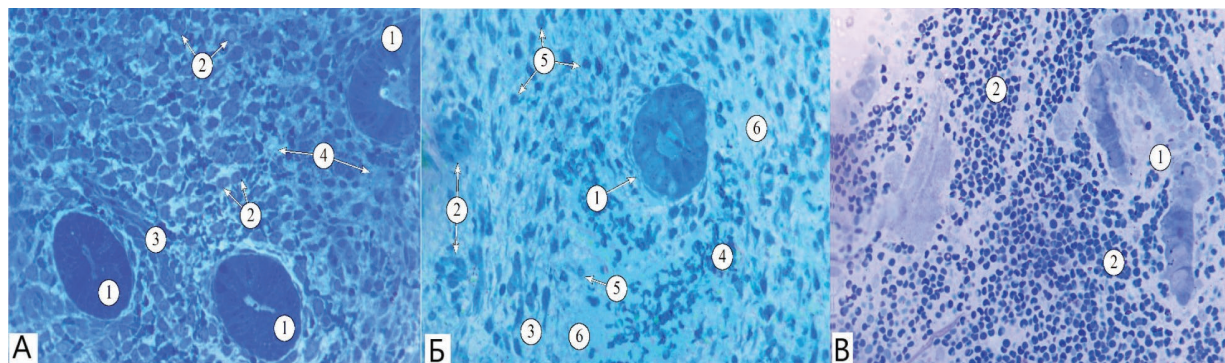


Рис. 5. Напівтонкі зрізи. Структура ендометрію у середній стадії секреторної фази (зб. $\times 400$). А, Б. ГК (зб.: метиленовий синій): А. 1 – залози, 2 – плазмоцити, 3 – фіброblastи, 4 – аморфна речовина; Б. 1 – залоза, 2 – кровоносні судини, 3 – фіброblastи, 4 – еритроцитарні острівці, 5 – плазмоцити, 6 – аморфна речовина; В. ГД (зб.: поліхромний барвник): 1 – залоза, 2 – локуси геморагій

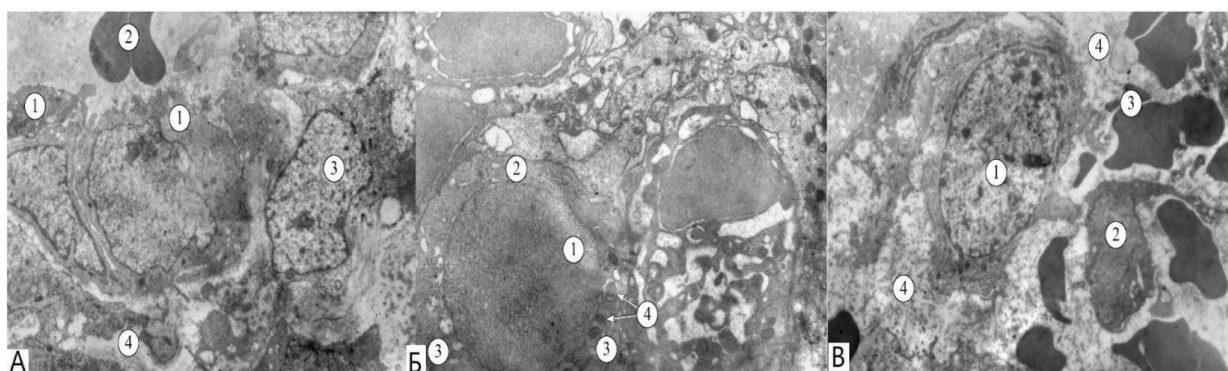


Рис. 6. Ультраструктура ендометрію у середній стадії секреторної фази: А. Зразок ендометрію пацієнтки ГК (зб. $\times 4000$): 1 – мікроклазматоз, 2 – еритроцити у просвіті, 3 – ядро гладкого міоцита, 4 – паравазальний комплекс; Б. Зразок ендометрію пацієнтки ГК (зб. $\times 4800$): 1 – ядро, 2 – цитоплазма, 3 – розширені каналці та цистерни ендоплазматичної сітки, 4 – поодинокі гранули глікогену; В. Зразок ендометрію пацієнтки ГД (зб. $\times 3200$): 1 – лімфоцит, 2 – фіброblast, 3 – еритроцити, 4 – дрібнодисперсність в аморфній речовині

Відомо, що децидуалізація забезпечується імунологічним балансом про- та протизапального середовища, що створює умови для імплантації ембріона, де важливу роль відіграє вчасна зміна прозапального середовища, необхідного для підготовки до імплантації, на протизапальне, що є сприятливим для плацентації та розвитку напівалогенного плоду [30, 31]. У процесі децидуалізації, коли стромальні клітини ендометрію диференціюються у децидуальні, ознаками такої трансформації є їхнє збільшення й округлення з розширенням апарату Гольджі та гранулярного ендоплазматичного ретикулуму, округлення ядер та накопиченням ліпідів і глікогену [32].

Надалі, згідно із запропонованим ультраструктурним механізмом децидуалізації В. Gellersen та J. Brosens, накопичені краплини глікогену під час вікна імплантації проникають у позаклітинний простір навбляжкої сполучної тканини за допомогою тонких цитоплазматичних відростків [33]. Власне секретований глікопротеїн та інші білки відіграють ключову роль у ремоделюванні позаклітинного матриксу та підготовці ендометрію до імплантації [34].

Згідно із твердженням К. Мішиної, морфологічна оцінка глікогену ендометрію недооцінена при врахуванні порушених маркерів фертильності та потребує поглиблених ультраструктурних досліджень [35].

Теорію коливання імунної сприйнятливості залежно від фази менструального циклу розглядали у практичному дослідженні А. Weinberg та співавтори, а згодом (у час пандемії COVID-19) доповнювали у систематичному літературному огляді М. Zwahlen та Р. Stute. Вони, з одного боку, стверджують, що уразливе вікно імплантації під час піків прогестерону посилює імносупресію та сприйнятливості організму до вірусів, але, з іншого боку, наголошують, що взаємозв'язок між прогестероном та естрогеном (останній чинить імностимулювальну дію та пригнічує експресію ангіотензинперетворювального ферменту-2) спостерігається протягом всього циклу з певним впливом обох гормонів. Тому констатувати ізолювану дію кожного статевого стероїду на імунну систему було б неправильно [36, 37].

Хоча немає доказів, що безсимптомний перебіг COVID-19 або легкого ступеня тяжкості впливає на фертильність чи перебіг вагітності [38–40], при ПКС залучається механізм мультисистемної запальної відповіді з активацією, зокрема, тучних клітин, медіатори з цитоплазматичних гранул яких перебувають під впливом естрадіолу та прогестерону [41, 42]. За дослідженням Е. Sivridis та співавторів, ультраструктура тучних клітин матки аналогічна клітинній архітектоніці цих тканинних базofilів іншої локалізації, а їх дегрануляція у нормі від-

бувається в пізній секреторній фазі шляхом інвагінації та вакуолізації в базальному шарі ендометрію та міометрії [43]. Як відомо, кількість тучних клітин різко зменшується у напрямку від міометрію, де їх локалізується найбільше, до базального шару ендометрію, де вони наявні у значно меншій кількості. У пізній секреторній фазі тучні клітини беруть участь у підготовці до скорочення тканин матки під час менструації, а під час вагітності виконують функції ангиогенезу, проліферації клітин і росту плаценти, ремоделювання тканин для розвитку децидуальної оболонки, а також, імовірно, можуть впливати на скорочення матки під час пологів [44, 45]. Спорадична наявність або відсутність цих клітин у функціональному шарі свідчить про імунотолерантність цього шару в разі настання вагітності [46]. Таким чином, під впливом тривалого прозапального фону відбувається деградація тучних клітин, що, посилюючи оксидативний стрес, негативно впливає на репродуктивну функцію жінки.

Перспективою подальших досліджень наукового переплетення репродуктології, морфології та вірусології є додаткове імунотипизування зразків ендометрію антитілами до мембранних білків, зокрема до інтегрину (ізоформи бета-3), а також антитілами до субпопуляції Т-клітин для більш точного розуміння процесу безпліддя, пов'язаного з перенесеним ПКС.

ВИСНОВКИ

Підсумовуючи аналіз отриманих результатів, можна стверджувати, що в зразках біопатів тканин жінок із безпліддям та ПКС і без перенесеної коронавірусної хвороби (2019) в анамнезі спостерігається виражений дисхронізм стадій у фазах циклу. Морфологічна картина складників ендометрію має мозаїчний характер, і поряд з ознаками, притаманними середній проліферативній стадії, виявляються ознаки попередньої. Під час дослідження зразків у секреторну фазу спостерігаються ознаки пізньої стадії з вогнищевими стромальними крововиливами, дуже слабо вираженою децидуальною трансформацією та простою неатиповою гіперплазією, зокрема, в ендометрії пацієнток із безпліддям та перенесеним ПКС.

Джерело фінансування: роботу виконано за власні кошти.

Подяка. Колектив авторів висловлює подяку відділенню патологічної анатомії КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» та ТОВ «Гістологія» за надані патогістологічні висновки досліджених зразків.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Головчак Ігор Степанович – канд. мед. наук, доц., Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (0342) 75-08-64. E-mail: generrep@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8076-0506

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

ORCID: 0000-0003-4439-3099

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

ORCID: 0000-0003-2663-9702

Попадинець Оксана Григорівна – д-р мед. наук, проф., Івано-Франківський національний медичний університет

ORCID: 0000-0002-2093-5984

Котик Тарас Любомирович – канд. мед. наук, доц., Івано-Франківський національний медичний університет

ORCID: 0000-0002-3585-2356

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

ORCID: 0000-0002-4833-7134

Information about the authors

Golovchak Igor S. – MD, PhD, Associate Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (0342) 75-08-64. E-mail: generrep@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8076-0506

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

ORCID: 0000-0003-4439-3099

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

ORCID: 0000-0003-2663-9702

Popadynets Oksana H. – PhD, DSc, Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0002-2093-5984

Kotyk Taras L. – PhD, Associate Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0002-3585-2356

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

ORCID: 0000-0002-4833-7134

ПОСИЛАННЯ

- Weinerman R. COVID-19 and the endometrium: inflammation as understanding. *Fertil Steril*. 2022;118(6):1170-1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.10.034.
- Mytsyk Y. 2019-nCoV pandemic: impact on reproductive health. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2020;59:82-4. doi: 10.25040/ntsh2020.01.13.
- Turyanytsia SM, Loya NO, Korchynska OO, Sabova AV, Malyar W. COVID-19 as a multidisciplinary problem: impact on reproductive health (Literature review). *Reprod Health Woman*. 2023;7:74-9. doi: 10.30841/2708-8731.7.2023.292604.
- Gychka SG, Horoshchak AY, Nikolaienko SI, Dibrova VA, Dibrova YV, Kuzyk PV, et al. Influenza A (H1N1) and COVID-19: features of adrenal lesions. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine)*. 2020;2:79-85. doi: 10.30978/CEES-2020-2-79.
- Kindrativ EO, Chuiko NY, Zhuravskaya OY. Special aspects of steroid hormone receptors' expression in cases of cervical intraepithelial neoplasia depending on the papillomavirus infection progression in women with infertility. *Regul Mech Biosyst*. 2020;11(3):349-53. doi: 10.15421/022053.
- Kosei NV, Tatarchuk TF, Vetokh NV, Vasylychenko LA. Current global trends in the study of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic

- endometritis. *Reprod Health Woman*. 2023;5:7-12. doi: 10.30841/2708-8731.5.2023.286763.
7. Madaan S, Talwar D, Jaiswal A, Kumar S, Acharya N, Acharya S, et al. Post-COVID-19 menstrual abnormalities and infertility. *J Educ Health Promot*. 2022;11:170. doi: 10.4103/jehp.jehp_1200_21.
8. Kindrativ EO, Vasylyk VM, Matskevych VM, Kostyuk VM, Semchenko VA, Voronych VO. Retrospective analysis of coronavirus disease lethal cases. *Fiziologichnyi Zhurn*. 2021;67:76-85. doi: 10.15407/fz67.04.076.
9. Matskevych V, Kamysnyi O, Vasylyk VM, Grynovska MB, Lenchuk T, Fishchuk R, et al. Morphological prediction of lethal outcomes in the evaluation of lung tissue structural changes in patients on respiratory support with COVID-19. *Ukr Exp Pathol Res Pract*. 2023;245:154471. doi: 10.1016/j.prp.2023.154471.
10. Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocols [Internet]. 2016. Order No. 1422; 2016 Dec 29. Available from: https://guidelines.moz.gov.ua/?fbclid=IwAR3Lz_a3y8Y0r9a-HVb7M33U1em-jSh_VJ9gFcpI7BUCgAinUSSEPTie0.
11. Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Procedure for the use of assisted reproductive technologies in Ukraine [Internet]. 2013. Order No. 787; 2013 Sep 09. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text>.
12. Ministry of Health of Ukraine. Changes to the Procedure for the use of assisted reproductive technologies in Ukraine [Internet]. 2024. Order No. 383; 2024 Mar 06. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0431-24#n2>.
13. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19: NICE Guideline, No. 188 [Internet]. London: NICE; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/>.
14. Ministry of Health of Ukraine. Protocol for providing rehabilitation care to patients with COVID-19 and convalescents [Internet]. 2021. Order No. 771; 2021 Apr 20. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_771_covid19_rehabilit.pdf.
15. Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care "Endometrial hyperplasia" [Internet]. 2021. Order No. 869; 2021 May 05. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0869282-21#Text>.
16. Holovchak IS, inventor. Ivano-Frankivsk National Medical University, applicant. Method for examination of biological samples of endometrium in patients with suspected quarantine infection. Patent of Ukraine UA No 155867; 2024 Apr 18.
17. Ministry of Health of Ukraine. On Amendments to the Medical Care Standards "Coronavirus Disease (COVID-19)" [Internet]. 2022. Order No. 230; 2022 Feb 04. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrai-ni-vid-04022022--230-pro-vnesenn-ja-zmin-do-standartiv-medichnoi-dopomogi-koronavirusna-ivoroba-covid-19>.
18. Dibrova VA, Gychka SG, Kuzyk PV, Bagriy MM, Burlachenko VP, Ribun BY, et al. Organization of the work of institutions and units of the pathology service of Ukraine: methodological recommendations [Internet]. 2017. Available from: http://ir.library.mmu.com/bitstream/123456789/204/1/%D0%9C%D0%A030_2017.pdf.
19. Ministry of Health of Ukraine. On the approval of the Procedure for the organization of epidemiological surveillance of influenza and acute respiratory viral infections, preparedness measures in the inter-epidemic period and response during the epidemic season of influenza and ARVI [Internet]. 2019. Order No. 1126; 2019 May 17. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0595-19#Text>.
20. Morikawa S, Sato A, Ezaki T. A simple, one-step polychromatic staining method for epoxy-embedded semithin tissue sections. *Microscopy*. 2018;67:331-44. doi: 10.1093/micro/dfy037.
21. Safarova AF. The features of endometrial receptivity in women underwent in vitro fertilization procedure. *Reprod Health Woman*. 2024;3:104-8. doi: 10.30841/2708-8731.3.2024.305505.
22. Wang Y, Pang C, Wu H, Wei C, Yu Y, Xin X, et al. The effect of large follicle puncture and aspiration on the outcomes of IVF-ET in patients with asynchronized follicles under the long GnRH-a protocol: a retrospective cohort study. *BMC Preg Childbirth*. 2023;23(1):64. doi: 10.1186/s12884-023-05397-9.
23. Zhang S, Chan RWS, Ng EHY, Yeung WSB. The role of Notch signaling in endometrial mesenchymal stromal/stem-like cells maintenance. *Commun Biol*. 2022;5:1064. doi: 10.1038/s42003-022-04044-x.
24. Evans J, Infusini G, McGovern J, Cuttle L, Webb A, Nebl T, et al. Menstrual fluid factors facilitate tissue repair: identification and functional action in endometrial and skin repair. *FASEB J*. 2019;33:584-605. doi: 10.1096/fj.201800086R.
25. Masuda H, Matsuzaki Y, Hiratsu E, Ono M, Nagashima T, Kajitani T, et al. Stem Cell-Like Properties of the Endometrial Side Population: Implication in Endometrial Regeneration. *PLoS ONE*. 2010;5:e10387. doi: 10.1371/journal.pone.0010387.
26. Molina N, Sola-Leyva A, Saez-Lara M, Plaza-Diaz J, Tubic-Pavlovic A, Romero B, et al. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? *Biomolecules*. 2020;10:593. doi: 10.3390/biom10040593.
27. Salamonsen LA, Hutchison JC, Gargett CE. Cyclical endometrial repair and regeneration. *Development*. 2021;148(17):dev199577. doi: 10.1242/dev.199577.
28. Kirkwood PM, Gibson DA, Shaw I, Dobie R, Kelepouri O, Henderson NC, et al. Single-cell RNA sequencing and lineage tracing confirm mesenchyme to epithelial transformation (MET) contributes to repair of the endometrium at menstruation. *eLife*. 2022;11:e77663. doi: 10.7554/eLife.77663.
29. Ryan E, Tolani AT, Zhang J, Cruz GI, Folkins AK, Lathi RB. The menstrual cycle phase impacts the detection of plasma cells and the diagnosis of chronic endometritis in endometrial biopsy specimens. *Fertil Steril*. 2022;118:787-94. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.011.
30. Piccinni MP, Raghupathy R, Saito S, Szekeres-Bartho J. Cytokines, Hormones and Cellular Regulatory Mechanisms Favoring Successful Reproduction. *Front Immunol*. 2021;12:717808. doi: 10.3389/fimmu.2021.717808.
31. Romanenko TG, Haiduk AD. Immunomorphological signs of chronic endometritis in patients after failed attempts of auxiliary reproductive technologies. *Reprod Health Woman*. 2022;3:27-33. doi: 10.30841/2708-8731.3.2022.262368.
32. Liu A, Raja Xavier J, Singh Y, Brucker SY, Salker MS. Molecular and Physiological Aspects of SARS-CoV-2 Infection in Women and Pregnancy. *Front Glob Womens Health*. 2022;3:756362. doi: 10.3389/fgwh.2022.756362.
33. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic Decidualization of the Human Endometrium in Reproductive Health and Failure. *Endocr Rev*. 2014;35:851-905. doi: 10.1210/er.2014-1045.
34. Okada H, Tsuzuki T, Murata H. Decidualization of the human endometrium. *Reprod Med Biol*. 2018;17:220-7. doi: 10.1002/rmb2.12088.
35. Mishyna KM, Gychka SG, Kuzyk PV. Morphological manifestation of glycogen synthesis in the uterus as one of the target markers of reproductive success. *Ukr Med J*. 2020;136(2):1-4. doi: 10.32471/umj.1680-3051.136.176080.
36. Weinberg A, Enomoto L, Marcus R, Canniff J. Effect of menstrual cycle variation in female sex hormones on cellular immunity and regulation. *J Reprod Immunol*. 2011;89:70-7. doi: 10.1016/j.jri.2010.11.009.
37. Zwahlen M, Stute P. Impact of progesterone on the immune system in women: a systematic literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;309:37-46. doi: 10.1007/s00404-023-06996-9.
38. Wang M, Yang Q, Ren X, Hu J, Li Z, Long R, et al. Investigating the impact of asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection on female fertility and in vitro fertilization outcomes: A retrospective cohort study. *eClinicalMedicine*. 2021;38:101013. doi: 10.1016/j.eclim.2021.101013.
39. Savchuk TV. Pathomorphological changes of the placenta in antenatal asphyxia of the fetus associated with the coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women. *Reprod Health Woman*. 2023;3:44-51. doi: 10.30841/2708-8731.3.2023.283322.
40. Zhabchenko IA, Lishchenko IS, Bondarenko OM, Kovalenko TM. The influence of the coronavirus disease transmitted during pregnancy on the course of gestation and changes in the main biotopes of a woman's organism. *Reprod Health Woman*. 2023;5:20-7. doi: 10.30841/2708-8731.5.2023.286765.
41. Zierau O, Zenclussen AC, Jensen F. Role of female sex hormones, estradiol and progesterone, in mast cell behavior. *Front Immunol*. 2012;3:169. doi: 10.3389/fimmu.2012.00169.
42. Ostafichuk S, Prudnikov P, Motsyuk Y. Impact of COVID-19 on clinical symptoms in women with genital endometriosis. *Perinatol Reprod Res Pract*. 2022;2:50-7. doi: 10.52705/2788-6190-2022-01-5.
43. Sivridis E, Giatromanolaki A, Agnantis N, Anastasiadis P. Mast cell distribution and density in the normal uterus – metachromatic staining using lectins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;98:109-13. doi: 10.1016/s0301-2115(00)00564-9.
44. Norrby K. On Connective Tissue Mast Cells as Protectors of Life, Reproduction, and Progeny. *Inter J Mol Sci*. 2024;25:4499. doi: 10.3390/ijms25084499.
45. Woidacki K, Zenclussen AC, Siebenhaar F. Mast Cell-Mediated and Associated Disorders in Pregnancy: A Risky Game with an Uncertain Outcome? *Front Immunol*. 2014;5:231. doi: 10.3389/fimmu.2014.00231.
46. Szukiewicz D, Wojdasiewicz P, Watroba M, Szewczyk G. Mast Cell Activation Syndrome in COVID-19 and Female Reproductive Function: Theoretical Background vs. Accumulating Clinical Evidence. *J Immunol Res*. 2022;2022:9534163. doi: 10.1155/2022/9534163.

Стаття надійшла до редакції 02.10.2024. – Дата першого рішення 04.10.2024. – Стаття подана до друку 09.11.2024

Оцінювання ефективності заходів профілактики інфекційно-запальних ускладнень гістероскопії

В. І. Пирогова, І. М. Ярмола

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Широке впровадження гістероскопії в клінічну практику суттєво розширило можливості діагностики гінекологічної внутрішньоматкової патології. Гістероскопія є інвазивним хірургічним втручанням, яке має певний ризик ускладнень як під час виконання, так і в післяопераційному періоді. Серед всіх ускладнень гістероскопії, частота яких коливається від 0,4 до 6,0%, інфекційно-запальні ускладнення зустрічаються найчастіше (0,6–2,5%). Внутрішньоматкові втручання порушують «шийковий» бар'єр захисту, що, за наявності дисбіотичних або запальних процесів генітального тракту, збільшує ризик запальних ускладнень. З огляду на зростання частоти внутрішньоматкової патології та, відповідно, частоти діагностично-операційних внутрішньоматкових втручань у жінок репродуктивного віку, актуальною є розробка заходів профілактики інфекційно-запальних ускладнень після гістероскопії.

Мета дослідження: порівняльне оцінювання заходів профілактики інфекційно-запальних ускладнень після гістероскопії.

Матеріали та методи. До дослідження увійшли 98 жінок віком від 22 до 48 років. Пацієнтки були розподілені на дві групи залежно від алгоритму профілактики інфекційно-запальних ускладнень після гістероскопії.

Пацієнткам I групи (60 жінок) на етапі планування гістероскопії проводили комплексне оцінювання стану цервіко-вагінальної мікробіоти, що передбачало рН-метрію вагінального вмісту, бактеріоскопічне, бактеріологічне та молекулярно-біологічне дослідження матеріалу з цервікального каналу та піхви; застосовували вагінальні антисептики до і після гістероскопії та лікарські засоби, що сприяють зміцненню імунітету. Пацієнткам II групи (38 жінок) відповідно до розроблених настанов проводили бактеріоскопічне дослідження вагінальних виділень, обробку нижніх відділів генітального тракту й піхви антисептиками перед операційним втручанням та одноразове внутрішньовенне введення 1,0 г цефазоліну в процесі виконання гістероскопії.

Результати дослідження. Серед пацієнток I групи 25,0% скаржилися на незначний ниючий біль унизу живота у першу добу після гістероскопії, який зберігався у 3,3% випадках до 3-ї доби; 8,3% жінок відмічали підвищення температури тіла до 38 °C одноразово у першу добу після гістероскопії, а в 1 пацієнтки спостерігався субфебрилітет до 3-ї доби ($p < 0,05$ порівняно з II групою). Пацієнтки II групи вірогідно частіше та довше, порівняно з I групою ($p < 0,05$), висловлювали скарги на біль унизу живота, запальні зміни вагінальних виділень, субфебрилітет. У разі поєднання збільшення до 10^{6-7} КУО/л умовно-патогенних мікроорганізмів та появи понад 100 лейкоцитів у полі зору в цервікальних виділеннях, у 28,9% пацієнток визначались мінімальні діагностичні критерії запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ) з 3-ї доби після гістероскопії, що вимагало проведення антибактеріальної та симптоматичної терапії, у 10,5% пацієнток II групи на 6-ту добу після гістероскопії розвинулася картина гострого ЗЗОМТ з подальшим стаціонарним лікуванням.

Висновки. При розробці заходів профілактики інфекційно-запальних ускладнень після внутрішньоматкових інвазивних втручань слід звертати увагу, що майже у 80% пацієнток в анамнезі відзначають запальні захворювання нижнього відділу генітального тракту та органів малого таза (28,2%). Відносний ризик розвитку ЗЗОМТ після гістероскопії за відсутності комплексного підходу до профілактики інфекційно-запальних ускладнень становить 7,895 (довірчий інтервал – 1,828–34,09), кількість пацієнтів, яку необхідно пролікувати (NNT) – 4,351.

Ефективність комплексних заходів профілактики запальних ускладнень після гістероскопії сягала 96,7% при 71,1% за умови проведення антибіотикопрофілактики шляхом одноразового введення антибіотика широкого спектра дії в процесі гістероскопії без поглибленого дослідження стану цервіко-вагінальної мікробіоти.

Ключові слова: гістероскопія, мікробіота піхви, бактеріальний піхви, профілактика гнійно-запальних ускладнень, запальні захворювання органів малого таза, антибіотикопрофілактика.

Evaluation of the effectiveness of preventive measures of infectious and inflammatory complications of hysteroscopy

V. I. Pyrohova, I. M. Yarmola

The widespread of hysteroscopy into clinical practice has significantly expanded the possibilities of diagnosing gynecological intrauterine pathology. Hysteroscopy is an invasive surgical intervention that has a certain risk of complications both during and in the postoperative period. Among all complications of hysteroscopy, the frequency of which ranges from 0.4 to 6.0%, infectious and inflammatory complications are the most common problems (0.6–2.5%). Intrauterine interventions disturb the “cervical” barrier of protection, which, in the presence of dysbiotic or inflammatory processes of the genital tract, increases the risk of inflammatory complications. Given the increasing frequency of intrauterine pathology, and, accordingly, the frequency of diagnostic and surgical intrauterine interventions in women of reproductive age, the development of preventive measures for infectious and inflammatory complications after hysteroscopy is relevant.

The objective: to compare the preventive measures of infectious and inflammatory complications after hysteroscopy.

Materials and methods. The study included 98 women aged from 22 to 48 years. Patients were divided into two groups depending on the algorithm for the prevention of infectious and inflammatory complications after hysteroscopy.

Patients in the I group (60 women) had a comprehensive examination of the state of the cervical and vaginal microbiota at the hysteroscopy planning stage, which included pH-metry of vaginal contents, bacterioscopic, bacteriological and molecular biological examination of material from the cervical canal and vagina, vaginal antiseptics were used before and after hysteroscopy and drugs for immunity strengthen. Patients in the II group (38 women) had bacterioscopic examination of vaginal discharge, treatment of the lower genital tract and vagina with antiseptics before surgery, and a single intravenous injection of 1.0 g of cefazolin during hysteroscopy, in accordance with the developed guidelines.

Results. 25.0% patients in the I group complained of slight aching pain in the lower abdomen on the first day after hysteroscopy, which persisted in 3.3% of cases until the 3rd day; 8.3% of women had an increased body temperature to 38 °C once on the first day after hysteroscopy, and 1 patient had subfebrile temperature until the third day ($p < 0.05$ compared to the II group). Patients of the II group significantly more often and longer, compared to group I ($p < 0.05$), expressed complaints of pain in the lower abdomen, inflammatory changes in vaginal discharge, and subfebrile temperature. In the case of a combination of an increased number of opportunistic microorganisms to 10^{6-7} CFU/l and the appearance of more than 100 leukocytes in the field of view in cervical secretions, 28.9% of patients had the minimum diagnostic criteria for pelvic inflammatory disease (PID) on the third day after hysteroscopy, which required antibacterial and symptomatic therapy, and in 10.5% of patients in the II group acute PIDs on the 6th day after hysteroscopy were developed, which needed the follow-up inpatient treatment.

Conclusions. When developing preventive measures of infectious and inflammatory complications after intrauterine invasive interventions, it should be noted that almost 80% of patients have a history of inflammatory diseases of the lower genital tract and pelvic organs (28.2%). The relative risk of PID development after hysteroscopy in the absence of a comprehensive approach to the prevention of infectious and inflammatory complications is 7.895 (confidence interval 1.828–34.09), NNT 4.351. The effectiveness of complex measures to prevent inflammatory complications after hysteroscopy reached 96.7% at 71.1% provided that antibiotic prophylaxis was carried out by a single administration of a wide-spectrum antibiotic during hysteroscopy without an in-depth study of the state of the cervical and vaginal microbiota.

Keywords: *hysteroscopy, vaginal microbiota, bacterial vaginosis, prevention of purulent-inflammatory complications, pelvic inflammatory diseases, antibiotic prophylaxis.*

Широкі впровадження гістероскопії в клінічну практику суттєво розширило можливості діагностики гінекологічної патології [3, 5, 12, 15]. Гістероскопія є інвазивним хірургічним втручанням, яке має певний ризик ускладнень як під час виконання, так і в післяопераційному періоді [6, 14]. Найчастіше розвиваються інфекційні ускладнення, які, за даними літератури, становлять від 0,7 до 12% [11, 16, 17]. На думку низки авторів, існує необхідність проведення профілактичної інтраопераційної або післяопераційної антибактеріальної терапії, особливо у хворих із зазначенням в анамнезі «раніше перенесені запальні процеси» [10, 11]. Проте в останнє десятиліття принципово змінився погляд на профілактичне призначення антибіотиків при гістероскопії у зв'язку зі зростаючою антибіотикорезистентністю, тому профілактичне застосування антибіотиків не рекомендується [12, 21]. Водночас поширеність цервіко-вагінальних дисбіотичних та запальних процесів, за відсутності їхньої верифікації та усунення, несе загрозу контамінації порожнини матки патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами з розвитком подальшого запального процесу [1, 7, 18]. Піхва є напіввідкритим середовищем, і її мікробіота може легко піддаватися різноманітним впливам [4, 13, 22]. Цервікальна слизова пробка між порожниною матки та піхвою блокує вільне проходження мікробів, однак відносна ізоляція та незалежність порожнини матки можуть бути порушені внутрішньоматковими втручаннями [19]. Мікробіота піхви – це динамічна спільнота, на склад якої впливають різноманітні фактори, як-от етнічне походження, рівень статевих гормонів, гормональна контрацепція, стиль статевого життя, гігієнічні особливості, дієта, куріння, спадковість тощо [4, 8, 9, 13].

Нормальна вагінальна мікробіота у здорових фертильних жінок представлена лактобактеріями, біфідобактеріями, а також умовно-патогенними фа-

культативними та облігатними (асоційованими з бактеріальним вагінозом) анаеробами [22]. Пошкодження епітелію, зниження кількісного вмісту *Lactobacillus* spp., зміни рН вагінального середовища залежно від переважаючої бактеріальної флори призводять до розвитку аеробного вагініту або бактеріального вагінозу, у тому числі у випадках, які не супроводжуються вираженою клінічною картиною [20].

Внутрішньоматкові втручання порушують «шийковий» бар'єр протизапального захисту верхнього відділу репродуктивних органів, що за наявності дисбіотичних або запальних процесів нижнього відділу генітального тракту збільшує ризик інфекційно-запальних ускладнень, особливо за наявності недиагностованих і нелікованих інфекцій, що передаються статевим шляхом (хламідіоз, гонорея тощо) [7, 8, 26]. Жінки із запальними захворюваннями статевих органів, соматичною патологією можуть потребувати додаткових обстежень для забезпечення безпеки внутрішньоматкового втручання [2, 3, 24]. Враховуючи останнє, з огляду на зростання частоти діагностично-операційних внутрішньоматкових втручань у жінок репродуктивного віку, актуальною є розробка ефективних алгоритмів профілактики післяопераційних інфекційно-запальних ускладнень на основі персоналізованого підходу до ведення пацієнток [3, 5, 11, 17].

Мета дослідження: порівняльне оцінювання заходів профілактики інфекційно-запальних ускладнень після гістероскопії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджуваний контингент становили 98 жінок віком від 22 до 48 років, які планувались на проведення діагностично-оперативної гістероскопії. Пацієнтки були розподілені на дві групи залежно від алгоритму профілактики післяопераційних інфекційно-запальних ускладнень.

Пацієнткам I групи (60 жінок) на етапі планування гістероскопії проводили комплексне оцінювання стану цервіко-вагінальної мікробіоти. Це передбачало рН-метрію вагінального вмісту, бактеріоскопічне та молекулярно-біологічне (полімеразна ланцюгова реакція у режимі реального часу за допомогою ампліфікатора Rotor-Gene, з функцією детекції (Corbett Research, Австралія) з використанням реагентів Seegene (Південна Корея)) дослідження матеріалу з каналу шийки матки, заднього та бічних склепінь піхви, взятого послідовно одноразовими стерильними інструментами Cytobrush [23]. У разі виявлення проміжного стану мікробіоти піхви, бактеріального вагінозу та/або аеробного вагініту пацієнткам до гістероскопії призначали вагінальні таблетки з 10 мг деквалінію хлориду (1 вагінальна таблетка на ніч упродовж 6 діб), рідкий екстракт із трави щучки дернистої та трави війника наземного по 15 крапель 2 рази на добу впродовж 7 діб до гістероскопії та 7 діб після операції, синбіотик лактіале по 2 капсули на добу впродовж 14 днів.

Пацієнткам II групи (38 жінок) відповідно до чинних настанов проводили бактеріоскопічне дослідження вагінальних виділень, обробку нижніх відділів генітального тракту й піхви антисептиками перед операційним втручанням та одноразове внутрішньовенне введення 1,0 г цефазоліну в процесі виконання гістероскопії.

Розвиток запального процесу впродовж перших 7 діб після гістероскопії оцінювали за наявністю понад 100 лейкоцитів у полі зору та понад 10^5 КУО/л умовно-патогенних мікроорганізмів у цервікальних виділеннях, субфебрилітеті, болю внизу живота, запальних органолептичних змін вагінальних виділень, мінімальних діагностичних критеріїв під час бімануального гінекологічного обстеження [25].

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

Статистичний аналіз фактичного матеріалу проведено із застосуванням статистичних програм Microsoft Excel 10.0 і Statistica 10.0. Різницю показників вважали вірогідною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показаннями до проведення гістероскопії в жінок, включених у дослідження, були хронічні аномальні маткові кровотечі (14; 14,3%); гіперплазія ендометрія (10; 10,2%); підозра на поліп ендометрія (18; 18,4%), підслизову міому (6; 6,1%) або вади розвитку матки (12; 12,2%); внутрішньоматкові синехії (9; 9,2%); неплідність неясного генезу (29; 29,6%).

У 78 (79,6%) пацієнток, включених у дослідження, в анамнезі відзначали запальні (кольпіт, цервіцит) захворювання нижнього відділу генітального

тракту, які виникали на тлі бактеріального вагінозу (56; 71,8%), аеробного вагініту (19; 24,4%) та інфекцій, які передаються статевим шляхом (хламідіоз, трихомоніаз) (6; 7,7%); запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) (22; 28,2%).

У пацієнток I групи до проведення гістероскопії при комплексному оцінюванні стану цервіко-вагінальної мікробіоти нормоценоз було виявлено у 16 (26,7%) випадках, проміжний стан мікробіоти – у 32 (53,3%), бактеріальний вагіноз – у 9 (15,0%), аеробний вагініт – у 3 (5,0%). Проміжний стан мікробіоти насамперед характеризується зниженням чисельності лактобактерій, які є домінантною флорою цервіко-вагінальної мікробіоти та зростанням кількості й різноманітності умовно-патогенних мікроорганізмів, що неможливо визначити під час рутинного бактеріоскопічного дослідження [19, 21, 23]. У всіх пацієнток II групи при бактеріоскопічному дослідженні було визначено наявність II ступеня чистоти піхви.

Спостереження за пацієнтками обох груп здійснювали впродовж 14 діб після проведення гістероскопії. Серед пацієнток I групи 15 (25,0%) жінок скаржилися на незначний ниючий біль внизу живота у першу добу після гістероскопії, який зберігався у 2 (3,3%) випадках до 3-ї доби; 5 (8,3%) жінок відмічали підвищення температури до 38°C одноразово у першу добу після гістероскопії, а 1 пацієнтка мала субфебрилітет до 3-ї доби ($p < 0,05$ порівняно з II групою) (табл. 1).

Тільки в 1 випадку серед жінок I групи на 3-ю добу ми виявили збільшення до 10^6 КУО/л *Staphylococcus epidermidis* у цервікальних виділеннях, що корелювало із запальними змінами вагінальних виділень, боєм унизу живота та субфебрилітетом, що, однак, не потребувало додаткових лікувальних заходів. Водночас пацієнтки II групи вірогідно частіше та довше, порівняно з I групою ($p < 0,05$), скаржилися на біль унизу живота, запальні зміни вагінальних виділень, субфебрилітет (див. табл. 1). У разі поєднання збільшення до 10^{6-7} КУО/л умовно-патогенних мікроорганізмів та появи понад 100 лейкоцитів у полі зору в цервікальних виділеннях, в 11 (28,9%) пацієнток визначалися мінімальні діагностичні критерії ЗЗОМТ з 3-ї доби після гістероскопії, що вимагало проведення антибактеріальної і симптоматичної терапії, однак у 4 (10,5%) пацієнток II групи на 6-ту добу після операції розвинулася картина гострого ЗЗОМТ з подальшим стаціонарним лікуванням (див. табл. 1).

Таким чином, відносний ризик розвитку ЗЗОМТ після гістероскопії за відсутності комплексного підходу до профілактики інфекційно-запальних ускладнень становить 7,895 (довірчий інтервал (ДІ) – 1,828–34,09), кількість пацієнток, яку необхідно пролікувати (NNT) – 4,351, а ефективність комплексного підходу до профілактики запальних ускладнень після гістероскопії досягала 96,7% при 71,1% у разі проведення антибіотикопрофілактики шляхом одноразового введення антибіотика широкого спектра дії в процесі гістероскопії без поглибленого дослідження стану цервіко-вагінальної мікробіоти.

Мінливість мікробного складу мікробіоти піхви призводить інколи до неправильного трактування результатів бактеріоскопічного дослідження, що тягне за собою агресивну санацію піхви або, навпаки, не-

Оцінювання ознак запального процесу після гістероскопії при різних профілактичних заходах (абс., %)

Ознаки запального процесу органів малого таза	Групи пацієнток / доба спостереження							
	I група (n = 60)				II група (n = 38)			
	1-ша	3-тя	6-та	10-та	1-ша	3-тя	6-та	10-та
> 100 лейкоцитів у полі зору в цервікальних виділеннях	–	–	–	–	–	6 (15,8)	2 (5,3)	2 (5,3)
Біль унизу живота	15 (25,0)	2 (3,3)	–	–	16* (42,1)	10* (26,3)	2 (5,3)	–
> 10 ⁵ КУО/л умовно-патогенних мікроорганізмів у цервікальних виділеннях	–	1 (1,7)	–	–	2 (5,3)	7* (18,4)	4 (10,5)	–
Мінімальні діагностичні критерії ЗЗОМТ	–	–	–	–	–	6 (15,8)	5 (13,2)	–
Запальні зміни вагінальних виділень	–	1 (1,7)	–	–	7 (18,4)	6* (15,8)	5 (13,2)	2 (5,3)
Субфебрилітет	5 (8,3)	1 (1,7)	–	–	7* (18,4)	6* (15,8)	5 (13,2)	2 (5,3)
Гостре ЗЗОМТ	–	–	–	–	–	–	4 (10,5)	–

Примітка: * – $p < 0,05$ між показниками I та II груп.

достатність лікувально-профілактичних заходів перед проведенням діагностично-оперативних внутрішньоматкових втручань [1, 10, 19].

Як свідчать дані нашого дослідження, профілактичне застосування антибіотиків має обмежену ефективність у профілактиці ЗЗОМТ або його тяжкості після гістероскопії. Наші дані перебиваються з дослідженням японських учених R. Ishida, Y. Sasabuchi, K. Koga et al. (2025), які не зазначили позитивного ефекту при використанні антибіотиків у жінок, яким проводили біопсію ендометрія [12]. У вітчизняних рекомендаціях з акушерства та гінекології не згадується необхідність профілактичного приймання антибіотиків під час гістероскопії чи інших профілактичних заходів. Скорочення неналежного використання антибіотиків може запобігти розвитку стійкості до протимікробних препаратів, полегшити фінансовий тягар для систем охорони здоров'я та зменшити побічні ефекти, пов'язані з антибіотиками.

ВИСНОВКИ

При розробці заходів профілактики інфекційно-запальних ускладнень після внутрішньоматкових інвазійних втручань слід звертати увагу, що майже у 80% пацієнток в анамнезі відзначаються запальні захворювання нижнього відділу генітального тракту та органів малого таза (28,2%).

Відносний ризик розвитку ЗЗОМТ після гістероскопії за відсутності комплексного підходу до профілактики інфекційно-запальних ускладнень становить 7,895 (ДІ – 1,828–34,09), NNT – 4,351.

Ефективність комплексних заходів із профілактики запальних ускладнень після гістероскопії досягали 96,7% при 71,1% у разі проведення антибіотикопрофілактики шляхом одноразового введення антибіотика широкого спектра дії в процесі гістероскопії без поглибленого дослідження стану цервіко-вагінальної мікробіоти.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Пирогова Віра Іванівна – д-р мед. наук, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (050) 581-94-48. E-mail: vira.pyrohova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Ярмола Ірина Михайлівна – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (093) 749-44-60. E-mail: irunayarmola@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3759-6579

Information about the authors

Pyrohova Vira I. – MD, PhD, DSc, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; tel.: (050) 581-94-48. E-mail: vira.pyrohova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Yarmola Iryna M. – Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; tel.: (093) 749-44-60. E-mail: irunayarmola@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3759-6579

ПОСИЛАННЯ

- Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun.* 2017;8(1):875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0.
- Chen P, Chen P, Guo Y, Fang C, Li T. Interaction between chronic endometritis caused endometrial microbiota disorder and endometrial immune environment change in recurrent implantation failure. *Front Immunol.* 2021;12:748447. doi: 10.3389/fimmu.2021.748447.
- Cholkeri-Singh A, Sasaki KJ. Hysteroscopy safety. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(4):250-4. doi: 10.1097/GCO.0000000000000289.
- Cicinelli E, Trojano G, Mastromaro M, Vimercati A, Marinaccio M, Mito-la PC, et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril.* 2017;108(2):289-95. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.016.
- Closon F, Tulandi T. Future research and developments in hysteroscopy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(7):994-1000. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.03.008.
- Di Spiezio Sardo A, Calagna G, Scognamiglio M, O'Donovan P, Campo R, De Wilde RL. Prevention of intrauterine post-surgical adhesions in hysteroscopy. A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;203:182-92. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.050.
- Dubchak AE, Milevskiy OV, Obeid NM. Vaginal microbiome in infertile women who underwent surgical treatment of the uterine appendages. *Health Woman.*

- 2018;134(8):98-102. doi: 10.15574/HW.2018.134.98.
8. Elnashar AM. Impact of endometrial microbiome on fertility. Middle East Fertil Soc J. 2021;26:4. doi: 10.1186/s43043-020-00050-3.
9. Harris E. Study: bacterial infection tied to some endometriosis cases. JAMA. 2023;330(2):112. doi: 10.1001/jama.2023.10747.
10. Henyk NI, Lasytchuk OM, Pakharrenko LV, Kinash NM, Orishchak IK. Prevention of postoperative purulent-inflammatory complications in gynecology. Curr Probl Pediatr Obstet Gynecol. 2016;2:54-6. doi: 10.11603/24116-4944.2016.2.6860.
11. Gupta N, Gupta A. Complications during hysteroscopy for gynecological procedures: prevention is better than cure! Korean J Anesthesiol. 2020;73(1):79-80. doi: 10.4097/kja.19339.
12. Ishida R, Sasabuchi Y, Koga K, Izumi G, Shigemi D, Matsui H, et al. Association between prophylactic antibiotics for endometrial biopsy and the incidence of pelvic inflammatory disease: A retrospective cohort study. Int J Gynaecol Obstet. 2025. doi: 10.1002/ijgo.16156.
13. Leonardi M, Hicks C, El-Assaad F, El-Omar E, Condous G. Endometriosis and the microbiome: a systematic review. BJOG. 2020;127(2):239-49. doi: 10.1111/1471-0528.15916.
14. Liu H, Song J, Zhang F, Li J, Kong W, Lv S, et al. A new hysteroscopic scoring system for diagnosing chronic endometritis. J Minim Invasive Gynecol. 2020;27(5):1127-32. doi: 10.1016/j.jmig.2019.08.035.
15. Marciniak A, Nawrocka-Rutkowska J, Wiśniewska B, Szydłowska I, Brodowska A, Starczewski A. Role of office hysteroscopy in the diagnosis and treatment of uterine pathology. Pol Merkuriusz Lekarski. 2015;39(232):251-3.
16. Miles SM, Hardy BL, Merrell DS. Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. Fertil Steril. 2017;107(3):813-20. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.028.
17. Munro MG, Christianson LA. Complications of hysteroscopic and uterine resectoscopic surgery. Clin Obstet Gynecol. 2015;58(4):765-97. doi: 10.1097/GRF.0000000000000146.
18. Peric A, Weiss J, Vulliemmoz N, Baud D, Stojanov M. Bacterial colonization of the female upper genital tract. Int J Mol Sci. 2019;20(14):3405. doi: 10.3390/ijms20143405.
19. Pyrohova VI, Shurpyak SO. Current trends in the prevention and treatment of infectious processes of the lower genital tract. Reprod Endocrinol. 2019;50(6):18-22. doi: 10.18370/2309-4117.2019.50.18-21.
20. Qi W, Li H, Wang C, Li H, Zhang B, Dong M, et al. Recent advances in presentation, diagnosis and treatment for mixed vaginitis. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:759-95. doi: 10.3389/fcimb.2021.759795.
21. Salam MA, Al-Amin MY, Salam MT, Pawar JS, Akhter N, Rabaan AA, et al. Antimicrobial resistance: a growing serious threat for global public health. Healthcare (Basel). 2023;11(13):1946. doi: 10.3390/healthcare11131946.
22. Saraf VS, Sheikh SA, Ahmad A, Gillevet PM, Bokhari H, Javed S. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. Arch Microbiol. 2021;203(7):3793-802. doi: 10.1007/s00203-021-02414-3.
23. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI), World Health Organization (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Intern J STD AIDS. 2018;29(13):1258-72. doi: 10.1177/0956462418785451.
24. Song D, Li TC, Zhang Y, Feng X, Xia E, Huang X, et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. Fertil Steril. 2019;111(4):772-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.12.007.
25. Ministry of Health of Ukraine. Standards of medical care "Inflammatory diseases of the pelvic organs" [Internet]. 2023. Standard No. 928; 2023 May 18. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/zapalni-zahvoryuvannya-organiv-malogo-taza/>.
26. Wang J, Li Z, Ma X, Du L, Jia Z, Cui X, et al. Translocation of vaginal microbiota is involved in impairment and protection of uterine health. Nat Commun. 2021;12(1):4191. doi: 10.1038/s41467-021-24516-8.

Стаття надійшла до редакції 31.01.2025. – Дата першого рішення 06.02.2025. – Стаття подана до друку 12.03.2025

Симультанна лапароскопічна хірургія хронічного тазового болю у жінок у контексті поєднання гінекологічної патології та пахвинних гриж

С. І. Саволюк, О. Я. Шевага, Д. С. Завертиленко

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

Хронічний тазовий біль (ХТБ) є поширеною проблемою серед жінок, яка може бути спричинена низкою захворювань. Відповідні захворювання часто можуть комбінуватися в одного пацієнта та потенціювати один одного. Симультанна хірургія поєднує лікування кількох патологій та може бути ефективним підходом у пацієнок із комбінацією гінекологічної патології і пахвинної грижі.

Мета дослідження: висвітлити та оцінити результати симультанного лікування пацієнок із хірургічною гінекологічною патологією в комбінації з пахвинною грижею, які мали прояви хронічного тазового болю.

Матеріали та методи. У дослідженні були оцінені результати лікування 19 пацієнок із симптомами ХТБ, що мали гінекологічну патологію та пахвинну грижу. Пацієнтки були розділені на дві групи. У І групі ($n = 8$) пахвинна грижа була виявлена інтраопераційно, як знахідка, та була усунена лише гінекологічна патологія. У ІІ групі ($n = 11$) при проведенні магнітно-резонансної томографії діагностовано наявність коморбідності (гінекологічна патологія та пахвинна грижа) та запропоновано й виконано лікування обох патологій одномоментно, під час первинного хірургічного втручання. Усім пацієнткам визначено ступінь анестезіологічних ризиків за шкалою Американської асоціації анестезіологів, тривалість хірургічного втручання і стаціонарного лікування, рівень больових відчуттів відповідно до Analogue Chromatic Continuous Scale станом на 24-ту годину з моменту завершення хірургічного втручання, рівень ранніх і віддалених післяопераційних ускладнень, а також визначено готовність пацієнок до виписування за допомогою опитування згідно з анкетною оцінювання готовності пацієнтів до виписування зі стаціонару (PT-RHDS).

Результати. Середня тривалість операцій у І групі становила $53,37 \pm 8,78$ хв, а в ІІ групі – $79,63 \pm 7,59$ хв. Ускладнення у вигляді нудоти і блювання спостерігалися у 3 пацієнок І групи і в 4 – ІІ групи. Середній рівень болю наприкінці першої післяопераційної доби становив $17,62 \pm 4,80$ бала для І групи і $19,54 \pm 4,86$ бала для ІІ групи. Готовність до виписування становила $7,06 \pm 0,36$ бала для І групи і $7,03 \pm 0,33$ бала для ІІ групи. Рецидив симптомів ХТБ був виявлений у 3 пацієнок І групи, яким проведено повторне втручання з метою лікування пахвинної грижі, після чого пацієнтки відзначили регрес симптомів ХТБ.

Висновки. Симультанна хірургія є ефективним підходом для лікування пацієнок із поєднаними гінекологічними патологіями та пахвинною грижею і демонструє позитивні результати, знижуючи ризик персистування симптомів ХТБ.

Ключові слова: гінекологія, загальна хірургія, хронічний тазовий біль, лапароскопія, симультанна хірургія.

Simultaneous laparoscopic surgery of chronic pelvic pain in women with a combination of gynecological pathology and inguinal hernias

S. I. Savoliuk, O. Ya. Shevaga, D. S. Zavertylenko

Chronic pelvic pain (CPP) is a common problem among women that can be caused by a variety of diseases. The corresponding diseases can often be combined in one patient and potentiate each other. Simultaneous surgery combines the treatment of several pathologies and can be an effective approach in patients with a combination of gynecological pathology and inguinal hernia.

The objective: to demonstrate and evaluate the results of simultaneous treatment of patients with surgical gynecological pathology in combination with inguinal hernia, who had manifestations of chronic pelvic pain.

Materials and methods. The study evaluated the results of treatment of 19 patients with symptoms of CPP, who had gynecological pathology and inguinal hernia. Patients were divided into two groups. In the I group ($n = 8$) inguinal hernia was detected intraoperatively as a finding, and only gynecological pathology was treated. In the II group ($n = 11$), during magnetic resonance imaging, comorbidity (gynecological pathology and inguinal hernia) was diagnosed and treatment of both pathologies was proposed and performed simultaneously, during the primary surgical intervention. All patients were assessed for the degree of anesthetic risks according to the American Society of Anesthesiologists scale, the duration of surgical intervention and inpatient treatment, the pain level – according to the Analogue Chromatic Continuous Scale as of the 24th hour after the completion of surgical intervention, the level of early and long-term postoperative complications, and the readiness of patients to be discharged was determined using a survey according to the Patient Readiness for Discharge Questionnaire (PT-RHDS).

Results. The average duration of operations in the I group was 53.37 ± 8.78 min, and in the II group – 79.63 ± 7.59 min. Complications like nausea and vomiting were observed in 3 patients in the I group and in 4 persons in the II group. The average pain level at the end of the first postoperative day was 17.62 ± 4.80 points for the I group and 19.54 ± 4.86 points for the II group. Readiness for discharge from the hospital was 7.06 ± 0.36 points for the I group and 7.03 ± 0.33 points for the II group. Recurrence of symptoms of CPP was found in 3 patients in the I group who had repeated intervention to treat inguinal hernia, after which the patients complained on the regression of CPP symptoms.

Conclusions. Simultaneous surgery is an effective approach for the treatment of patients with combined gynecological pathologies and inguinal hernia and demonstrates positive results, reducing the risk of CPP symptoms persistence.

Keywords: gynecology, general surgery, chronic pelvic pain, laparoscopy, simultaneous surgery.

Хронічний тазовий біль (ХТБ) визначається як циклічний або нециклічний біль у тазовій ділянці, який триває не менше ніж 6 міс. та може супроводжуватися такими симптомами, як дисменорея, диспареунія, дизурія та дисхезія. Він є складним, мультифакторним станом, спричиненим складною взаємодією гінекологічних, шлунково-кишкових, урологічних, опорно-рухових, неврологічних та психосоціальних захворювань [1]. Відповідна патологія є доволі поширеним явищем серед жінок та уражує близько 24% жіночого населення світу, значно знижуючи якість життя [2, 3]. При цьому рівень економічних витрат у сфері охорони здоров'я на лікування цієї категорії пацієнтів сягає високого рівня та створює значне фінансове навантаження для медичної системи. Вищезазначені фактори роблять відповідну проблему актуальною та обґрунтовують необхідність високої настороженості при обстеженні пацієнток із такою патологією для своєчасного лікування та запобігання її прогресуванню.

Відповідна патологія є багатогранною і має значний спектр етіологічних факторів, що провокують розвиток відповідного стану, а однією з поширених причин є гінекологічні захворювання (кісти яєчника, запальні захворювання органів малого таза, аденоміоз, гідросальпінкс тощо) [2, 4], що часто потребують проведення хірургічного лікування з метою усунення прояву спровокованого ними ХТБ.

Однак серед захворювань, які виступають провокувальним фактором розвитку ХТБ, також слід відзначити пахвинну грижу. За даними низки літературних джерел, відповідна патологія зустрічається у 3–5,8% жіночого населення планети [5, 6], а її діагностика є складнішою порівняно з пацієнтами чоловічої статі та часто є знахідкою під час виконання лапароскопічного втручання, що становить близько 7% випадків [7].

Частим явищем може бути комбінування декількох етіологічних чинників (хірургічні патології), симптоми яких накладаються та взаємопосилиють прояви один одного. Одним із підходів лікування цієї категорії пацієнтів із поєднаними захворюваннями є впровадження принципу симультанної хірургії як способу комплексного та радикального лікування.

Мета дослідження: висвітлити та оцінити результати симультанного лікування пацієнток із хірургічною гінекологічною патологією в комбінації з пахвинною грижею, які мали прояви хронічного тазового болю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідне дослідження базувалося на основі результатів лікування пацієнток гінекологічного профілю, що були госпіталізовані та прооперовані на базисах кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика у період із 2022 по 2024 рік.

До дослідження було включено результати, отримані у процесі лікування 19 пацієнток віком від 20 до 59 років, що мали прояви хронічного тазового болю, з підтвердженою гінекологічною патологією та пахвинною грижею, які були розділені на 2 групи дослідження. Встановлення діагнозу хронічного тазового болю та обстеження пацієнток проводили згідно з рекомендаціями та протоколами Європейської асоціації урологів [8, 9].

У 8 пацієнток (І група) з ХТБ виконано хірургічне лікування лише гінекологічної патології. Серед переліку гінекологічних патологій, які були виявлені у І групі: кіста яєчника, гідросальпінкс або фіброміоми тіла матки. У цій групі були впроваджені такі хірургічні втручання: кістектомія, консервативна міомектомія, тубектомія, гістеректомія. У зазначеній групі пацієнток діагноз пахвинної грижі був встановлений інтраопераційно, як знахідка, під час виконання хірургічного втручання з приводу лікування основного гінекологічного захворювання.

В 11 пацієнток (ІІ група) з ХТБ, що взяли участь у цьому дослідженні, під час передопераційної підготовки, окрім стандартного передопераційного клінічного, лабораторного та інструментального обстежень, додатково проводили магнітно-резонансну томографію з контрастуванням, що дозволяло досягти детальнішої візуалізації та виявлення можливих додаткових органічних патологій. Таким чином, у цієї групи пацієнток поєднання гінекологічної патології та пахвинної грижі було встановлено до моменту впровадження первинного хірургічного втручання. Враховуючи наявність комбінування хірургічних патологій, пацієнткам було запропоновано виконання симультанного хірургічного втручання з метою одномоментного лікування гінекологічної патології та пахвинної грижі. Серед переліку гінекологічних патологій, які були виявлені у ІІ групі, відзначають: кісту яєчника або гідросальпінкс, або фіброміому(и) тіла матки, або кісту каналу Нука. Для усунення гінекологічної патології пацієнткам були виконані такі хірургічні втручання: кістектомія, консервативна міомектомія, тубектомія, гістеректомія, видалення кісти каналу Нука. З метою лікування пахвинної грижі виконували трансабдомінальну преперитонеальну алогерніопластику (Transabdominal preperitoneal (TAPP) inguinal hernia repair). Детальний розподіл пацієнтів за групами за видом хірургічного втручання наведено у табл. 1.

Усі пацієнтки обох груп дали інформовану згоду на проведення хірургічного втручання та участь у дослідженні.

Усі оперативні втручання, наведені у цьому дослідженні, були виконані малоінвазивно – лапароскопічно, без випадків конверсії у відкритий варіант.

У ході проведення дослідження оцінювали такі показники: вік, стать, ступінь анестезіологічних ризиків за шкалою Американської асоціації анестезіологів (American Society of Anesthesiologists (ASA) Classification) [10, 11],

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за видом хірургічного втручання

Операції	I група	Операції	II група
ЛК	3	ЛК + TAPP	4
ЛКМ	2	ЛКМ + TAPP	2
ЛГ	1	ЛГ + TAPP	2
ЛТ	2	ЛТ + TAPP	2
		ВККН + TAPP	1

Примітки: ЛК – лапароскопічна кістектомія; ЛКМ – лапароскопічна консервативна міомектомія; ЛГ – лапароскопічна гістеректомія; ЛТ – лапароскопічна тубектомія; TAPP – трансабдомінальна преперитонеальна алогерніопластика; ВККН – видалення кісти каналу Нука.

тривалість хірургічного втручання і стаціонарного лікування, рівень больових відчуттів відповідно до Analogue Chromatic Continuous Scale (ACCS) [12] станом на 24-ту годину з моменту завершення хірургічного втручання, рівень ранніх та віддалених післяопераційних ускладнень. Готовність пацієнтів до виписування визначали під час опитування згідно з анкетною оцінювання готовності пацієнтів до виписування зі стаціонару (PT-RHDS) [13].

Під час курації пацієнтів ми дотримувались основних принципів та рекомендацій Асоціації хірургії швидкого відновлення (ERAS) [14–16].

У процесі виконання оперативних хірургічних втручань для мобілізації органів та обробки (коагуляції) судинних структур використовували біполярний дисектор та коагулятор відповідно, адаптовані до джерела високочастотної енергії ЕК-300 М, що давало змогу досягти адекватного гемостатичного ефекту.

Для усунення гризового дефекту пацієнткам виконували лапароскопічну трансабдомінальну преперитонеальну алогерніопластику з використанням поліпропіленового алотрансплантата легкої жорсткості [17–19].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Тривалість спостереження за пацієнтками становила 6 міс. із моменту проведення хірургічного втручання. Упродовж цього періоду пацієнткам проводили контрольні огляди через 3 і 6 міс. після операції.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Мінімальний вік пацієнтів, які брали участь у цьому дослідженні, становив 20 років, максимальний – 59 років, а середній вік пацієнток у загальній вибірці – $39,73 \pm 11,97$ року.

Відповідно до передопераційного вимірювання антропометричних даних, середній індекс маси тіла пацієнток становив $27,26 \pm 3,85$ кг/м².

З урахуванням коморбідних захворювань та огляду анестезіологом співвідношення пацієнток за передопераційними ризиками згідно зі шкалою ASA [10, 11] було таким: I ст. – 9 (47,36%) пацієнток, II ст. – 7 (36,84%), III ст. – 3 (15,80%) пацієнтки.

Середня тривалість хірургічного втручання для I групи дослідження становила $53,37 \pm 8,78$ хв. Врахо-

вуючи комбінованість втручання, тривалість хірургічного втручання у II групі була дещо більша порівняно з I групою та становила $79,63 \pm 7,59$ хв.

Серед переліку ранніх ускладнень у ранньому післяопераційному періоді було відзначено лише розвиток транзиторної нудоти та блювання, які спостерігались у 3 (37,5%) пацієнток I групи та 4 (36,36%) пацієнток II групи. Відповідні прояви були усунені за допомогою консервативної терапії протягом 24 год із моменту завершення хірургічного втручання. У цьому дослідженні випадків кровотечі, інфікування післяопераційних ран та смертності не спостерігалось.

Рівень болю відповідно до оцінювання та анкетування за шкалою ACCS станом на кінець першої післяопераційної доби для I та II груп становив $17,62 \pm 4,80$ бала та $19,54 \pm 4,86$ бала.

Відповідно до результатів анкетування та оцінювання готовності пацієнток до виписування за шкалою PT-RHDS були отримані такі результати: I група – $7,06 \pm 0,36$ бала та II група – $7,03 \pm 0,33$ бала з 10 максимально можливих.

Тривалість стаціонарного лікування пацієнтів перебувала в межах від 1 до 3 діб, з незначним переважанням показників у II групі. Середня тривалість перебування пацієнток у I та II групах становила $1,87 \pm 0,99$ дня та $1,90 \pm 0,94$ дня відповідно.

Результати, отримані у післяопераційному періоді для кожної групи дослідження, наведені у табл. 3.

Практично всі показники у групах відповідають параметрам нормального розподілу, за винятком характеристик віку й тривалості операції у II групі. Ці групи мають оцінку обмеженого статистично значущого відхилення від нормального розподілу, тобто $p = 0,04$ відрізняється від нормального розподілу з імовірністю 95%, але не відрізняється від нормального розподілу з імовірністю 99%.

Зважаючи, що всі показники відповідають параметрам нормального розподілу, крім двох, де оцінка наближена до нормального розподілу (обмежене статистично значуще відхилення від нормального розподілу), результати наведено через середнє значення і стандартне квадратичне відхилення.

На контрольному огляді через 3 та 6 міс. у 5 (62,5%) пацієнток I групи та 11 (100%) пацієнток II групи відмічалась повна компенсація симптомів ХТБ. У післяопераційному періоді протягом 6 міс. у 3 (37,5%) пацієнток I групи дослідження зафіксовано зменшення інтенсивності симптомів ХТБ, але їх наявність була відзначена. Пацієнткам було запропоновано виконання ТАРР алогерніопластики. Під час ревізії при виконанні

Таблиця 2

Передопераційна характеристика пацієнтів за групами

Характеристика	I група	II група
Кількість	8	11
Вік (років)	$41,12 \pm 13,77$	$38,72 \pm 11,06$
Середній IMT (кг/м ²)	$28,37 \pm 2,38$	$26,45 \pm 4,59$
ASA:		
I	4 (50%)	5 (45,45%)
II	3 (37,5%)	4 (36,36%)
III	1 (12,5%)	2 (18,19%)

Таблиця 3

Передопераційна характеристика пацієнтів за групами

Характеристика	I група	II група
Середня тривалість операції (хв)	$53,37 \pm 8,78$	$79,63 \pm 7,59$
ACCS (балів)	$17,62 \pm 4,80$	$19,54 \pm 4,86$
PT-RHDS (балів)	$7,06 \pm 0,36$	$7,03 \pm 0,33$
Тривалість стаціонарного лікування (днів)	$1,87 \pm 0,99$	$1,90 \pm 0,94$

хірургічного втручання на етапі лапароскопії виявлено незначний локальний спайковий процес та гризовий дефект. При подальшій ревізії іншої видимої патології виявлено не було. Відповідним пацієнткам виконано стандартизовану лапароскопічну ТАРР алогерніопластику. Після цього період спостереження був продовжений ще на 3 міс. На момент проведення контрольного огляду через 3 міс. з моменту повторного втручання у пацієнток було відзначено повний регрес ХТБ.

Через складну етіологію ХТБ наявність супутніх захворювань та перехресних больових синдромів, на які страждають пацієнти, своєчасне встановлення діагнозу та вибір ефективних методів лікування стають вкрай складними. Пацієнти часто змушені проходити численні операції, діагностичні інвазивні та неінвазивні процедури, а також звертатися до кількох спеціалістів із метою діагностики причини та полегшення симптомів тазового болю. Більшість пацієнтів із ХТБ після звернення отримують знеболювальну терапію, у деяких випадках навіть опіоїди, та рекомендації звернутися до акушера-гінеколога для подальшого лікування [20]. Окрім значних витрат на медичні послуги, пацієнти з ХТБ також стикаються зі зниженням якості життя. Згідно з даними досліджень, серед жінок віком від 18 до 50 років, які страждають на ХТБ, 14,7% жінок відчували біль протягом 3 міс. та повідомили про значне погіршення якості життя, біль під час або після статевого акту та втрату робочого часу у зв'язку з проявами ХТБ. За даними дослідження S. D. Mathias та співавторів, серед 548 працевлаштованих респондентів 15% зазначили втрату робочого часу, а 45% – відчували зниження продуктивності [21]. Літературні джерела також свідчать про підвищений рівень тривоги та депресії у пацієнтів із ХТБ, що впливає на статеві стосунки та якість життя [22]. Наявність супутніх захворювань підвищує витрати пацієнтів із ХТБ, що ще більше погіршує їхню якість життя. Повторне застосування опіоїдів не рекомендується для лікування ХТБ, оскільки це може призвести до побічних ефектів [23].

У процесі лікування пацієнтів із ХТБ одним з основних моментів, на які слід звертати увагу, є не лише велике різноманіття етіологічних чинників, які спровокували

розвиток такого патологічного стану, а й можливе одночасне поєднання відповідних патологій, що можуть накладатися одна на одну та потенціювати симптоми ХТБ. Одним із принципів лікування відповідної коморбідності є впровадження симульованого хірургічного втручання.

Відповідний принцип має низку переваг, а саме: одночасне лікування двох або більше хірургічних патологій, кожна з яких має потенційні ризики для здоров'я пацієнток; дозволяє знизити інтраопераційні ризики, пов'язані з повторним входженням у черевну порожнину в разі етапного лікування; сприяє зменшенню медикаментозного навантаження шляхом скорочення кількості анестезій та знижує рівень періопераційного стресу в пацієнток завдяки зменшенню кількості госпіталізацій та є більш економічно вигідним [24, 25].

ВИСНОВКИ

ХТБ є складною багатофакторною проблемою, що може бути викликаний різними причинами, як-от гінекологічні, урологічні, неврологічні або гастроентерологічні захворювання. Важливим аспектом ефективного лікування є мультидисциплінарний підхід, який включає медикаментозні та немедикаментозні методи терапії, а також психосоціальну підтримку пацієнтів. Розглядаючи проблему з боку хірургічного лікування, наявність поєднання декількох хірургічних патологій, кожна з яких є потенційним етіологічним фактором, що провокують відповідні симптоми, робить доцільним розглядати формування мультидисциплінарних хірургічних бригад із подальшим виконанням симульованого хірургічного втручання. Незважаючи на збільшення тривалості хірургічного втручання та стаціонарного лікування, симульована хірургія демонструє себе як безпечний та ефективний метод лікування пацієнтів із поєднаними хірургічними захворюваннями, що дає змогу мінімізувати або навіть уникнути збереження та прогресування симптомів ХТБ.

Відповідне питання потребує проведення подальших досліджень і збільшення вибірки пацієнтів із метою удосконалення сучасних підходів і розширення знань симульованого хірургічного лікування пацієнтів із симптомами ХТБ з наявністю кількох хірургічних захворювань.

Відомості про авторів

Саволук Сергій Іванович – д-р мед. наук, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 989-42-83. *E-mail: savoluk@meta.ua*
ORCID: 0000-0002-8988-5866

Шевага Олександр Ярославович – канд. мед. наук, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (096) 266-42-45. *E-mail: shevaga.dok@gmail.com*
ORCID: 0009-0000-7396-1871

Завertylenko Дмитро Сергійович – канд. мед. наук, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (066) 808-04-26. *E-mail: d.zavertylenko@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5832-1507

Information about the authors

Savoliuk Sergii I. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 989-42-83.
E-mail: savoluk@meta.ua

ORCID: 0000-0002-8988-5866

Shevaga Oleksandr Ya. – MD, PhD, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (096) 266-42-45.
E-mail: shevaga.dok@gmail.com

ORCID: 0009-0000-7396-1871

Zavertylenko Dmytro S. – MD, PhD, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (066) 808-04-26.
E-mail: d.zavertylenko@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5832-1507

ПОСИЛАННЯ

1. Allaire C, Williams C, Bodmer-Roy S, Zhu S, Arion K, Ambacher K, et al. Chronic pelvic pain in an interdisciplinary setting: 1-year prospective cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):114.e1-e12. doi: 10.1016/j.ajog.2017.10.002.
2. Juganavar A, Joshi KS. Chronic Pelvic Pain: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2022;14(10):e30691. doi: 10.7759/cureus.30691.
3. Hutton D, Mustafa A, Patil S, Rathod S, Shrikhande G, Advincula A, et al. The burden of Chronic Pelvic Pain (CPP): Costs and quality of life of women and men with CPP treated in outpatient referral centers. *PLoS One*. 2023;18(2):e0269828. doi: 10.1371/journal.pone.0269828.
4. Dydyk AM, Gupta N. Chronic Pelvic Pain [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554585/>.
5. Köckerling F, Koch A, Lorenz R. Groin Hernias in Women-A Review of the Literature. *Front Surg*. 2019;6:4. doi: 10.3389/fsurg.2019.00004.
6. Hammoud M, Gerken J. Inguinal Hernia [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513332/>.
7. Perry CP, Echeverri JD. Hernias as a cause of chronic pelvic pain in women. *JSLs*. 2006;10(2):212-5.
8. European Association Urology. EAU Guidelines. In: Material EAU Annual Congress Paris 2024 [Internet]. Netherlands: EAU; 2024. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/chronic-pelvic-pain>.
9. Allaire C, Yong PJ, Bajzak K, Jarrell J, Lemos N, Miller C, et al. Guideline No. 445: Management of chronic pelvic pain. *J Obst Gynaecol Canada*. 2023;46(1):102283. doi: 10.1016/j.jogc.2023.102283.
10. De Cassai A, Boscolo A, Tonetti T, Ban I, Ori C. Assignment of ASA-physical status relates to anesthesiologists' experience: a survey-based national-study. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(1):53-9. doi: 10.4097/kja.d.18.00224.
11. Doyle DJ, Hendrix JM, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441940/>.
12. Grossi E, Borghi C, Cerchiari EL, Della Puppa T, Francucci B. Analogue chromatic continuous scale (ACCS): a new method for pain assessment. *Clin Exp Rheumatol*. 1983;1(4):337-40.
13. De Lange JS, Jacobs J, Meiring N, Moroane B, Verster T, Olorunju S, et al. Reliability and validity of the Readiness for Hospital Discharge Scale in patients with spinal cord injury. *S Afr J Physiother*. 2020;76(1):1400. doi: 10.4102/sajp.v76i1.1400.
14. Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, Glaser G, Altman A, Meyer LA, et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2019 update. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(4):651-68. doi: 10.1136/ijgc-2019-000356.
15. Ushnevych Z, Matolinets N, Khomyak V. Current approaches to perioperative management of patients with inguinal hernias (literature review). *Emerg Med*. 2022;18(3):22-7. doi: 10.22141/2224-0586.18.3.2022.1485.
16. Wu H, Liu Q, Zhang N, Chen J, Chen G, Xiong L, et al. Road of recovery in gastrointestinal surgery: From ERAS to FRAS. *Gastroenterol Endoscopy*. 2024;2(2):84-9. doi: 10.1016/j.gande.2024.03.007.
17. Klinge U, Klosterhalfen B. Modified classification of surgical meshes for hernia 20 repair based on the analyses of 1,000 explanted meshes. *Hernia*. 2012;16(3):251-8. doi: 10.1007/s10029-012-0913-6.
18. Claus C, Furtado M, Malcher F, Cavazzola LT, Felix E. Ten golden rules for a safe MIS inguinal hernia repair using a new anatomical concept as a guide. *Surg Endosc*. 2020;34(4):1458-64. doi: 10.1007/s00464-020-07449-z.
19. Farell RJ, Ruiz-Funes Molina AP, Meza Carmona J. Transabdominal preperitoneal (TAPP) inguinal hernia repair: how we do it. *Ann Laparosc Endosc Surg* 2021;6:12. doi: 10.21037/ales-20-109.
20. Szigethy E, Knisely M, Drossman D. Opioid misuse in gastroenterology and non-opioid management of abdominal pain. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(3):168-80. doi: 10.1038/nrgastro.2017.141.
21. Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF, Lipschutz RC, Steege JF. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. *Obstet Gynecol*. 1996;87(3):321-7. doi: 10.1016/0029-7844(95)00458-0.
22. Ter Kuile MM, Weijenborg PT, Spinhoven P. Sexual functioning in women with chronic pelvic pain: the role of anxiety and depression. *J Sex Med*. 2010;7(5):1901-10. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01414.x.
23. Goesling J, Henry MJ, Moser SE, Rastogi M, Hassett AL, Clauw DJ, et al. Symptoms of depression are associated with opioid use regardless of pain severity and physical functioning among treatment-seeking patients with chronic pain. *J Pain*. 2015;16(9):844-51. doi: 10.1016/j.jpain.2015.05.010.
24. Orr NT, Davenport DL, Roth JS. Outcomes of simultaneous laparoscopic cholecystectomy and ventral hernia repair compared to that of laparoscopic cholecystectomy alone. *Surg Endosc*. 2013;27(1):67-73. doi: 10.1007/s00464-012-2408-z.
25. Strik C, Stommel MW, Schipper LJ, van Goor H, Ten Broek RP. Risk factors for future repeat abdominal surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401(6):829-37. doi: 10.1007/s00423-016-1414-3.

Стаття надійшла до редакції 16.10.2024. – Дата першого рішення 21.10.2024. – Стаття подана до друку 22.11.2024

Electronic fetal monitoring: benefits, concerns and possible prospects

I. V. Lakhno¹, V. I. Shulgin², A. O. Stoian¹, O. V. Deinichenko³, S. P. Onopchenko³, O. D. Kyryliuk³

¹Kharkiv National Medical University

²National Aerospace University “Kharkiv Aviation Institute”

³Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

Diagnosis of pathological fetal status using the processing of cardiac signals is based on the registration and evaluation of parameters of heart rhythm changes. Non-invasive fetal electrocardiography (FECG) is a prospective method of studying its functional state. This method makes it possible to obtain the characteristics of the primary electrophysiological processes occurring in the fetal myocardium. It is known that the introduction of electronic fetal monitoring led to a significant increase in the level of abdominal delivery.

The objective: to test the hypothesis regarding the possible influence of FECG parameters on the delivery method.

Materials and methods. A total of 39 women between 24 and 38 weeks of pregnancy, between October 1, 2022 and October 1, 2024, were examined.

FECG recording was performed using the “Cardiolab Baby Card” equipment (SRC “KHAI-Medica”, Kharkiv, Ukraine) in the abdominal abduction for 30–60 minutes. The following HRV indicators were studied:

- STV (short term variations);
- LTV (long term variations);
- AC / DC (acceleration capacity / deceleration capacity);
- SI (stress index; $SI = AMo (\%) / (2 \times Mo \times Var)$, $Var = NNmax - NNmin$, where AMo is most often the value of the NN interval in the highest column on the histogram).

AC / DC and SI indicators were determined both in the fetus and in the mother. The women were followed up and the delivery date, weight, body length, head circumference and Apgar score of the newborns were studied.

Results. Maternal and fetal HRV, term of delivery, neonatal anthropometric data, and Apgar score were not significantly different among women according to mode of delivery. The study of the linear correlation among the obtained characteristics of the examined contingent of women made it possible to establish certain regularities. This work revealed a moderately strong correlation between the fetal HRV indicators obtained on the basis of the analysis of phase-rectified signals – AC / DC and the Apgar score. The results of the multivariate regression analysis of the model with the way of delivery did not establish any relationship with the indicators of HRV of the mother and fetus, the term of delivery, anthropometric parameters and Apgar score, determined in the work. Among other data obtained by logistic regression, it was worth noting the presence of a strong relationship between:

- the Apgar score and the weight of the newborn ($p = 0.04$);
- the Apgar score and the head circumference ($p = 0.04$);
- as well as trends towards relationships correlation in pairs of maternal AC vs weight ($p = 0.05$);
- maternal AC vs fetal body length ($p = 0.05$);
- fetal SI vs delivery term ($p = 0.05$).

Logistic regression data give a hope for the prospect of further studies of the role of the maternal AC in the diagnosis of fetal growth restriction, as well as the fetal SI as a marker of neurological maturation and a criterion of the state of the fetus.

Conclusions. Electronic monitoring based on non-invasive FECG had no influence on the choice of the mode of delivery, which allows us to consider the prospect of creating systems for remote fetal monitoring.

Keywords: heart rate variability, fetal distress, cesarean section, non-invasive fetal electrocardiography.

Електронний моніторинг плода: користь, побоювання та можливі перспективи

I. В. Лакно, В. І. Шульгін, А. О. Стоян, О. В. Дейніченко, С. П. Онопченко, О. Д. Кирилук

Діагностика патологічних станів плода на основі кардіосигналів базується на реєстрації та оцінці параметрів змін серцевого ритму. Неінвазивна електрокардіографія плода (ЕКГП) є перспективним методом дослідження його функціонального стану. Цей метод дає змогу отримувати характеристики первинних електрофізіологічних процесів, що відбуваються в міокарді плода. Відомо, що впровадження електронного моніторингу плода сприяло значному підвищенню рівня абдомінального розродження.

Мета дослідження: перевірка гіпотези щодо можливого впливу параметрів ЕКГП на вибір методу розродження.

Матеріали та методи. Здійснено обстеження 39 жінок із терміном вагітності від 24 до 38 тижнів у період із 1 жовтня 2022 до 1 жовтня 2024 р.

Реєстрацію ЕКГП проводили за допомогою обладнання «Cardiolab Baby Card» (НТЦ «ХАІ-МЕДИКА», м. Харків, Украї-

на) в абдомінальному відведенні протягом 30–60 хв. Досліджували такі показники варіабельності серцевого ритму (BCP):

- STV (short term variations) – короткотривалі варіації;
- LTV (long term variations) – довготривалі варіації;
- AC / DC (acceleration capacity / deceleration capacity) – схильність до прискорення/уповільнення серцевого ритму;
- SI (stress index) – стресовий індекс ($SI = AMo (\%) / (2 \times Mo \times Var)$, $Var = NNmax - NNmin$, де AMo – найчастіше значення NN-інтервалу в найвищому стовпчику гістограми).

Показники AC / DC і SI визначали як у плода, так і у матері. Після обстеження проводили подальше спостереження за жінками та аналізували термін пологів, масу й довжину тіла, окружність голівки новонароджених та їхню оцінку за шкалою Апгар.

Результати. Показники BCP у матері й плода, термін пологів, антропометричні дані новонароджених та їхня оцінка за шкалою Апгар не мали вірогідної різниці відповідно до способу розродження. Аналіз лінійної кореляції серед отриманих характеристик обстеженого контингенту жінок дозволив виявити певні закономірності. Встановлено помірний кореляційний зв'язок між показниками BCP плода, отриманими на основі аналізу фазово-випрямлених сигналів (AC / DC), та оцінкою стану новонародженого за шкалою Апгар на першій хвилині життя.

Результати багатофакторного регресійного аналізу не виявили зв'язку між показниками BCP матері та плода, терміном розродження, антропометричними параметрами новонароджених й оцінкою за шкалою Апгар. Однак логістичний регресійний аналіз виявив кореляції:

- між оцінкою за шкалою Апгар і масою тіла новонародженого ($p = 0,04$);
- між оцінкою за шкалою Апгар та окружністю голівки новонародженого ($p = 0,04$);
- тенденцію до взаємозв'язку між AC у матері та масою тіла новонародженого ($p = 0,05$);
- між AC у матері та довжиною тіла плода ($p = 0,05$);
- між SI у плода й терміном пологів ($p = 0,05$).

Отримані дані логістичної регресії свідчать про перспективність подальших досліджень ролі AC матері в діагностиці затримки росту плода, а також SI у плода як маркера неврологічного дозрівання та критерію оцінки його стану.

Висновки. Електронний моніторинг на основі неінвазивної ЕКГП не впливав на вибір методу розродження, що дозволяє розглядати перспективу створення систем дистанційного спостереження за станом плода.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, дистрес плода, кесарів розтин, неінвазивна електрокардіографія плода.

The diagnosis of pathological fetal conditions through the study of cardiac signals is based on the registration and assessment of heart rate variability parameters. Non-invasive fetal electrocardiography (FECG) is a promising method for studying the functional state of the fetus [1]. This method allows for the characterization of the primary electrophysiological processes occurring in the fetal myocardium. Despite certain technological challenges, such as the low amplitude of FECG peaks and the low signal-to-noise ratio, there are significant practical advances in its use [2]. Heart rate variability (HRV) reflects the impact of autonomic nervous regulation on the hemodynamic system. Currently, FECG is used in scientific research to assess both HRV and morphological parameters of the PQRS complex. Importantly, FECG also enables long-term remote fetal monitoring due to the development of telecommunications systems based on the Internet [3].

The non-stress test is one of the primary methods in modern perinatology. The appearance of accelerations in the fetal heart rate in response to fetal movements is associated with “neurological maturation” after 26 weeks of gestation [4]. Back in the early 1980s, it was proven that the result of a non-stress test has no predictive value regarding the condition of the newborn [5]. Moreover, it is known that widespread use of fetal electronic monitoring has led to a significant increase in cesarean section rates [6].

The objective: to test the hypothesis regarding the potential impact of FECG parameters on the method of delivery.

MATERIALS AND METHODS

A total of 39 women, with gestational ages ranging from 24 to 38 weeks. Among them, 28 (71.80%) patients had spontaneous vaginal deliveries, and 11 (28.20%) underwent cesarean section. The indications for cesareans were: obstructed delivery (45.50%), fetal distress (27.30%), breech presentation (18.20%), and contracted pelvis (9.00%). The

current of gestation was uneventful. However, preterm birth at 35 and 36 weeks occurred in 2 cases (5.10%). Selection was randomized. The study excluded patients with genetic anomalies or fetal malformation, multiple pregnancies, infectious diseases, or severe gestational or extragenital pathology requiring urgent abdominal delivery. All women underwent mandatory examinations in accordance with the current regulations of the Ministry of Health of Ukraine (order No. 1437 dated 09.08.2022). The study was conducted within the framework of the research project in cooperation with the Department of Obstetrics and Gynaecology No. 3 of Kharkiv National Medical University, the Department of Obstetrics and Gynaecology of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, and National Aerospace University “Kharkiv Aviation Institute”. It was held at Kharkiv Municipal Perinatal Center during the period from 1.10.2022 till 1.10.2024. All patients were informed about the study methodology, objectives, and conditions.

FECG registration was carried out using the “Cardiolab Baby Card” (Scientific and Research Center “KhAI MEDICA”, Kharkiv, Ukraine) equipment in the abdominal lead for 30–60 minutes. The following HRV indicators were studied: STV (short-term variations), LTV (long-term variations), AC / DC (acceleration capacity / deceleration capacity), SI (stress index; $SI = AMo (\%) / (2 \times Mo \times Var)$; $Var = NNmax - NNmin$, where AMo is the most frequent NN interval in the tallest histogram column). AC / DC and SI indicators were assessed for both the fetus and the mother [7, 8]. The women were followed up, and data on delivery term, newborn weight, body length, head circumference, and Apgar scores were collected.

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows, version 25.0, Chicago, Illinois, USA). Results were presented as mean values with standard deviations for continuous variables and as percentages for categorical data. The nor-

ality of continuous variable distribution was assessed using skewness values and histograms.

An independent t-test was used to compare continuous variables with normal distribution, while non-normally distributed variables were analyzed using the Mann–Whitney U test. The chi-square test (or Fisher's exact test) was used to compare categorical variables. Depending on distribution, Spearman or Pearson correlation analysis was applied to assess associations between continuous variables. Multivariate studies were conducted using logistic regression analysis with an input model. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

The average age of the participants was 24.10 ± 5.80 years, and the mean gestational age at FECG registration was 30.15 ± 5.34 weeks. Fetal growth restriction (FGR) was diagnosed in 9 (23.10%) patients. There were no significant differences in maternal and fetal HRV indicators, delivery term, newborn anthropometric data, or Apgar scores depending on the method of delivery (Table 1).

Further analysis revealed correlations between the studied parameters (Table 2). A strong correlation was found between maternal HRV indicators: AC vs DC ($r = 0.96$; $p < 0.001$), AC vs SI ($r = -0.78$; $p < 0.001$), DC vs SI ($r = -0.83$; $p < 0.001$). Similarly, significant correlations were observed among fetal HRV indicators: AC vs DC ($r = 0.86$; $p < 0.001$), AC vs SI ($r = -0.65$; $p < 0.001$), AC vs STV ($r = 0.85$; $p < 0.001$), DC vs SI ($r = -0.63$; $p < 0.001$), DC vs STV ($r = 0.9$; $p < 0.001$), DC vs LTV ($r = 0.84$; $p < 0.001$). Additionally, a strong correlation was found between delivery term and newborn anthropometric parameters and Apgar scores: delivery term vs weight ($r = 0.85$; $p < 0.001$), delivery term vs body length ($r = 0.83$; $p < 0.001$), delivery term vs head circumference ($r = 0.68$; $p < 0.001$), and weight vs Apgar score ($r = 0.68$; $p < 0.001$).

Moderate correlations were observed between fetal AC / DC indicators and Apgar scores: AC vs Apgar score ($r = 0.34$; $p = 0.034$), DC vs Apgar score ($r = 0.37$; $p = 0.019$).

The results of the multivariate regression analysis of the model with the method of delivery did not reveal any association between the studied maternal and fetal

Table 1

Maternal and fetal HRV indicators, delivery term, anthropometric data, and Apgar scores of the examined group of women

Indicator, units	Methods of childbirth	Quantity	Minimum	Maximum	Mean $\pm$ standard deviation
AC maternal, ms	physiological childbirth	28	4.25	14.82	8.53 ± 2.90
	CS	11	4.44	9.91	8.05 ± 1.72 , $p = 0.61$
DC maternal, ms	physiological childbirth	28	4.73	17.13	8.65 ± 3.04
	CS	11	4.53	11.49	8.21 ± 1.86 , $p = 0.66$
AC of the fetus, ms	physiological childbirth	28	0.77	3.71	1.88 ± 0.63
	CS	11	1.33	2.73	1.77 ± 0.45 , $p = 0.60$
DC of the fetus, ms	physiological childbirth	28	0.78	4.00	2.26 ± 0.80
	CS	11	1.33	3.46	2.01 ± 0.59 , $p = 0.35$
SI maternal	physiological childbirth	28	48.00	457.00	177.18 ± 107.66
	CS	11	102.00	283.00	169.73 ± 57.52 , $p = 0.83$
SI of the fetus	physiological childbirth	28	251.00	3102.00	1036.00 ± 633.08
	CS	11	448.00	2401.00	1065.91 ± 550.80 , $p = 0.89$
STV, ms	physiological childbirth	28	1.20	13.00	6.90 ± 2.91
	CS	11	4.40	12.30	6.58 ± 2.25 , $p = 0.74$
LTV, ms	physiological childbirth	28	9.30	71.00	35.51 ± 14.09
	CS	11	23.50	52.10	34.45 ± 9.52 , $p = 0.82$
The term of childbirth, weeks	physiological childbirth	28	26.00	41.00	36.64 ± 3.55
	CS	11	30.00	40.00	36.09 ± 3.45 , $p = 0.66$
Weight, gram	physiological childbirth	28	410.00	4000.00	2770.71 ± 897.20
	CS	11	820.00	5530.00	2971.82 ± 1449.32 , $p = 0.60$
Body length, cm	physiological childbirth	28	27.00	58.00	48.54 ± 7.67
	CS	11	34.00	62.00	48.45 ± 9.76 , $p = 0.98$
Head circumference, cm	physiological childbirth	28	19.00	36.00	32.61 ± 4.32
	CS	11	26.00	38.00	32.09 ± 3.96 , $p = 0.73$
Apgar score on 1 st minute	physiological childbirth	28	6.00	9.00	7.43 ± 2.33
	CS	11	5.00	9.00	6.73 ± 1.27 , $p = 0.35$

Table 2

Indicators of linear correlation between the studied parameters

Indicator, unit	r, p	AC maternal	DC maternal	AC of the fetus	DC of the fetus	SI maternal	SI of the fetus	STV	LTV	The term of childbirth	Weight	Body length	Head circumference	Apgar score
AC maternal, ms	r	1.00	0.96	0.02	-0.01	-0.78	0.09	-0.17	-0.18	-0.02	-0.21	-0.15	-0.16	-0.08
	p	–	<0.001	0.89	0.95	<0.001	0.52	0.30	0.28	0.91	0.20	0.35	0.33	0.64
DC maternal, ms	r	0.96	1.00	0.01	-0.02	-0.83	0.08	-0.16	-0.18	-0.04	-0.18	-0.13	-0.12	-0.07
	p	<0.001	–	0.95	0.89	<0.001	0.64	0.33	0.29	0.79	0.29	0.43	0.46	0.66
AC of the fetus, ms	r	0.02	0.01	1.00	0.86	-0.16	-0.65	0.85	0.84	0.22	0.06	0.16	0.23	0.34
	p	0.891	0.948	–	<0.001	0.33	<0.001	<0.001	<0.001	0.18	0.72	0.32	0.16	0.034
DC of the fetus, ms	r	-0.01	-0.02	0.86	1.00	-0.14	-0.63	0.90	0.84	0.20	0.05	0.15	0.21	0.37
	p	0.953	0.888	<0.001	–	0.38	<0.001	<0.001	<0.001	0.23	0.75	0.36	0.21	0.02
SI maternal	r	-0.78	-0.83	-0.16	-0.14	1.00	-0.07	0.01	0.07	0.04	0.04	0.07	-0.02	-0.03
	p	<0.001	<0.001	0.33	0.38	–	0.66	0.93	0.67	0.81	0.79	0.69	0.90	0.87
SI of the fetus	r	0.09	0.08	-0.65	-0.63	-0.07	1.00	-0.73	-0.80	-0.10	0.07	-0.09	-0.14	-0.24
	p	0.57	0.64	<0.001	<0.001	0.66	–	<0.001	<0.001	0.54	0.68	0.57	0.38	0.14
STV, ms	r	-0.17	-0.16	0.85	0.9	0.01	-0.73	1.00	0.96	0.1	0.02	0.14	0.20	0.28
	p	0.30	0.33	<0.001	<0.001	0.931	<0.001	–	<0.001	0.53	0.91	0.39	0.22	0.09
LTV, ms	r	-0.18	-0.18	0.84	0.84	0.07	-0.8	0.96	1.00	0.06	-0.03	0.10	0.16	0.23
	p	0.28	0.29	<0.001	<0.001	0.67	<0.001	<0.001	–	0.69	0.86	0.55	0.32	0.16
The term of childbirth, weeks	r	-0.02	-0.04	0.22	0.20	0.04	-0.10	0.10	0.06	1.00	0.85	0.83	0.68	0.73
	p	0.92	0.79	0.18	0.23	0.81	0.54	0.53	0.69	–	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Weight, gram	r	-0.21	-0.18	0.06	0.05	0.04	0.07	0.02	-0.03	0.85	1.00	0.92	0.84	0.68
	p	0.20	0.29	0.72	0.75	0.79	0.68	0.91	0.86	<0.001	–	<0.001	<0.001	<0.001
Body length, cm	r	-0.15	-0.13	0.16	0.15	0.07	-0.09	0.14	0.10	0.83	0.92	1.00	0.85	0.74
	p	0.35	0.43	0.32	0.36	0.69	0.57	0.39	0.55	<0.001	<0.001	–	<0.001	<0.001
Head circumference, cm	r	-0.16	-0.12	0.23	0.21	-0.02	-0.14	0.20	0.16	0.68	0.84	0.85	1.00	0.72
	p	0.32	0.46	0.16	0.21	0.90	0.38	0.22	0.32	<0.001	<0.001	<0.001	–	<0.001
Apgar score on 1 st minute	r	-0.08	-0.07	0.34	0.37	-0.03	-0.24	0.28	0.23	0.73	0.68	0.74	0.72	1.00
	p	0.64	0.66	0.03	0.02	0.87	0.14	0.09	0.16	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	–

HRV indicators, the delivery term, anthropometric parameters, or the Apgar score of the newborn (Table 3). Among other data obtained through logistic regression, a significant correlation was found between the Apgar score and newborn weight ($p = 0.04$), the Apgar score and head circumference ($p = 0.04$), and there was a trend towards correlation in the pairs: maternal AC vs weight ($p = 0.05$), maternal AC vs fetal body length ($p = 0.05$), fetal SI vs delivery term ($p = 0.05$). Data on the potential dependency between HRV indicators, which have a common nature, have no theoretical or practical significance.

The choice of delivery method remains a significant issue in modern obstetrics, especially with the substantial increase in cesarean section rates. The nonspecific nature of antenatal electronic fetal monitoring data, concerning the normal or compromised state of the fetus, and the multifactorial nature of decelerations during labor, have contributed to the increased rate of false-positive diagnoses of

fetal distress [9]. This study identified a moderate correlation between fetal HRV indicators derived from phase-rectified signal analysis – AC / DC – and the Apgar score. Currently, there are some results from the implementation of acceleration and deceleration capacity indicators in diagnosing fetal distress [10]. Thus, the problem in diagnosing fetal distress lies in selecting the correct criteria to assess the fetal condition. In our study, no correlation was found between fetal electronic monitoring parameters and the method of delivery. This indicates that the appropriate diagnostics can help exclude or minimize false-positive results of fetal distress.

The logistic regression data provide hope for future research on the role of maternal AC in diagnosing FGR, as well as fetal SI as a marker of neurological maturation and a criterion for fetal condition. The role of maternal autonomic nervous regulation in ensuring ergotropic and trophotropic reactions of the fetus has been known for

Table 3

Logistic regression model for delivery method

Variable	Coefficient B	Standard error	Z (the No. of standard deviations from the mean of a given distribution)	p	Correlation chances	95% trustworthy interval
Constant	-20.79	16.65	1.25	0.21	0	0–137489.89
AC maternal	-0.24	0.63	0.37	0.71	0.79	0.23–2.72
DC maternal	0.34	0.64	0.54	0.59	1.41	0.4–4.89
AC of the fetus	-0.43	1.97	0.22	0.82	0.65	0.01–31.01
DC of the fetus	3.34	2.04	1.64	0.10	28.28	0.52–1532.67
SI maternal	0	0.01	0.53	0.59	1.00	0.99–1.02
SI of the fetus	0	0	0.69	0.49	1.00	1.00–1.00
STV	-0.78	0.74	1.06	0.28	0.46	0.11–1.95
LTV	-0.02	0.12	0.17	0.86	0.98	0.78–1.23
The term of childbirth	0.30	0.44	0.67	0.50	1.34	0.56–3.20
Weight	0	0	1.6	0.11	1.00	0.99–1.00
Body length	0.17	0.25	0.66	0.50	1.18	0.72–1.93
Head circumference	0.26	0.42	0.62	0.53	1.30	0.57–2.94
Apgar score	0.04	0.55	0.07	0.94	1.04	0.35–3.05

quite some time [11, 12]. The association between fetal HRV indicators and newborn biometric parameters is also well-documented [13]. The use of HRV indicators for FGR screening has been proposed [14, 15], though reliable criteria for establishing a system of remote monitoring of fetal nutritional and digestive disorders based on HRV data are still lacking [16, 17].

Synchronization of maternal and fetal heart activity and HRV indicators is characteristic of physiological pregnancy [18, 19]. The placenta acts as an intermediary in hemodynamic processes within the fetoplacental system. This study found no correlation between maternal and fetal HRV indicators, likely due to the high rate of placental dysfunction (FGR) in the examined cohort. Placental dysfunction impairs the transmission of maternal hemodynamic oscillations – maternal HRV – to the fetus [20, 21]. Adverse perinatal outcomes are associated with the impact of maternal inflammation mediators and oxidative stress on the fetal autonomic nervous

system [22]. Remote monitoring based on non-invasive FECG allows for long-term recordings and assessment of maternal and fetal HRV parameters [23]. The advantages of FECG over ultrasound fetal assessment methods should also be highlighted. FECG is completely neutral due to the absence of any impact on the fetus, and it is cost-effective and requires no specially trained personnel for its use, which is particularly important in wartime conditions in Ukraine [24, 25].

Among the limitations of this study are the small sample size and the single-center design.

CONCLUSIONS

Electronic monitoring using non-invasive FECG did not influence the choice of delivery method, supporting the potential for developing remote fetal monitoring systems.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Lakhno Igor V. – MD, PhD, DSc, Professor, Kharkiv National Medical University; tel.: (095) 534-72-08. *E-mail:* iv.lakhno@knmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-7914-7296

Shulgin Vyacheslav I. – PhD in Engineering, Professor, National Aerospace University “Kharkiv Aviation Institute”; tel.: (057) 788-48-57. *E-mail:* v.shulgin@khai.edu

ORCID: 0000-0002-4128-8085

Stoian Anna O. – Kharkiv National Medical University; tel.: (099) 523-56-41. *E-mail:* aostoian.int22@knmu.edu.ua

ORCID: 0009-0002-1945-0661

Deinichenko Olena V. – MD, PhD, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; tel.: (097) 905-54-51. *E-mail:* agol0309@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8932-230X

Onopchenko Svitlana P. – MD, PhD, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; tel.: (095) 203-80-64. *E-mail:* nusha56@ukr.net

ORCID: 0000-0002-9494-0866

Kyryliuk Oleksandr D. – MD, PhD, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; tel.: (050) 164-38-48. *E-mail:* alexandrkyryliuk@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0173-5661

Відомості про авторів

Лакно Ігор Вікторович – д-р мед. наук, проф., Харківський національний медичний університет; тел.: (095) 534-72-08. E-mail: iv.lakhno@knmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-7914-7296

Шульгін В'ячеслав Іванович – канд. тех. наук, проф., Національний аерокосмічний університет ім. М. Є. Жуковського «Харківський авіаційний інститут»; тел.: (057) 788-48-57. E-mail: v.shulgin@khai.edu

ORCID: 0000-0002-4128-8085

Стоян Анна Олегівна – Харківський національний медичний університет; тел.: (099) 523-56-41. E-mail: aostoian.int22@knmu.edu.ua

ORCID: 0009-0002-1945-0661

Дейніченко Олена Валеріївна – д-р філософії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; тел.: (097) 905-54-51. E-mail: agol0309@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8932-230X

Онощенко Світлана Павлівна – канд. мед. наук, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; тел.: (095) 203-80-64. E-mail: nusha56@ukr.net

ORCID: 0000-0002-9494-0866

Кирилюк Олександр Дмитрович – канд. мед. наук, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; тел.: (050) 164-38-48. E-mail: alexandr.kirilukpc@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0173-5661

REFERENCES

- Jezewski J, Wrobel J, Matonia A, Horoba K, Martinek R, Kupka T, et al. Is abdominal fetal electrocardiography an alternative to doppler ultrasound for fhr variability evaluation? *Front Physiol.* 2017;8:305. doi: 10.3389/fphys.2017.00305.
- Mvuh FL, Ebode Ko'a COV, Bodo B. Multichannel high noise level ECG denoising based on adversarial deep learning. *Sci Rep.* 2024;14(1):801. doi: 10.1038/s41598-023-50334-7.
- Zhang Y, Gu A, Xiao Z, Xing Y, Yang C, Li J, et al. ECG monitoring system from abdominal electrocardiography recording. *Biosensors (Basel).* 2022;12(7):475. doi: 10.3390/bios12070475.
- Hoyer D, Żebrowski J, Cysarz D, Gonçalves H, Pytlík A, Amorim-Costa C, et al. Monitoring fetal maturation-objectives, techniques and indices of autonomic function. *Physiol Meas.* 2017;38(5):61-88. doi: 10.1088/1361-6579/aa5fca.
- Huang L, Jiang Z, Cai R, Li L, Chen Q, Hong J, et al. Investigating the interpretability of fetal status assessment using antepartum cardiocardiographic records. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021;21(1):355. doi: 10.1186/s12911-021-01714-4.
- Rimsza RR, Frolova AI, Kelly JC, Carter EB, Cahill AG, Raghuraman N. Intrapartum electronic fetal monitoring features associated with a clinical diagnosis of nonreassuring fetal status. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5(9):101068. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.101068.
- Lakhno IV. The modern approaches for the assessment of fetal well-being. *Reprod Health Woman.* 2020;(1):19-21. doi: 10.30841/2708-8731.1.2020.471247.
- Hoyer D, Schmidt A, Gustafson KM, Lobmaier SM, Lakhno I, van Leeuwen P, et al. Heart rate variability categories of fluctuation amplitude and complexity: diagnostic markers of fetal development and its disturbances. *Physiol Meas.* 2019;40(6):064002. doi: 10.1088/1361-6579/ab205f.
- Kale I. Does continuous cardiocardiography during labor cause excessive fetal distress diagnosis and unnecessary cesarean sections? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(6):1017-22. doi: 10.1080/14767058.2021.1906220.
- Rivolta MW, Barbieri M, Stampalija T, Sassi R, Frasch MG. Relationship Between Deceleration Morphology and Phase Rectified Signal Averaging-Based Parameters During Labor. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:626450. doi: 10.3389/fmed.2021.626450.
- Odendaal H, Kieser E, Nel D, Brink L, du Plessis C, Groenewald C, et al. Effects of low maternal heart rate on fetal growth and birthweight. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;146(2):250-6. doi: 10.1002/ijgo.12873.
- Zizzo AR, Hansen J, Peteren OB, Mølgaard H, Uldbjerg N, Kirkegaard I. Growth-restricted human fetuses have preserved respiratory sinus arrhythmia but reduced heart rate variability estimates of vagal activity during quiescence. *Physiol Rep.* 2022;10(22):e15458. doi: 10.14814/phy2.15458.
- Widatalla N, Yoshida C, Koide K, Kasahara Y, Saito M, Kimura Y, et al. Investigating the association of maternal heart rate variability with fetal birth weight. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2023;2023:1-4. doi: 10.1109/EMBC40787.2023.10340182.
- Nguyen van S, Lobo Marques JA, Biala TA, Li Y. Identification of Latent Risk Clinical Attributes for Children Born Under IUGR Condition Using Machine Learning Techniques. *Comput Methods Programs Biomed.* 2021;200:105842. doi: 10.1016/j.cmpb.2020.105842.
- Stroux L, Redman CW, Georgieva A, Clifford GD. Doppler-based fetal heart rate analysis markers for the detection of early intrauterine growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(11):1322-29. doi: 10.1111/aogs.13228.
- Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152(Suppl 1):3-57. doi: 10.1002/ijgo.13522.
- Deinichenko OV, Siusiuka VG, Krut YuYa, Pavlyuchenko MI, Kyryliuk OD, Boguslavskaya NYu. Prediction of the development of fetal growth retardation in pregnant women with chronic arterial hypertension. *Reprod Health Woman.* 2022;(7):14-20. doi: 10.30841/2708-8731.7.2022.272466.
- Suga A, Uruguchi M, Tange A, Ishikawa H, Ohira H. Cardiac interaction between mother and infant: enhancement of heart rate variability. *Sci Rep.* 2019;9(1):20019. doi: 10.1038/s41598-019-56204-5.
- Widatalla N, Khandoker A, Alkhodari M, Koide K, Yoshida C, Kasahara Y, et al. Similarities between maternal and fetal RR interval tachograms and their association with fetal development. *Front Physiol.* 2022;13:964755. doi: 10.3389/fphys.2022.964755.
- Reyes-Lagos JJ, Abarca-Castro EA. Nonlinear analysis of heart rhythm in preeclampsia: a route for translational clinical applications in neuroinflammation. *Clin Hypertens.* 2021;27(1):24. doi: 10.1186/s40885-021-00182-2.
- Sharifi-Heris Z, Rahmani AM, Axelin A, Rasouli M, Bender M. Heart rate variability and pregnancy complications: Systematic review. *Interact J Med Res.* 2023;12:e44430. doi: 10.2196/44430.
- Lakhno IV, Reyes-Lagos JJ, Adam I, Brownfoot FC. Editorial: The repercussions of maternal inflammation in pre-eclampsia on fetal health and neurodevelopment. *Front Immunol.* 2024;15:1434260. doi: 10.3389/fimmu.2024.1434260.
- Frasch MG. Heart Rate Variability Code: Does It Exist and Can We Hack It? *Bioengineering (Basel).* 2023;10(7):822. doi: 10.3390/bioengineering10070822.
- Lin G, Liu C, Liu Z, Le H, Ye J, Zhang X. Fetal ECG detection system based on wifi data transmission. *Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi.* 2023;47(4):406-10. doi: 10.3969/j.issn.1671-7104.2023.04.010.
- Awuah WA, Mehta A, Kalmanovich J, Yarlagaadda R, Nasato M, Kundu M, et al. Inside the Ukraine war: health and humanity. *Postgrad Med J.* 2022;116(98):408-10. doi: 10.1136/postgradmedj-2022-141801.

Стаття надійшла до редакції 07.02.2025. – Дата першого рішення 13.02.2025. – Стаття подана до друку 19.03.2025

Стан гемодинаміки матково-плацентарного басейну у II та III триместрах вагітності у жінок з антенатальною загибеллю плода в анамнезі

В. О. Бенюк, А. С. Чеботарьова, Н. М. Гичка, І. А. Усевич, Л. Д. Ластовецька, Ю. Г. Друпп, Т. В. Ільницька

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

У медичній спільноті існують дискусії щодо впливу репродуктивних втрат в анамнезі на планування та перебіг наступних вагітностей. Встановлено, що такі втрати можуть бути потенційним фактором розвитку перинатальної патології, що пов'язано з інфекційними, гемодинамічними та коагуляційними змінами, а також дисбалансом у матково-плацентарному басейні. Прогностично сприятливим фактором нормального перебігу вагітності є активність плацентарного ангиогенезу з повноцінною фізіологічною трансформацією спіральних артерій у матково-плацентарному басейні. Одним із простих і доступних методів діагностики порушень у цій системі є доплерометрія. Дослідження стану гемодинаміки, починаючи з II половини вагітності, дозволяє перинатально спрогнозувати та своєчасно діагностувати ранні маркери порушень у системі мати – плацента – плід.

Мета дослідження: вивчення особливостей гемодинаміки матково-плацентарного басейну у II та III триместрах вагітності в жінок з антенатальною загибеллю плода (АЗП) в анамнезі.

Матеріали та методи. Проведено комплексне проспективне обстеження 82 вагітних, розподілених на 2 групи:

- основна група (ОГ) – 48 жінок з АЗП в анамнезі;
- контрольна група (КГ) – 34 жінки з повторною вагітністю, які раніше народжували живу дитину.

Аналізувалися анамнестичні дані, проводилося доплерометричне дослідження маткових артерій, артерій пуповини та середньої мозкової артерії (СМА) плода. Оцінку функціонального стану плода здійснювали за допомогою кардіотокографії (КТГ) з використанням критеріїв Доуза – Редмана.

Результати. Аналіз отриманих даних показав, що для пацієнток ОГ характерними була наявність екстрагенітальної патології, яка впливала на ендотеліальну стінку судин, а також хронічних вогнищ інфекції. У I половині вагітності спостерігалися загроза невиношування (33,3%), аномальне розташування хоріона (14,6%), ранній гестоз (35,4%). У жінок ОГ плацента частіше розташовувалася по передній стінці (45,8%), тоді як у КГ – по задній (47,1%). Починаючи з 16 тиж., відзначалася тенденція до зниження судинного тону на 27,3%, що клінічно проявлялося збільшенням співвідношення систолічного та діастолічного тиску (С/Д) у маткових артеріях ($2,80 \pm 0,18$ проти $2,20 \pm 0,13$ од., $p < 0,05$), при нормальних значеннях індексу резистентності (ІР) ($0,54 \pm 0,04$ проти $0,49 \pm 0,03$ од.) та пульсаційного індексу (ПІ) ($2,17 \pm 0,17$ проти $1,91 \pm 0,15$ од.). Гемодинаміка в артеріях пуповини в ОГ характеризувалася зниженням кінцевої діастолічної швидкості кровоплину з компенсаторним компонентом і підвищенням периферичного судинного опору, що проявлялося збільшенням ІР на 12,3% та ПІ – на 18,5%. У СМА плода з 30-го тижня реєструвалося підвищення судинного опору, який знижувався з 36-го тижня, що супроводжувалося централізацією кровообігу та зниженням С/Д ($3,10 \pm 0,20$ од.). При проведенні КТГ у жінок КГ зафіксовано знижене середнє значення частоти епізодів короткотривалої варіабельності (Short-term variability, STV) – $7,2 \pm 0,4$ проти $14,4 \pm 0,9$ мс, $p < 0,05$. Частота епізодів високої варіабельності в ОГ перевищувала на 23,8% порівняно з КГ ($18,2 \pm 1,1$ проти $14,7 \pm 0,9$ хв).

Висновки. Результати дослідження гемодинаміки у II половині вагітності в жінок з АЗП в анамнезі свідчать про ранні зміни в матково-плацентарному басейні: збільшення С/Д у маткових артеріях на 27,3% при нормальних значеннях ІР та ПІ; тенденція до зниження кінцевої діастолічної швидкості кровоплину в артеріях пуповини з підвищенням периферичного судинного опору, починаючи з 36-го тижня гестації, а саме збільшення ПІ та ІР при нормальному значенні С/Д; підвищення периферичного судинного опору в СМА (С/Д: $4,90 \pm 0,28$ од.) з подальшим його зниженням і централізацією плодового кровообігу. Порушення гемодинаміки в системі мати – плацента – плід підтверджені даними за критеріями Доуза – Редмана, де основною відмінністю в жінок з АЗП від КГ було зниження STV ($7,2 \pm 0,4$ мс) та збільшення частоти епізодів високої варіабельності, що не пов'язано з руховою активністю плода.

Ключові слова: антенатальна загибель плода, вагітність, плацента, кардіотокографія, репродуктивні втрати, критерії Доуза – Редмана, доплерометрія, перинатальна патологія.

Hemodynamic state of the uterine and placental circulation in the II and III trimesters of pregnancy in women with antenatal fetal death in anamnesis

V. O. Beniuk, A. S. Chebotarova, N. M. Hychka, I. A. Usevych, L. D. Lastovetska, Y. G. Drupp, T. V. Ilynska

There are debates in the medical community about the impact of a history of reproductive losses on the planning and course of future pregnancies. It has been established that such losses can be a potential factor in the development of perinatal pathology, which is associated with infectious, haemodynamic and coagulation changes, as well as imbalances in the uterine and placental circulation.

A prognostically favorable factor for the normal course of pregnancy is the activity of placental angiogenesis with a full physiological transformation of the spiral arteries in the uterine and placental circulation. Doppler ultrasonography is one of the simplest and most affordable methods for diagnosing disorders in this system. The study of the state of haemodynamics, starting from the second half of pregnancy, allows perinatally to predict and timely diagnose early markers of disorders in the mother-placenta-fetus system. **The objective:** to investigate the hemodynamics of the uterine and placental circulation in the II and III trimesters of pregnancy in women with a history of antenatal fetal death (AFD).

Materials and methods. A comprehensive prospective study of 82 pregnant women was conducted. The participants were divided into 2 groups:

– main group (MG) – 48 women with a history of AFD;

– control group (CG) – 34 women with repeated pregnancy who had previously given birth to a live child.

The anamnestic data were analyzed, and Doppler examination of the uterine arteries, umbilical cord arteries, and fetal middle cerebral artery (MCA) was performed. The functional state of the fetus was assessed by cardiotocography (CTG) using the Dawes-Redman criteria.

Results. The analysis of the data showed that patients in the MG had extragenital pathology affecting the endothelial wall of blood vessels, as well as chronic foci of infection. In the first half of pregnancy, the following complications were found: threatened miscarriage (33.3%), abnormal chorionic position (14.6%), and early gestosis (35.4%). In MG women, the placenta was more often located along the anterior wall (45.8%), while in CG women – along the posterior wall (47.1%). Starting from 16 weeks, there was a tendency to a decrease in vascular tone by 27.3%, which was clinically manifested by increased ratio of systolic to diastolic pressure (S/D) in the uterine arteries (2.80 ± 0.18 vs 2.20 ± 0.13 units, $p < 0.05$), with normal values of the resistance index (RI) (0.54 ± 0.04 vs 0.49 ± 0.03 units) and pulsatile index (PI) (2.17 ± 0.17 vs 1.91 ± 0.15 units). Hemodynamics in the umbilical cord arteries in the MG was characterized by decreased end-diastolic blood flow velocity with a compensatory component and increased peripheral vascular resistance, which was manifested by an increase in IR by 12.3% and PI by 18.5%. In the fetal MCA the increased vascular resistance was found from the 30th week, which decreased from the 36th week, accompanied by the centralization of blood flow and a S/D reduction (3.10 ± 0.20 units). During CTG, a reduced mean value of the frequency of episodes of short-term variability (STV) was determined in women of the CG – 7.2 ± 0.4 vs 14.4 ± 0.9 ms, $p < 0.05$. The frequency of episodes of high variability in the MG was 23.8% higher than in the CG (18.2 ± 1.1 vs 14.7 ± 0.9 min).

Conclusions. The results of the study of hemodynamics in the second half of pregnancy in women with a history of AFD indicate early changes in the uterine and placental flow: an increased S/D in the uterine arteries by 27.3%, with normal values of IP and PI; a tendency to decrease in the end-diastolic blood flow velocity in the umbilical arteries with the increased peripheral vascular resistance, starting from the 36th week of gestation, namely the PI and IP growth with a normal value of S/D; increased peripheral vascular resistance in the MCA (S/D: 4.90 ± 0.28 units) with its subsequent decrease and centralization of fetal circulation. Hemodynamic disturbances in the mother-placenta-fetus system are confirmed by data according to the Dawes-Redman criteria, where the main difference in women with AFD from CG was a decrease in STV (7.2 ± 0.4 ms) and an increase in the frequency of episodes of high variability, which is not associated with fetal motor activity.

Keywords: antenatal fetal death, pregnancy, placenta, cardiotocography, reproductive losses, Dawes-Redman criteria, Doppler, perinatal pathology.

Сучасна демографічна ситуація в Україні потребує розв'язання актуального питання – зниження перинатальної смертності [1]. Показники рівня та структури перинатальних втрат є важливими демографічними критеріями, що відображають якість акушерської та неонатальної допомоги у країні [2, 3]. Попри значні досягнення в антенатальному спостереженні під час вагітності, проблема мертвонароджуваності залишається однією з недостатньо вивчених в акушерстві та найважливіших у соціальному аспекті [4, 5]. Втрати вагітності, особливо у II половині, впливають не лише на психоемоційний стан жінки, але й на її фізичне здоров'я [6, 7].

В Україні частота антенатальної загибелі плода (АЗП) залишається на високому рівні, досягаючи до 52,6% від загальної кількості перинатальних втрат [8]. Тому на сьогодні основними завданнями медичної служби України є збереження кожної вагітності, народження здорового покоління та підтримка репродуктивного потенціалу, навіть у випадку репродуктивних втрат в анамнезі.

У багаторічних дослідженнях проблеми мертвонародження зазначено, що в жінок з АЗП в анамнезі спостерігається ускладнений перебіг наступної вагітності та пологів. Тому медична реабілітація та моніторинг наступних вагітностей потребують ретельного контролю, починаючи з прегравідарного періоду [9–11].

Аналізуючи літературні дані щодо причин АЗП, найпоширенішими факторами є такі: інфекційні захво-

рювання, вроджені вади розвитку, аномалії пуповинно-плацентарного комплексу, порушення в системі гемостазу та ін. Однак у близько 50% випадків АЗП точну причину виникнення встановити не вдається [12–14].

Наявність одного випадку невиношування вагітності в анамнезі негативно позначається на подальшій репродуктивній функції жінки, впливає на перебіг і результат наступної вагітності [15].

При плануванні вагітності, на перший погляд, неможливо встановити прямий зв'язок між впливом АЗП в анамнезі та перебігом подальшої вагітності. Однак у літературі описані випадки повторних втрат вагітності на великих термінах без визначення єдиного етіопатогенетичного фактора [16–18].

Мета дослідження: вивчення особливостей гемодинаміки матково-плацентарного басейну у II та III триместрах вагітності в жінок з АЗП в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проведено комплексне проспективне обстеження 82 вагітних, які перебували на обліку в жіночій консультації комунального некомерційного підприємства «Київський міський пологовий будинок № 3» протягом 2023–2024 років. Вагітні були розподілені на 2 групи: основна група (ОГ) – 48 жінок з АЗП в анамнезі; контрольна група (КГ) – 34 жінки з повторною вагітністю, які раніше народжували живу дитину.

Усі учасниці дослідження репрезентативно порівняні за віковими, соціально-економічними характеристиками та місцем проживання, що дозволило оцінити вплив мертвонародження в анамнезі як етіопатогенетичного чинника перинатальної патології під час вагітності.

Крім оцінки анамнестичних даних, проведено загальноклінічні обстеження відповідно до Стандарту надання медичної допомоги «Нормальна вагітність», затвердженого наказом МОЗ України від 09.08.2022 р. № 1437 [19].

Гемодинамічні показники, зокрема систоло-діастолічне співвідношення (С/Д), індекс резистентності (ІР), пульсаційний індекс (ПІ), визначали у маткових артеріях, артерії пуповини та середньомозковій артерії (СМА) у термінах 16–17 тиж., 20–22 тиж., 30–32 тиж., 37–38 тиж. Дослідження проводили за допомогою ультразвукового апарата Esaote MyLab X8 із використанням конвексного датчика C1-8 на базі кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Оцінку функціонального стану плода проводили за допомогою кардіотокографії (КТГ) з використанням автоматизованого фетального монітора Sonicaid Team виробництва Huntleigh Healthcare Ltd (Великобританія), починаючи з 32 тижнів вагітності. Для інтерпретації результатів КТГ застосовували критерії Доуза – Редмана, які включали аналіз базальної частоти серцевих скорочень (110–160 уд/хв), кількості акцелерацій (≥ 2 за 20 хв), короткотривалої варіабельності (Short-term variability, STV) (> 3 мс), довготривалої варіабельності, відсутності патологічних децелерацій та оцінку рухової активності плода. Дослідження проводили протягом 20 хв у спокійних умовах, враховуючи всі зазначені критерії.

Критерії виключення з дослідження: вагітність, що настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій; відмова пацієнтки від участі в дослідженні на будь-якому етапі; багатоплідна вагітність.

Дослідження проводилося відповідно до основних принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, а також згідно з відповідними законодавчими актами України, що

регламентують дотримання сучасних біоетичних норм і забезпечення безпеки пацієнтів. Усі учасники надали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Для статистичної обробки результатів використано програмне забезпечення Microsoft Excel 10.0 та Statistica 10.0. Статистичний аналіз здійснювався за допомогою t-критерію Стьюдента для порівняння середніх значень між групами. Для оцінки значущості багатфакторних моделей застосовували F-критерій Фішера, що дозволило визначити вплив незалежних змінних на результативну характеристику. При перевірці статистичних гіпотез критичний рівень значущості (p) встановлювався на рівні 0,05 з урахуванням множинних порівнянь для забезпечення точності результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік вагітних, які проходили обстеження, становив у ОГ $29,6 \pm 4,2$, а у КГ – $28,7 \pm 3,9$ року. Варто зазначити, що 4 (8,3%) пацієнтки ОГ були у віковому діапазоні від 32 до 37 років, а у КГ – 1 (2,9%) пацієнтка віком старше 35 років. Аналізуючи дані соматичного анамнезу, виявлено, що кожна третя жінка ОГ (17 (35,4%) жінок) та кожна четверта представниця КГ (9 (26,5%) пацієнток) мали хронічні захворювання (рис. 1).

Серед нозологій переважали: артеріальна гіпертензія (ОГ – 14,6%; КГ – 11,8%); цукровий діабет (ОГ – 6,2%; КГ – 2,9%); хронічний пієлонефрит (ОГ – 18,8%; КГ – 14,7%); варикозна хвороба вен нижніх кінцівок (ОГ – 33,3%; КГ – 29,4%). Антифосфоліпідний синдром діагностовано у кожній четвертій жінки ОГ (11 (22,9%) жінок), у КГ – у 2 (5,9%) пацієнток ($p < 0,05$).

Це вказує на те, що головним чином у пацієнток переважали захворювання, які впливають на ендотеліальну стінку судин і наявність хронічних інфекційних вогнищ.

У пацієнток ОГ гінекологічна патологія реєструвалася достовірно частіше, ніж у КГ (ОГ – 18 (37,5%); КГ – 8 (23,5%), $p < 0,05$). Серед цих захворювань: лейоміома матки (ОГ – у 13 (27,1%); КГ – у 5 (14,7%) пацієнток); запальні захворювання статевих шляхів (ОГ – у 26 (54,1%);



Рис. 1. Соматичні патології в обстежуваних групах (%)

КГ – у 9 (26,5%) жінок); ендометріоз (ОГ – у 11 (22,9%); КГ – у 2 (5,9%) пацієнток); вади розвитку статевих органів (ОГ – у 4 (8,3%); КГ – у 1 (2,9%) жінки).

Аналізуючи дані акушерського анамнезу, було встановлено, що жінки ОГ до випадку АЗП мали в анамнезі артіфіційні аборти (13 (27,1%) пацієнток); самовільні викидні – 10 (20,8%) осіб. Зокрема у 4 (8,3%) жінок АЗП зареєстровано двічі. У КГ артіфіційні переривання вагітності виконано у кожній десятій жінки (4 (11,8%) пацієнтки); самовільне переривання вагітності траплялося у 3 (8,8%) пацієнток ($p < 0,05$).

Клінічний перебіг I половини вагітності в ОГ був менш сприятливим порівняно з КГ (табл. 1).

Ознаки загрози невиношування в ОГ діагностовано у кожній третій респондентки, а у КГ – у кожній десятій (ОГ – 16 (33,3%); КГ – 4 (11,8%), $p < 0,05$). Наслідком загрози переривання вагітності була ретрохоріальна гематома, що діагностувалась у 22,9% випадків ОГ та у 5,9% – у КГ. В ОГ вагітність частіше ускладнювалася аномальним розташуванням хоріона, зокрема центральним передлежанням і низьким його прикріпленням.

Ранній гестоз, що міг бути тригером загрози невиношування, діагностовано у третини жінок ОГ (35,4%). Інфекційно-запальні ускладнення частіше фіксувалися у жінок ОГ, але їх кількість статистично не відрізнялася від КГ ($p > 0,05$).

Отримані дані щодо перебігу I половини вагітності свідчать про високий відсоток ускладнень, пов'язаних із порушенням інвазії позаворсинчастого цитотрофобласта у спіралеподібні артерії та розладом кровообігу в судинах міжворсинчастого простору, що може вказувати на високий прогностичний ризик перинатальної патології у II половині вагітності.

Суттєве значення у прогнозуванні перинатальної патології, пов'язаної з плацентарними факторами, має розташування плаценти в порожнині матки. Згідно з результатами дослідження, у переважній більшості жінок ОГ – 22 (45,8%) – плацента розташована по передній стінці; по задній стінці – у 11 (22,9%) жінок; у дні матки – у кожному шостому випадку (8 (16,7%) жінок); аномальне розташування плаценти зареєстровано в 7 (14,6%) жінок ОГ, з яких у 4 (8,3%) – центральне передлежання хоріона. У КГ плацента по передній стінці зареєстрована у 12 (35,3%) жінок; по задній – у 16 (47,1%); у дні матки – у 4 (11,7%); низька плацентация – у 2 (5,9%) пацієнток.

Таблиця 1

Перебіг I половини вагітності в обстежуваних групах (абс. ч., %)

Показник	Групи дослідження	
	ОГ (n = 48)	КГ (n = 34)
Загрозливе невиношування	16 (33,3)*	4 (11,8)
Ретрохоріальна гематома	11 (22,9)*	2 (5,9)
Аномальне розташування хоріона	7 (14,6)	2 (5,9)
Ранній гестоз	17 (35,4)*	4 (11,8)
Бактеріальний вагіноз	13 (27,1)	5 (14,7)
Гострі респіраторні вірусні інфекції	8 (16,7)	3 (8,8)
Анемія	9 (18,8)	1 (2,9)

Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з КГ ($p < 0,05$).

Аналізуючи кровоплин у маткових артеріях у динаміці, встановлено, що на 16–17 тижнях вагітності середнє значення С/Д в ОГ було збільшене на 27,3% порівняно з КГ при збереженні нормальних значень ІР та ПІ (С/Д: ОГ – $2,80 \pm 0,18$ од.; КГ – $2,20 \pm 0,13$ од., $p < 0,05$). Це може свідчити, з одного боку, про недостатність другої хвилі інвазії трофобласта та формування плаценти, з іншого – про компенсаторний характер кровоплину в умовах фізіологічного навантаження та адекватну адаптацію судинного русла до підвищених потреб плода (табл. 2).

Середнє значення гемодинамічних показників кровоплину в маткових артеріях протягом вагітності відповідало початковим значенням. Водночас статистично достовірних відмінностей кровоплину в маткових артеріях протягом II триместру вагітності не встановлено.

Починаючи з 37-го тижня вагітності, С/Д у маткових артеріях в ОГ знизилося на 10,2% порівняно з показниками КГ, проте залишалося в межах допустимих значень (ОГ – $1,68 \pm 0,11$ од.; КГ – $1,87 \pm 0,12$ од., $p > 0,05$). Однак при аналізі показників, що відображають судинний опір (ПІ та ІР), було зафіксовано підвищення ПІ на 18,5% та ІР на 12,3% порівняно з КГ, що свідчить про довготривале порушення кровоплину на передплацентарному рівні (ПІ: ОГ – $0,96 \pm 0,05$ од.; КГ – $0,81 \pm 0,05$ од.; ІР: ОГ – $0,73 \pm 0,03$ од.; КГ – $0,65 \pm 0,02$ од., $p < 0,05$). Клінічно у третини жінок ОГ (17 (35,4%) пацієнток) діагностовано гіпертензивні розлади під час вагітності, а у 6 (12,5%) жінок – гестаційний цукровий діабет. У КГ гестаційна гіпертензія виявлена у 4 (11,8%) жінок, а гестаційний цукровий діабет – в 1 (2,9%) пацієнтки ($p < 0,05$).

Оцінюючи гемодинаміку в артерії пуповини, було встановлено зниження кінцевої діастолічної швидкості кровоплину та підвищення периферичного судинного опору в жінок ОГ, починаючи з 36-го тижня гестації (ІР: ОГ – $0,73 \pm 0,03$ од.; КГ – $0,65 \pm 0,02$ од.; ПІ: ОГ – $0,96 \pm 0,05$ од.; КГ – $0,81 \pm 0,05$ од., $p < 0,05$) (табл. 3).

Однією з прогностично інформативних структур головного мозку є СМА, яка відображає компенсатор-

Таблиця 2

Гемодинамічні показники маткових артерій в обстежуваних групах (М ± m)

Показник		Групи дослідження	
		ОГ (n = 48)	КГ (n = 34)
16–17 тиж.	С/Д, од.	$2,80 \pm 0,18^*$	$2,20 \pm 0,13$
	ІР, од.	$0,54 \pm 0,04$	$0,49 \pm 0,03$
	ПІ, од.	$2,17 \pm 0,17$	$1,91 \pm 0,15$
20–22 тиж.	С/Д, од.	$2,60 \pm 0,13^*$	$2,01 \pm 0,15$
	ІР, од.	$0,61 \pm 0,04$	$0,56 \pm 0,03$
	ПІ, од.	$1,84 \pm 0,15$	$1,64 \pm 0,13$
30–32 тиж.	С/Д, од.	$2,31 \pm 0,13$	$1,97 \pm 0,14$
	ІР, од.	$0,68 \pm 0,03$	$0,71 \pm 0,03$
	ПІ, од.	$1,74 \pm 0,11$	$1,57 \pm 0,14$
37–38 тиж.	С/Д, од.	$1,68 \pm 0,11$	$1,87 \pm 0,12$
	ІР, од.	$0,73 \pm 0,03^*$	$0,65 \pm 0,02$
	ПІ, од.	$0,96 \pm 0,05^*$	$0,81 \pm 0,05$

Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з КГ ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Гемодинамічні показники в артерії пуповини в обстежуваних групах (М ± m)

Показник		Групи дослідження	
		ОГ (n = 48)	КГ (n = 34)
30–32 тиж.	С/Д, од.	2,31 ± 0,13	1,97 ± 0,14
	ІР, од.	0,68 ± 0,03	0,71 ± 0,03
	ПІ, од.	1,74 ± 0,11	1,57 ± 0,14
37–38 тиж.	С/Д, од.	1,68 ± 0,11	1,87 ± 0,12
	ІР, од.	0,73 ± 0,03*	0,65 ± 0,02
	ПІ, од.	0,96 ± 0,05*	0,81 ± 0,05

Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з КГ (p < 0,05).

Таблиця 4

Гемодинамічні показники в СМА в обстежуваних групах (М ± m)

Показник		Групи дослідження	
		ОГ (n = 48)	КГ (n = 34)
30–32 тиж.	С/Д, од.	4,90 ± 0,28*	4,20 ± 0,19
	ІР, од.	0,78 ± 0,02*	0,72 ± 0,02
	ПІ, од.	1,40 ± 0,23	1,70 ± 0,29
37–38 тиж.	С/Д, од.	3,10 ± 0,20*	3,70 ± 0,21
	ІР, од.	0,80 ± 0,03*	0,71 ± 0,02
	ПІ, од.	1,80 ± 0,21	1,68 ± 0,17

Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з КГ (p < 0,05).

ну вазодилатацію судин головного мозку у відповідь на гіпоксію та централізацію кровообігу. При діагностиці гемодинаміки мозкового кровообігу плода було зафіксовано підвищення периферичного судинного опору в СМА, починаючи з 30-го тижня гестації (С/Д: ОГ – 4,90 ± 0,28 од.; КГ – 4,20 ± 0,19 од., p < 0,05). Однак із 36-го тижня вагітності спостерігалася тенденція до зниження судинного опору з централізацією кровообігу плода, що клінічно відображалось у зниженні показника С/Д порівняно з КГ (ОГ – 3,10 ± 0,20 од.; КГ – 3,70 ± 0,21 од., p < 0,05) (табл. 4).

Зі зниженням судинного опору підвищується діастолічний кровоплин зі збільшенням ІР та ПІ. В ОГ на початку ІІІ триместру ІР становив 0,78 ± 0,02 од.; а в КГ – 0,72 ± 0,02 од. (при незначних змінах ПІ). Зі збільшенням терміну гестації в ОГ спостерігалася тенденція до зниження швидкості кровоплину в СМА та підвищення судинного опору (ІР) й, меншою мірою, периферичного опору судин (ПІ) (ІР: ОГ – 0,80 ± 0,03 од.; КГ – 0,71 ± 0,02 од., p < 0,05; ПІ: ОГ – 1,80 ± 0,21 од.; КГ – 1,68 ± 0,17 од., p > 0,05).

Таким чином, при доплерометричному дослідженні кровоплину плода відзначалася тенденція до активної компенсаторних механізмів централізації кровоплину плода з незначними змінами, починаючи з

30-го тижня вагітності, що може бути прогностичним маркером хронічних гіпоксично-ішемічних порушень живлення плода.

Підтвердженням порушень гемодинаміки матково-плацентарного басейну в жінок з АЗП в анамнезі є дані КТГ та її інтерпретація за критеріями Доуза – Редмана (рис. 2).

Загалом, з 36–38-го тижня гестації у жінок ОГ критерії Доуза – Редмана зберігалися на 26,5 ± 1,8 хв; у КГ – на 13,6 ± 0,9 хв. Середнє значення STV в ОГ становило 7,2 ± 0,4 мс; у КГ – 14,4 ± 0,9 мс (p < 0,05). Слід зазначити, що у 8 (16,7%) пацієнток ОГ критерії Доуза – Редмана не зберігалися протягом 1 год (при STV > 4,5 мс). Кількість акцелерацій в ОГ достовірно відрізнялася від показника в ОГ (ОГ – 5,5 ± 0,3; КГ – 6,7 ± 0,5, p < 0,05).

Середня частота епізодів високої варіабельності в ОГ становила 18,2 ± 1,1 хв; у КГ – 14,7 ± 0,9 хв; частота епізодів низької варіабельності в ОГ – 0,68 ± 0,10 хв. У 13 (27,1%) жінок ОГ епізоди високої варіабельності не збігалися з активними рухами плода.

Патологічні варіанти КТГ зафіксовано в кожній десятій жінки ОГ (5 (10,4%) пацієнток), у КГ – у 2 (5,9%) пацієнток, що проявлялося зниженою варіабельністю ритму, відсутністю акцелерацій та синусоїдальним ритмом.

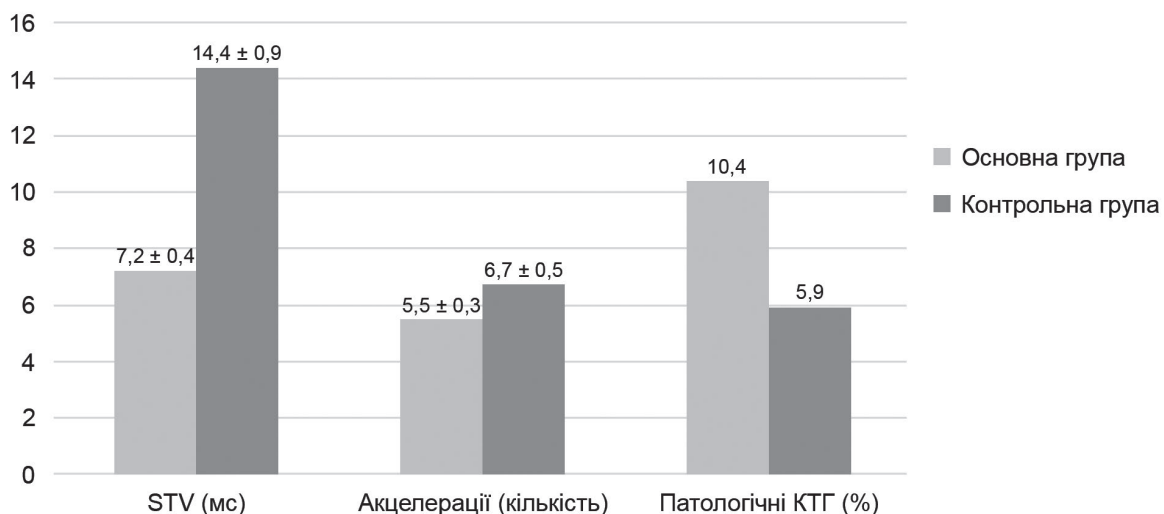


Рис. 2. Порівняльна характеристика критеріїв Доуза – Редмана в обстежуваних групах на 36–38-му тижнях вагітності (М ± m)

Таким чином, дані КТГ за критеріями Доуза – Редмана підтверджують відмінності у функціонуванні матково-плацентарного комплексу в жінок з АЗП в анамнезі, вказуючи на хронічну плацентарну дисфункцію з компенсаторним елементом.

Результати дослідження підтверджують, що повторні репродуктивні втрати в анамнезі можуть бути потенційним чинником ризику перинатальної патології при наступній вагітності через дисбаланс у матково-плацентарному басейні, пов'язаний з інфекційними, гемодинамічними та коагуляційними факторами [20–23].

Розробка та впровадження методів прогнозування та профілактики перинатальної патології в жінок з АЗП в анамнезі потребують ретельного вивчення усіх можливих етіопатогенетичних механізмів розвитку ускладнень, які можуть вплинути на наслідки вагітності: загрозу невиношування, плацентарну дисфункцію, затримку росту плода, дистрес плода тощо [24–26].

ВИСНОВКИ

Отримані результати дослідження гемодинаміки в жінок з АЗП в анамнезі у II та III триместрах вагітності свідчать про ранні зміни в матково-плацентарному басейні. Зокрема, вже із 16-го тижня вагітності в маткових артеріях спостерігалось підвищення С/Д на 27,3% при нормальних значеннях ІР та ПІ. Однак з 37–38-го тиж-

нів ці зміни поєднувалися з підвищенням ПІ на 18,5% та ІР на 12,3% порівняно з КГ, що вказує на довготривале порушення кровоплину на передплацентарному рівні.

У жінок з АЗП в анамнезі доплерометричне дослідження артерії пуповини виявило тенденцію до зниження кінцевої діастолічної швидкості кровоплину, що супроводжувалося підвищенням периферичного судинного опору, починаючи з 36-го тижня гестації. Це проявлялося збільшенням ПІ та ІР за нормального значення С/Д. Доплерометричні показники СМА у плода вказували на компенсаторну вазодилатацію судин головного мозку у відповідь на гіпоксію та централізацію кровообігу, що виражалося підвищенням периферичного судинного опору в СМА (С/Д: $4,90 \pm 0,28$ од.) і зниженням судинного опору з централізацією плодового кровообігу.

Порушення гемодинаміки в системі мати – плацента – плід підтверджувалися даними КТГ за критеріями Доуза – Редмана. Основною відмінністю в жінок з АЗП в анамнезі порівняно з пацієнтками КГ було зниження STV ($7,2 \pm 0,4$ мс) та збільшення частоти епізодів високої варіабельності, які не були пов'язані з руховою активністю плода.

Таким чином, жінки з АЗП в анамнезі потребують ретельного перинатального догляду, особливо контролю гемодинаміки в системі мати – плацента – плід для раннього виявлення та прогнозування перинатальної патології.

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олександрович – д-р. мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* beniukdoc@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Чеботарьова Антоніна Сергіївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (093) 833-09-55. *E-mail:* doctortonya@ukr.net
ORCID: 0000-0003-4365-2685

Гичка Назарій Михайлович – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0001-9863-6207

Усевич Ігор Анатолійович – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0001-5200-8184

Ластовецька Лілія Дмитрівна – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* Lastovetskaya55555@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1085-6457

Друпп Юрій Григорович – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* urag2602@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6179-9141

Льницька Тетяна Володимирівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* itanya250999@gmail.com
ORCID: 0009-0005-5922-7482

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

Chebotarova Antonina S. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *Email:* doctortonya@ukr.net
ORCID: 0000-0003-4365-2685

Nychka Nazarii M. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0001-9863-6207

Usevych Igor A. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0001-5200-8184

Lastovetska Liliia D. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* Lastovetskaya55555@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1085-6457

Drupp Yuriy G. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* urag2602@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6179-9141

Illytska Tetiana V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* itanya250999@gmail.com
ORCID: 0009-0005-5922-7482

ПОСИЛАННЯ

1. Susidko O. Perinatal pathology for women with reproductive losses in anamnesis. *Perinatol Reproductol Res Pract*. 2023;3(2):36-43. doi: 10.52705/2788-6190-2023-02-4.
2. Kovalova O, Dudnyk S, Pokhylko V, Cherniavska Y, Tsvirenko S, Davydenko A. Perinatal asphyxia and its consequences: today's challenges in Ukraine. *Neonatal Surg Perinatal Med*. 2024;2(52):12-8. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.2.52.2024.2.
3. Lemish NY. Obstetric and perinatal pathology in women with a history of major obstetric syndromes. *Ukr J Health Woman*. 2023;167(4):15-9. doi: 10.15574/HW.2023.167.15.
4. Mergl R, Quaat SM, Edeler LM, Allgaier AK. Grief in women with previous miscarriage or stillbirth: a systematic review of cross-sectional and longitudinal prospective studies. *Eur J Psychotraumatol*. 2022;13(2):2108578. doi: 10.1080/20008066.2022.2108578.
5. Zheng Q, Yin X, Liu L, Jevitt C, Fu D, Sun Y, et al. The influence of culture and spirituality on maternal grief following stillbirth in China: A qualitative study. *Int J Nurs Stud*. 2024;160:104863. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2024.104863.
6. Das MK, Arora NK, Gaikwad H, Chellani H, Debata P, Rasaily R, et al. Grief reaction and psychosocial impacts of child death and stillbirth on bereaved North Indian parents: A qualitative study. *PLoS One*. 2021;16(1):e0240270. doi: 10.1371/journal.pone.0240270.
7. Yildiz KA, Bilgiç FŞ. The Effect of Psychotherapy Interventions After Stillbirth on the Grief Process and Depression: Systematic Review and Meta-Analysis. *Omega (Westport)*. 2024;302228241272686. doi: 10.1177/00302228241272686.
8. Horbunova OV, Yermolovych NA, Vysotsky AO, Yarova IV, Pusanova YV. Antenatal care of the fetus (clinical lecture). *Ukr J Health Woman*. 2021;157(1):47-68. doi: 10.15574/HW.2021.157.47.
9. Nijkamp JW, Ravelli ACJ, Groen H, Erwich JJHM, Mol BWJ. Stillbirth and neonatal mortality in a subsequent pregnancy following stillbirth: a population-based cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):11. doi: 10.1186/s12884-021-04355-7.
10. Ji H, Liang H, Yu Y, Wang Z, Yuan W, Qian X, et al. Association of Maternal History of Spontaneous Abortion and Stillbirth With Risk of Congenital Heart Disease in Offspring of Women With vs Without Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2133805. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.33805.
11. Al Khalaf S, Kublickiene K, Kublickas M, Khashan AS, Heazell AEP. Risk of stillbirth and adverse pregnancy outcomes in a third pregnancy when an earlier pregnancy has ended in stillbirth. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024;103(1):111-20. doi: 10.1111/aogs.14705.
12. Torkashvand MM, Ardian N, Mazloomi-Mahmoodabad SS, Farajkhoda T, Yoshani N, Afshani SA, et al. Investigation of Factors Related to Stillbirth. *Inquiry*. 2024;61:469580241236272. doi: 10.1177/00469580241236272.
13. McClure EM, Silver RM, Kim J, Ahmed I, Kallapur M, Ghanchi N, et al. Maternal infection and stillbirth: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(23):4442-50. doi: 10.1080/14767058.2020.1852206.
14. Kasa GA, Woldemariam AY, Adella A, Alemu B. The factors associated with stillbirths among sub-saharan African deliveries: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):835. doi: 10.1186/s12884-023-06148-6.
15. Sharhorodska Y, Melenchuk L. Features of reproductive function in women with miscarriages. *Sci J Polonia Uni*. 2022;50(1):260-8. doi: 10.23856/5031.
16. Wood SL, Tang S. Risk of recurrent stillbirth: a cohort study. *BJOG*. 2021;128(11):1775-81. doi: 10.1111/1471-0528.16718.
17. Deng X, Pan B, Lai H, Sun Q, Lin X, Yang J, et al. Association of previous stillbirth with subsequent perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2024;231(2):211-22. doi: 10.1016/j.ajog.2024.02.304.
18. Riches NO, Workalemahu T, Johnson EP, Lopez S, Blue N, Page J, et al. Factors Contributing to Uptake of Stillbirth Evaluations: A Qualitative Analysis. *BJOG*. 2025;132(5):606-13. doi: 10.1111/1471-0528.18038.
19. Ministry of Health of Ukraine. Standards of medical care "Normal pregnancy" [Internet]. 2022. Nakaz № 1437; 2022 Aug 09. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mt/d/normalna-vagitnist/>.
20. Sharipova M, Tanysheva G, Sharipova K, Ion B, Shakhanova A. Association between maternal physiological and pathological factors and the risk of stillbirth and perinatal mortality. *World Acad Sci J*. 2024;7(1):11. doi: 10.3892/wasj.2024.299.
21. Waller JA, Saade G. Stillbirth and the placenta. *Semin Perinatol*. 2024;48(1):151871. doi: 10.1016/j.semperi.2023.151871.
22. Gandhi C, Page J. Stillbirth risk factors, causes and evaluation. *Semin Perinatol*. 2024;48(1):151867. doi: 10.1016/j.semperi.2023.151867.
23. Hychka N, Beniuk V, Chebotarova A, Chorna O, Polovynka V, Shumeiko M, et al. The influence of infections and immune disorders on the development of intra-uterine pathology in women with antenatal fetal death in the anamnesis. *Reproductive Health Woman*. 2024;(8):54-60. doi: 10.30841/2708-8731.8.2024.320086.
24. Coenen H, Braun J, Köster H, Möllers M, Schmitz R, Steinhart J, et al. Role of umbilicocerebral and cerebroplacental ratios in prediction of perinatal outcome in FGR pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;305(6):1383-92. doi: 10.1007/s00404-021-06268-4.
25. Kao C, Lauzon J, Brundler MA, Tang S, Somerset D. Perinatal outcome and prognostic factors of fetal megacystis diagnosed at 11-14 week's gestation. *Prenat Diagn*. 2021;41(3):308-15. doi: 10.1002/pd.5868.
26. Redline RW, Roberts DJ, Parast MM, Ernst LM, Morgan TK, Greene MF, et al. Placental pathology is necessary to understand common pregnancy complications and achieve an improved taxonomy of obstetrical disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(2):187-202. doi: 10.1016/j.ajog.2022.08.010.

Стаття надійшла до редакції 20.02.2025. – Дата першого рішення 25.02.2025. – Стаття подана до друку 20.03.2025

Identifying key genetic markers linked to hemostatic changes in first trimester pregnancies among women with hyperproliferative uterine disorders

O. V. Shevchuk¹, L. Y. Fishchuk², Z. I. Rossokha², A. Y. Dubchak¹

¹State Institution “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Hyperproliferative uterine diseases (HUD) are a significant global health concern due to their high prevalence, potential for malignant transformation, and adverse effects on reproductive health. Women with HUD frequently exhibit a hypercoagulation state, increasing their risk of cardiovascular complications. Recent researches highlight the influence of genetic variants in folate cycle genes and hemostasis genes on hemostatic function. However, the relationship between these genetic markers and hemostatic function in women with HUD remains underexplored.

The objective: to investigate the association between variants of folate metabolism genes and the hemostatic system in pregnant women with HUD, focusing on hemostatic parameters during the complicated course of the I trimester.

Materials and methods. The main group of the study included 75 pregnant women 24–46 years old with various HUD. The control group consisted of 60 women of similar age who had one or more children and did not have HUD. The following indices were studied: fibrinogen, plasma fibrin, activated partial thromboplastin time, prothrombin time, international normalized ratio, prothrombin activity, thrombocytes. Genotyping for the gene variants *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *F5*, *F2*, *FGB*, *PAI-1*, *ITGA2*, and *ITGB3* was carried out for all participants.

Results. The TT genotype of rs1801133 in the *MTHFR* gene was significantly associated with an increased risk of HUD. Interactions between folate cycle genes modulated pregnancy risk, a lower risk was observed in the absence of gene function-reducing variants. Significant correlations were found between the following gene variants: rs1801133 of the *MTHFR* gene and prothrombin time ($r_s = -0.55$, $p = 0.022$); rs1800787 of the *FGB* gene and fibrinogen level ($r_s = 0.40$, $p = 0.034$); rs1126643 of the *ITGA2* gene and platelet level ($r_s = 0.70$, $p = 0.037$); rs5918 of the *ITGB3* gene and activated partial thromboplastin time ($r_s = 0.68$, $p = 0.045$). The connection of the variant rs1801133 of the *MTHFR* gene with the increased risk of complicated pregnancy, in particular the risk of threatened miscarriage in the I trimester in women with HUD was established.

Conclusions. Identifying genetic predisposition to hemostasis disorders in patients with HUD may serve as a theoretical basis for developing personalized prevention and treatment management.

Keywords: gene, *FGB*, hemostesiogram, hyperproliferative uterine disorders, pregnant women of reproductive age, *ITGA2*, *ITGB3*, *MTHFR*.

Визначення ключових генетичних маркерів, пов'язаних зі змінами гемостазу в першому триместрі вагітності у жінок із гіперпроліферативними захворюваннями матки

О. В. Шевчук, Л. Є. Фіщук, З. І. Россоха, А. Є. Дубчак

Гіперпроліферативні захворювання матки (ГПЗМ) викликають серйозне занепокоєння у сфері охорони здоров'я через їх високу поширеність, потенційну злоякісну трансформацію та несприятливий вплив на репродуктивне здоров'я. Жінки з ГПЗМ часто демонструють стан гіперкоагуляції, що підвищує ризик серцево-судинних ускладнень. Останні дослідження наголошують на впливі варіантів генів фолатного циклу та генів гемостазу на стан системи гемостазу. Однак зв'язок між цими генетичними маркерами та системою гемостазу в жінок із ГПЗМ залишається недостатньо вивченим.

Мета дослідження: дослідити зв'язок варіантів генів фолатного обміну та системи гемостазу у вагітних із гіперпроліферативними захворюваннями матки та гемостазіологічними показниками при ускладненому перебігу I триместру вагітності.

Матеріали та методи. До основної групи дослідження було залучено 75 вагітних віком 24–46 років із різними ГПЗМ. Контрольну групу становили 60 жінок відповідного віку, що мають 1 та більше дітей, без наявності ГПЗМ. Проведено визначення показників: фібриноген, фібрин плазми, активованний частковий тромбoplastиновий час, протромбіновий час, міжнародне нормалізоване відношення, активність протромбіну, тромбоцити. Для всіх учасників було проведено генотипування варіантів генів *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *F5*, *F2*, *FGB*, *PAI-1*, *ITGA2* та *ITGB3*.

Результати. Встановлено, що генотип TT за варіантом rs1801133 гена *MTHFR* був асоційований із підвищеним ризиком ГПЗМ. Взаємодія між генами фолатного циклу модулювала ризик, причому менший ризик спостерігався за відсутності варіантів, що знижують функцію гена. Виявлено значущі кореляційні зв'язки між такими варіантами генів: rs1801133 гена *MTHFR* та протромбіновим часом ($r_s = -0,55$, $p = 0,022$); rs1800787 гена *FGB* та рівнем фібриногену ($r_s = 0,40$, $p = 0,034$); rs1126643 гена *ITGA2* та рівнем тромбоцитів ($r_s = 0,70$, $p = 0,037$); rs5918 гена *ITGB3* та активованим

частковим тромбопластиновим часом ($r_s = 0,68$, $p = 0,045$). Встановлено зв'язок варіанта rs1801133 гена *MTHFR* із підвищеним ризиком ускладненої вагітності, зокрема ризиком загрози викидня у І триместрі в жінок із ГПЗМ.

Висновки. З'ясування генетичної схильності до порушень у системі гемостазу в пацієнток із ГПЗМ може стати теоретичним підґрунтям до розробки персоналізованої стратегії профілактики і лікування.

Ключові слова: ген, *FGB*, гемостазіограма, гіперпроліферативні захворювання матки, вагітні жінки репродуктивного віку, *ITGA2*, *ITGB3*, *MTHFR*.

The issue of hyperproliferative uterine diseases (HUD) in women is a significant concern worldwide. This relevance stems from their high prevalence, potential for malignant transformation, substantial treatment costs, and adverse effects on reproductive health, which can even lead to disability. For instance, hysterectomy for benign tumors is one of the most common gynecological procedures [1]. Research has indicated that women with HUD face an increased risk of various adverse obstetric outcomes, including complicated pregnancies, premature births, miscarriages, and infertility [2, 3]. This highlights the critical nature of addressing hyperproliferative uterine diseases from both social and economic perspectives.

It is well-established that chronic inflammation plays a significant role in the development of HUD. A variety of cytokines, chemokines, growth factors, and prostaglandins are involved in the pathogenesis of HUD [4]. Furthermore, these inflammatory mediators not only contribute to the progression of abnormal placentation but can also be produced by the hyperproliferative uterine tissue itself [4].

Inflammation is closely linked to disruptions in the blood coagulation and fibrinolytic systems. Consequently, researchers are actively investigating hemostatic markers in women with HUD to assess their potential as diagnostic indicators and to guide treatment decisions. Studies have demonstrated that women with HUD frequently exhibit a hypercoagulation state, which significantly elevates their risk of cardiovascular complications. This is particularly evident in women with conditions such as adenomyosis and uterine leiomyoma [5–11].

An individual's genetic profile plays a crucial role in determining the state of their hemostatic system. The most studied are variants of genes encoding folate cycle components (*MTHFR*, *MTRR*, *MTR*) and hemostasis genes (*F2*, *F5*, *FGB*, *PAI-1*, *ITGA2*, *ITGB3*).

The *MTHFR* gene encodes methylenetetrahydrofolate reductase, a key enzyme in the folate cycle. Among the variants of the *MTHFR* gene, the most significant are rs1801133 and rs1801131 (synonymous names – C677T and A1298C, respectively), which affect the activity of the enzyme [12]. The *MTR* gene encodes 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase. The variant rs1805087 (or A2756G) can affect the regulation of homocysteine and DNA methylation [13]. The *MTRR* gene encodes another important enzyme of the folate cycle, 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase, which functions as an activation partner of 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase [14]. According to the researchers, the presence of the rs1801394 (or A66G) variant in the *MTRR* gene is accompanied by a decrease in affinity for 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase [15].

The *F5* gene encodes coagulation factor V, which is an important component of the coagulation cascade. The

rs6025 (or G1601A) variant of the *F5* gene causes coagulation factor V to become resistant to activated protein C [16]. The *F2* gene encodes coagulation factor II (prothrombin), which is important for hemostasis and thrombosis. It is assumed that the rs1799963 (or G20210A) variant is associated with an increase in plasma prothrombin levels [17]. The *FGB* gene encodes the β -chain of fibrinogen, which is involved in blood clotting and thrombus formation. The variants rs1800787 and rs1800790 (synonymously referred to as C148T and G455A, respectively) are associated with increased plasma fibrinogen concentrations and may affect the characteristics of a fibrin clot [18, 19]. The *PAI-1* gene encodes a plasminogen activator inhibitor-1, which is an important component of the hemostatic system and is an important marker in inflammatory processes. The rs1799768 (or 4G/5G) variant is associated with high serum levels of the *PAI-1* gene product [20]. The *ITGA2* gene encodes the alpha subunit of integrin $\alpha 2\beta 1$ (also known as GP Ia-IIa), which is a transmembrane receptor for many matrix and non-matrix molecules [21]. It has been shown that this receptor plays an important role in physiological and pathological processes of inflammatory response, immune response, and thrombosis [22]. Integrin $\alpha 2\beta 1$ is the main collagen receptor on platelets [22]. The presence of the rs1126643 (or C807T) variant is associated with increased receptor expression on the surface of some blood cells, in particular platelets [23]. The *ITGB3* gene encodes the $\beta 3$ subunit of the platelet-derived fibrinogen receptor $\alpha IIb\beta 3$, which mediates platelet aggregation [24]. Among the variants of the *ITGB3* gene, the most studied is rs5918 (or T1565C), which leads to changes in the affinity and avidity of the receptor [25].

Despite extensive research on the genetic components influencing the hemostatic system in women with HUD, there are still limited studies exploring the relationship between genetic markers and hemostatic function in this population.

The objective: to investigate the association between variants of folate metabolism genes and the hemostatic system in pregnant women with HUD, focusing on hemostatic parameters during the complicated course of the first trimester.

MATERIALS AND METHODS

The main group of the study included 75 pregnant women with HUD: uterine endometriosis (adenomyosis) (N80.0, according to the International Classification of Diseases, 10th Revision), uterine leiomyoma (D25), type 4–7 according to the classification of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), endometrial polyps (N84.0), glandular endometrial hyperplasia (N85.0). Patients with adenomatous endometrial hyperplasia (N85.1) were not included in the study. HUD in the examined pregnant women was detected before pregnancy

using ultrasound examination, laparoscopy and hysteroscopy. Endometrial polyps and glandular endometrial hyperplasia were removed before pregnancy during laparoscopy. Ultrasonographic examination of pregnant women was performed on an Esaote Biomedica (Italy) AU 4 Idea device.

The patients underwent treatment at the Department of Family Planning and Surgical Rehabilitation of Women's Reproductive Function and the Department of Prevention and Treatment of Purulent and Inflammatory Diseases in Obstetrics or were registered at the State Institution "Ukrainian center of maternity and childhood of the national academy of medical sciences of Ukraine" in the first trimester of pregnancy. The women were aged 24 to 46 years, the average age of the examined subjects in the main group was 32.4 ± 4.5 years, the control group was 33.6 ± 5.2 years.

Among the 75 pregnant women with HUD, uterine leiomyoma was identified in 39 patients (52.0%), adenomyosis in 23 (30.7%), endometrial polyps in 13 (17.3%), and endometrial hyperplasia in 20 (26.7%). Additionally, 46 women (61.3%) presented with a combination of these pathologies. The number of myomatous nodes varied from 2 to 6, with a mean of 3.21 ± 0.56 , while their sizes ranged from 0.5 to 50 mm, averaging 21.4 ± 1.6 mm. All uterine leiomyomas were diagnosed before pregnancy, and the most frequent localization was type 5 and 6 according to FIGO (in 24 (61.5%) patients), type 4 was detected in 11 (28.2%) women, type 7 in 4 (10.3%) patients with uterine leiomyoma. Six women (15.4%) experienced an increase in node size of 15–20% by 11–13 weeks of gestation. Uterine endometriosis in the study group was primarily diffuse or mixed in type. The control group consisted of 60 women of similar age who had one or more children and did not have HUD.

We analyzed the obstetric history to determine the proportion of early reproductive losses in the examined women. We defined early reproductive losses as a missed abortion (O02.1), spontaneous abortion (miscarriage) (O03), recurrent pregnancy loss (N96), and ectopic pregnancy (O00) (Table 1).

Early pregnancy loss was noted in 24 (32%) women of the main group and in 3 (5%) women of the control group

($p < 0.05$). Combined effects of previous pregnancies were observed in 20 (26.7%) women in the main group (abortion and ectopic pregnancy in 11 (14.7%) women, abortion and missed abortion in 7 (9.3%) women, spontaneous miscarriage and preterm labor in 2 (2.7%) women). In the first trimester, 66 (88.0%) women in the main group had a threat of pregnancy termination.

The hematologic study was conducted at the clinical diagnostic laboratory of the State Institution "Ukrainian center of maternity and childhood of the national academy of medical sciences of Ukraine". Hemostatic parameters were analyzed using an automatic analyzer, the "BIO-KSEL-6100" (Poland). The following hemostasiogram parameters were assessed: fibrinogen level, plasma fibrin, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), and prothrombin activity (Quick method). The analysis was performed between 6 and 12 weeks of pregnancy.

All study participants underwent a comprehensive molecular genetic study for the following gene variants: *MTHFR* (rs1801133, rs1801131), *MTR* (rs1805087), *MTRR* (rs1801394), *F5* (rs6025), *F2* (rs1799963), *FGB* (rs1800787, rs1800790), *PAI-1* (rs1799768), *ITGA2* (rs1126643), *ITGB3* (rs5918). The molecular genetic study was performed in the molecular genetic laboratory of the SI "Reference-center for Molecular Diagnostic of Public Health Ministry of Ukraine" using polymerase chain reaction (PCR), allele-specific PCR, and PCR followed by restriction fragment length polymorphism analysis according to previously published protocols [26–29].

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Committee on Bioethics and Deontology of State Institution "Ukrainian center of maternity and childhood of the national academy of medical sciences of Ukraine" for all participants (Protocol No. 5 of June 24, 2020). Informed consent was obtained from all individuals included in this study.

The statistical analysis of the study results was performed using the SPSS Statistics v27 software package. The data were processed using variation and statistical analysis, with the mean (M) and standard deviation (σ) reported. The frequency analysis of nominal (qualitative) variables was conducted using contingency tables with the assessment of significance by Pearson's χ^2 criterion. The distribution of the hemostasis parameters was tested for normality using the Kolmogorov – Smirnov test. Comparisons of the studied parameters was performed using the Mann – Whitney U test. Spearman correlation analysis was performed between the studied indicators and genotypes. For correlation purposes, genotypes were coded as follows: homozygous for the major allele = 0, heterozygous = 1, and homozygous for the minor allele = 2. Differences with $p < 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

In the examined women of the main group, the indicators did not exceed the reference values, but significant differences were found in comparison with the coagulogram data of pregnant women in the control group (Table 2).

Table 1
Consequences of previous pregnancies and labors in the examined pregnant women, abs. number (%)

Consequences of previous pregnancies and labors	Study groups	
	Main (n = 75)	Control (n = 60)
Artificial abortion (surgical)	16 (21.3)*	6 (10.0)
Medical abortion	11 (14.7)*	4 (6.7)
Spontaneous miscarriage (abrasion)	8 (10.7)*	1 (1.6)
Missed abortion	7 (9.3)*	–
Recurrent pregnancy loss	3 (4.0)	–
Ectopic pregnancy	6 (8.0)*	2 (3.3)
Antenatal fetal death in history	1 (1.3)	–
Term delivery	12 (16.0)*	51 (85.0)
Preterm labor with a live fetus	4 (5.3)	2 (3.3)

Note: * – the difference is significant relative to the control group ($p < 0.05$).

Table 2

Hemostatic parameters in the examined pregnant women

Hemostasis Indicators	Study groups		Reference Values
	Main (n = 75)	Control (n = 60)	
Prothrombin time, sec	14.70 ± 0.64* 10.9–15.5	11.10 ± 0.32 10.8–13.4	11–13.5
Fibrinogen, g/l	4.8 ± 0.2* 1.9–6.8	2.9 ± 0.2 2.1–3.6	2–4
Activated partial thromboplastin time, sec	34.9 ± 2.1* 21–38	26.3 ± 1.3 20–33	19–37
International normalized ratio	1.09 ± 0.03 0.84–1.46	0.96 ± 0.02 0.86–1.23	0.82–1.22
Fibrin, mcg/ml	21.4 ± 1.3* (8–25)	12.5 ± 1.1 (8–15)	8–16
Quick prothrombin time method, %	129.4 ± 7.6* (75–132)	96.5 ± 2.3 (70–125)	70–130

Note: * – the difference is significant relative to the control group ($p < 0.05$).

Table 3

Distribution of genotypes by variants of folate cycle and hemostasis system genes in the study groups

Gene (variant)	Genotype	Study groups		p	χ^2
		Main (n = 75), %	Control (n = 60), %		
MTHFR (rs1801133)	CC	28 (37.3)	28 (46.7)	0.034	4.48
	CT	33 (44.0)	29 (48.3)		
	TT	14 (18.7)*	3 (5.0)*		
MTHFR (rs1801131)	AA	37 (49.4)	24 (40.0)	0.28	1.17
	AC	28 (37.3)	24 (40.0)		
	CC	10 (13.3)	12 (20.0)		
MTRR (rs1801394)	AA	22 (29.3)	13 (21.7)	0.30	1.09
	AG	33 (44.0)	26 (43.3)		
	GG	20 (26.7)	21 (35.0)		
MTR (rs1805087)	AA	44 (58.7)	39 (65.0)	0.12	2.37
	AG	30 (40.0)	16 (26.7)		
	GG	1 (1.3)	5 (8.3)		
PAI-1 (rs1799768)	5G/5G	13 (17.3)	12 (20.0)	0.40	0.72
	5G/4G	38 (50.7)	26 (43.3)		
	4G/4G	24 (32.0)	22 (36.7)		
FV (rs6025)	GG	72 (96.0)	56 (93.3)	0.76	0.09
	GA	3 (4.0)	4 (6.7)		
	AA	0 (0.0)	0 (0.0)		
FII (rs1799963)	GG	72 (96.0)	60 (100.0)	0.33	0.96
	GA	3 (4.0)	0 (0.0)		
	AA	0 (0.0)	0 (0.0)		
FGB (rs1800787)	CC	38 (50.7)	33 (55.0)	0.58	0.30
	CT	26 (34.7)	21 (35.0)		
	TT	11 (14.6)	6 (10.0)		
FGB (rs1800787)	GG	39 (52.0)	31 (51.7)	0.58	0.30
	GA	25 (33.3)	23 (38.3)		
	AA	11 (14.7)	6 (10.0)		
ITGA2 (rs1126643)	CC	22 (29.3)	19 (31.7)	0.33	0.56
	CT	40 (53.4)	29 (48.3)		
	TT	13 (17.3)	12 (20.0)		
ITGB3 (rs5918)	TT	53 (70.7)	44 (73.3)	0.70	0.15
	TC	21 (28.0)	15 (25.0)		
	CC	1 (1.3)	1 (1.7)		

Note: * – the difference is significant relative to the control group ($p < 0.05$).

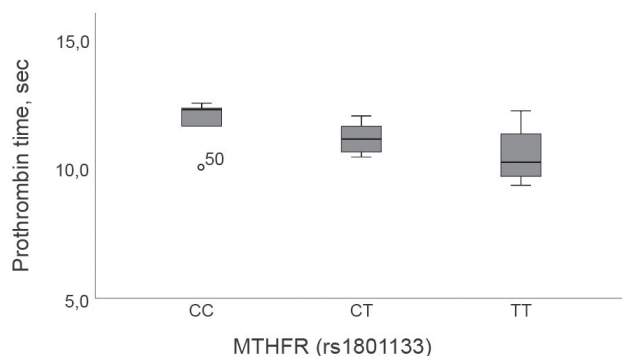


Fig. 1. Prothrombin time in pregnant women of the main group depending on the rs1801133 variant of the MTHFR gene

Pregnant women in the main group had a significantly elevated APTT, which characterizes the internal mechanism of blood coagulation and can be prolonged during anticoagulation and fibrinolytic therapy, as well as in various thrombophilias, in deficiency of blood coagulation factors, etc. The INR in the main group ranged from 0.85 to 1.46, with an average of 1.09 ± 0.03 , in the control group – from 0.87 to 1.23, with an average of 0.96 ± 0.02 , $p > 0.05$. The absence of significant differences in pregnant women with HUD compared to the control group may indicate the preservation of compensatory mechanisms in the first trimester of pregnancy.

Our results indicating abnormalities in systemic hemostasis (fibrin, fibrinogen, APTT, prothrombin time, and prothrombin activity according to Quick) demonstrate hypercoagulability. Obviously, these data are consistent with the fact that 66 (88%) of the subjects in the first trimester had a threat of pregnancy termination.

The results of genotyping, reflecting the distribution of genotypes by the studied gene variants in the study groups, are presented in Table 3.

In patients of the main study group, a significant increase in the frequency of the TT genotype at the rs1801133 variant of the *MTHFR* gene was noted, which may indicate an association of this gene variant with both the risk of developing HUD and the features of the course of the first trimester of pregnancy in the presence of HUD, that is, an association with complications. The data obtained with regard to the distribution of genotypes for other variants of the studied genes did not differ significantly when comparing both groups.

To analyze the possible influence of intergenic interaction, we analyzed the distribution of frequencies of genotype combinations by gene variants in pregnant women of the main group and control group. Statistically significant differences were identified for genes encoding components of the folate cycle. In particular, women in the control group had a higher frequency of the combination of homozygous genotypes CC (rs1801133 of the *MTHFR* gene)/AA (rs1801394 of the *MTRR* gene)/AA (rs1805087 of the *MTR* gene) – 13.3 vs. 2.7% ($\chi^2 = 4.08$, $p = 0.04$).

We also conducted a correlation analysis between the genotypes of pregnant women in the main study group and hemostasiogram parameters. Significant correlations were determined only for some gene variants: rs1801133 of the *MTHFR* gene and prothrombin time ($r_s = -0.55$,

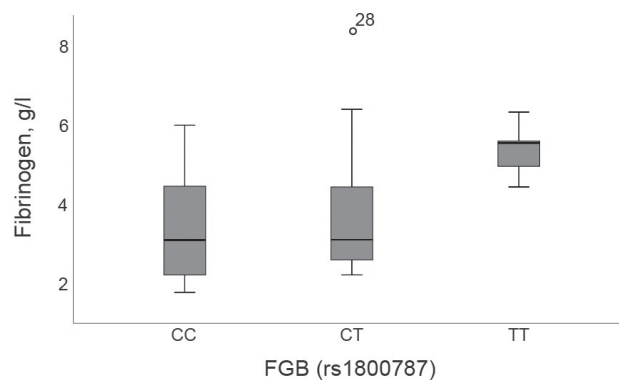


Fig. 2. Fibrinogen levels in pregnant women of the main group depending on the rs1800787 variant of the FGB gene

$p = 0.022$); rs1800787 of the *FGB* gene and fibrinogen level ($r_s = 0.40$, $p = 0.034$); rs1126643 of the *ITGA2* gene and platelet level ($r_s = 0.70$, $p = 0.037$); rs5918 of the *ITGB3* gene and APTT ($r_s = 0.68$, $p = 0.045$).

In pregnant women of the main group with the TT genotype at the rs1801133 variant of the *MTHFR* gene, lower prothrombin time values were noted (Fig. 1). In women of the main group, the highest value of prothrombin time was observed in the CC genotype – 12.4 [11.3; 12.5] sec, and the lowest – 10.3 [9.6; 11.9] sec – in the TT genotype. It should be noted that all these indicators are within the range of reference values.

The highest levels of fibrinogen were observed in patients with the TT genotype (5.6 [4.7; 6.0] g/l) at the rs1800787 variant of the *FGB* gene (Fig. 2). It is well known that fibrinogen plays an important role in hemostasis, in particular in blood clotting. During pregnancy, fibrinogen levels can rise to 6 g/L and this is normal.

We found a positive significant correlation between the genotypes for the rs1126643 variant of the *ITGA2* gene and platelet count (Fig. 3). In pregnant women of the main group with the TT genotype, the median platelet count was 409.5 [387.0; 432.2] $\times 10^9/L$ (Fig. 3). It should be noted that this value slightly exceeds the upper limit of the reference values.

APTT is also an important indicator characterizing the state of the hemostatic system. In pregnant women of the main study group with the CC genotype at the rs5918 variant of the *ITGB3* gene, an increase in APTT to 36.0 s was determined (Fig. 4).

In line with our aim, we determined the genotype frequencies of genes involved in folate metabolism and the hemostatic system in pregnant women with HUD. Despite existing discrepancies in research findings, folate metabolism genes and associated hereditary thrombophilia are recognized as significant contributors to gynecological pathologies and obstetric complications. This analysis revealed an increase in the frequency of the TT genotype at the rs1801133 variant of the *MTHFR* gene in pregnant women of the main group, indicating an association of this genotype with an increased risk of complicated pregnancy in the first trimester in women with HUD. It should be noted that similar results were obtained by other research groups. In particular, Shen et al. in their retrospective cohort study involving 2,411 pregnant women reported an

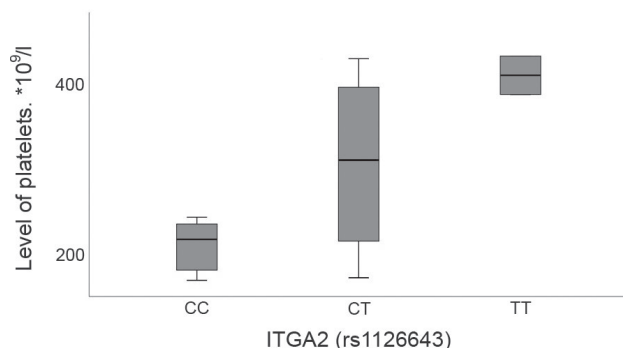


Fig. 3. Platelet counts in pregnant women of the main group depending on the rs1126643 variant of the ITGA2 gene

association of the rs1801133 variant of the *MTHFR* gene with the incidence of uterine fibroids [30]. A research team led by G. Delli Carpini showed that the TT genotype for the rs1801133 variant of the *MTHFR* gene is a risk factor for endometriosis [31]. The authors explained this effect of the rs1801133 variant by its influence on the mechanisms associated with epigenetic modifications.

We have also established the significance of intergenic interaction for the studied genes of folate metabolism in the first trimester of pregnancy in patients with HUD. In particular, we have determined the association of the presence of a combination of wild-type homozygotes for the *MTHFR*, *MTRR* and *MTR* genes with a reduced risk of complicated pregnancy in the first trimester in patients with HUD. It should be noted that there is very little data on this query in the scientific literature. Most likely, this is due to the fact that large-scale studies have not yet been conducted to determine the role of intergenic interaction of the studied folate metabolism genes in the course of pregnancy in patients with HUD. Although, as the results of some studies show, combinations of variants of folate metabolism genes modify the risk of hyperhomocysteinemia in reproductive disorders [29]. In this study, homocysteine levels were not determined, but the potential effect of the *MTHFR* genetic variant on HUD and complicated pregnancy is likely to be realized through hyperhomocysteinemia and hemostatic disorders, which was also proven in above-mentioned study [29, 32–34].

A significant correlation has been identified between the rs1801133 variant of the *MTHFR* gene and the duration of prothrombin time. It has also been previously noted that the presence of the rs1801133 variant of the *MTHFR* gene leads to a decrease in enzyme activity, which in turn leads to an increase in homocysteine levels [29]. On the other hand, it has been experimentally shown that homocysteine can affect the extrinsic pathway of blood coagulation activation [35]. In particular, regression analysis has shown a relationship between high plasma homocysteine levels and low prothrombin time. Therefore, we believe that it is the increased levels of homocysteine in the presence of the TT genotype in patients (not measured in this study) that can explain the reduction in prothrombin time.

The association of the rs1800787 variant of the *FGB* gene with elevated fibrinogen levels has also been determined. Similar results were obtained by Imran et al. who determined that the mutant genotypes (CT

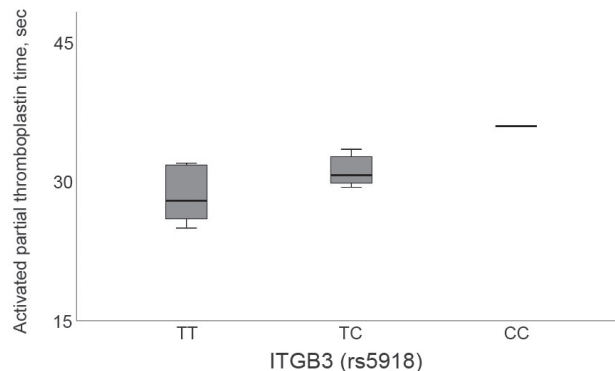


Fig. 4. APTT in pregnant women of the main group depending on the rs5918 variant of the ITGB3 gene

and TT) and the T allele were significantly associated with hyperfibrinogenemia [36]. However, the fibrinogen levels in this study did not exceed the reference limits at the time of the examination. However, it has been shown that women with various forms of HUD have a tendency to have elevated fibrinogen levels – hyperfibrinogenemia [5, 37]. The absence of elevated fibrinogen levels, but the detected association does not exclude that women with mutant genotypes are at greater risk of hyperfibrinogenemia during pregnancy.

We have shown that the rs1126643 variant of the *ITGA2* gene has a strong positive correlation with platelet count. Patients with the major SS genotype had lower platelet counts, and patients with the TT genotype, on the contrary, had higher platelet counts. A similar result was shown by Laine et al. [38]. In their study, it was determined that the presence of the C allele at the rs1126643 variant of the *ITGA2* gene was associated with a decrease in platelet count [38]. It is worth mentioning that $\alpha 2\beta 1$, the end product of the *ITGA2* gene, mediates platelet functions during blood coagulation, but is not directly involved in regulating platelet count. Therefore, at present, we cannot provide mechanisms that would explain the effect we have identified.

The positive correlation between the rs5918 variant of the *ITGB3* gene and APTT, an important indicator in characterizing the intrinsic coagulation pathway, is also noteworthy. We found one study with a similar analysis design, conducted by Xiang et al. in which no significant effect of the rs5918 variant and APTT was found [39]. This may be due to the fact that the study by Xiang et al. involved healthy volunteers. In our opinion, high APTT and the presence of a correlation with the rs5918 variant may be associated with complex interactions in the blood coagulation system in pregnant women with HUD. In general, the correlations we identified indicate that pregnant women with HUD are at risk of developing hemostatic disorders during further gestation. Therefore, further large-scale studies in this area are needed to confirm the identified correlations and evaluate them for possible use in clinical practice.

CONCLUSIONS

We determined the association of the rs1801133 variant of the *MTHFR* gene with an increased risk of

complicated pregnancy, specifically the risk of threatened miscarriage, in the first trimester in women with HUD. Significant intergenic interactions of folate cycle genes were found to modulate the risk of complicated pregnancy, reducing it in the absence of variants associated with a decrease in gene functional activity. A significant correlation between the studied variants of the

MTHFR, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3* genes and the levels of prothrombin time, fibrinogen, platelets and APTT in the first trimester of pregnancy was determined in women with HUD. Further study of the identified correlations will contribute to the formation of a personalized strategy for assessing genetic risk and developing appropriate preventive measures.

Information about the authors

Shevchuk Oleksandr V. – MD, PhD, SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: ginekologalex@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0936-2759

Fishchuk Liliia Y. – PhD, Expert-analytical Medical Center for Molecular Genetics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: medgen@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-9999-7389

Rossokha Zoia I. – MD, PhD, Expert-analytical Medical Center for Molecular Genetics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: zoiroh071@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4767-7364

Dubchak Alla Y. – MD, PhD, DSc, SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: besplodiepaga@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6643-7200

Відомості про авторів

Шевчук Олександр Валерійович – канд. мед. наук, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України», м. Київ. *E-mail: ginekologalex@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0936-2759

Фіщук Лілія Євгенівна – канд. біол. наук, Експертно-аналітичний медичний центр молекулярної генетики, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: medgen@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-9999-7389

Росоха Зоя Іванівна – канд. мед. наук, Експертно-аналітичний медичний центр молекулярної генетики, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: zoiroh071@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4767-7364

Дубчак Алла Єфремівна – д-р мед. наук, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України», м. Київ. *E-mail: besplodiepaga@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6643-7200

REFERENCES

- Pickett CM, Seeratan DD, Mol BWJ, Nieboer TE, Johnson N, Bonestroo T, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;(8):CD003677. doi: 10.1002/14651858.CD003677.pub6.
- Wang X, Wang G, Han R, Gao M, Wang F, Hong Y, et al. Uterine fibroids increase the risk of preterm birth and other adverse birth events: a systematic review and meta-analysis. *Transl Pediatr.* 2022;11(6):978-86. doi: 10.21037/tp-22-215.
- Don EE, Mijatovic V, Huirne JAF. Infertility in patients with uterine fibroids: a debate about the hypothetical mechanisms. *Hum Reprod.* 2023;38(11):2045-54. doi: 10.1093/humrep/dead194.
- AlAshqar A, Reschke L, Kirschen GW, Borahay MA. Role of inflammation in benign gynecologic disorders: from pathogenesis to novel therapies. *Biol Reprod.* 2021;105(1):7-31. doi: 10.1093/biolre/ioab054.
- Wu Q, Ding D, Liu X, Guo SW. Evidence for a Hypercoagulable State in Women With Ovarian Endometriomas. *Reprod Sci.* 2015;22(9):1107-14. doi: 10.1177/1933719115572478.
- Chmaj-Wierzchowska K, Kampioni M, Wilczak M, Sajdak S, Opala T. Novel markers in the diagnostics of endometriomas: Urocortin, ghrelin, and leptin or leukocytes, fibrinogen, and CA-125? *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(2):126-30. doi: 10.1016/j.tjog.2014.08.004.
- Ding S, Lin Q, Zhu T, Li T, Zhu L, Wang J, et al. Is there a correlation between inflammatory markers and coagulation parameters in women with advanced ovarian endometriosis? *BMC Womens Health.* 2019;19(1):169. doi: 10.1186/s12905-019-0860-9.
- Li Y, Liu H, Ye S, Zhang B, Li X, Yuan J, et al. The effects of coagulation factors on the risk of endometriosis: a Mendelian randomization study. *BMC Med.* 2023;21(1):195. doi: 10.1186/s12916-023-02881-z.
- Savitskiy IV, Magdenko AK, Kuzmenko IA, Grigoriev PE, Mjastkivska IV. Changes in peripheral blood indicators and hemostatic system in patients with uterine fibroids. *J Educ Health Sport.* 2017;7(2):557-61. doi: 10.5281/zenodo.496181.
- Yan Y, Zhang X, Zhong D, Wang A, Wu S, Wu B. Adenomyosis-Associated Ischemic Stroke: Pathophysiology, Detection and Management. *Brain Sci.* 2022;12(10):1410. doi: 10.3390/brainsci12101410.
- Kaminskyi W, Bondaruk OY, Gak IO. Research of systemic immunity and hemostasis in women with pathological processes of the epithelium of the genitals with atypia of cells of unclear genesis in women with infertility. *Reprod Endocrinol.* 2020;52:24-7. doi: 10.18370/2309-4117.2020.52.24-27.
- Fan Y, Wu L, Zhuang W. Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene rs1801133 and rs1801131 Polymorphisms and Essential Hypertension Risk: A Comprehensive Analysis. *Cardiovasc Ther.* 2022;2022:2144443. doi: 10.1155/2022/2144443.
- Zhang X, Tang J, Shen N, Ren K. A single-nucleotide polymorphism (rs1805087) in the methionine synthase (METH) gene increases the risk of prostate cancer. *Aging (Albany NY).* 2018;10(10):2741-54. doi: 10.18632/aging.101584.
- Wang Y, Liu Y, Ji W, Qin H, Wu H, Xu D, et al. Analysis of MTR and MTRR polymorphisms for neural tube defects risk association. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(35):e1367. doi: 10.1097/MD.0000000000001367.
- Olteanu H, Munson T, Banerjee R. Differences in the efficiency of reductive activation of methionine synthase and exogenous electron acceptors between the common polymorphic variants of human methionine synthase reductase. *Biochemistry.* 2002;41(45):13378-85. doi: 10.1021/bi020536s.
- Athar M, Abduljaleel Z, Ghita IS, Albageny AA, Halawani SH, Alkazmi MM, et al. Prevalence of the Factor V Leiden mutation Arg534Gln in western region of Saudi Arabia: functional alteration and association study with different populations. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27:1076029620978532. doi: 10.1177/1076029620978532.
- Badescu MC, Butnariu LI, Costache AD, Gheorghe L, Seritean Isac PN, Chetran A, et al. Acute myocardial infarction in patients with hereditary thrombophilia-a focus on Factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Life (Basel).* 2023;13(6):1371. doi: 10.3390/life13061371.
- Cronjé HT, Nienaber-Rousseau C, Zandberg L, de Lange Z, Green FR, Pieters M. Fibrinogen and clot-related phenotypes determined by fibrinogen polymorphisms: Independent and IL-6-interactive associations. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187712. doi: 10.1371/journal.pone.0187712.

19. Wassel CL, Lange LA, Keating BJ, Taylor KC, Johnson AD, Palmer C, et al. Association of genomic loci from a cardiovascular gene SNP array with fibrinogen levels in European Americans and African-Americans from six cohort studies: the Candidate Gene Association Resource (CARe). *Blood*. 2011;117(1):268-75. doi: 10.1182/blood-2010-06-289546.
20. Jiang S, Wang Y, Chen L, Mu H, Meaney C, Fan Y, et al. PAI-1 genetic polymorphisms influence septic patients' outcomes by regulating neutrophil activity. *Chin Med J (Engl)*. 2023;136(16):1959-66. doi: 10.1097/CM9.0000000000002316.
21. Madamanchi A, Santoro SA, Zutter MM. $\alpha 2\beta 1$ Integrin. *Adv Exp Med Biol*. 2014;819:41-60. doi: 10.1007/978-94-017-9153-3_3.
22. Li W, Pi L, Yuan J, Gu X, Wang Z, Liu Y, et al. Impact of Platelet Glycoprotein Ia/Ia C807T Gene Polymorphisms on Coronary Artery Aneurysms of KD Patients. *Cardiol Res Pract*. 2021;2021:4895793. doi: 10.1155/2021/4895793.
23. Corral J, González-Conejero R, Rivera J, Ortuño F, Aparicio P, Vicente V. Role of the 807 C/T polymorphism of the $\alpha 2$ gene in platelet GP Ia collagen receptor expression and function – effect in thromboembolic diseases. *Thromb Haemost*. 1999;81(6):951-6.
24. Bennett JS. $\alpha IIb\beta 3$ (GPIIb/IIIa) Structure and Function. In: Gresele P, Kleiman N, Lopez J, Page C, editors. *Platelets in Thrombotic and Non-Thrombotic Disorders: an Update*. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer; 2017. p. 99-112. doi: 10.1007/978-3-319-47462-5_8.
25. Tsamadias V, Vlachadis N, Demeridou S, Kouskouni E, Creatsas G, Vlahos NF, et al. Platelet Glycoprotein Receptor Ia-C807T and IIIa-PIA1/PIA2 Genetic Polymorphisms Are Associated With Enhanced Platelet Function in Women With Recurrent Miscarriages. *Cureus*. 2023;15(10):e47832. doi: 10.7759/cureus.47832.
26. Fishchuk L, Rossokha Z, Medvedieva N, Vershyhora V, Sheyko L, Brisevac L, et al. Effect of polymorphic variants of hereditary thrombophilia genes on the risk of early pregnancy loss for married couples. *Meta Gene*. 2021;29:100902. doi: 10.1016/j.mgene.2021.100902.
27. Fishchuk L, Rossokha Z, Pokhylo V, Cherniavska Y, Popova O, Tsvirenko S, et al. Associations of variants of folate cycle genes with features of the clinical course of severe intraventricular hemorrhages in premature infants. *J Neonatal Perinatal Med*. 2022;15(3):545-51. doi: 10.3233/NPM-210962.
28. Smulska N, Rossokha Z, Fishchuk L, Gorovenko N, Nechai A, Nicolaenko I, et al. Polymorphisms variants of the MTHFR C677T and PAI-1 5G/4G genes and their combinations in the group of children with arterial ischemic stroke. *Child Neurology*. 2020;29(58):27-32. doi: 10.20966/chn.2020.58.455.
29. Rossokha Z, Fishchuk L, Vorobei L, Medvedieva N, Popova O, Vershyhora V, et al. Hyperhomocysteinemia in men and women of married couples with reproductive disorders. What is the difference? *Syst Biol Reprod Med*. 2023;69(1):75-85. doi: 10.1080/19396368.2022.2124896.
30. Shen J, Jiang Y, Wu F, Chen H, Wu Q, Zang X, et al. Correlation Analysis Between MTHFR C677T Polymorphism and Uterine Fibroids: A Retrospective Cohort Study. *Front Oncol*. 2021;11:648794. doi: 10.3389/fonc.2021.648794.
31. Delli CG, Giannella L, Di Giuseppe J, Montik N, Montanari M, Fichera M, et al. Homozygous C677T Methylene tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Polymorphism as a Risk Factor for Endometriosis: A Retrospective Case-Control Study. *Int J Mol Sci*. 2023;24(20):15404. doi: 10.3390/ijms242015404.
32. Guedes T, Santos AA, Vieira-Neto FH, Bianco B, Barbosa CP, Christofolini DM. Folate metabolism abnormalities in infertile patients with endometriosis. *Biomark Med*. 2022;16(7):549-57. doi: 10.2217/bmm-2021-0076.
33. Zhang L, Fu H, Wei T. MTHFR gene polymorphism and homocysteine levels in spontaneous abortion of pregnant women. *Am J Transl Res*. 2021;13(6):7083-8.
34. Agarwala R, Millar CM, Campbell JP. Haemostatic disorders in pregnancy. *BJA Educ*. 2020;20(5):150-7. doi: 10.1016/j.bjae.2020.02.002.
35. Roca B, Roca M, Girones G. Increased homocysteine plasma level is associated with shortened prothrombin time in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials*. 2016;17(5):218-23. doi: 10.1080/15284336.2016.1220712.
36. Imran I, Lamsudin R, Idjradinata P, Achmad TH, Maskoen A, Wibowo S, et al. Association of β -fibrinogen promoter gene polymorphism (-148 c/t), hyperfibrinogenemia and ischemic stroke in young adult patients. *Egypt J Med Hum Genet*. 2015;16(1):11-7. doi: 10.1016/j.ejmhg.2014.09.004.
37. Aziz H, Malik J, Ahmad S, Eusaph AZ, Iqbal MA, Roohi N. Fibrinogen, a Biomarker for Early Diagnosis of Endometriosis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2023;37(1):141-50. doi: 10.23812/j.biol.regul.homeost.agents.20233701.14.
38. Laine O, Joutsu-Korhonen L, Mäkelä S, Mikkelsen J, Pessi T, Tuomisto S, et al. Polymorphisms of PAI-1 and platelet GP Ia may associate with impairment of renal function and thrombocytopenia in Puumala hantavirus infection. *Thromb Res*. 2012;129(5):611-5. doi: 10.1016/j.thromres.2011.11.007.
39. Xiang Q, Ji SD, Zhang Z, Zhao X, Cui YM. Identification of ITGA2B and ITGB3 Single-Nucleotide Polymorphisms and Their Influences on the Platelet Function. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5675084. doi: 10.1155/2016/5675084.

Стаття надійшла до редакції 24.12.2024. – Дата першого рішення 30.12.2024. – Стаття подана до друку 27.01.2025

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Рекомендації для авторів розроблені відповідно до «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors). Ознайомитися з ними можна за цим посиланням.

Редакція журналу «Репродуктивне здоров'я жінки» приймає на розгляд рукопис за умов, що він не передавався для публікації в інші редакції та відповідає вимогам оформлення наукових статей. Приймаються рукописи англійською та українською мовами. Статті англійською мовою публікуються без перекладу українською.

Щоб вести листування автору (кореспондуючому автору з групи авторів) необхідно зареєструватися на сайті (<https://health-map.com.ua>).

Рукопис подається у вигляді файлу формату Microsoft Word (.docx), який додається до електронного листа в редакцію. У назві файлу латинськими літерами бажано використати прізвище автора (першого автора). Формат сторінки тексту - A4, розмір відступів: лівого, верхнього та нижнього - 2 см, правого - 1 см. Шрифт - Times New Roman, кегль - 14, міжрядковий інтервал - 1,5. Вирівнювання тексту – за шириною сторінки; виділення тексту - напівжирним шрифтом або курсивом. Вітається коректне використання тире (–) і знаку дефіса (-) в тексті рукопису.

Стаття складається з наступних елементів: титульна сторінка, текст, резюме українською, та англійською мовами з переліком ключових слів, список літератури, відомості про автора/авторів.

ТИТУЛЬНА СТОРІНКА

Надається наступна інформація:

- УДК (Універсальна десятична класифікація)
- ПІБ автора (авторів)
- Назва статті (заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів))
- Повна назва закладу, де виконано роботу (з юридичною адресою, без аббревіатур)
- ORCID (<https://orcid.org>).

ТЕКСТ

Текст статті за структурою та змістом має відповідати обраному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).

У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі.

Усі вимірювання подаються у системі одиниць SI. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані коли згадуються вперше. Ілюстрації (таблиці, малюнки) розташовуються у тексті після першого згадування.

У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

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

Таблицям необхідно надати заголовок і послідовний порядковий номер. Всі таблиці мають згадуватись у тексті статті. Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються. Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

РЕЗЮМЕ (ABSTRACT)

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті, автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організацій (повні, без аббревіатур), місто, країну та перелік ключових слів. 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 рубриками (підзаголовками): мета дослідження, матеріали та методи, результати, висновки та ключові слова. Структурування резюме оглядових статей не вимагається. Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, висновки, ключові слова.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Список літератури наводиться латиницею згідно зі стандартами стилю Ванкувер (англ. Vancouver Style). Джерела українською мовою наводяться у тому ж написанні, як вони зазначені та реєструються на англійськомовних 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 - у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела - у списку літератури (в порядку згадування у тексті статті).

У список літератури додаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації чи на текст з онлайнового ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.

У списку літератури в дослідницьких роботах має бути не менше 25 літературних джерел і 40–50 джерел - в теоретичних роботах або оглядах літератури.

Бажано використовувати літературу, яка вийшла за останні 5-10 років. Не менше як половина джерел у переліку використаної літератури мають бути дослідженнями зарубіжних авторів. Вітається використання матеріалів видань індексованих у міжнародних наукометричних базах Scopus, Web of Science та бібліографічній базі даних MEDLINE. Обов'язково вказувати DOI всіх цитованих джерел, які можна перевірити на www.crossref.org. Якщо неможливо визначити автора чи рік видання, краще відмовитися від цитування такого джерела, оскільки воно не є надійним.

Авторам необхідно ознайомитися та дотримуватися рекомендацій від Elsevier щодо оформлення рукопису та списку літератури. Корисними будуть також наступні джерела: Bookshelf Citing Medicine та Рекомендації з оформлення бібліографічних посилань у наукових роботах. Список джерел зручно формувати з використанням таких програмних продуктів, як референс-менеджери: Web of Science (EndNote), Scopus (Mendeley) та Zotero.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Відомості про авторів наводяться наприкінці рукопису українською та англійською мовами без скорочень:

- Прізвища, імена, по батькові (повністю).
- Назва установи, де працює автор за основним місцем роботи.
- Службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org>).

Редакція використовує інформацію, надану про себе автором, яку не редагує та не уточнює, а також не несе відповідальності за невірно вказані відомості про автора