

Reproductive health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



Репродуктивне здоров'я жінки

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№3 (82) '2025

of Woman

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

РИЗИКИ, УСКЛАДНЕННЯ
ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ
ВАГІТНОСТІ В КОНТЕКСТІ
МЕДИЧНИХ І СОЦІАЛЬНИХ
ВИКЛИКІВ ВІЙНИ:
ДОСВІД УКРАЇНИ 26

СУЧАСНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
МЕДИКАМЕНТОЗНОГО
ЛІКУВАННЯ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ
ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ 36

ПОВНИЙ ГЕНІТАЛЬНИЙ ПРОЛАПС,
УСКЛАДНЕНИЙ ГОСТРИМ
ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІЇ
ТАЗОВИХ ОРГАНІВ
(КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК) 71

ОСОБЛИВОСТІ
ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ
ВАГІТНИХ ІЗ ВРОДЖЕНИМИ
ВАДАМИ СЕРЦЯ 90

АНАМНЕСТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ
РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ:
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД
НА ПРОБЛЕМУ 104



REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

3 (82)/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

Затверджено до публікації вченою радою НУОЗ України
імені П. Л. Шупика – Протокол №5 від 14.05.2025.

Підписано до друку 23.05.2025.

Статті, що публікуються в журналі
«REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN», – рецензовані.
Відповідальність за достовірність фактів
та інших відомостей у публікаціях несуть автори.
Журнал розміщує рекламно-інформаційні матеріали про
лікарські засоби, що не внесені до переліку заборонених для
рекламування, відповідно до статті 21 Закону України
«Про рекламу». Відповідальність за зміст реклами, а також
відповідальність наведених у рекламі відомостей несуть
рекламодавці.
Думка редакції може не збігатися з думкою авторів публікації.
Передрук матеріалів тільки з письмового дозволу редакції.
При передруку 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

3 (82)/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

Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine. Protocol №5 from 14.05.2025

Passed for printing 23.05.2025.

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

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

Advertisers are responsible for the content of the advertisement, as well as for the information provided in the advertisement. Editorial opinion may not coincide with the opinion of the authors of the publication.

Reprinting material only with the written permission of the publisher. When reprinting reference to the journal «Reproductive Health of Woman» is obligatory.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 61

EDITORIAL AND PUBLISHER CONTACTS

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

E-mail: alexandra@professional-event.com

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 «All-Ukrainian 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. Komatska
I. V. Lakhno
L. G. Nazarenko
L. V. Pakharenska
M. Paulson (Sweden)
V. O. Potapov
V. S. Svintsitskiy
G. O. Slabkiy
V. G. Syusyuka
T. F. Tatarchuk
V. O. Tovstakovska
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 3 (82)/2025

НОВИНИ. ПОДІЇ

- За матеріалами телемосту
«Невиношування: сучасні аспекти ведення
вагітності, важливі кроки від зачаття
до народження здорової дитини» 10

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

- Фетальні аритмії: органометричні параметри
плаценти та пупкового канатика
О. М. Макаrchук, Н. К. Цинцадзе,
О. М. Перхунин 18

- Ризики, ускладнення та перинатальні наслідки
вагітності в контексті медичних і соціальних
викликів війни: досвід України
С. І. Жук, О. Д. Щуревська, Д. Д. Андреїшина,
К. І. Дерба 26

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- Сучасні рекомендації медикаментозного
лікування епітеліальних пухлин яєчників
П. І. Гордійчук, М. В. Дороніна 36

- Захворювання сечовивідних шляхів у жінок
старшого репродуктивного віку: тактика на етапі
прегравідарної підготовки та під час вагітності
І. А. Жабченко, В. К. Ліхачов, І. С. Ліщенко,
Л. М. Добровольська, Т. М. Коваленко,
О. О. Сивура 44

- Медико-соціологічне дослідження готовності
студентської молоді до формування здорового
способу життя та визначення факторів впливу
на мотиваційні механізми
О. В. Жданова 53

- Ендоетріальні й плацентарні паралелі
морфологічних та імуногістохімічних
змін у жінок із гіперпроліферативними
захворюваннями матки
Т. Д. Задорожна, О. В. Шевчук,
А. Є. Дубчак, Ю. М. Бондаренко 59

- Unraveling the complex relationship
between nasal health and women's well-being
at different reproductive stages:
a comprehensive investigation
M. S. Abbood, E. S. Abbood, D. N. Abed 66

ГІНЕКОЛОГІЯ

- Повний генітальний пролапс, ускладнений
гострим порушенням функції тазових органів
(клінічний випадок)
О. В. Голяновський, У. М. Тимків, І. В. Ключко,
І. А. Губар, І. М. Лучицька, К. С. Островець,
Л. П. Кузьмук 71

- Особливості гормонального
та метаболічного гомеостазу в жінок
репродуктивного віку з функціональними
кістами яєчника
В. І. Пирогова, М. Т. Ференц 77

- Role of enoxaparin on fetal loss associated
with genital infection (bacterial vaginosis
and cytomegalovirus)
Alaa Zanzal Raad, Zainab Sulaiman Erzaiq,
Wisal R. Yaseen 83

АКУШЕРСТВО

- Особливості психоемоційного стану
вагітних із вродженими вадами серця
К. М. Огородник, А. О. Огородник,
А. Є. Гусева, І. М. Грицай 90

- Відновлення мікробіоценозу піхви –
обов'язкова складова комплексу
лікувально-профілактичних заходів у жінок,
які виношують вагітність в умовах
воєнного стану
О. В. Коломієць, Л. Є. Туманова,
В. В. Бабаян 96

- Анамнестичні предиктори ризику
розвитку прееклампсії: сучасний погляд
на проблему
В. О. Бенюк, В. М. Комар, Т. В. Ковалюк,
Л. Д. Ластовецька, О. А. Щерба,
О. В. Шаповалюк 104

- Molecular detection of Rubella virus
(1E genotype) in clinical sample
of pregnant women, and it's related
to abortion
T. S. Jassim, A. M. M. Al-Fendi, S. T. Hashim,
T. H. Saleh, B. A. L. Al-Rubaii 113

TABLE OF CONTENTS 3 (82)/2025

NEWS. EVENTS

- By the materials of the teleconference
«Pregnancy loss: modern aspects of pregnancy management, important steps from conception to the birth of a healthy child» 10

TOPICAL ISSUES

- Fetal arrhythmias: organometric parameters of the placenta and umbilical cord
O. M. Makarchuk, N. K. Tsyntsadze,
O. M. Perkhulyn 18
- Risks, complications, and perinatal outcomes of pregnancy in the context of medical and social challenges of war: the experience of Ukraine
S. I. Zhuk, O. D. Shchurevska,
D. D. Andreishyna, K. I. Derba 26

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

- Modern recommendations for the medical treatment of epithelial ovarian tumors
P. I. Gordiichuk, M. V. Doronina 36
- Urinary tract diseases in women of older reproductive age: tactics at the stage of pre-pregnancy preparation and during pregnancy
I. A. Zhabchenko, V. K. Likhachov,
I. S. Lishchenko, L. M. Dobrovolska,
T. M. Kovalenko, O. O. Syvura 44
- Medical and sociological study of the readiness of young students to form a healthy lifestyle and identification of factors influencing motivational mechanisms
O. V. Zhdanova 53
- Endometrial and placental parallels of morphological and immunohistochemical changes in women with hyperproliferative diseases of the uterus
T. D. Zadorozhnaya, O. V. Shevchuk,
A. Y. Dubchak, Y. M. Bondarenko 59
- Unraveling the complex relationship between nasal health and women's well-being at different reproductive stages: a comprehensive investigation
M. S. Abbood, E. S. Abbood, D. N. Abed 66

GYNECOLOGY

- Complete genital prolapse complicated by acute pelvic organ dysfunction (a case report)
O. V. Golyanovskiy, U. M. Tymkiv,
I. V. Klyuzko, I. A. Hubar, I. M. Luchytska,
K. S. Ostrovets, L. P. Kuzmuk 71
- Features of hormoneal and metabolic homeostasis in women of reproductive age with functional ovarian cysts
V. I. Pyrohova, M. T. Ferents 77
- Role of enoxaparin on fetal loss associated with genital infection (bacterial vaginosis and cytomegalovirus)
Alaa Zanzal Raad, Zainab Sulaiman Erzaig,
Wisal R. Yaseen 83

OBSTETRICS

- Peculiarities of the psychoemotional state of pregnant women with congenital heart diseases
K. M. Ogorodnyk, A. O. Ogorodnyk,
A. Ye. Husieva, I. M. Hrytsai 90
- Restoration of vaginal microbiocenosis is an obligatory component of a complex of medical and preventive measures in women carrying a pregnancy under martial law
O. V. Kolomiets, L. E. Tumanova,
V. V. Babayan 96
- Anamnestic predictors of preeclampsia risk: a modern view on the problem
V. O. Beniuk, V. M. Komar, T. V. Kovaliuk,
L. D. Lastovetska, O. A. Shcherba,
O. V. Shapovalyuk 104
- Molecular detection of Rubella virus (1E genotype) in clinical sample of pregnant women, and it's related to abortion
T. S. Jassim, A. M. M. Al-Fendi, S. T. Hashim,
T. H. Saleh, B. A. L. Al-Rubaii 113

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 посиланням: www.icmje.org/recommendations/.

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://repro-health.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 – А4, 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; реєстр суб'єктів освітньої діяльності – <https://registry.edbo.gov.ua>)
- 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 у науковій літературі. Усі вимірювання подаються в системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані, коли згадуються вперше. Ілюстрації (таблиці, малюнки) розташовуються в тексті після першого згадування. У тексті слід указувати 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. Таблицями необхідно надати заголовки і послідовний порядковий номер. Усі 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

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 та послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки й таблиці в 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

Оформлення списку літератури здійснюється англійською мовою відповідно до стилю Vancouver: джерела українською мовою наводяться в тому вигляді, в якому вони зазначені на англійських сторінках відповідних журналів; якщо англійський переклад назви відсутній, вони подаються латинською транслітерацією згідно з усталеними нормами. Посилання в тексті – у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела – у списку літератури (у порядку згадування в 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 онлайн-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 закордонних 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 <https://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:

- Прізвище, ім'я, по батькові (повністю)
- Назва установи, де працює автор за основним місцем роботи (реєстр суб'єктів освітньої діяльності – <https://registry.edbo.gov.ua>)
- Службовий номер телефону (за бажанням – особистий)
- Адреси 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.

РЕКОМЕНДАЦІЙ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ШІ

Видавництво «Професіонал-Івент», видавець журналу «Репродуктивне здоров'я жінки» прагне відповідати сучасним підходам та враховувати у своїй діяльності новітні тренди та інноваційні технології. Зростання популярності інструментів генеративного штучного інтелекту та технологій на основі штучного інтелекту (ШІ), які, як очікується, дедалі частіше використовуватимуть творці контенту (автори, науковці), потребує чіткої політики та правил їхнього використання. З цією метою видавництво впроваджує політику ШІ для своїх журналів.

Ця політика базується на засадах загальної політики Elsevier та пропонує дотримання наступних правил, спрямованих на забезпечення більшої прозорості та надання відповідних рекомендацій авторам, рецензентам, редакторам та читачам.

Видавництво «Професіонал-Івент» підтримує принципи відповідального використання штучного інтелекту RELX. Зверніть увагу, що ця політика стосується лише процесу написання, а не використання інструментів ШІ для аналізу та отримання висновків з даних як частини дослідницького процесу.

ДЛЯ АВТОРІВ

1. Автори можуть використовувати ШІ в процесі написання статей, що подаються до журналів Видавництва, з метою покращення читабельності та якості мови.

2. Автори повинні ретельно переглядати та остаточно редагувати результат, отриманий після використання ШІ, оскільки він може містити помилки, включно з упередженістю. Автори несуть остаточною відповідальність за зміст роботи.

3. Автори повинні розкрити у своїх рукописах факт використання технологій ШІ, і відповідна заява має бути розміщена в опублікованій роботі. Заява про використання цих технологій сприяє прозорості та довірі між авторами, читачами, рецензентами та редакторами, а також забезпечує дотримання умов використання відповідних інструментів чи технологій.

4. Автори не повинні вказувати технології ШІ в якості авторів чи співавторів, а також посилатися на ШІ, як на автора. Кожен (спів) автор несе відповідальність за належне інформування редакції журналів Видавництва.

5. Автори також несуть відповідальність за те, що робота є оригінальною та не порушує прав третіх осіб. Вони повинні ознайомитися політикою щодо етики публікацій перед поданням.

6. Автори не повинні використовувати ШІ для створення або зміни зображень у поданих рукописах. Єдиним винятком є випадок, коли використання ШІ є частиною дизайну дослідження або методів дослідження (наприклад, у підходах до візуалізації за допомогою ШІ для створення або інтерпретації основних дослідницьких даних, наприклад, у галузі біомедицинської візуалізації). Таке використання має бути описано відповідним чином у розділі методів. Це повинно включати пояснення того, як інструменти ШІ використовувалися в процесі створення або зміни зображення, а також назву моделі або інструменту, номер версії та розширення, а також виробника.

7. Автори повинні дотримуватися конкретних правил використання програмного забезпечення ШІ та забезпечувати правильну атрибуцію контенту. Де це можливо, редакція може запросити у автора/авторів надати попередньо скориговані за допомогою ШІ версії зображень та/або необроблені зображення, використані для створення остаточних поданих версій, для редакційної оцінки.

ДЛЯ РЕЦЕНЗЕНТІВ

Видавництво «Професіонал-Івент» рекомендує редколегіям своїх журналів дотримуватися наступних правил щодо використання ШІ, у процесі рецензування.

1. Рецензенти мають дотримуватися конфіденційності. Рецензенти не повинні завантажувати поданий рукопис або будь-яку його частину в інструменти ШІ, оскільки це може порушити конфіденційність авторів та авторське право, а якщо стаття містить особисту інформацію, може порушити

права на конфіденційність даних. Ця вимога конфіденційності поширюється і на звіт рецензента, оскільки він може містити конфіденційну інформацію про рукопис та/або авторів. З цієї причини рецензенти не повинні завантажувати свій звіт рецензента в інструмент ШІ, навіть якщо це зроблено лише з метою покращення мови та читабельності.

2. Рецензування наукового рукопису передбачає відповідальність, яку можна покласти лише на людей. Інструменти ШІ не повинні використовуватися для наукового рецензування статті, оскільки критичне мислення та оригінальна оцінка, необхідні для рецензування, виходять за рамки цієї технології, і існує ризик того, що ця технологія призведе до неправильних, неповних або упереджених висновків щодо рукопису.

3. Автори повинні розкрити у своїх рукописах використання технологій ШІ, і відповідна заява має бути розміщена в опублікованій роботі.

4. Рецензент несе повну відповідальність за зміст звіту про рецензування.

ДЛЯ РЕДАКТОРІВ

Видавництво «Професіонал-Івент» рекомендує редколегіям своїх журналів дотримуватися наступних правил щодо використання ШІ у редакційному процесі.

1. Поданий рукопис має розглядатися як конфіденційний документ. Редактори не повинні завантажувати поданий рукопис або будь-яку його частину в інструменти ШІ, оскільки це може порушити конфіденційність авторів та авторське право, а також, якщо стаття містить особисту інформацію, може порушити права на конфіденційність даних.

2. Ця вимога конфіденційності поширюється на всі повідомлення щодо рукопису, включаючи будь-які листи з повідомленнями або рішеннями, оскільки вони можуть містити конфіденційну інформацію про рукопис та/або авторів. З цієї причини редактори не повинні завантажувати свої листи в інструмент ШІ, навіть якщо це зроблено лише з метою покращення мови та читабельності.

3. Управління редакційною оцінкою наукового рукопису передбачає відповідальність, яку можна покласти лише на людей. Інструменти ШІ не повинні використовуватися редакторами для допомоги в процесі оцінювання або ухвалення рішень щодо рукопису, оскільки критичне мислення та оригінальна оцінка, необхідні для цієї роботи, виходять за рамки цієї технології, і існує ризик того, що ця технологія призведе до неправильних, неповних або упереджених висновків щодо рукопису. Редактор несе відповідальність за редакційний процес, остаточне рішення та його повідомлення авторам.

4. Автори повинні розкрити у своїх рукописах використання технологій, що підтримуються ШІ, і відповідна заява має бути розміщена в опублікованій роботі. Якщо редактор підозрює, що автор або рецензент порушив наші політики щодо ШІ, він повинен повідомити про це видавця.

За матеріалами телемосту «Невиношування: сучасні аспекти ведення вагітності, важливі кроки від зачаття до народження здорової дитини»

Підготувала Л. В. Пахаренко

20 березня 2025 року відбувся телеміст «Невиношування: сучасні аспекти ведення вагітності, важливі кроки від зачаття до народження здорової дитини», який об'єднав акушерів-гінекологів і лікарів суміжних спеціальностей.

З доповіддю «Просування кордонів: ключові стратегії для покращення прогнозу при невиношуванні вагітності» виступив Ашер Баширі – доктор медичних наук, професор, директор відділу материнства та клініки профілактики повторної втрати вагітності Медичного центру університету Сорока (Беер-Шева, Ізраїль), президент Всесвітнього конгресу з повторних втрат вагітності (WCRPL).

У своїй доповіді він висвітлює актуальні питання, зокрема: продукт зачаття і генетичний аналіз, спосіб життя та його вплив на невиношування вагітності (НВ), анатомічні особливості матки при НВ, підтримка вагітності дидрогестероном, дослідження DYPIRPL, сурогатне материнство та ін.

Звичне НВ (ЗНВ) визначається як втрата двох або більше вагітностей, за винятком позаматкової вагітності або міхурцевого занеску. Поширеність ЗНВ становить 3–5% [1]. Виділяють первинне та вторинне ЗНВ. Базові обстеження для пар із НВ включають дослідження гіперкоагуляції, визначення батьківського каріотипу, обстеження ендокринної системи, а також візуалізаційні методи дослідження матки [1, 2]. Відповідно до настанов Європейської спільноти репродукції людини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE), методом лікування з найбільш доказовою базою є призначення низькомолекулярного гепарину, левотироксину (при гіпотиреозі) та виконання септектомії за наявності перегородок у матці.

Ашер Баширі продемонстрував результати дослідження своєї команди, опубліковані в монографії “Recurrent pregnancy loss”. Він зауважив, що 50% випадків НВ класифікуються як випадки невідомої етіології, якщо продукт зачаття не піддається каріотипуванню [2, 3]. До інших причин НВ належать ендокринні фактори (19%), антифосфоліпідний синдром (16%), анатомічні патології (12%) та хромосомні аберації (3%). «Ми провели генетичний аналіз продуктів зачаття при НВ і встановили, що в 40% випадків виявлено аномальний каріотип», – зазначив Ашер Баширі. Доповідач рекомендує завжди проводити генетичне обстеження у випадках втрати вагітності. Він також на-

вів дані дослідження Copenhagen Pregnancy Loss Study (COPL), під час якого було проведено аналіз крові жінок із метою визначення еуплоїдії чи анеуплоїдії плода [4]. У дослідження увійшли 1000 жінок віком старше 18 років із втратою вагітності до 22 тижнів гестації (тобто 154 дні) та внутрішньоутробною вагітністю, підтвердженою ультразвуковим дослідженням (включно з анембріональним мішком). Критеріями виключення з дослідження були вагітність невідомої локалізації та міхурцевий занесок. Гестаційний вік плода становив від 35 до 149 днів (у середньому 70,5 днів [SD 16,5] або 10 тижнів + 1 день). Тест на основі cffDNA (cell-free fetal DNA) продемонстрував чутливість у виявленні анеуплоїдії 85% (95% довірчий (ДІ) [79–90]) і специфічність 93% (95% ДІ [88–96]) порівняно з прямим секвенуванням тканин. Серед 1000 результатів тесту на основі cffDNA 446 (45%) були euploidними, 405 (41%) – анеупloidними, 37 (4%) мали множинні анеуплоїдії та 112 (11%) були непереконаливими. У 105 (32%) з 333 вагітних або не змогли зібрати тканини, або взяли зразок, класифікований як невідома тканина, що створювало високий ризик бути материнським. Таким чином, тестування на основі cffDNA при втраті вагітності демонструє потенціал і ефективність методу розрізнення euploidної та анеупloidної втрати вагітності для покращення клінічного ведення та переваг подальших досліджень репродуктивної медицини й жіночого здоров'я. Такі обстеження вже проводяться на практиці.

Ашер Баширі підкреслив важливість генетичних досліджень, прикладом чого, на його думку, є те, що Нобелівську премію з фізіології та медицини 2010 року отримав професор Роберт Г. Едвардс «за внесок у розвиток екстракорпорального запліднення», а Денніс Юк Мін Лоз, професор медичного факультету Китайського університету Гонконгу (CU Medicine), який дослідив, що дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК) плода присутня в крові матері (за допомогою методу неінвазивного пренатального тестування (НІПТ)), був визнаний переможцем «Премії за прорив у науках про життя» 2021 року.

Доповідач зазначив, що існує багато факторів ризику НВ, зокрема:

1. *Вік матері* – один з основних факторів. Зі зростанням віку матері ймовірність живонародження плода знижується [5].

2. *Кількість попередніх викиднів*. Навіть за відсутності в анамнезі попередніх викиднів ризик НВ все ще існує. Ризик викидня становить 11% у будь-якої пари.

За наявності 6 викиднів ризик НВ становить 63%. Враховуючи це, обстеження слід проводити одразу, не очікуючи другого викидня [6].

3. *Вік батька*. Ризик викидня зростає з віком батька (після 40–45 років) [7].

4. *Фрагментація ДНК сперми*. Імовірність НВ зростає зі збільшенням фрагментації ДНК сперми [8]. На сьогодні в клінічних настановах немає рекомендації обов'язкової оцінки фрагментації ДНК сперматозоїдів у пар із проблемою ЗНВ.

Ашер Баширі та його команда запропонували *прогностичний інструмент для прогнозування живонародження серед жінок із проблемою НВ* [9]. Авторами проведено дослідження великої кількості пар. Ця модель включає проведення оцінки впливу різних факторів на результати вагітності, багатоваріантний аналіз та обчислення відношення шансів (ВШ), використання зваженого індексу для створення прогностичного інструменту НВ. Установлено, що значна кількість негативних факторів асоціюється з нижчою частотою живонародження. Існують інші прогностичні моделі, наприклад, модель Бригама та співавторів, результати використання яких засвідчують, що шанси живонародження залежать від віку матері та кількості попередніх випадків НВ [10]. Якщо враховувати лише вік матері та кількість втрачених вагітностей, навіть якщо в жінки віком 40 років було 6 втрат вагітностей, імовірність живонародження становить 50%. За наявності додаткових факторів – індексу маси тіла (ІМТ), куріння, проведення екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) – імовірність живонародження знижується до 26%.

Тому під час проведення аналізу кожного випадку, окрім віку та кількості втрачених вагітностей, необхідно врахувати якомога більше факторів [7]. Доповідач наголосив, що важливо переконати пару зі ЗНВ, що вона не має нульових шансів на успішну вагітність.

5. *Вітамін D* є вкрай важливим імунomodулятором. У багатьох пар зі ЗНВ виявлено недостатність вітаміну D [11–14].

6. Додатково такі фактори, як *куріння, ожиріння, споживання алкоголю та кофеїну* (300 мкг на добу) збільшують ризик втрати вагітності [1, 15–18]. Ось чому саме *зміна способу життя* є ключовим чинником покращення стану жінки.

Усі ступені ожиріння (I, II та III) не лише підвищують ризик НВ, а й також частоту інших ускладнень вагітності та пологів – гестаційного діабету, гіпертензії, необхідність проведення кесаревого розтину та індукції пологів. У всьому світі ожиріння пов'язане з ускладненнями під час вагітності та з НВ [19].

Доповідач продемонстрував результати трьох наукових робіт щодо впливу ожиріння на НВ. Результати дослідження М. Metwally et al. (2010) свідчать про те, що важливим фактором, що прогнозує виникнення НВ в наступній вагітності, є ожиріння ($p = 0,04$) [20]; результати дослідження Sugiura-Ogasawara Mayumi (2015) підтверджують, що ожиріння є незалежним фактором ризику подальшого НВ в жінок із раннім ЗНВ (ВШ 1,7–3,5) [21]; дані дослідження М. В. Cavalcante et al. (2019) свідчать про наявність зв'язку між ожирінням і ЗНВ [19]. Таким

чином, ожиріння в матері (ІМТ ≥ 30 кг/м²) значно підвищує ризик НВ.

У дослідженні доповідача встановлено, що серед жінок віком до 35 років високий ризик НВ був пов'язаний із наявністю ожиріння. Натомість у жінок старше 35 років значущим фактором ризику НВ був вік [22].

Ашер Баширі підкреслив, що при ожирінні поширеність дефіциту вітаміну D є більшою, ніж у загальній популяції. Тому консультація до зачаття для жінок із ризиком НВ може включати загальні рекомендації щодо розгляду додаткового призначення вітаміну D з профілактичною метою, особливо для жінок з ожирінням [1, 23]. Існує дозозалежний зв'язок між ІМТ та рівнем вітаміну D. Жінкам з ожирінням слід розглянути можливість прийому добавок фолієвої кислоти у вищих дозах для зменшення ризику розвитку дефектів нервової трубки у плода [24].

У рекомендаціях Робочої групи з профілактичних послуг Сполучених Штатів (The United States Preventive Services Task Force – USPSTF) щодо застосування аспірину для профілактики ускладнень вагітності зазначено, що низькі дози аспірину рекомендуються, якщо:

- пацієнтка має ≥ 1 фактор високого ризику:
 - прееклампсія в анамнезі;
 - багатоплідна вагітність;
 - хронічна гіпертонія;
 - прегестаційний діабет I або II типу;
 - захворювання нирок;
 - аутоімунні захворювання;
 - поєднання кількох факторів помірному ризику.
- За наявності ≥ 2 факторів помірному ризику:
 - відсутність пологів в анамнезі;
 - ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²);
 - прееклампсія в сімейному анамнезі;
 - афроамериканське походження;
 - низький дохід;
 - вік ≥ 35 років;
 - фактори особистого анамнезу;
 - запліднення *in vitro*.

– Також слід розглянути призначення низьких доз аспірину, якщо пацієнтка має 1 із факторів помірному ризику.

Застосування низьких доз аспірину знижує частоту прееклампсії серед жінок із високим ризиком, зокрема з ожирінням [25].

7. *Анатомічні особливості*. На сьогодні анатомічні особливості жіночих статевих органів, зокрема матки, ефективно діагностуються за допомогою 3D-візуалізації. За наявності анатомічних аномалій матки ризик втрати вагітності в II триместрі зростає в 5 разів. Тому важливо проводити корекцію аномалій матки до настання вагітності, наприклад, за наявності в ній перегородки (за допомогою септєктомії) [26–29].

Особливу увагу у своїй доповіді Ашер Баширі приділив **ролі прогестагенів у запобіганні втрат вагітності**. Він зазначив, що для підтримки вагітності при ЗНВ з моменту імплантації для перебігу вагітності вкрай важливо запобігати не лише раннім, але й пізнім ускладненням, як-от передчасним пологам тощо [30, 31]. При цьому постає питання: який тип підтримки необхідно надати – лише прогестаген чи щось додаткове? У клі-

ніці профілактики повторної втрати вагітності медичного центру університету Soroka було проведено дослідження, результати якого свідчать про підвищення рівня живонароджуваності серед пацієнток зі ЗНВ при застосуванні дидрогестерону незалежно від інших методів лікування [32]. Ашер Баширі зазначив, що в його клініці призначають дидрогестерон усім пацієнткам з ідіопатичним ЗНВ. *Фахівці впевнені в безпеці препарату*, адже він давно застосовується та має доведену ефективність при невиношуванні.

Спеціалісти клініки провели мультиваріантний аналіз випадків ЗНВ, який враховував вік матері, кількість втрачених вагітностей, ІМТ та призначене лікування. Результати свідчать, що дидрогестерон є незалежним фактором, який підвищує ймовірність живонародження (скориговане ВПШ 1,592; 95% ДІ [1,051–2,413], $p = 0,028$), що є статистично значущим результатом [32]. *Отже, дидрогестерон є незалежним фактором, який покращує перебіг вагітності при ЗНВ.*

Ашер Баширі наголосив, що Міжнародна федерація гінекології та акушерства (The International Federation of Gynaecology and Obstetrics – FIGO) визнала позитивний вплив дидрогестерону на жінок зі ЗНВ [33]. Прийом дидрогестерону під час вагітності має сприятливий профіль безпеки для плода – наразі відсутні переконливі докази будь-яких аномалій плода [33, 34].

У клінічному науковому центрі та клініці профілактики повторної втрати вагітності медичного центру університету Soroka (Беер-Шева, Ізраїль) наразі проводиться нове проспективне дослідження за участі компанії Abbott – **DY**дрогестерон і **PIBF** при **RPL** (ЗНВ) (**DYPIRPL**). У дослідженні вивчаються рівні індукованого прогестероном блокувального фактора (**PIBF**) у різні триместри вагітності в жінок із НВ, які отримували лікування дидрогестероном, а також у здорових вагітних. Пацієнткам із НВ призначатимуть дидрогестерон у дозі 10 мг двічі на добу, починаючи з моменту овуляції до 20-го тижня вагітності – як стандартне лікування для всіх жінок із НВ в цій клініці. Проведено визначення рівнів прогестерону, метаболіту прогестерону, прогестерон-індукованого блокувального фактора, співвідношення Т-хелперів 1-го і 2-го типів і цитокінів. Такий широкий спектр обстежень необхідний для впровадження індивідуалізованого підходу до визначення тривалості прийому дидрогестерону в жінок зі ЗНВ.

Наступною була доповідь на тему «Сучасне ведення загрозового та звичного викидня», з якою виступив **Дмитро Геннадійович Коньков** – доктор медичних наук, професор, директор Навчально-наукового інституту інноваційних медичних та освітніх технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, виконавчий директор Асоціації акушерів-гінекологів України (AOGU), член Європейської Ради та Колегії акушерства та гінекології (EBCOG), Міжнародного союзу фундаментальної та клінічної фармакології (IUPHAR), Міжнародної асоціації медичної освіти (AMEE), секретар Української асоціації медичних освітніх симуляційних технологій (UAMEST), експерт Україно-Швейцарської програми «Розвиток медичної освіти».

Доповідач зазначив, що першочерговим при розгляді питання НВ є встановлення як причин, так і факторів ризику, що призводять до цієї патології вагітності.

Що призначати і як діяти? За словами доповідача, відповідно до принципів доказової медицини, слід дотримуватися персоналізованого підходу. Ухвалення рішень щодо застосування тих чи інших медичних технологій має базуватися на комплексному аналізі всіх наявних наукових доказів їхньої ефективності та безпеки, а також на доступності препаратів у конкретній країні.

До видів надання допомоги при НВ належать: призначення прогестагенів, хоріонічного гонадотропіну, реузус-профілактика, фітотерапія (зокрема китайська), акупунктура та інші альтернативні підходи. Існує 3 дослідження за участю пацієнток із двома або більше викиднями в анамнезі, які продемонстрували, що застосування прогестагенів, імовірно, збільшує кількість живонароджень [35]. П'ять рандомізованих контрольованих досліджень за участю пацієнток із принаймні 1 викиднем також підтверджують цей ефект. Наразі доведено, що прогестагени чинять незначний вплив або зовсім не впливають на частоту вроджених аномалій (відносний ризик (ВР) 1,06; 95% ДІ [0,76–1,48]) та інші серйозні несприятливі події під час вагітності (ВР 1,07; 95% ДІ [0,83–1,40]) [35].

Професор Д. Г. Коньков продемонстрував дані дослідження китайських науковців [36]. Прогестагени призначалися 81 080 пацієнткам (88,6%), серед яких найчастіше застосовували пероральний прогестерон (39,7%), пероральний дидрогестерон (34,4%), ін'єкції прогестерону (26,0%), пероральний алілестренол (0,7%) і гель прогестерону (0,4%). 10 991 (12,0%) пацієнтка отримувала більше одного виду прогестагенів. Трьома найпопулярнішими комбінаціями були:

- пероральний дидрогестерон + ін'єкції прогестерону (5,6%);
- пероральний прогестерон + ін'єкції прогестерону (4,7%);
- пероральний дидрогестерон + пероральний прогестерон (1,1%).

Частота призначення дидрогестерону поступово зростала, тоді як частота застосування прогестерону, особливо ін'єкційного, знижувалася. Серед 34 760 випадків призначення прогестагенів із повною інформацією про їхнє застосування основними помилками були: низька частота прийому (18,4%), висока разова доза (15,9%) і низька разова доза (11,3%).

Професор зазначив, що сьогодні багато професійних товариств акушерів-гінекологів і медичних організацій впроваджують рекомендації щодо застосування прогестагенів у жінок із загрозою НВ. У Саудівській Аравії рекомендовано застосування пероральних прогестагенів, зокрема дидрогестерону, у ранні терміни вагітності жінкам із загрозою викидня та ідіопатичним повторним викиднем [37]. Дидрогестерон також рекомендований міжнародними організаціями з ведення пацієнток із НВ.

В оновленій настанові Європейської асоціації репродукції людини та ембріології (ESHRE) 2022 року рекомендовано застосування вагінального прогестерону в дозі 400 мг двічі на добу для жінок зі ЗНВ невідомої етіології та вагінальною кровотечею в поточній вагіт-

ності для підвищення рівня живонародження (з моменту початку кровотечі до 16 повних тижнів вагітності). Існують докази того, що пероральний прийом дидрогестерону, розпочатий після підтвердження серцевої діяльності плода, може бути ефективним [1]. Ізраїльська медична асоціація (The Israel Medical Association) рекомендує лікування дидрогестероном. Метааналізи й систематичні огляди вказують на переваги конкретних препаратів, зокрема дидрогестерону [38].

За даними мережевого метааналізу Zhao H et al., найнижчий ризик викидня відзначено при застосуванні перорального дидрогестерону (The surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) 100,0%). Для вагінального прогестерону цей показник був дещо вищим (SUCRA 67,9%) [39]. Призначення перорального мікронізованого прогестерону має найвищий ризик викидня (SUCRA 15,7%). За даними FIGO, починати застосування вагінального прогестерону після позитивного тесту на вагітність не рекомендується жінкам без симптомів і без повторних викиднів. Застосування дидрогестерону може відігравати певну роль, але необхідні додаткові масштабні плацебо-контрольовані дослідження для визначення часу початку лікування, дозування та тривалості курсу. Застосування прогестагенів рекомендоване для зниження частоти викиднів у пацієнок із загрозою переривання вагітності. Пероральний прогестаген (дидрогестерон) під час вагітності може розглядатися як засіб, що чинить позитивний вплив у випадках ЗНВ в I триместрі [33].

Доповідач наголосив, що в пацієнок із кровотечею на ранніх термінах вагітності та ЗНВ в анамнезі перевагу слід надавати саме препарату Дуфастон®, а не вагінальному прогестерону. Доведено, що Дуфастон® зупиняє кровотечу майже вдвічі швидше, ніж мікронізований вагінальний прогестерон [40].

Що важливо запам'ятати? Низький рівень прогестерону асоціюється з підвищеним ризиком НВ [41]. У клінічних дослідженнях Дуфастон® продемонстрував ефективність у пацієнок із загрозливим і звичним викиднем [42, 43]. Препарат є зручним у застосуванні завдяки пероральній формі та демонструє високий рівень задоволеності серед пацієнок [44]. Установлено, що Дуфастон® має вивчений профіль безпеки як для вагітної, так і для плода [45, 46]. Слід пам'ятати про важливість надання психологічної допомоги жінкам із НВ [47].

Доказова база щодо ефективності застосування гестагенів у разі невиношування постійно зростає. У нещодавно оновлених клінічних рекомендаціях країн, зокрема Великої Британії (NICE), Ізраїлю, Китаю та інших, йдеться про те, що гестагени в певних клінічних ситуаціях рекомендовані для запобігання втрат вагітності [38, 48–50]. Прямі порівняльні рандомізовані дослідження гестагенів при вагітності з високим ризиком невиношування засвідчили:

- вищу частоту живонароджень при застосуванні препарату Дуфастон® порівняно з мікронізованим прогестагеном (IPD LOTUS);
- в 1,7 раза швидше зупинення кровотечі при загрозливому викидні при застосуванні препарату Дуфастон®, ніж при застосуванні мікронізованого прогестагену (Kale et al., 2021) [40].

Крім того, важливо зазначити, що не існує біологічної правдоподібності в тому, що прогестагени можуть спричиняти тератогенність у людини [51, 52]:

- прогестини є гормонами та діють через рецептори;
- більшість негенітальних структур не мають специфічних статевих рецепторів, особливо під час раннього органогенезу, коли розвиваються серце та кінцівки;
- тканини, які не мають рецепторів до прогестерону, навряд чи ізольовано та специфічно відповідатимуть на його дію, якщо інші тканини або органи також не реагують.

Доповідач підкреслив, що, згідно з даними систематичного огляду літератури й метааналізом, дидрогестерон не є додатковим фактором ризику розвитку вроджених вад [53]. Результати цього дослідження мають найвищий на сьогодні рівень доказовості з питання вроджених вад. Дидрогестерон демонструє сприятливий профіль безпеки під час вагітності, зокрема й при призначенні в I триместрі вагітності внаслідок повторного/загрозливого викидня, а також як лютетінова підтримка в програмах допоміжних репродуктивних технологій.

Пероральний дидрогестерон застосовується з 1960-х років у лікуванні низки станів, пов'язаних із дефіцитом прогестерону, і має добре вивчений профіль безпеки [45, 54]. Зв'язку між вадами розвитку плода та застосуванням дидрогестерону в I триместрі вагітності не виявлено [55]. Більш ніж 113 мільйонів жінок [45], щонайменше 20 мільйонів вагітних [45, 54] у понад 100 країнах світу [56] отримували лікування дидрогестероном.

На завершення своєї доповіді Д. Г. Коньков зазначив, що «Дуфастон® – це як кисень для вагітності» [57–61]. На його думку, багато фахівців вже переконалися на власному досвіді в клінічній ефективності цього препарату. При звичному невиношуванні рекомендоване призначення препарату Дуфастон® у дозі 10 мг 1 раз на добу до 20 тижня вагітності, після чого дозу можна поступово зменшувати. При загрозливому викидні – 40 мг (4 таблетки) одноразово, далі по 10 мг кожні 8 годин. Якщо симптоми не зникають або з'являються повторно, дозу слід збільшити на 1 таблетку Дуфастон® кожні 8 годин [58].

Доповідь «Клініко-фармакологічні аспекти невиношування вагітності» представила Ганна Володимирівна Зайченко, докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри фармакології НМУ імені О. О. Богомольця, членкиня Європейської асоціації клінічної фармакології та фармакотерапії (ЕАСРТ), Міжнародного союзу фундаментальної та клінічної фармакології (IUPHAR), Британського товариства фармакологів (BPS), Голова Київського регіонального відділення ВГО «Асоціація фармакологів України».

Викидень зазвичай визначається як втрата вагітності до появи життєздатності плода. Доповідачка навести невтішну статистику: за оцінками, щороку у світі відбувається близько 23 мільйонів викиднів, тобто 44 втрати вагітності щохвилини. Загальний ризик викидня становить 15,3% від усіх визнаних вагітностей. Популяційна поширеність жінок, які мали один ви-

кидень, становить 10,8%, два викидні – 1,9%, три або більше викиднів – 0,7% [62]. У різних країнах поширеність НВ різнилась: в Австралії – 10,5%, в Японії – 10,7%, у Китаї – 12,5% [63]. В Україні цей показник коливається в межах 15–27% [64, 65].

Серед провідних причин НВ в багатьох країнах – вік матері, стрес, ожиріння, проблеми зі здоров'ям, пов'язані зі способом життя, діабет, гіпертонія тощо. За прогнозами Ради Європейського Союзу, через війну та залежно від її тривалості, населення України може скоротитися на 24–33% [66, 67]. Попри професійний рівень допомоги при фізичних наслідках втрати вагітності, належна психологічна підтримка залишається недостатньою [68]. Рання діагностика може зменшити психологічне навантаження [47]. Психологічної підтримки потребує не лише жінка, а і її партнер.

Тактика лікування визначається професійною спільнотою з урахуванням доступних у країні методів. У деяких європейських державах застосовується консервативний підхід – призначення гестагенної терапії лише за наявності в анамнезі 3 і більше втрат вагітності та за умови загрози в поточній вагітності [1, 50, 69]. В Україні поширений проактивний підхід – призначення гестагенів задля збереження вагітності усім жінкам із загрозою переривання або звичного викидня.

З 2009 року у світі почали з'являтися неспростовні докази щодо ефективності прогестагенів. Уже з 2011 року в Кокранівській базі з'явилися дані про позитивний ефект призначення прогестагенів, а саме під час вагітності з високим ризиком (НВ, вагітність, яка настала після застосування екстракорпорального запліднення (ЕКЗ)) [30, 70]. У 2019–2023 роках були отримані дані про вищу частоту живонароджень при застосуванні дидрогестерону порівняно з плацебо та іншими гестагенами. У дослідженні IPD LOTUS доведено більшу ймовірність народження дитини при застосуванні дидрогестерону порівняно з мікронізованим прогестероном при ЕКЗ [46].

Основні результати систематичних оглядів літератури та мережкових метааналізів щодо застосування гестагенів у разі загрозового абортів з 2017 року свідчать про те, що:

- Дуфастон® достовірно знижує ймовірність викидня порівняно зі стандартною терапією [70];
- дидрогестерон знижує частоту викиднів порівняно з відсутністю лікування [71];
- дидрогестерон демонструє зниження ризику викидня порівняно з контрольною групою [72];
- дидрогестерон сприяє підвищенню частоти живонароджень [73].

Дидрогестерон і прогестерон мають подібне молекулярне походження. Обидві молекули синтезовані з рослинних стеролів, що є природним джерелом (корінь дикого ямсу або соя) [74, 75]. Протягом кількох етапів натуральне джерело перетворюється на молекулу прогестерону з його відомою плоскою просторовою структурою [76]. Це фармакологічний продукт, який імітує повною мірою структуру прогестерону.

Молекула дидрогестерону має вигнуту структуру [74]. Під час технологічного методу з ультрафіолетовим опромінюванням відбувається «згинання»

молекули прогестерону та утворюється унікальна 3D-структура з високою селективністю до рецепторів прогестерону. Дуфастон® (дидрогестерон) виробляється відповідно до стандартів якості. Компанія Abbott нагороджена сертифікатом Європейської фармакопеї за виробництво дидрогестерону, який відповідає високому стандарту якості Європейської фармакопеї [77, 78]. Дидрогестерон компанії Abbott використовується як стандартний зразок для Європейської та Американської фармакопей [77–80].

Основні характеристики молекули дидрогестерону з вигнутою структурою:

– висока пероральна біодоступність при внутрішньому прийомі [54] – у 3,5 раза вища, ніж у мікронізованого вагінального прогестерону, і в 5,6 раза – ніж у перорального прогестерону [81, 82]. Дидрогестерон краще резорбується з пероральною біодоступністю (28%) порівняно з < 5% для перорального мікронізованого прогестерону [81].

– Висока селективність [83]. Дидрогестерон – це високоселективний прогестаген, який через свою унікальну структуру майже виключно зв'язується з рецепторами прогестерону, що обумовлює меншу ймовірність розвитку побічних ефектів (пов'язаних з іншими рецепторами), як це може бути у випадку інших прогестагенів. Це забезпечує:

- відсутність глюкокортикоїдної активності (впливу на стінку судин або імунну систему) [58, 84, 85];
- відсутність антигонадотропної активності (відсутність інгібування овуляції при прийомі препарату в терапевтичних дозах) [58, 84, 85];
- слабо виражену антиандрогенну дію порівняно з прогестероном (менший вплив на волосся та шкіру) [85].

– Ефективність зберігається навіть при п'ятикратно нижчій добовій дозі порівняно з мікронізованим вагінальним прогестероном [82]. Дидрогестерон характеризується швидким початком дії – досягає піка концентрації в плазмі крові через 0,5–1,5 години після введення [58] та максимальної концентрації в плазмі у 2 рази швидше, ніж мікронізований вагінальний прогестерон [58, 86].

Одним із перших симптомів викидня є кровотеча. Тому шлях введення препарату має значення. За словами професорки Г. В. Зайченко, бактеріальний вагіноз поширений серед вагітних, причому в понад 50% випадків його перебіг безсимптомний [87, 88], а також підвищує ризик передчасних пологів приблизно вдвічі [89].

Доповідка звернула увагу на те, що дидрогестерон має посилений прогестагенний ефект [46, 53, 57, 58, 81–83, 90–93] та сприятливий профіль безпеки:

- не спричиняє механічного пошкодження і подразнення слизової оболонки піхви;
- не порушує біоценоз піхви;
- зручний у застосуванні – пацієнтки надають перевагу пероральному прийому гестагенів порівняно з вагінальним;
- має високу біодоступність при пероральному прийомі.

Доведено, що дидрогестерон не пов'язаний із вродженими аномаліями [93]. 65 років клінічного засто-

сування – це колосальний досвід і значний обсяг даних щодо ефективності та безпеки [45, 54]. Першим дітям в Україні, які народилися завдяки препарату Дуфастон®, виповнилося вже 25 років.

Узагальнюючи, Г.В. Зайченко зазначила, що проблема НВ залишатиметься актуальною [63]. До 2030 року прогнозується зростання кількості викиднів, якщо вік матері й надалі підвищуватиметься. Проте за умови покращення способу життя та медичних технологій, глобальний рівень викиднів може стабілізуватися або навіть знизитися.

У країнах, що розвиваються, через обмежений доступ до медичної допомоги рівень викиднів, імовірно, залишатиметься на рівні 15–17%, якщо не буде проведено суттєвих реформ охорони здоров'я. Важливу роль у зменшенні кількості викиднів у 2025 році та в майбутньому відіграватимуть вік, здоров'я не лише жінки, а і її партнера, спосіб життя та доступ до якісної медичної допомоги. Прогноз підкреслює як ризики, так і можливості для покращення, при цьому економічні витрати продовжуватимуть зростати, якщо не будуть реалізовані профілактичні заходи [94].

ПОСИЛАННЯ

1. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender AR, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: Recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(1):hoad002. doi: 10.1093/hropen/hoad002.
2. Arora M, Bashiri A, Mukhopadhyay N. Recurrent pregnancy loss. 4th Edition. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2025. 529 p.
3. Bashiri A, Harlev A, Agarwal A. Recurrent Pregnancy Loss. Evidence-Based Evaluation, Diagnosis and Treatment [Internet]. 4th Edition. Springer Cham; 2016. 208 p. Available from: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-27452-2>.
4. Schlaikjaer HT, Ambye L, Gruhn JR, Petersen JF, Wrønding T, Amato L, et al. Cell-free fetal DNA for genetic evaluation in Copenhagen Pregnancy Loss Study (COPL): a prospective cohort study. *Lancet*. 2023;401(10378):762-71. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02610-1.
5. Peuranpää PL, Gissler M, Peltopuro P, Tittinen A, Hautamäki H. The effect of paternal and maternal factors on the prognosis of live birth in couples with recurrent pregnancy loss. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(12):1374-85. doi: 10.1111/aogs.14469.
6. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):167-76. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.
7. Du Fossé NA, van der Hoorn MP, van Lith JMM, le Cessie S, Lashley EEL. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(5):650-69. doi: 10.1093/humupd/dmaa010.
8. McQueen DB, Zhang J, Robins JC. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2019;112(1):54-60.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.003.
9. Bashiri A, Giliutin M, Ziedenberg H, Plakht Y, Baumfeld Y. A proposed prognostic prediction tool for a live birth among women with recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(19):3736-42. doi: 10.1080/14767058.2020.1839877.
10. Kolte AM, Westergaard D, Lidegaard Ø, Brunak S, Nielsen HS. Chance of live birth: a nationwide, registry-based cohort study. *Hum Reprod*. 2021;36(4):1065-73. doi: 10.1093/humrep/deaa326.
11. Andersen LB, Dechend R, Karumanchi SA, Nielsen J, Joergensen JS, Jensen TK, et al. Early pregnancy angiogenic markers and spontaneous abortion: an Odense Child Cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(5):594.e1-e11. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.007.
12. Hou W, Yan XT, Bai CM, Zhang XW, Hui LY, Yu XW. Decreased serum vitamin D levels in early spontaneous pregnancy loss. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(9):1004-8. doi: 10.1038/ejcn.2016.83.
13. Nagwa AE, Fadeel A, Nabil Abou-shady RM, Soliman HF. Association between Vitamin D deficiency and occurrence of miscarriage among women. *IOSR J Nursing Health Sci*. 2019;8(3):53-62. doi: 10.9790/1959-0803055362.
14. Wang L-Q, Yan X-T, Yan C-F, Zhang X-W, Hui L-Y, Xue M, et al. Women with recurrent miscarriage have decreased expression of 25-Hydroxyvitamin D3-1 α -Hydroxylase by the fetal-maternal interface. *PLoS ONE*. 2016;11(12):e0165589. doi: 10.1371/journal.pone.0165589.
15. Zhang BY, Wei YS, Niu JM, Li Y, Miao ZL, Wang ZN. Risk factors for unexplained recurrent spontaneous abortion in a population from southern China. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;108(2):135-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.09.019.
16. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med*. 2011;29(6):507-13. doi: 10.1055/s-0031-1293204.
17. Stefanidou EM, Caramellino L, Patriarca A, Menato G. Maternal caffeine consumption and sine causa recurrent miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;158(2):220-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.04.024.
18. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage—results from a UK-population-based case-control study. *BJOG*. 2007;114(2):170-86. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01193.x.
19. Cavalcante MB, Sarno M, Peixoto AB, Araújo JE, Barini R. Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(1):30-8. doi: 10.1111/jog.13799.
20. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2010;94(1):290-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.021.
21. Sugiyama-Ogasawara M. Recurrent pregnancy loss and obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(4):489-97. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.12.001.
22. Bashiri M, Fagier Y, Ahmed B, C Konje J. An overview of diabetes mellitus in pregnant women with obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2024;93:102469. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2024.102469.
23. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr*. 2007;137(2):447-52. doi: 10.1093/jn/137.2.447.
24. Huang HY, Chen HL, Feng LP. Maternal obesity and the risk of neural tube defects in offspring: A meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2017;11(2):188-97. doi: 10.1016/j.orcp.2016.04.005.
25. US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for prediabetes and type 2 Diabetes: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;326(8):736-43. doi: 10.1001/jama.2021.12531.
26. Yassaee F, Mostafaei L. The role of cervical cerclage in pregnancy outcome in women with uterine anomaly. *J Reprod Infertil*. 2011;12(4):277-9.
27. Leo L, Arduino S, Febo G, Tessarolo M, Lauricella A, Wierdis T, et al. Cervical cerclage for malformed uterus. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1997;24(2):104-6.
28. Golan A, Langer R, Wexler S, Segev E, Niv D, David MP. Cervical cerclage role in the pregnant anomalous uterus. *Int J Fertil*. 1990;35(3):164-70.
29. Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Jansen FW, et al. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2021;36(5):1260-67. doi: 10.1093/humrep/deab037.
30. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Middleton LJ, Gallos ID, et al. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1815-24. doi: 10.1056/NEJMoa1813730.
31. Ku CW, Allen JC Jr, Lek SM, Chia ML, Tan NS, Tan TC. Serum progesterone distribution in normal pregnancies compared to pregnancies complicated by threatened miscarriage from 5 to 13 weeks gestation: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):360. doi: 10.1186/s12884-018-2002-z.
32. Bashiri A, Galperin G, Zeadna A, Baumfeld Y, Wainstock T. Increased live birth rate with dydrogesterone among patients with recurrent pregnancy loss regardless of other treatments. *J Clin Med*. 2023;12(5):1967. doi: 10.3390/jcm12051967.
33. Shehata H, Elifturi A, Doumouchtsis SK, Zini ME, Ali A, Jan H, et al. FIGO Good Practice Recommendations on the use of progesterone in the management of recurrent first-trimester miscarriage. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;161(1):3-16. doi: 10.1002/ijgo.14717.
34. Tetrushvili N, Domar A, Bashiri A. Prevention of Pregnancy loss: combining progesterone treatment and psychological support. *J Clin Med*. 2023;12(5):1827. doi: 10.3390/jcm12051827.
35. Zhao Y, D'Souza R, Gao Y, Hao Q, Kallas-Silva L, Steen JP, et al. Progesterone in women with threatened miscarriage or recurrent miscarriage: A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024;103(9):1689-701. doi: 10.1111/aogs.14829.
36. Pang YY, Ma CL. Real-world pharmacological treatment patterns of patients with threatened miscarriage in China from 2014 to 2020: A cross-sectional analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2022;47(2):228-36. doi: 10.1111/jcpt.13536.
37. Arab H, Alharbi AJ, Oraif A, Sagr E, Al Madani H, Abduljabbar H, et al. The role of progesterone in threatened and idiopathic recurrent miscarriage. *Int J Womens Health*. 2019;11:589-96. doi: 10.2147/IJWH.S224159.
38. Mashiach S. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies, and treatment. *Isr Med Assoc J*. 2021;23(1):64-5.
39. Zhao H, He W, Yang Z. A pairwise and network meta-analysis comparing the efficacy and safety of progesterone in threatened abortion. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;156(3):383-93. doi: 10.1002/ijgo.13707.
40. Kale AR, Kale AA, Yelkar K. A Comparative, randomized control trial in patients of per vaginal bleeding comparing efficacy of oral dydrogesterone versus vaginal progesterone in successful pregnancy outcome for patients with recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol India*. 2021;71(6):591-5. doi: 10.1007/s13224-021-01473-2.

41. Zhang HX, Qin YZ, Liu WH, Hao R. Hypothyroidism and first-trimester spontaneous miscarriages. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(2):182-5.
42. El-Zibdeh MY. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(5):431-4. doi: 10.1016/j.jsmb.2005.08.007.
43. Pandian RU. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas*. 2009;65(1):47-50. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.11.016.
44. Tomic V, Tomic J, Klaić DZ, Kasum M, Kuna K. Oral dydrogesterone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;186:49-53. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.11.002.
45. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2017;32(5):1019-27. doi: 10.1093/humrep/dex023.
46. Griesinger G, Blockeel C, Kahler E, Pexman-Fieth C, Olofsson JI, Driessen S, et al. Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241044. doi: 10.1371/journal.pone.0241044.
47. El Hachem H, Crepau V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: Current perspectives. *Int J Womens Health*. 2017;9:331-45. doi: 10.2147/IJWH.S100817.
48. Qiao J. Clinical practice guidelines for progesterone in pregnancy maintenance and luteal phase support. *Chin J Reprod Contracept*. 2021;41:95-105. doi: 10.3760/cma.j.cn101441-20200930-00543.
49. TSOP guidelines. 1st version, second edition. TOBE; 2021.
50. National Institute for Health and Care Excellence. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management [Internet]. NICE guideline [NG126]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG126>.
51. Brent RL. Nongenital malformations following exposure to progestational drugs: the last chapter of an erroneous allegation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005;73(11):906-18. doi: 10.1002/bdra.20184.
52. Dailey J, Rosman L, Silbergeld EK. Evaluating biological plausibility in supporting evidence for action through systematic reviews in public health. *Public Health*. 2018;165:48-57. doi: 10.1016/j.puhe.2018.08.015.
53. Katalinic A, Nofz MR, Garcia-Velasco JA, Shulman LP, van den Anker JN, Strauss IJF. No additional risk of congenital anomalies after first-trimester dydrogesterone use: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open*. 2024;2024(1):hoae004. doi: 10.1093/hropen/hoae004.
54. Mirza FG, Patki A, Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(2):97-106. doi: 10.3109/09513590.2015.1121982.
55. Queisser-Luft A. Dydrogesterone use during pregnancy: overview of birth defects reported since 1977. *Early Hum Dev*. 2009;85(6):375-7. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2008.12.016.
56. Podzolkova N, Tatarchuk T, Doshchanova A, Eshimbetova G, Pexman-Fieth C. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(3):246-9. doi: 10.3109/09513590.2015.1115832.
57. Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas*. 2009;65(1):3-11. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.10.011.
58. Regulatory directive documents of the Ministry of Health of Ukraine. Instructions for medical use of Duphaston® [Internet]. 2012. Available from: <https://mozdocs.kiev.ua/likiv.php?id=30976>.
59. Simoncini T, Caruso A, Giretti MS, Scorticati C, Fu XD, Garibaldi S, et al. Effects of dydrogesterone and its stable metabolite, 20-alpha-dihydrodydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *Fertil Steril*. 2006;86(4):1235-42. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.05.018.
60. Divakova TS, Famina MP. Effects of dydrogesterone and acetylsalicylic acid on placental angiogenesis in complicated pregnancies. *Med J*. 2014;(2):3.
61. Abdel-Razik M, El-Berry S, Mostafa A. The effects of nitric oxide donors on uterine artery and sub-endometrial blood flow in patients with unexplained recurrent abortion. *J Reprod Infertil*. 2014;15(3):142-6.
62. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podsek M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: The epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658-67. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
63. Revankar S. Miscarriage statistics by risk percentage, country, demographics and facts [Internet]. Coolest Gadgets; 2025. Available from: <https://www.coolest-gadgets.com/miscarriage-statistics/>.
64. Vorobyova II, Zhivetskaya-Denisova AA, Tkachenko VB, Rudakova NV, Tolkach SM. Miscarriage of pregnancy: Current views on the problem (literature review). *Health Woman*. 2017;3(119):113-7.
65. Vovk IB, Vdovichenko YP, Trokhimovich OV, Zadorozhna TD, Gorovenko NG. Early reproductive expenses. Kyiv; 2016. 253 p.
66. National Institute for Strategic Research. Socio-demographic situation in Ukraine: the paths of the heirs of the war [Internet]. 2022. Available from: <https://niss.gov.ua/news/kommentari-ekspertiv/sotsialno-demografichna-sytuatsiya-v-ukrayini-shlyakhy-podolannya>.
67. NoBrainer Data. The Demographic Tragedy of Ukraine: A Second Holodomor? [Internet]. 2022. Available from: <https://nobrainderdata.com/2022/06/17/the-demographic-tragedy-of-ukraine-a-second-holodomor/>.
68. International Federation of Gynecology and Obstetrics. What is the psychological impact of miscarriage? [Internet]. FIGO; 2018. Available from: <https://www.figo.org/news/what-psychological-impact-miscarriage>.
69. Toth B, Würfel W, Bohlmann M, Zschocke J, Rudnik-Schöneborn S, et al. Recurrent miscarriage: diagnostic and therapeutic procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(4):364-81. doi: 10.1055/a-0586-4568.
70. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(12):983-90. doi: 10.3109/09513590.2012.702875.
71. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Bahkali KH. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD005943. doi: 10.1002/14651858.CD005943.pub5.
72. Wang XX, Luo Q, Bai WP. Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: Difference in drug types. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(4):794-802. doi: 10.1111/jog.13909.
73. Li L, Zhang Y, Tan H, Bai Y, Fang F, Faramand A, et al. Effect of progesterone for women with threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2020;127(9):1055-63. doi: 10.1111/1471-0528.16261.
74. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005;8(1):3-63. doi: 10.1080/13697130500148875.
75. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2008;61(1-2):171-80. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.11.013.
76. Morrill GA, Kostellow AB, Askari A. Progesterone binding to the alpha1-subunit of the Na/K-ATPase on the cell surface: insights from computational modeling. *Steroids*. 2008;73(1):27-40. doi: 10.1016/j.steroids.2007.08.012.
77. PharmaCompass. Dydrogesterone CEP granted [Internet]. Available from: <https://www.pharmacompass.com/certificates-of-suitability-products-cep/dydrogesterone>.
78. European Pharmacopoeia. Certificate of Suitability No. R0-CEP 2019-114-Rev 00. Dydrogesterone [Internet]. European Pharmacopoeia; 2019. Available from: <https://www.lgcstandards.com/DE/en/search?text=Dydrogesterone>.
79. European Pharmacopoeia. Dydrogesterone No 07/2022:2357 [Internet]. European Pharmacopoeia; 2022. Available from: <https://www.lgcstandards.com/DE/en/search?text=Dydrogesterone>.
80. The United States Pharmacopoeia USP Certificate. Dydrogesterone [Internet]. USP Template No CERT1-07. 2021. Available from: <https://www.usp.org/reference-standards>.
81. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: Differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev*. 2013;34(2):171-208.
82. Paulson RJ, Collins MG, Yankov VI. Progesterone pharmacokinetics and pharmacodynamics with 3 dosages and 2 regimens of an effervescent micronized progesterone vaginal insert. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4241-9. doi: 10.1210/je.2013-3937.
83. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003;46(1):7-16. doi: 10.1016/j.maturitas.2003.09.014.
84. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2008;61(1-2):171-80. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.11.013.
85. Rizner TL, Brožič P, Doucette C, Turek-Etienne T, Müller-Vieira U, Sonneveld E, et al. Selectivity and potency of the retro progesterone dydrogesterone in vitro. *Steroids*. 2011;76(6):607-15. doi: 10.1016/j.steroids.2011.02.043.
86. State register of medicinal products of Ukraine. Instructions for medical administration of medicinal progesterone, micronized 100 mg or 200 mg. [Internet]. Available from: <http://www.drz.com.ua/>.
87. Kanga YM, Ngunde JP, Akochere JKT. Prevalence of bacterial vaginosis and associated risk factors in pregnant women receiving antenatal care at the Kumba Health District (KHD), Cameroon. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):166. doi: 10.1186/s12884-019-2312-9.
88. Mengistie Z, Woldeamanuel Y, Asrat D, Adera A. Prevalence of bacterial vaginosis among pregnant women attending antenatal care in Tikur Anbessa University Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2014;7:822. doi: 10.1186/1756-0500-7-822.
89. Faruqi A. Bacterial Vaginosis: Risk of adverse pregnancy outcome. *J Gynecol Res Obstet*. 2018;4(2):15-7. doi: 10.17352/jgro.000051.
90. Patki A, Pawar VC. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(1):68-72. doi: 10.1080/09513590701584857.
91. Ganesh A, Chakravorty N, Mukherjee R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study. *Fertil Steril*. 2011;95(6):1961-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.148.
92. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, Chatterjee R, Ghosh S. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(5):416-20. doi: 10.1016/j.jsmb.2005.08.012.
93. Katalinic A, Shulman LP, Strauss JF, Garcia-Velasco JA, van den Anker JN. A critical appraisal of safety data on dydrogesterone for the support of early pregnancy: a scoping review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2022;45(2):365-73. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.03.032.
94. Cumming GP, Klein S, Bolsover D, Lee AJ, Alexander DA, Maclean M, et al. The emotional burden of miscarriage for women and their partners: trajectories of anxiety and depression over 13 months. *BJOG*. 2007;114(9):1138-45. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01452.x.

Стаття надійшла до редакції 31.03.2025. – Дата першого рішення 03.04.2025. – Стаття подана до друку 08.05.2025

RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF AI

Proflvent Publishing House, publisher of the Women's Reproductive Health journal, strives to meet modern approaches and take into account the latest trends and innovative technologies in its activities. The growing popularity of generative artificial intelligence tools and artificial intelligence (AI)-based technologies, which are expected to be used more and more often by content creators (authors, scientists), requires clear policies and rules for their use. To this end, Proflvent Publishing implements an AI policy for its journals.

This policy is based on the principles of Elsevier's general policy and suggests following the following rules to ensure greater transparency and provide appropriate guidance to authors, reviewers, editors, and readers.

Proflvent supports the principles of responsible use of RELX artificial intelligence. Please note that this policy applies only to the writing process, not to the use of AI tools to analyse and draw conclusions from data as part of the research process.

FOR AUTHORS

1. Authors may use AI in the process of writing articles submitted to Proflvent journals to improve readability and language quality.

2. Authors should carefully review and finalise the result obtained after using AI, as it may contain errors, including bias. The authors are ultimately responsible for the content of the paper.

3. Authors should disclose the use of AI technologies in their manuscripts, and a corresponding statement should be placed in the published work. A statement about the use of these technologies promotes transparency and trust between authors, readers, reviewers, and editors, and ensures compliance with the terms of use of the relevant tools or technologies.

4. Authors should not list AI technologies as authors or co-authors, nor should they refer to AI as an author. Each (co-)author is responsible for properly informing the editorial board of Proflvent Publishing House journals.

5. The authors are also responsible for ensuring that the work is original and does not infringe the rights of third parties. They should read the policy on publication ethics before submitting.

6. Authors should not use AI to create or modify images in submitted manuscripts. The only exception is when the use of AI is part of the study design or research methods (e.g., in AI-assisted visualisation approaches to create or interpret the underlying research data, e.g., in biomedical visualisation). Such use should be described appropriately in the methods section. This should include an explanation of how the AI tools were used in the process of creating or modifying the image, as well as the name of the model or tool, version and extension number, and manufacturer.

7. Authors should adhere to specific rules for the use of AI software and ensure that content is properly attributed. Whenever possible, the editors may request the author(s) to provide AI-adjusted versions of images and/or raw images used to create the final submitted versions for editorial review.

FOR REVIEWERS

The Proflvent Publishing House recommends that the editorial boards of its journals adhere to the following rules for the use of AI in the review process.

1. Reviewers must maintain confidentiality. Reviewers should not upload the submitted manuscript or any part of it to AI tools, as this may violate the authors' confidentiality and copyright, and if the article contains personal information, it may violate data privacy rights. This confidentiality requirement also applies to the reviewer's report, as it may contain confidential information about the manuscript and/

or authors. For this reason, reviewers should not upload their reviewer's report to an AI tool, even if it is only for the purpose of improving language and readability.

2. Reviewing a scientific manuscript involves a responsibility that can only be assigned to humans. AI tools should not be used for scientific peer review of an article, as the critical thinking and original evaluation required for peer review are beyond the scope of this technology, and there is a risk that this technology will lead to incorrect, incomplete, or biased conclusions about the manuscript.

3. Authors should disclose the use of AI technologies in their manuscripts, and a statement should be placed in the published work.

4. The reviewer is fully responsible for the content of the review report.

FOR EDITORS

Proflvent Publishing recommends that editorial boards of its journals adhere to the following rules for using AI in the editorial process.

1. The submitted manuscript should be treated as a confidential document. Editors should not upload the submitted manuscript or any part of it to AI tools, as this may violate the confidentiality of authors and copyright, and, if the article contains personal information, may violate the rights to data privacy.

2. This confidentiality requirement applies to all communications regarding the manuscript, including any notification or decision letters, as they may contain confidential information about the manuscript and/or authors. For this reason, editors should not upload their letters to an AI tool, even if it is only for the purpose of improving language and readability.

3. Managing the editorial evaluation of a scientific manuscript involves a responsibility that can only be assigned to humans. AI tools should not be used by editors to assist in the evaluation process or decision-making about a manuscript, as the critical thinking and original evaluation required for this work is beyond the scope of this technology, and there is a risk that this technology will lead to incorrect, incomplete, or biased conclusions about the manuscript. The editor is responsible for the editorial process, the final decision and its communication to the authors.

4. Authors should disclose the use of AI-assisted technologies in their manuscripts, and a corresponding statement should be placed in the published work. If an editor suspects that an author or reviewer has violated our AI policies, they should notify the publisher.

Фетальні аритмії: органометричні параметри плаценти та пупкового канатика

О. М. Макарчук, Н. К. Цинцадзе, О. М. Перхулін
Івано-Франківський національний медичний університет

У літературних джерелах фетальні аритмії (ФА) реєструють в 1–5% всіх вагітностей, у близько 10% зберігається потенційна шкода для життя плода. При цьому слід наголосити, що і діагностика, і лікування фетальних порушень ритму плода на сьогодні є актуальними, невирішеними та дискусійними.

Мета дослідження: визначення діагностичної та прогностичної цінності, взаємозв'язку основних морфометричних показників та аномальних макроскопічних знахідок пуповини й плаценти з розвитком серцевої недостатності в разі ФА.

Матеріали та методи. У дослідження включено 102 вагітні. До основної групи увійшли 72 жінки, вагітність у яких супроводжувалася порушеннями серцевого ритму плода – ФА, до контрольної – 30 соматично здорових пацієнток із фізіологічним перебігом вагітності та задовільним внутрішньоутробним станом плода. У ході дослідження з основної групи вилучили 4 випадки антенатальної загибелі плода. Виконали ультразвукове дослідження кардіоструктури та реєстрацію серцевої діяльності плода. Проведено постнатальне макроскопічне дослідження плаценти й пупкового канатика: маса плаценти, її форма, товщина, наявність макроскопічних інволютивно-дистрофічних змін, довжина та діаметр пуповини, кількість судин, індекс звивистості, варіант прикріплення до плаценти, об'єм драглів Вартона, наявність вузлів та обвиття пуповини.

Результати. Вагітність у групі з ФА супроводжується високим відсотком ускладнень (86,8%), де вагомими щодо стратифікації ризику негативних перинатальних наслідків є загроза недоношування (26,5%), гострі респіраторні інфекції в першій половині вагітності (30,9%), безсимптомна бактеріурія та вагініт, аутоімунні стани (антифосфоліпідний синдром, аутоімунний тиреоїдит), латентне цитомегаловірусне інфікування (27,9%), гестаційний діабет (22,1%). Вагітність, ускладнена ФА, супроводжується зростанням частки передчасних пологів (20,6%), народженням плода з вагою, малою для даного терміну гестації (29,4%), оперативного розродження (32,4%), антенатальної загибелі плода (4,4%) та потреби в заходах інтенсивної терапії (13,2%).

З 68 живонароджених з оцінкою за шкалою Апгар ≥ 7 балів народилося 55 дітей (88,9%), ≤ 6 балів – 13 дітей (19,1%), у відділення інтенсивної терапії новонароджених переведено 9 немовлят (13,2%), вагу новонароджених < 10 -го перцентилу констатовано у 20 спостереженнях (29,4%).

Постнатальне макроскопічне дослідження плаценти та пупкового канатика продемонструвало збільшення частки макроскопічних аномалій пуповини (37,5%), а саме: ексцентричне її прикріплення (61,8%), крайове та оболонкове прикріплення (22,1%), збільшення частки короткого пупкового канатика (47,1%), зміна індексу звивистості пуповини (гіперзвивистості – 42,6% та гіпозвивистості – 33,8%), а також дефіциту драглів Вартона (27,9%). Під час оцінювання виявлених особливостей постнатальної макроморфології плаценти відзначено збільшення ваги плацентарної тканини, зменшення середньої товщини та зростання частки аномальних форм (60,3%).

Висновки. У пацієнток із ФА постнатально діагностовано макроскопічні аномалії плаценти та пуповини, зокрема збільшення ваги плацентарної тканини, зменшення середньої товщини та зростання частки аномальних форм (60,3%), ексцентричне (61,8%), крайове та оболонкове (22,1%) прикріплення пуповини, збільшення частки короткого пупкового канатика (47,1%), зміна індексу звивистості пуповини (гіперзвивистості до 42,6% та гіпозвивистості до 33,8%), а також дефіциту драглів Вартона (27,9%).

Ключові слова: вагітність, ускладнення, фетальні аритмії, кардіоструктура, перинатальні наслідки, зміни плаценти та пупкового канатика, плацентарна дисфункція.

Fetal arrhythmias: organometric parameters of the placenta and umbilical cord

О. М. Makarchuk, N. K. Tsyntsadze, O. M. Perkhulyan

Fetal arrhythmias (FA) are reported in the literature in 1% to 5% of all pregnancies, and about 10% of cases are potentially harmful to fetal life. It should be emphasised that both the diagnosis and treatment of FA are still relevant, unresolved and controversial.

The objective: to determine the diagnostic and prognostic value and the relationship of the main morphometric parameters and abnormal macroscopic findings of the umbilical cord and placenta with the development of heart failure in the case of FA.

Material and methods. 102 pregnant women were included in the study. The main group involved 72 pregnant women with fetal heart rhythm disturbances – FA, the control group – 30 somatically healthy patients with a physiological course of pregnancy and satisfactory intrauterine fetal condition. During the study, 4 cases of antenatal fetal death were excluded from the main group. Ultrasound examination of the fetal cardiac structure and recording of fetal cardiac activity were carried out. Postnatal macroscopic examination of the placenta and umbilical cord were studied: placental weight, its shape, thickness, presence of macroscopic involutional-dystrophic changes, umbilical cord length and diameter, number of vessels, tortuosity index, type of the placenta insertion, volume of Wharton's jelly, presence of knots and entanglement of the umbilical cord.

Results. Pregnancy in the group with FA was accompanied by a high percentage of complications (86.8%), in which the most important factors in terms of stratification of the risk of negative perinatal outcomes were the threat of pregnancy loss (26.5%),

acute respiratory infections in the first half of pregnancy (30.9%), asymptomatic bacteriuria and vaginitis, autoimmune disorders (antiphospholipid syndrome, autoimmune thyroiditis), latent cytomegalovirus infection (27.9%), and gestational diabetes (22.1%). Pregnancies with FA were associated with an increased proportion of preterm births (20.6%), birth of a fetal low weight for a gestational age (29.4%), surgical delivery (32.4%), antenatal death (4.4%) and the need for intensive care (13.2%). Out of 68 live births, 55 children (88.9%) were born with an Apgar score of ≥ 7 points, 13 babies (19.1%) were born with an Apgar score of ≤ 6 points, 9 babies (13.2%) were transferred to the neonatal intensive care unit, and birth weight $< 10^{\text{th}}$ percentile was found in 20 cases (29.4%).

The postnatal macroscopic examination of the placenta and umbilical cord demonstrated an increased rate of macroscopic umbilical cord abnormalities (37.5%), namely eccentric umbilical cord insertion (61.8%), marginal and velamentous umbilical cord insertion (22.1%), an increased frequency of short umbilical cord (47.1%), changes in the umbilical cord tortuosity index (hyper-tortuosity (42.6%) and hypotortuosity (33.8%)), and deficiency of Wharton's jelly (27.9%). The assessment of the identified features of postnatal placental macromorphology revealed an increase in placental tissue weight, a decrease in average thickness and an increased rate of abnormal forms (60.3%).

Conclusions. Macroscopic abnormalities of the placenta and umbilical cord were diagnosed postnatally in patients with FA, namely an increase in the weight of the placental tissue, a decrease in the average thickness and an increased rate of abnormal forms (60.3%), eccentric insertion of the umbilical cord (61.8%), marginal and velamentous umbilical cord insertion (22.1%), increase in the proportion of short umbilical cord (47.1%), changes in the umbilical cord tortuosity index (hyper-tortuosity up to 42.6% and hypotortuosity up to 33.8%), and deficiency of Wharton's jelly (27.9%).

Keywords: pregnancy, complications, fetal arrhythmias, cardiac structure, perinatal outcomes, changes in the placenta and umbilical cord, placental dysfunction.

Фетальні аритмії (ФА) реєструють у літературних повідомленнях від 1 до 5% всіх вагітностей, більше як у 90% випадків є короткотривалими та ізольованими, близько 10% зберігають потенційну шкоду для життя плода, супроводжуються розвитком неімунної водянки плода, серцевої недостатності та антенатальної його загибелі [1].

Такі зловкісні типи фетальних порушень ритму, як надшлуночкова тахікардія, тріпотіння передсердь, повна поперечна блокада, у поєднанні з водянкою плода є причинами внутрішньоутробної загибелі у третині випадків (30%), тоді як транзиторні варіанти (поодинокі шлуночкова та передсердна екстрасистолія, синусова тахікардія) зустрічаються в 15–32% випадків та зазвичай не потребують спеціального лікування [1, 2].

У дослідженнях В. Talvikki та співавт. серед 292 випадків ФА доміантною була частка надшлуночкових порушень ритму (80%): передсердна екстрасистолія (68%) та передсердна тахікардія (12%), у решті спостережень зареєстровано шлуночкову екстрасистолію (2%), атріовентрикулярну блокаду різного ступеня (12%) та синусові порушення ритму (5%) [3].

На думку Т. Boldt та співавт., усі аритмії плода, крім передсердних екстрасистол, були пов'язані з помірно високим ризиком дистресу плода [4]. Антиаритмічна терапія дала змогу досягнути синусового ритму в 92%, при водянці плода – 63%, де смертність і ризик неврологічної захворюваності становили 38 і 40% проти 3,7 і 12% відповідно. Вживаність серед плодів з атріовентрикулярною блокадою досягала 82%, з вадою серця – 50%, а синусова брадикардія та шлуночкові екстрасистолі асоціювалися з виживаністю в 75% та 67% [4].

Варто відзначити, що понад половину порушень ритму у плода діагностують у другій половині вагітності, що може бути обумовлено тривалою компенсацією серцево-судинної системи плода, і, можливо, більшою кратністю спостережень у другій половині вагітності, а діагностика ФА в першій половині вагітності асоціюється з високим ризиком загибелі плода [1, 2, 5–7]. Найбільшою проблемою є водянка плода, яка розвивається в 50% спостережень у випадку

зловкісних ФА і є предиктором несприятливих перинатальних наслідків [1, 8].

За даними J. F. Strasburger та R. T. Wakai, надшлуночкову тахікардію і повну блокаду діагностують в 1 з 5000 плодів. Слід подвоїти число плодів із такою патологією внаслідок високої вірогідності внутрішньоутробної загибелі плодів, що не завжди статистично враховано [9]. Тріпотіння передсердь зустрічається у 30–46% усіх випадків фетальних тахіаритмій, а відсутність достатньої кількості спостережень і публікацій обумовлена насамперед діагностичною складністю верифікації цієї патології, коли рутинний огляд та аускультация серця плода залишаються єдиними скринінг-методами діагностичного алгоритму [5, 9, 10].

Серед патогенетичних ланок виділяють запальні процеси, гостру вірусну інфекцію, патологічні імунні реакції, індуковані впливом материнських антитіл на клітини провідної системи серця плода, електролітний дисбаланс, а також структурні вади розвитку плода та генетичні аномалії [1, 2, 5–7].

Слід відзначити і той факт, що більшість пошкоджувальних факторів реалізуються через ефекти гіпоксії в системі «мати – плацента – плід», ступінь якої, як і толерантність нервової системи плода до гіпоксичного стану, є індивідуальними і можуть призвести до ураження міокарда [5–7, 11–13]. Необхідно наголосити, що морфометричні показники пуповини та плаценти є маркерами порушення внутрішньоутробного розвитку, а своєчасна діагностика вказаних параметрів певною мірою також дозволяє підвищити прогноз розвитку несприятливих як перинатальних, так і неонатальних наслідків [11, 14–16].

При цьому слід відзначити, що і діагностика, і лікування фетальних порушень ритму плода на сьогодні зберігає актуальність і є невирішеною та дискусійною. Цей феномен за відсутності органічної патології серця залишається практично невивченим як акушерська патологія.

Мета дослідження: визначити діагностичну та прогностичну цінність, взаємозв'язок основних морфометричних показників і аномальних макроскопічних знахідок пуповини й плаценти з розвитком серцевої недостатності у випадку ФА.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Роботу виконували в КНП «Івано-Франківський обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради» за період 2021–2025 рр. Відібрано 102 вагітні, серед яких були 72 жінки з одноплідною вагітністю й діагнованими порушеннями серцевого ритму плода (основна група) та 30 соматично здорових пацієнток із фізіологічним перебігом вагітності та задовільним внутрішньоутробним станом плода. У ході дослідження з основної групи вилучили 4 випадки антенатальної загибелі плода. Критеріями відбору стали: ФА, класифіковані як тахіаритмії, брадіаритмії або нестійкі екстрасистолі; стійке порушення серцевого ритму (> 10 хв) за типом брадикардії, де частота серцевих скорочень (ЧСС) < 100 уд./хв, або тахікардії (ЧСС > 180 уд./хв); відсутність вроджених вад розвитку; оформлення поінформованої згоди жінки на проведення таких досліджень. Фетальні тахіаритмії, що визначаються як ЧСС плода ≥ 180 уд./хв, включали суправентрикулярну тахікардію, тріпотіння передсердь і шлуночкову тахікардію. Фетальна брадіаритмія, визначена як ЧСС < 100 уд./хв, включала синусову брадикардію та атріовентрикулярну блокаду [1, 2].

Проведено аналіз медичних карт вагітних, що були госпіталізовані у відділення патології вагітності з різними формами аритмії у плода, аналітично опрацьовано особливості анамнезу, соматичного й гінекологічного статусу, постнатальні наслідки та дані додаткових методів дослідження. Основним методом діагностики ФА обрано ультразвукове дослідження кардіоструктури у плода та реєстрація серцевої діяльності. Ультразвукові дослідження виконували на апаратах Voluson E8 (BT15) і Toshiba Xario SSA-660A шляхом трансабдомінального сканування з використанням мультисекторних абдомінальних датчиків. Крім режиму 2D, застосовували М-режим і доплерографію для оцінювання структур серця та діагностики вроджених вад серцево-судинної системи (імпульсний і кольоровий режим) [17].

Одразу після народження плода та післяді про-водили такі вимірювання: маса плаценти, її форма, товщина, максимальний та мінімальний діаметри, наявність макроскопічних інволютивно-дистрофічних змін, довжина й діаметр пуповини, кількість судин, індекс звивистості пуповини, варіант прикріплення, об'єму драглів Вартона, наявність вузлів та обвиття пуповини [18]. Додатковими показниками стали середній діаметр пуповини < 1 см та об'єм (V см³). За індекс звивистості/звивистості судин пуповини прийнято співвідношення кількості витків до її довжини, де середнє значення (медіана) становить 1 виток на 5 см або $0,2 \pm 0,1$ витка/см. Згідно з літературними джерелами, розподіл індексу звивистості пуповини становить: 5-й перцентиль – 0,06; 50-й перцентиль – 0,18; 90-й перцентиль – 0,37 [18]. Зважування плаценти (включно з плацентарними оболонками та пуповиною) проводили після народження за допомогою механічних кухонних ваг із діапазоном 0–5000 г, попередньо промивши фосфатним буфером. За варіант норми була прийнята маса плаценти 450–670 г, її розміри – $17\text{--}20 \times 14\text{--}17 \times 3\text{--}4$ см. Товщину плаценти визначали за допомогою техніки зубочистки (шляхом

проколу плацентарної тканини в дев'яти окремих місцях уздовж двох перпендикулярних площин), зокрема в ділянках прикріплення пуповини та крайовій зоні й обчислювали середні значення в сантиметрах, як і діаметр плаценти. За формою плаценти класифікували як круглу, неправильну, овальну, ниркоподібну та двочасткову. Довжина пуповини була класифікована на три категорії: коротка, якщо була менше ніж 40 см; нормальна, якщо була від 40 до 70 см; довга, якщо була понад 70 см. Місце прикріплення пуповини розподіляли за типами: центральне, маргінальне, ексцентричне, оболонкове. Кількість судин пуповини визначали шляхом розрізання пуповини на обох кінцях і порівняння кількості судин, що спостерігалися на кожному кінці. Площу поперечного перерізу та поверхні драглів Вартона визначали за різницею площі судин і площі пуповини, що дозволяло обчислити площу поверхневого перерізу драглів Вартона.

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програмного пакета Statistica 6.0 (StatSoft, США) із застосуванням середнього арифметичного значення та стандартних відхилень, де різницю кількісних показників у порівнюваних групах визначали з використанням t-критерію Стюдента.

Робота є фрагментом міжкафедральної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології ім. І. Д. Ланового і кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти 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, терміни виконання 2021–2026 рр.), де автор є співвиконавцем теми. Дослідження проведено з урахуванням принципів Гельсінської декларації з біометричних досліджень та повноважень (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та відповідних законів України про проведення експериментальних і клінічних досліджень, згідно з біометричними нормами з дотриманням принципів конфіденційності та етики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Базові перинатальні характеристики наведені в таблиці, де враховано паритет вагітностей, використання допоміжних репродуктивних технологій, гестаційні ускладнення, особливості розродження, стан новонароджених та ймовірність переведення у відділення інтенсивної терапії.

Середній вік матерів обох досліджуваних груп становив $29,7 \pm 1,3$ та $34,4 \pm 1,6$ року відповідно по групах. Середній вік гестації на момент діагностики аритмії – $27,3 \pm 2,1$ року ($26,0 \pm 2,3$ та $28,5 \pm 1,8$ року відповідно). У цій когорті (72 вагітні з ФА) було зареєстровано 4 випадки антенатальної загибелі плода (4,4%).

З 68 живонароджених з оцінкою за шкалою Апгар ≥ 7 балів народилося 55 дітей (88,9%), з оцінкою за Апгар ≤ 6 балів – 13 дітей (19,1%), у відділення інтенсивної терапії новонароджених переведено 9 немов-

Характеристика досліджуваних груп, абс. ч., %, n = 98

Показники	Основна група, n = 68		Контрольна група, n = 30
	Оцінка за Апгар ≥ 7 балів, n = 55	Оцінка за Апгар ≤ 6 балів, n = 13	
Вік матері, роки	31,1 $\pm$ 1,2; $p_1 > 0,05$	28,3 $\pm$ 1,4; $p_1 < 0,05$	34,4 $\pm$ 1,6
Жінки, що народжують уперше	31–56,4; $p_1 > 0,05$	6–46,2; $p_1 > 0,05$	11–36,7
Вагітність після ДРТ	9–16,4; $p_1 < 0,05$	3–23,1; $p_1 < 0,05$	0
Прееклампсія	14–25,5; $p_1 > 0,05$	4–30,8; $p_1 > 0,05$	3–10,0
Гестаційний діабет	12–21,8; $p_1 < 0,01$	3–23,1; $p_1 < 0,05$	0
Загроза недоношування	14–25,5; $p_1 < 0,02$	4–30,8; $p_1 < 0,03$	1–3,3
Респіраторні інфекції	15–27,3; $p_1 < 0,05$	6–46,2; $p_1 < 0,01$	2–6,7
Бактеріурія та вагініт	21–38,2; $p_1 < 0,02$	6–46,2; $p_1 < 0,02$	3–10,0
Гестаційна анемія	13–23,6; $p_1 > 0,05$	4–30,8; $p_1 > 0,05$	3–10,0
Аутоімунні стани	13–23,6; $p_1 < 0,05$	4–30,8; $p_1 < 0,05$	1–3,3
Багатоводдя	14–25,5; $p_1 < 0,05$	4–30,8; $p_1 < 0,05$	1–3,3
Маловоддя	13–23,6; $p_1 < 0,05$	5–38,5; $p_1 < 0,05$	1–3,3
Передчасні пологи	9–16,4; $p_1 < 0,05$	5–38,5; $p_1 < 0,01$	0
Кесарів розтин	15–27,3; $p_1 < 0,01$	7–53,8; $p_1 < 0,001$	1–3,3
Термін пологів, тижні	36,1 $\pm$ 1,2; $p_1 > 0,05$	32,6 $\pm$ 1,6; $p_1 < 0,05$	38,8 $\pm$ 1,4
Вага новонародженого, г	2720,6 $\pm$ 418,1; $p_1 > 0,05$	2146,8 $\pm$ 328,4; $p_1 < 0,05$	1184,6 $\pm$ 328,2
Вага <10-го перцентиля	15–27,3; $p_1 < 0,01$	5–38,5; $p_1 < 0,001$	0
Водянка плода	9–16,4; $p_1 < 0,05$	5–38,5; $p_1 < 0,01$	0
Переведення у ВІТ	5–9,1; $p_1 < 0,05$	4–30,8; $p_1 < 0,001$	0

Примітки: ДРТ – допоміжні репродуктивні технології; ВІТ – відділення інтенсивної терапії; p_1 – різниця достовірна проти даних контрольної групи, $p < 0,05$.

лят (13,2%). Вагу новонароджених < 10-го перцентиля відмітили у 20 спостереженнях (29,4%) ($\chi^2 = 6,93$, $p < 0,01$). У всіх жінок контрольної групи спостерігали середньостатистичну вагу і не фіксували порушення чи ознак серцевої недостатності плода.

Перебіг вагітності, яка супроводжувалася ФА плода, був ускладнений в основній частині – 59 пацієнток (86,8%) із діагностованими ФА. Частіше визначали такі стани: загроза переривання вагітності, гострі респіраторні інфекції, безсимптомна бактеріурія та вагініт, аутоімунні стани (антифосфоліпідний синдром, аутоімунний тиреоїдит). З анамнезу важливими фактами є такі: у 21 випадку (30,9%) вагітні перенесли гострі респіраторні інфекції в першій половині вагітності ($\chi^2 = 3,84$, $p < 0,05$); у 19 (27,9%) вагітність перебігала на тлі латентного цитомегаловірусного інфікування ($\chi^2 = 4,40$, $p < 0,04$); у 18 (26,5%) – із симптоматикою загрози переривання вагітності ($\chi^2 = 5,73$, $p < 0,02$); у 15 випадках (22,1%) мав місце гестаційний діабет ($\chi^2 = 4,06$, $p < 0,04$). Слід наголосити, що частота передчасних пологів зростає з тяжкістю серцевої недостатності, що, без сумніву, демонструє взаємозв'язок із макроскопічними плацентарними змінами та вимагає розширеного гістологічного дослідження.

У випадку вагітності, яка супроводжувалася ФА плода, гестаційний вік пологів був нижчим (34,4 $\pm$ 1,4 проти 38,8 $\pm$ 1,4 тиж. відносно контрольної групи; $p < 0,05$), передчасними пологами завершилася вагітність у 14 випадках (20,6%) ($\chi^2 = 5,62$, $p < 0,02$), у третини (22 – 32,4%) – шляхом операції кесаревого розтину ($\chi^2 = 8,21$, $p < 0,01$). Багатоводдя, олігогідромніон,



Рис. 1. Спектр та частка ФА в основній групі, n = 68, %

передчасні пологи та ускладнений неонатальний період також частіше зустрічалися у випадках із ФА ($p < 0,05$). Екстракардіальні аномалії були діагностовані в 11 випадках (16,2%) та представлені такими нозологіями: крипторхізм (6 – 8,8%), гіпоспадія (5 – 7,3%), пахвинна грижа (4 – 5,8%), грижа білої лінії живота (2 – 2,9%), піелектазії нирок (8 – 11,7%), вальгусна деформація стопи (7 – 10,3%), поєднання варіантів (9 – 13,2%).

Структура порушень серцевого ритму наведена на рис. 1, де найчастішими були такі ФА, як екстрасистолія (25 – 36,8%) та брадикардична аритмія (27 – 39,7%).

Фетальні тахікардичні аритмії (16 – 23,5%) представлені шлуночковою тахікардією, тріпотінням передсердь і надшлуночковою пароксизмальною тахікардією, їх діагностику відзначають із 22-го тижня геста-

ції. Фетальні брадикардичні аритмії діагностовані у 27 випадках, представлені схильністю серцевого ритму до брадикардії на тлі нормальної анатомії серця, де, можна вважати, причиною був гіпоксичний фактор. У 2 випадках (7,4%) у плодів зафіксовано ознаки застійної серцевої недостатності (перикардит, гепатомегалія). Фетальні екстрасистолічні аритмії були виявлені у 25 випадках (у 16 – суправентрикулярний характер, у 9 – змішаний), діагностовані на 33-му тижні вагітності. Слід наголосити, що всі плоди із синусовою брадикардією та екстрасистолією не мали показань до фетальної терапії, як і виражених проявів серцевої недостатності.

Особливості постнатальної макроморфології плаценти та пуповини у відсотковому відношенні наведені на рис. 2. Отримані результати дозволили вказати на низький гестаційний вік пологів у випадку фетальних тахікардичних аритмій ($30,6 \pm 1,2$ проти $38,8 \pm 1,4$ тиж. відповідно; $p < 0,05$), відсутність статистично відмінних від типу ФА макроскопічних аномалій плаценти, проте в більшості спостережень (60,3%) вага плацентарної тканини перевищувала параметри контрольної групи (до $712,4 \pm 32,2$ проти $438,8 \pm 21,4$ г у контролі, $p < 0,05$), у третині випадків (39,7%) середня товщина плацентарної тканини становила $2,0 \pm 0,8$ см (у контрольній групі – $3,3 \pm 0,2$ см), макроскопічна форма плацент у третині спостережень була округлою – у 22 зразках (32,4%), більше як у половині спостережень (41 – 60,3%) – неправильної форми (овальна, ниркоподібна), у 5 випадках (7,4%) діагностовано додаткову частку плаценти (у контрольній групі у 26 зразках (86,7%) відзначили округлу форму плаценти, у 4 (13,3%) – овальну).

При вагітності, яка супроводжувалася ФА плода, значущою була частка макроскопічних аномалій пуповини – до 25 спостережень (37,5 проти 10,0% відповідно в контрольній групі; $p < 0,01$), хоча поширеність

макроскопічних знахідок статистично не була пов'язана з тяжкістю оцінки стану плода за Апгар та з типом ФА, демонструючи дещо вищі показники у випадку фетальної брадикардичної та екстрасистолічної аритмії. Поширеність центрального прикріплення пуповини становила 11 (16,2%), ексцентричного – 42 (61,8%), варіанти периферичного прикріплення (крайового та оболонкового) відзначали в 15 випадках (22,1%). У контрольній групі у 2/3 зразків виявили центральне прикріплення пуповини, у 10 зразках (33,3%) – ексцентричне. В основній групі істинний вузол пуповини діагностували в 4 випадках (5,9%), обвиття пуповини – у 14 (20,6%), а також досить вагомим було відхилення у вазі пуповини – від $18,6 \pm 0,9$ г (у 37,5% випадках) до $129,4 \pm 3,8$ г (у 22,1% зразків), у кожному третьому зразку середні показники ваги пуповини сягали від $34,2 \pm 1,1$ до $66,4 \pm 2,3$ г, а середній діаметр – $1,38 \pm 1,10$ см, коливаючись від 0,60 до 2,2 см. Довжина пуповини продемонструвала вищі показники відносно популяційної норми (до $78,6 \pm 3,4$ проти $56,2 \pm 2,3$ см у контрольній групі, $p < 0,05$), короткими були пуповини в половині зразків – 32 (47,1%) ($\chi^2 = 6,94$, $p < 0,01$), у 26 (38,2%) – нормальної довжини ($\chi^2 = 10,81$, $p < 0,001$), а в 10 випадках (14,7%) – довгими. У контрольній групі – 5 (16,7%), 23 (76,7%), 2 (6,7%) випадки відповідно.

В основній групі при вагітності, яка супроводжувалася ФА плода, індекс звивистості пуповини відповідно до нормальних критеріїв (0,2 витка/см) встановлено в 16 (23,5%) випадках, гіперзвивистість – у 29 (42,6%), гіпозвивистість – у 23 (33,8%), дефіцит драглів Вартона ($< 0,5$ г/см) – у 19 (27,9%), набряк пуповини (1,1 г/см) – у 17 (25,0%), єдину артерію пуповини – у 4 випадках (5,8%). У контрольній групі нормальні параметри індексу звивистості пуповини відмітили у 27 випадках (90,0%), а у 2 (6,7%) – набряк пуповини.

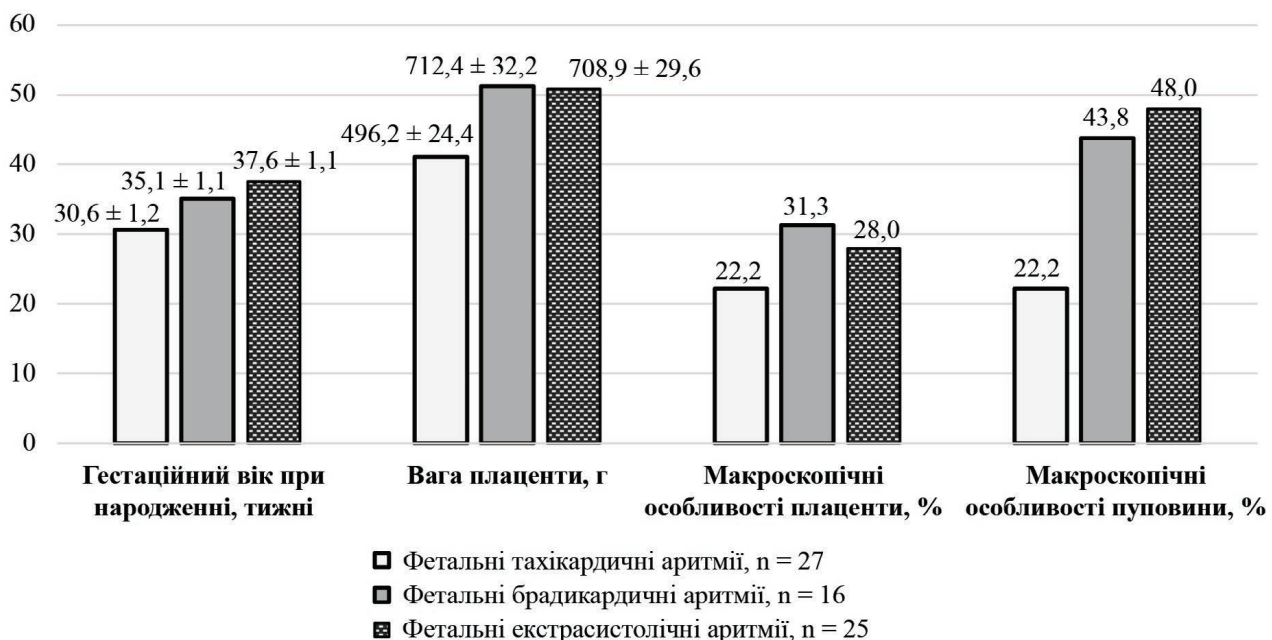


Рис. 2. Особливості та частота макроскопічних аномалій плацентарної тканини та пупкового канатика в основній групі – при вагітності, яка супроводжувалася ФА плода, n = 68, %, M ± m

Вимірювання об'єму й площі пупкової артерії та вени дає змогу створити уявлення про функціональність артеріального простору та опосередковано оцінити швидкість кровотоку, а також надати підтвердження факту аномалії пуповини та її патології як можливого пуповинного компонента плацентарної дисфункції в цієї категорії жінок. У разі вагітності, яка супроводжувалася ФА плода, середній діаметр пупкових артерій демонстрував сегментарне зменшення цих параметрів: $0,16 \pm 0,01$ та $0,19 \pm 0,02$ см відповідно в основній групі проти $0,23 \pm 0,01$ см – у контролі, пупкової вени – $0,39 \pm 0,12$ см, середня площа та об'єм пупкової артерії в основній групі сягали $1,47 \pm 0,12$ см² та $0,77 \pm 0,04$ см³ відповідно проти $2,41 \pm 0,11$ см² та $1,23 \pm 0,01$ см³ – у контролі.

Отримані результати дозволили визначитися з наступними моментами. У пацієток із ФА макроскопічні аномалії плаценти та пуповини є певними маркерами аномальної плацентації та плацентарної дисфункції.

Складність адекватного перинатального та постнатального прогнозу в разі порушення серцевого ритму у плода полягає в невизначеності клінічного наслідку, оскільки ці стани можуть бути сприятливими, транзиторними, як і вкрай небезпечними для плода і новонародженого (за даними літератури, фатальними для життя – до 15%) [1, 2, 5–7].

Варто відзначити, що короткотривалі епізоди порушення серцевого ритму, які пов'язані з незрілістю провідної системи плода, можуть зустрічатися в різні терміни вагітності (15–30%), і зазвичай мають транзиторний характер, не вимагають медикаментозної терапії та не впливають на стан плода [1, 2, 19].

Багато робіт, які були присвячені вивченню морфометричних особливостей як плаценти, так і пуповини, констатують досить широкі межі параметрів та є свідченням і науковим підтвердженням певного впливу пуповинного компонента фетоплацентарного комплексу на перебіг вагітності та неонатальні показники в цієї категорії пацієнток [13, 20].

Проте ФА в літературних джерелах у цьому контексті практично не вивчалися і представлені поодинокими науковими даними [21].

Ураховуючи високий відсоток антенатальної загибелі плода при ФА, ми включили в аналітичне опрацювання пошуковий контент Х. Mantakas та групи дослідників щодо причини антенатальної загибелі плода, де констатують випадки некрозу, запальних змін тканини пуповини як єдиної причини загибелі плодів у другій половині вагітності [22].

У дослідженні Т. Menter та групи науковців серед 431 випадку антенатальної загибелі встановили 25 плодів з єдиною артерією пуповини, 17 – з оболонковим прикріпленням, від 20 до 30 випадків – інфекційні та тромботичні ускладнення [23]. Частота тонкої пуповини досягала 11%, у зв'язку з чим судини пуповини піддаються певним змінам – стриктури, перекути, коарктація, які можуть призвести до загибелі плода. Основним несприятливим клінічним наслідком впливу аномалії пуповини або поєднання кількох типів патології пуповини автори вважають гостру гіпоксію внаслідок імовірної компресії судин пуповини, тому

недооцінювання, зокрема, єдиної артерії пуповини в поєднанні з малим діаметром пуповини та вени як єдиного джерела кровопостачання при дефіциті драглів Вартона, є невиправданим [23].

Більш систематизовані та інформативні дослідження, які б були присвячені взаємозв'язку морфометричних показників плаценти та пуповини з особливостями порушення серцевого ритму плода й перебігом вагітності при цьому ускладненні, знайти в доступних нам інформаційних джерелах не вдалося.

В опрацьованих джерелах трапляються окремі, часто суперечливі повідомлення взаємозв'язку діагностованої патології пупкового канатика та макроскопічних змін плаценти з порушенням антенатального й неонатального стану плода і новонародженого [14–16, 24–26]. Так, наявні в літературі дослідження S. Räisänen та співавт. демонструють зв'язок між довжиною пуповини та частотою розвитку неврологічних відхилень новонароджених, насамперед шляхом оцінювання секвестрованої в пуповині після народження об'єму крові, що важливо в контексті відстроченого перетискання пуповини [27–32].

Дослідження останніх років демонструють, що зміна метаболізму та структури пупкового канатика є досить вагомою у відсотковому значенні знахідкою у випадку затримки росту плода, гестаційного діабету, спадкової патології або критичних станів плода в пологах [33, 34].

У літературних джерелах є повідомлення про високий рівень варіабельності децелерацій серцевої діяльності плода під час вагітності в пацієток із малим діаметром пуповини, так званою «тонкою» пуповиною порівняно з тими, в яких діаметр пуповини перебував у межах референтних значень [35, 36]. Згідно з кінцевими положеннями, викладеними в роботах низки дослідників, підвищення перинатальної захворюваності та смертності частіше відзначають при поєднаному зменшенні діаметра вени пуповини, ніж при ізольованому дефіциті драглів Вартона або у випадку єдиної артерії пуповини [23]. Патологія пуповини досить численна та різноманітна, проте оцінювання макроскопічних змін не завжди дає готове рішення клінічної ситуації, а у випадку ФА завдання є досить складним, оскільки до кінця невідомим є вплив поєднання аномалій пуповини й судинного компонента плацентарної дисфункції на перинатальні наслідки та алгоритм клінічних кроків у цієї категорії пацієнток [37]. Слід враховувати, що аномалії пуповини, зміна діаметра її судин можуть бути додатковими факторами ускладненого неонатального періоду, з тривалішою неонатальною жовтяницею та високим відсотком втрати ваги, що вимагає розширення наукового пошуку в цьому напрямку.

ВИСНОВКИ

Вагітність у групі з ФА супроводжується високим відсотком ускладнень, де вагомими щодо стратифікації ризику негативних перинатальних наслідків є загроза недоношування, гострі респіраторні інфекції (30,9%), безсимптомна бактеріурія та вагініт, аутоімунні стани, латентне цитомегаловірусне інфікування (27,9%), гестаційний діабет (22,1%). Вагітність, ускладнена ФА, супроводжується зростанням частки передчасних по-

логів (20,6%), народженням плода з вагою, малою для даного терміну гестації (29,4%), оперативного розродження (32,4%), антенатальної загибелі плода (4,4%) та потреби в заходах інтенсивної терапії (13,2%). У пацієнток із ФА постнатально діагностовано макроскопічні аномалії плаценти й пуповини, які слід вважати певними маркерами аномальної плацентації та плацентарної дисфункції, а саме: збільшення ваги плацентарної тканини, зменшення середньої товщини та зростання частки аномальних форм (60,3%). Вагомою у відсотковому відношенні була частка макроскопічних аномалій пуповини (37,5%): ексцентричне (61,8%), крайове та оболонкове (22,1%) її прикріплення, збільшення частки короткого пупкового канатика (47,1%), зміна індексу звивистості пуповини (гіперзвивистості (42,6%) та гіпозвивистості (33,8%)), а також дефіциту драглів Вартона (27,9%).

Проведене наукове дослідження демонструє доцільність обстеження, документації всіх макроскопічних

змін плаценти й пуповини, необхідність комунікації з пацієнткою та всебічного висвітлення повної пренатальної інформації. На нашу думку, потрібно розширити описовий фрагмент ультразвукового діагностичного висновку оцінювання пуповини з вказівкою місця прикріплення, параметрів діаметра пуповини та її судин.

Перспективи подальших досліджень. Проведений аналіз дав змогу навести різносторонні варіанти порушення серцевого ритму у плода та розкрити певні патогенетичні моменти їх формування, що дозволяє розробити персоніфікований підхід до супроводу таких пацієнток та оптимізації превентивних заходів у формуванні програми пренатальної корекції ФА, де перспективним науковим напрямком є профілактика тяжких пре- та постнатальних ускладнень новонародженого.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Самофінансування.

Відомості про авторів

- Макарчук Оксана Михайлівна** – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 521-01-92. E-mail: o_makarchuk@ukr.net
ORCID: 0000-0002-5423-4377
- Цинцадзе Ніна Картлозівна** – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 217-77-74. E-mail: ninacincadze007@gmail.com
ORCID: 0009-0003-1941-7332
- Перхулін Оксана Мирославівна** – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (097) 647-18-55. E-mail: operhulyn@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0033-5156

Information about the authors

- Makarchuk Oksana M.** – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 521-01-92. E-mail: o_makarchuk@ukr.net
ORCID: 0000-0002-5423-4377
- Tsyntsadze Nina K.** – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 217-77-74. E-mail: ninacincadze007@gmail.com
ORCID: 0009-0003-1941-7332
- Perkhulyn Oksana M.** – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (097) 647-18-55. E-mail: operhulyn@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0033-5156

ПОСИЛАННЯ

- Lukyanova IS, Medvedenko GF, Zhdan OD, Petkanych MM, Kravchuk BB. Fetal tachyarrhythmias: Literature data and own observations. *Perinatol Pediatr.* 2016;65(1):22-6. doi: 10.15574/PP.2016.65.22.
- Bartin R, Maltret A, Nicloux M, Ville Y, Bonnet D, Stirnemann J. Outcomes of sustained fetal tachyarrhythmias after transplacental treatment. *Heart Rhythm* 2021;2(2):160-7. doi: 10.1016/j.hroo.2021.02.006.
- Talvikki B, Marianne E, Sture A. Long-term outcome in fetuses with cardiac arrhythmias. *Obstet Gynecol.* 2003;102:1372-79.
- Boldt T, Eronen M, Andersson S. Long-term outcome in fetuses with cardiac arrhythmias. *Obstet Gynecol.* 2003;102(6):1372-9. doi: 10.1016/j.obstetgynecol.2003.08.019.
- Strasburger JF. Fetal arrhythmias. *Prog Pediatr Cardiol.* 2000;11(1):1-17. doi: 10.1016/s1058-9813(00)00031-x.
- Maeno Y, Hirose A, Kanbe T, Hori D. Fetal arrhythmia: prenatal diagnosis and perinatal management. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35(4):623-9. doi: 10.1111/j.1447-0756.2009.01080.x.
- Wacker-Gussmann A, Strasburger JF, Cuneo BF, Wakai RT. Diagnosis and treatment of fetal arrhythmia. *Am J Perinatol.* 2014;31(7):617-28. doi: 10.1055/s-0034-1372430.
- Vintzileos AM, Smulian JC. Abnormal fetal heart rate patterns caused by pathophysiologic processes other than fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(5S):1144-57. doi: 10.1016/j.ajog.2022.05.002.
- Strasburger JF, Wakai RT. Fetal cardiac arrhythmia detection and in utero therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(5):277-90. doi: 10.1038/nrcardio.2010.32.
- Lakhno IV. The modern approaches for the assessment of fetal well-being. *Reprod Health Woman.* 2020;1(1):19-21. doi: 10.30841/2708-8731.1.2020.471247.
- Hannigan A, Ismail KI, O'Donoghue K, Cotter A. Role of 2-dimensional ultrasound imaging in placental and umbilical cord morphometry: Literature and pictorial review. *J Ultrasound Med.* 2019;38(12):3131-40. doi: 10.1002/jum.15024.
- Lakhno I, Korovai S. The status of fetal autonomic nervous regulation in women with "short cervix" syndrome. *Reprod Health Woman.* 2021;4(4):36-9. doi: 10.30841/2708-8731.4.2021.238160.
- Yarots'ka Y, Zahorodnia O. Placental morphology – From theory to practice. *Reprod Health Woman.* 2021;9(10):67-72. doi: 10.30841/2708-8731.9.10.2021.252595.
- Nazarenko LG. Current insights on the role of umbilical cord disease in perinatal medicine (Clinical lecture). *Health Woman.* 2018;136(10):10-4. doi: 10.15574/HW.2018.136.10.
- Dubetskyi B, Makarchuk O, Andriets O, Rymarchuk M. Risk factors of umbilical cord pathology and factors of negative perinatal consequences and newborn incidence. *Neonatal Surgery Perinatal Med.* 2023;12(4):12-20. doi: 10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.3.
- Dubetskyi BI, Makarchuk OM, Zhurakivska OY, Rymarchuk MI, Andriets OA, Lenchuk TL, et al. Pregnancy and umbilical cord pathology: structural and functional parameters of the umbilical cord. *J Med Life.* 2023;16(8):1282-91. doi: 10.25122/jml-2023-0025.
- Hasegawa J. Ultrasound assessment of the umbilical cord. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;8(4):382-90. doi: 10.5005/jp-journals-10009-1378.
- Mittal A, Nanda S, Sen J. Antenatal umbilical coiling index as a predictor of perinatal outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(4):763-8. doi: 10.1007/s00404-014-3456-5.
- Lakhno I, Martynenko O, Raimondi G, Shulgina V. The value of some indices of heart rate variability in the diagnosis of fetal growth retardation. *Reprod Health Woman.* 2023;6(6):63-7. doi: 10.30841/2708-8731.6.2023.289998.
- Budal EB, Kessler J, Eide GE, Ebbing C, Collett K. Placental pathology and neonatal morbidity: Exploring the

- impact of gestational age at birth. BMC Pregnancy Childbirth. 2024;24(1):201. doi: 10.1186/s12884-024-06392-4.
21. Miyoshi T, Matsuyama TA, Nakai M, Miyazato M, Yoshimatsu J, Hatakeyama K, et al. Abnormal microscopic findings in the placenta correlate with the severity of fetal heart failure. Circ J. 2023;87(4):560-8. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0568.
22. Mantakas X, Dalivigkas I, Aravantinos L, Goutas N, Goudeli C, Vlahos N. Placenta and umbilical cord cause in antepartum deaths. Cureus. 2018;10(11):e3556. doi: 10.7759/cureus.3556.
23. Menter T, Bruder E, Hösl I, Lapaire O, Raio L, Schneider H, et al. Pathologic findings of the placenta and clinical implications – recommendations for placental examination. Swiss Med Wkly. 2024;154(10):3929.
24. Tankala M, Rao MK, Senapati S, Behera SS. Morphometric evaluation of human placental and umbilical cord for neonatal indices: A cross-sectional study. Cureus. 2023;15(11):e48959. doi: 10.7759/cureus.48959.
25. Alsamawi A, Al-Sharqi S, Mubarak H. Enumeration of mast cells in the human umbilical cord: Implications for coiling patterns. Reprod Health Woman. 2024;(5):19-24. doi: 10.30841/2708-8731.5.2024.310389.
26. Zhuk S, Andreishina D. Research on the structure and functions of the placenta: Perspectives for understanding pregnancy issues. Reprod Health Woman. 2024;(5):53-9. doi: 10.30841/2708-8731.5.2024.310395.
27. Räisänen S, Georgiadis L, Harju M, Keski-Nisula L, Heinonen S. True umbilical cord knot and obstetric outcome. Int J Gynaecol Obstet. 2013;122(1):18-21. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.02.012.
28. Georgiadis L, Keski-Nisula L, Harju M, Raisanen S. Umbilical cord length in singleton gestations: a Finnish population-based retrospective register study. Placenta. 2014;35(4):234-41. doi: 10.1016/j.placenta.2014.02.001.
29. Linde LE, Rasmussen S, Kessler J, Ebbing C. Extreme umbilical cord lengths, cord knot and entanglement: Risk factors and risk of adverse outcomes, a population-based study. PLoS ONE. 2018;13(3):e0194814. doi: 10.1371/journal.pone.0194814.
30. Paiker M, Khan K, Mishra D, Tandon S, Khan A, Nigar A, et al. Morphological, morphometric, and histological evaluation of the placenta in cases of intrauterine fetal death. Cureus. 2024;16(6):e62871. doi: 10.7759/cureus.62871.
31. Bimpong S, Abaidoo CS, Ohene-Djan AO, Tetteh J. Morphometric characterization of umbilical cord vessels and neonatal outcome. Int J Anatomy Res. Int J Anat Res. 2019;7(1.1):6050-58. doi: 10.16965/ijar.2018.404.
32. Tonni G, Lituania M, Cecchi A, Carboni E, Resta S, Bonasoni MP, et al. Umbilical cord diseases affecting obstetric and perinatal outcomes. Healthcare. 2023;11(19):2634. doi: 10.3390/healthcare11192634.
33. Catanzarite VA, Hendricks SK, Maida C, Westbrook C, Cousins L, Schrimmer D. Prenatal diagnosis of the two-vessel cord: implications for patient counselling and obstetric management. Ultrasound Obstet Gynecol. 1995;5(2):98-105. doi: 10.1046/j.1469-0705.1995.05020098.x.
34. Hitschold T, Braun S, Weiss EP, Berle, Beck TH. Muntefering a case of discordant flow velocity waveforms in nonanastomosing umbilical arteries: A morphometric analysis. J Matern Fetal Invest. 2002;12:215-9.
35. Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(1):240-6. doi: 10.1016/j.ajog.2004.06.099.
36. Silver RK, Dooley SL, Tamura RK, Depp R. Umbilical cord size and amniotic fluid volume in prolonged pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1987;157(3):716-20. doi: 10.1016/s0002-9378(87)80036-4.
37. Duderina YV, Kelykhevich SM, Govseev DO, Galagan VO. Morphologic and immunohistochemical features of the placenta and placental factor in parturients with isolated congenital heart disease in the newborn. Neonatol Surg Perinatal Med. 2022;45(3):48-54. doi: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.7.

Стаття надійшла до редакції 26.03.2025. – Дата першого рішення 31.03.2025. – Стаття подана до друку 01.05.2025

Ризики, ускладнення та перинатальні наслідки вагітності в контексті медичних і соціальних викликів війни: досвід України

С. І. Жук, О. Д. Щуревська, Д. Д. Андреїшина, К. І. Дерба

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

Мета дослідження: аналіз впливу зміни місця проживання, зумовленої воєнними діями, на перебіг вагітності, розвиток ускладнень і стан новонароджених.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 76 вагітних, розподілених на дві групи: I група – 38 пацієнток зі статусом внутрішньо переміщених осіб (ВПО), II група – 38 жінок, які залишалися в постійному місці проживання. Проведено ретроспективний аналіз медичної документації з оцінкою перебігу та ускладнень вагітності, особливостей пологів та їхніх наслідків, з подальшою статистичною обробкою даних. Другим етапом дослідження була оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар із використанням антропометричних методів. Також проаналізовано частоту виявлених патологічних станів у новонароджених.

Результати. Середній вік жінок у вибірці становив $29,70 \pm 0,86$ року. Під час аналізу перебігу вагітності встановлено, що передчасні пологи частіше траплялися в жінок зі статусом ВПО (34,3%), порівняно з жінками, які не змінювали місця проживання (28,9%). Аналіз методів розродження продемонстрував, що природні пологи відбулися в 42,2% жінок обох груп, кесарів розтин – у 57,8% випадків. Серед них частка екстреного кесаревого розтину становила 70,5%, причому він частіше проводився в жінок II групи (58,06%), що може бути зумовлено наявністю хронічних патологій, зокрема анемії або гіпертензивних розладів, характерних для цієї когорти. У I групі екстрений кесарів розтин (41,93%) був здебільшого спричинений декомпенсацією гострих ускладнень, зумовлених впливом стресу та інфекцій. Планові кесареві розтини частіше виконувалися в жінок II групи (61,6%) завдяки стабільнішому медичному контролю. Серед ускладнень вагітності в I групі переважали інфекційні процеси (38,9%) порівняно з II групою (11,1%). Така різниця пояснюється гіршими санітарно-гігієнічними умовами та зниженням імунітету через психоемоційний стрес і недостатнє харчування. Натомість анемія частіше реєструвалася в жінок II групи (47,2 проти 22,2% у I групі), що свідчить про недостатню ефективність її профілактики серед вагітних навіть у стабільних умовах.

Стан новонароджених оцінювався за шкалою Апгар: критичні оцінки (1–4 бали) частіше фіксувалися в новонароджених із I групи жінок (16,3%) порівняно з II групою (14,7%). Це зумовлено негативним впливом інфекцій та стресу на перебіг вагітності серед жінок зі статусом ВПО. Оцінки 5–7 балів зафіксовано в 32,7% новонароджених із I групи жінок та в 36% – з II групи, що свідчить про відносно рівномірний вплив інших акушерських ризиків, пов'язаних з анемією чи преєклампсією. Маса тіла новонароджених коливалася від 1415 г (при передчасних пологах з ускладненнями) до 4700 г (у разі перенесеної вагітності). Серед жінок I групи частіше спостерігалася низька маса тіла новонароджених (< 2500 г), що асоціювалася з плацентарною недостатністю та внутрішньоутробною гіпоксією, зумовленими впливом стресу та обмеженим доступом до якісної медичної допомоги. У II групі жінок новонароджені з високою масою тіла (> 4000 г) частіше мали ускладнення під час пологів, зокрема дистосію плечиків і асфіксію.

Загалом зареєстровано 7 випадків перинатальної смертності (9,2%), що найчастіше були зумовлені анемією, гестаційною гіпертензією та преєклампсією, що призводили до порушення плацентарного кровотоку та гіпоксії плода.

Висновки. У групі жінок зі статусом ВПО частіше спостерігалися передчасні пологи (34,3%), інфекційні ускладнення (38,9%) та низька маса тіла новонароджених, що свідчить про негативний вплив стресу, погіршення умов проживання та обмеженого доступу до медичних послуг. У жінок, які не змінювали місце проживання, переважали анемія (47,2%) та гіпертензивні порушення (36,6%), що також впливало на перебіг вагітності, однак за умов кращого медичного нагляду. Результати дослідження підкреслюють критичну роль соціальних, медичних і психологічних чинників у формуванні перинатальних ризиків, особливо серед жінок зі статусом ВПО, і вказують на необхідність посиленого нагляду, профілактики та підтримки в умовах війни.

Ключові слова: вагітність, перинатальні ускладнення, внутрішньо переміщені особи, стрес, анемія, шкала Апгар, плацентарна недостатність.

Risks, complications, and perinatal outcomes of pregnancy in the context of medical and social challenges of war: the experience of Ukraine

S. I. Zhuk, O. D. Shchurevska, D. D. Andreishyna, K. I. Derba

The objective: to assess the impact of displacement caused by military actions on the course of pregnancy, the development of complications, and the condition of newborns.

Materials and methods. The study included 76 pregnant women who were divided into two groups: I group – 38 patients with the status of internally displaced persons (IDPs), II group – 38 women who remained in their permanent place of

residence. A retrospective analysis of the medical cards with evaluation of the pregnancy course, complications, labor characteristics, and outcomes, followed by statistical data processing, was conducted. The second phase of the study was an assessment of the newborn's condition using the Apgar score and anthropometric measurements. The frequency of pathological conditions in newborns was also analyzed.

Results. The average age of women was 29.70 ± 0.86 years. Analysis of pregnancy outcomes found that preterm birth was more frequent among women with IDP status (34.3%) compared to those who did not change their place of residence (28.9%). The mode of delivery analysis showed that vaginal births occurred in 42.2% of women in both groups, while cesarean section – in 57.8%. Among them the rate of emergency cesarean section was 70.5%, and it was more often performed in II group (58.06%), which may be due to the presence of chronic conditions, such as anemia or hypertensive disorders, which were more common in this cohort. In I group emergency cesarean section (41.93%) was performed because of the decompensation of acute complications caused by stress and infections. Planned cesarean sections were more common in the II group (61.6%) due to better medical supervision. Among pregnancy complications, infectious processes (38.9%) prevailed in the I group compared to the II group (11.1%). This difference is explained by the deterioration of sanitary and hygienic conditions and a decrease in immunity due to psycho-emotional stress and malnutrition. Anemia, on the other hand, was more in II group (47.2 vs 22.2% in I group), which indicates the insufficient effectiveness of its prevention among pregnant women even in stable conditions. Newborn condition was assessed using the Apgar score, where critical scores (1–4 points) were more frequent in I group (16.3%) compared to II group (14.7%). This is due to the negative impact of infections and stress on the pregnancy course among women with IDP status. Scores of 5–7 points were found in 32.7% of newborns in I group and 36% – in II group, which indicates a relatively equal impact of other obstetric risks associated with anemia or preeclampsia. A body weight of newborns ranged from 1,415 g (in cases of preterm birth with complications) to 4,700 g (in post-term pregnancy). In I group low birth weight of newborns (< 2,500 g) was more common, which was associated with placental insufficiency and intrauterine hypoxia caused by stress and limited access to quality medical care. In II group, newborns with high birth weight (> 4,000 g) more frequently experienced complications during delivery, such as shoulder dystocia and asphyxia.

Perinatal mortality was recorded in 7 cases (9.2%), most often due to anemia, gestational hypertension, and preeclampsia, which led to placental blood flow disorders and fetal hypoxia.

Conclusions. Premature births (34.3%), infectious complications (38.9%) and low birth weight were more common in the group of women with IDP status, which indicates the negative impact of stress, worsening living conditions and limited access to medical services. In women who did not change their place of residence, anemia (47.2%) and hypertensive disorders (36.6%) prevailed, which also affected the course of pregnancy, but under conditions of better medical management. The results of the study emphasize the critical role of social, medical, and psychological factors in the formation of perinatal risks, especially among women with IDP status, and highlight the need for enhanced monitoring, preventive measures, and support in wartime conditions.

Keywords: pregnancy, perinatal complications, internally displaced persons, stress, anemia, Apgar score, placental insufficiency.

Репродуктивне здоров'я нації відіграє ключову роль у забезпеченні сталого демографічного розвитку, соціального добробуту та економічної стабільності суспільства. Сучасні демографічні тенденції свідчать про зниження рівня народжуваності, зростання частоти безпліддя та підвищення ризиків, що негативно впливають на народжуваність. За даними Державної служби статистики України, рівень народжуваності щороку знижується й у 2022 р. становив близько 7,6 на 1000 осіб, що є одним із найнижчих показників у Європі [1].

До традиційних викликів, пов'язаних зі зниженням народжуваності та несприятливими екологічними умовами, додався вплив масштабних воєнних дій на території України. Повномасштабне вторгнення та пов'язана з ним криза призводять до дестабілізації системи охорони здоров'я, руйнування медичної інфраструктури, припинення надання планових і невідкладних медичних послуг, а також до погіршення психосоціального стану населення [2].

Окрім того, війна розділила сім'ї, змусила чимало пар відкласти плани щодо народження дітей через невизначеність майбутнього, втрату постійного місця проживання або перебування чоловіків у зоні бойових дій. У таких умовах маркери репродуктивного здоров'я набувають особливого значення. Обмеження доступу до якісної медичної допомоги, включно з репродуктивними послугами та перинатальним супроводом, зумовлюють додаткові ризики для здоров'я матері й дитини. Погіршення харчування, порушення належних санітарно-гігієнічних умов, підвищений рівень стресу та психологічні травми, пов'язані зі свідченням насильства

та безпосереднім впливом бойових дій, призводять до формування негативних наслідків перебігу вагітності, пологів і погіршення стану новонароджених.

Дефіцит кваліфікованих медичних кадрів у прифронтових та окупованих регіонах, руйнування медичних закладів і порушення логістичних ланцюгів постачання лікарських засобів створюють суттєві бар'єри для ефективного управління перинатальними ризиками. Таким чином, найбільш уразливою групою жінок залишаються вагітні, оскільки традиційно потребують ретельного медичного нагляду [3, 4].

Наведене ретроспективне дослідження зосереджене на вивченні впливу збройного конфлікту на стан вагітних. До уваги беруться як збройні конфлікти, під час яких жінки зазнавали гострих стресових реакцій (вибухи та інші серйозні події, що загрожували життю), так і хронічні стресові чинники війни (евакуація, перебіг з постачанням продовольства та медикаментів). Досліджується, якою мірою стресори, пов'язані з впливом збройних конфліктів, впливають на частоту несприятливих наслідків вагітності, зокрема передчасні пологи, мертвородження та низьку масу тіла новонароджених [5].

Згідно з даними наукової літератури, вагітність у кризових умовах, зумовлених повномасштабними воєнними діями та руйнуванням медичної інфраструктури, супроводжується підвищеним ризиком так званих «великих акушерських синдромів» – передчасних пологів, пreeклампсії, затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Ці стани мають спільну патогенетичну основу: порушення плацентарної дисбаланс прозапальних і протизапальних цитокінів, включно з інтер-

лейкінами. «Великі акушерські синдроми» є одними з основних причин негативних акушерських наслідків, зумовлених зниженням повноцінної плацентації та підвищеним ризиком розвитку тромбозу. Системна запальна реакція, зумовлена впливом стресу, інфекції та гемодинамічні порушення, поєднані з неможливістю отримання адекватної медичної допомоги, підвищують ризики розвитку ускладнень у вагітних, які були змушені змінити місце проживання через війну [6].

У системі цінностей цивілізованого суспільства особливе місце належить здоров'ю новонароджених, адже воно створює передумови для фізичного та розумового розвитку майбутнього покоління, а також визначає трудовий, інтелектуальний та оборонний потенціал нації. Наявність будь-якої патології в період новонародженості суттєво впливає на життєздатність, ризик розвитку хронічних захворювань і рівень інвалідації в подальшому житті [7–10].

За визначенням експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, одними з найбільш об'єктивних критеріїв стану здоров'я новонароджених є їх маса тіла при народженні та захворюваність. Для новонароджених із низькою масою тіла (< 2500 г) характерні висока частота перинатальної патології центральної нервової системи, дихальної системи, гіпербілірубінемії, геморагічної хвороби, перинатальних інфекцій, інвалідації та смертності [11, 12].

Аналіз наведеної інформації свідчить про актуальність дослідження та необхідність подальшого вивчення впливу соціально-економічних, медичних і психологічних чинників на перебіг вагітності та стан новонароджених в умовах воєнного стану.

Мета дослідження: аналіз впливу зміни місця проживання, зумовленої воєнними діями, на перебіг вагітності, розвиток ускладнень і стан новонароджених.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведене на базі КНП «Київський міський пологовий будинок № 2» м. Києва. Оскільки цей медичний заклад працює за державною програмою надання медичної допомоги жінкам зі статусом внутрішньо переміщених осіб (ВПО), і в ньому обслуговувався значний відсоток (17,4%) таких пацієнток у 2022–2023 рр., це зумовило актуальність і доцільність вибору цієї категорії пацієнтів для проведення наукової роботи.

Під час дослідження було здійснено клінічний аналіз медичної документації, що дало змогу отримати інформацію про перебіг і ускладнення вагітності та пологів, стан новонароджених у жінок зі статусом ВПО та без нього.

У межах роботи проведено ретроспективне дослідження, яке охоплювало 76 пацієнток. Було сформовано дві групи по 38 осіб: до I групи увійшли жінки зі статусом ВПО; до II групи – учасниці, які не змінювали постійного місця проживання під час війни.

Встановлено такі критерії включення в дослідження:

- вік матері від 18 до 45 років;
- перша вагітність і повторна вагітність, при цьому пологи – перші;
- одноплідна вагітність, що настала без використання допоміжних репродуктивних технологій;
- відсутність тяжкої соматичної патології.

Критеріями виключення були: багатоплідна вагітність, наявність тяжкої екстрагенітальної патології, хромосомна патологія, вади розвитку плода.

Дослідження було структуровано у два етапи, спрямовані на комплексну оцінку репродуктивних результатів. На першому проводився детальний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок досліджуваної групи, що охоплював виявлення акушерських ускладнень, характеристику гестаційного періоду та оцінку перинатальних ризиків. На другому етапі оцінювався стан новонароджених за показниками функціональної зрілості, антропометричними даними та наявністю перинатальної патології.

Для статистичного аналізу результатів дослідження використовували прикладні програми Microsoft Office Excel 2016 і Statistica for Windows (версія 10). Кількісні дані подавали у форматі середнього арифметичного (M) та стандартного відхилення (SD) – M (SD). Різницю вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час розподілу вагітних за віком (рис. 1) встановлено, що найбільшу кількість досліджуваних випадків становили 30-річні учасниці. Вік вагітної є важливим чинником у розвитку ускладнень гестації: з ним зростає частота виявлення екстрагенітальних захворювань, що виявляють у жінок. Це, своєю чергою, підвищує ризик ускладнень перебігу вагітності [13]. Середній вік жінок, включених у дослідження, становив $29,70 \pm 0,86$ року (рис. 1).

Під час ретроспективного дослідження було встановлено, що в жінок I групи найчастіше реєструвалися 4 основні ускладнення: інфекційні процеси – у 14 випадках (38,9%), анемія – у 8 (22,2%), гіпертензивні розлади – у 8 (22,2%) та метаболічний синдром – у 6 (16,7%).

У II групі переважали такі ускладнення: анемія – у 17 випадках (47,2%), гіпертензивні розлади – у 10 (36,6%), метаболічний синдром (найчастіше супроводжував преєклампсію) – у 5 (13,8%) та інфекційні процеси – у 4 (11,1%) (рис. 2).

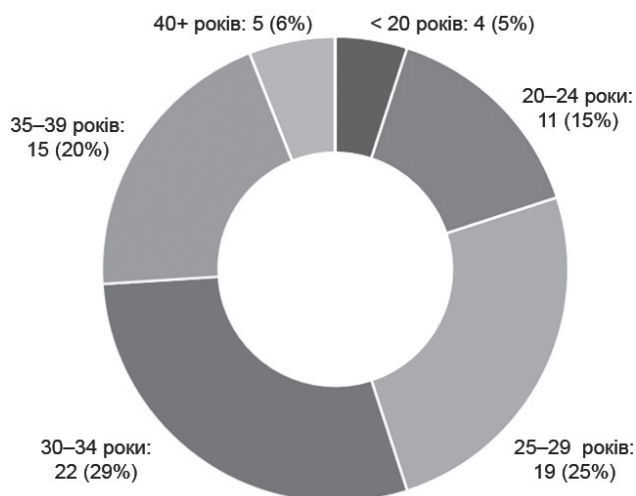


Рис. 1. Розподіл вагітних за віком (абс. число, %)

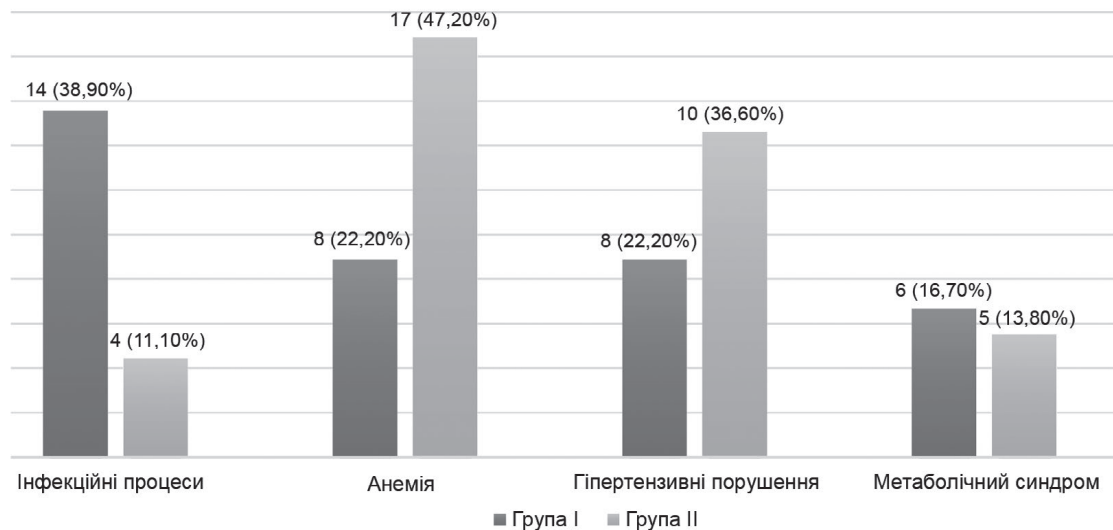
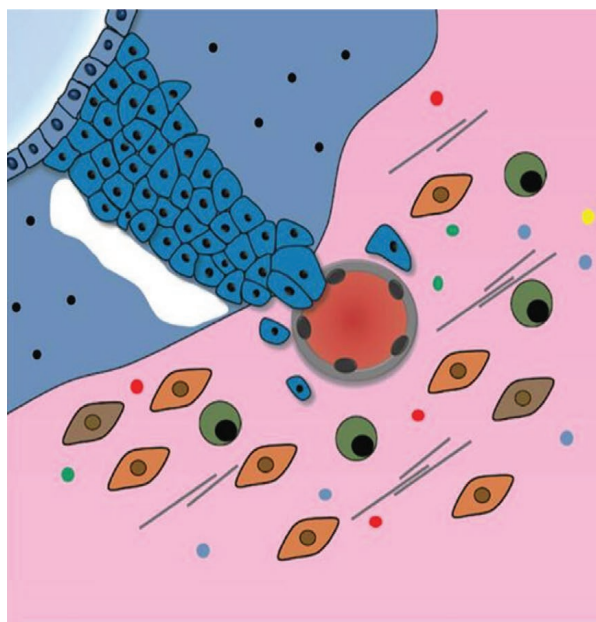


Рис. 2. Розподіл за частотою виявлених ускладнень вагітності в досліджуваних групах (абс. число, %)



У межах синцитію утворюються лакуни (первинний міжворсинчастий простір), а проліферативні клітини цитотрофобласта розростаються до контакту з ендометрієм, формуючи якірні ворсини. На кінчиках ворсин цитотрофобласт диференціюється в інвазивні трофобластичні клітини, які залишають ворсини та мігрують через строму до материнських спіральних артерій або глибокого міометрію.

Інтерстиціальні екстраворсальні трофобласти, які досягають спіральних артерій, руйнують шар судинних гладком'язових клітин і замінюють його фібриноідним матеріалом. Ендovasкулярні трофобласти руйнують просвіт артерій і займають їхню внутрішню оболонку, перетворюючи їх на судини з низьким опором, що сприяє адекватному материнсько-плацентарному кровотоку [16].

- Децидуальна клітина
- Сенесцентна децидуальна клітина
- Природна клітина-кілер матки
- Маткова артерія
- Позаклітинний матрикс
- Місцеві модулюючі чинники (цитокіни, фактори росту, гормони, ROS, кисень, металопротеїнази)

Рис. 3. Інвазія екстраворсального трофобласта та ремоделювання спіральних артерій

Серед інфекційних ускладнень ($n = 18$) домінували:

- кольпіт – у I групі виявлений у 10 випадках (55,6%), у II групі – у 3 (16,6%);
- бактеріальний вагіноз – у I групі – у 4 випадках (22,2%), у II групі – в 1 (5,6%).

У жінок I групи спостерігалася підвищена частота інфекційних ускладнень. Посилена вразливість до інфекцій може бути зумовлена системним стресом і порушенням імунітету, спричиненими кризовими умовами проживання та відсутністю доступу до якісної медичної допомоги.

Інфекційні захворювання асоціюються зі зростанням ризику передчасних пологів та інфекційних ускладнень у новонароджених.

Висока частота інфекційних ускладнень у жінок I групи може бути частково зумовлена активацією системної запальної відповіді внаслідок хронічного стресу,

недоїдання та порушення санітарно-гігієнічних умов. Згідно з літературними даними, ці чинники активують продукцію прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) та фактора некрозу пухлин (Tumor necrosis factor (TNF- α)), які пригнічують адаптивний імунітет і порушують перебіг вагітності (рис. 3). Такий імунний дисбаланс робить організм вагітної більш вразливим до інфекційних агентів [6, 14, 15].

Слід зазначити, що в пацієнток з анемією ($n = 25$) частіше спостерігалася плацентарна недостатність. Попри стабільні умови проживання, високий рівень анемії в II групі може свідчити про недостатню профілактику цього стану навіть за наявності стабільної медичної інфраструктури. Водночас високий рівень анемії в I групі може бути пов'язаний із недостатнім доступом до якісного харчування та препаратів віта-

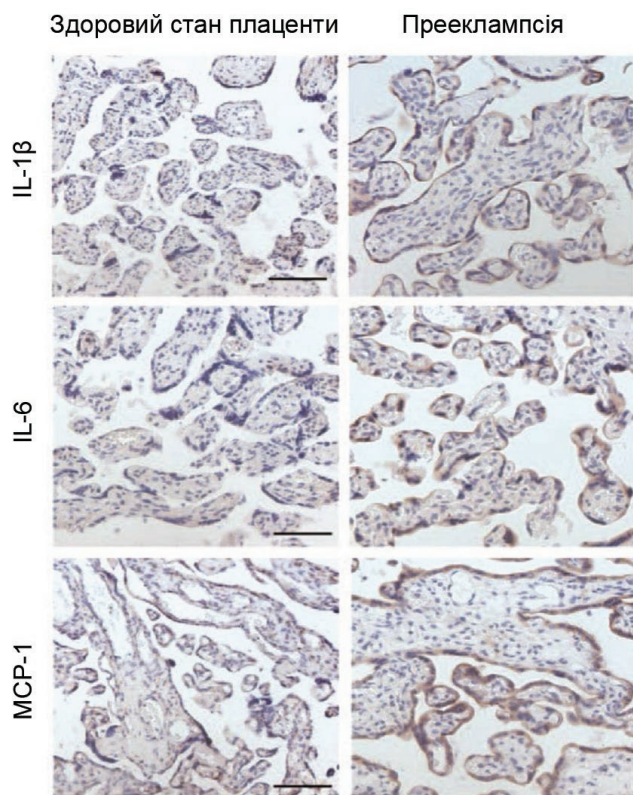


Рис. 4. Плацентарна експресія запальних факторів при пreeклампсії. Репрезентативне імуногістохімічне забарвлення IL-6, IL-18 та MCP-1 (коричневий колір) у плацентах контрольної та пreeклампсійної груп

Примітки: масштабна лінійка: 100 мкм [14]; IL-1β – інтерлейкін-1-бета; IL-6 – інтерлейкін-6; MCP-1 – моноцитарний хемоатрактантний білок-1.

мінів, що є характерним для умов війни та переміщення. В обох групах переважала анемія легкого ступеня: 32,0% – у I групі та 68% – у II групі.

Серед гіпертензивних порушень найчастіше фіксувалися:

- гестаційна гіпертензія (n = 18): у II групі – 6 випадків (33,33%), у I групі – 5 випадків (27,78%);
- пreeклампсія (n = 18): у I групі – 4 випадки (22,22%), у II групі – 3 випадки (16,67%) легкого та середнього ступеня; тяжкий ступінь пreeклампсії зареєстрований лише в 1 випадку у II групі.

Частіша поява гестаційної гіпертензії в II групі (33,33%) може свідчити про наявність прихованих метаболічних порушень, що залишаються недиагностованими до вагітності, а також про вплив вікових факторів або недостатню профілактику хронічних захворювань. У I групі (27,78%) гестаційна гіпертензія, ймовірно, зумовлена високим рівнем стресу, погіршенням умов життя та обмеженим доступом до якісної медичної допомоги.

Пreeклампсія у вагітних тісно пов'язана з дисбалансом цитокінів у плацентарному середовищі. Надмірна експресія IL-6 та IL-1β та знижена продукція IL-10 зумовлюють запальну інфільтрацію децидуальної тканини, призводять до порушення глибокої плацентарної та ремоделювання спіральних артерій. За відсутності належного медичного контролю, особливо в осіб зі статусом ВПО, такі імунозалежні механізми

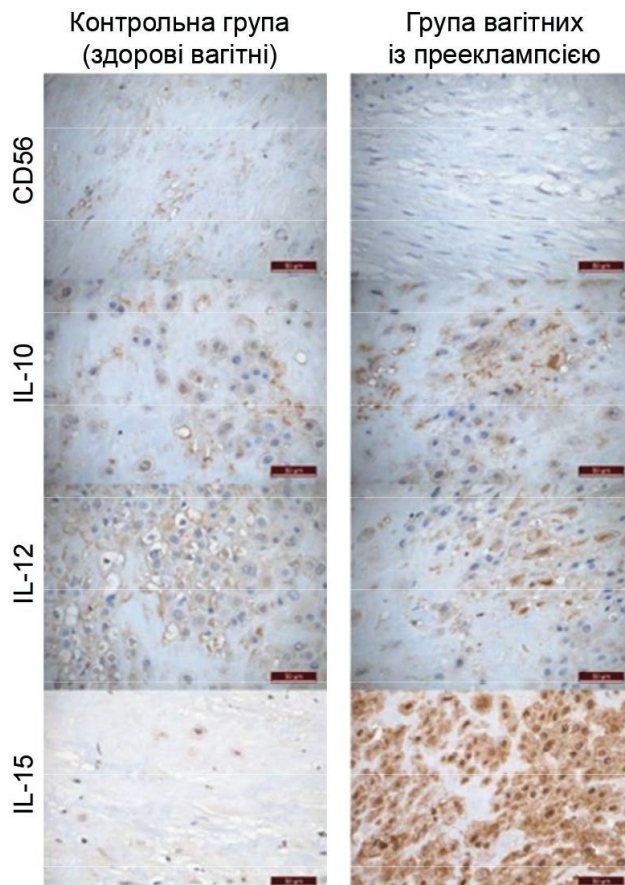


Рис. 5. Імуногістохімічна експресія dNK-клітин та їх регуляторних інтерлейкінів у плацентарній децидуальній тканині. Використано антитіла проти CD56, IL-10, IL-12p40 та IL-15 [18]

Примітки: dNK-клітини – децидуальні природні кілери; CD56 – маркер природних кілерних клітин (зокрема маткових NK-клітин); IL-10 – інтерлейкін-10; IL-12 – інтерлейкін-12; IL-15 – інтерлейкін-15 (стимулює активацію NK-клітин і проліферацію Т-клітин).

можуть провокувати розвиток пreeклампсії та гестаційної гіпертензії [17, 18] (рис. 4, 5).

Ретроспективний аналіз продемонстрував, що метаболічний синдром у багатьох випадках виникав ще до настання вагітності, що підвищувало ризик ускладнень, пов'язаних із порушеннями обміну речовин, інсулінорезистентністю, ожирінням або іншими метаболічними порушеннями [19].

У межах цього дослідження було проаналізовано терміни та перебіг пологів. Результати вказують на те, що серед 76 обстежених жінок передчасні пологи зафіксовано у 24 пацієнток (31,6%), пологи у строк – у 45 жінок (59,2%), а у 7 учасниць (9,2%) пологи відбулися після встановленого терміну (рис. 6).

Існує чіткий зв'язок між хронічним психоемоційним стресом, інфекційними процесами та ризиком передчасних пологів. Системна запальна відповідь, що активується під впливом стресу (зокрема, збільшенням рівнів IL-1β, IL-6), спричиняє підвищене вироблення простагландинів і посилення скоротливої активності матки. Цей механізм пояснює вищу частоту передчасних пологів серед жінок зі статусом ВПО [20].

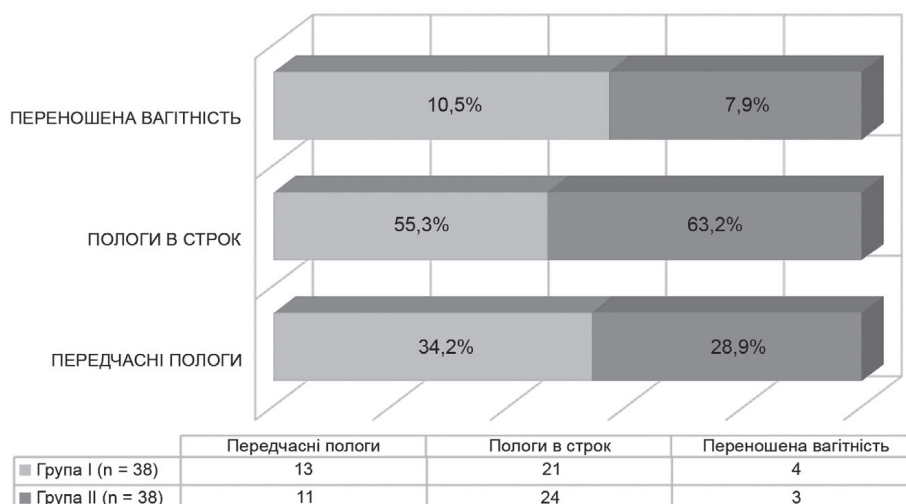


Рис. 6. Показники термінів пологів у жінок обох груп (n = 76), абс. число, %

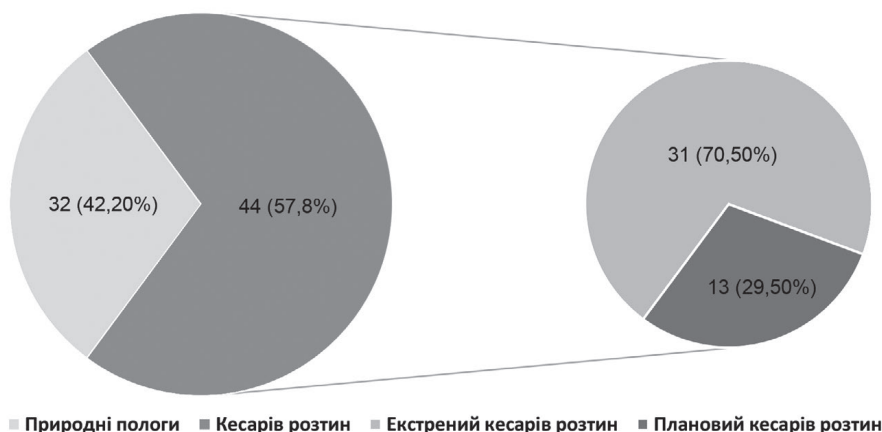


Рис. 7. Розподіл методів розродження серед учасниць дослідження (абс. число, %)

У межах аналізу методів розродження були отримані такі результати: природні пологи зафіксовано загалом у 32 пацієнток (42,2%) обох досліджуваних груп, по 16 осіб у кожній групі. У 44 жінок (57,8%) пологи відбувалися шляхом оперативного втручання – кесаревого розтину. З них:

- екстрений кесарів розтин виконано в 31 пацієнтки (70,5% від загальної кількості кесаревих розтинів), зокрема в 13 випадках (41,93%) у I групі та у 18 (58,06%) – у II групі;
- плановий кесарів розтин – у 13 пацієнток (29,5% від усіх випадків кесаревого розтину), з них 5 випадків (38,4%) у I групі та 8 (61,6%) – у II групі (рис. 7).

Таким чином, отримані результати дослідження свідчать про значну частку екстрених кесаревих розтинів у загальній структурі методів розродження, що може вказувати на наявність декомпенсованих ускладнень під час вагітності та необхідність термінових акушерських втручань.

У дослідженні також проаналізовано виявлені патології новонароджених, яких було розподілено на дві групи:

- народжені від жінок зі статусом ВПО;
- народжені в умовах без значних соціально-економічних обмежень.

Слід зазначити, що серед 76 породіль виявлено 61 новонародженого з функціональними порушеннями (асфіксія, дихальна недостатність, інфекційні ураження, гіпоксія), що становило 80,2% випадків. Абсолютно здоровими були 15 новонароджених (19,8%).

Оцінка стану новонароджених проводилася за шкалою Апгар та аналізувався його взаємозв'язок із перебігом вагітності та пологів.

Показники продемонстрували, що в 61 новонародженого оцінка становила 7 балів і менше на першій хвилині життя. Зокрема:

- критичні оцінки (1–4 бали) зареєстровано в 10 дітей (16,3%) матерів із I групи (зі статусом ВПО) та в 9 дітей (14,7%) матерів II групи;
- оцінки 5–7 балів зафіксовано в 42 випадках: 20 дітей (32,7%) народжено жінками зі статусом ВПО, а 22 (36%) – учасницями, які не змінювали постійного місця проживання (рис. 8).

Результати демонструють кореляцію між ускладненим перебігом вагітності й пологів та оцінками за шкалою Апгар. Наявність таких ускладнень, як анемія, прееклампсія чи бактеріальні інфекції, є ключовими факторами, що негативно впливають на стан новонароджених у перші хвилини життя.

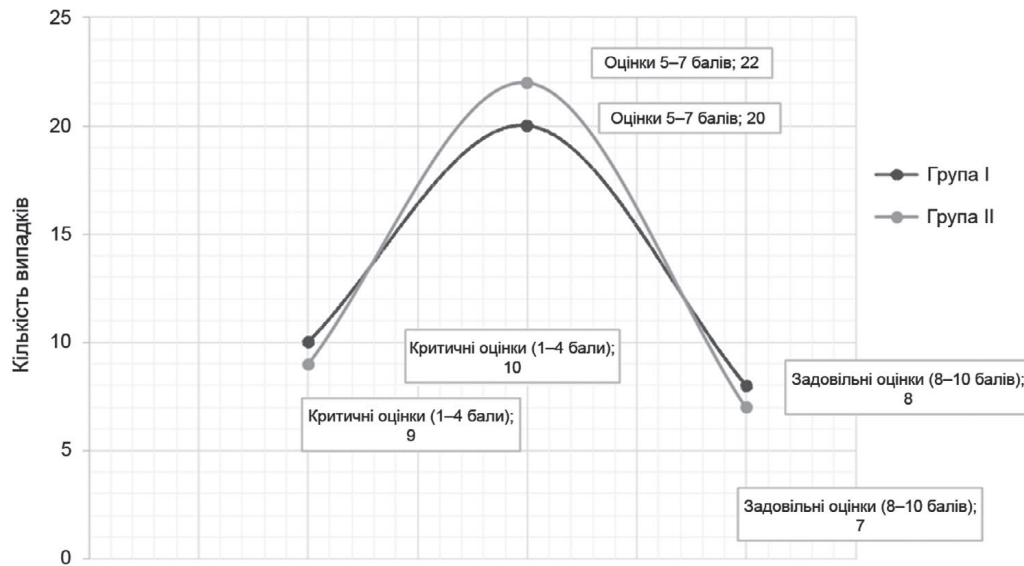


Рис. 8. Порівняння оцінок за шкалою Апгар на першій хвилині життя в новонароджених I та II груп жінок (абс. число)

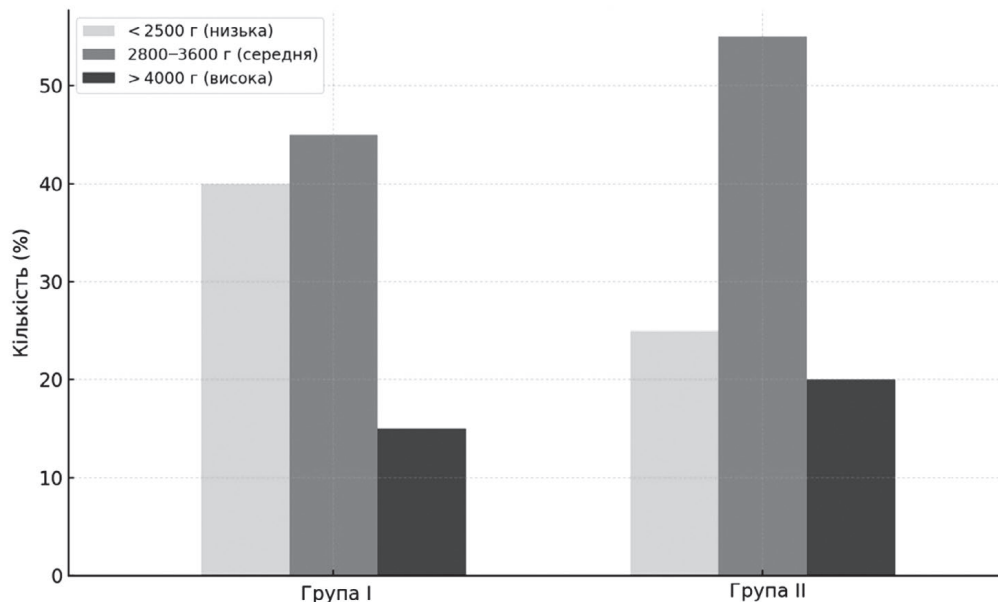


Рис. 9. Маса тіла новонароджених залежно від зміни місця проживання матері під час вагітності (%)

Аналіз маси тіла новонароджених виявив значну варіативність залежно від перебігу вагітності, стану здоров'я матері та умов пологів. Маса тіла новонароджених коливалася від 1415 г у випадках передчасних пологів з ускладненнями до 4700 г при перенесеній вагітності або надмірному внутрішньоутробному рості плода. У випадках передчасних пологів і вираженої плацентарної недостатності спостерігалася низька маса тіла (< 2500 г), що асоціюється з підвищеним ризиком перинатальних ускладнень.

Новонароджені з високою масою тіла (> 4000 г) частіше мали ускладнення, як-от дистосія плечиків, асфіксія та підвищений ризик травматизму під час пологів. Середньостатистичні показники маси тіла (від 2800 г до 3600 г) найчастіше спостерігалися при доношеній вагітності без суттєвих ускладнень (рис. 9).

Результати дослідження свідчать про те, що в жінок I групи частіше траплялися передчасні пологи та народження дітей із низькою масою тіла (< 2500 г). Зокрема, було зафіксовано випадки народження дітей із масою тіла 1415 та 2000 г. Подібні клінічні прояви узгоджуються з даними літератури, що вказують на зв'язок між несприятливими зовнішніми чинниками під час вагітності та зниженням гестаційного віку й маси тіла новонароджених [21].

Затримка внутрішньоутробного розвитку плода та низька маса тіла новонароджених у I групі можуть бути пов'язані з порушеннями імунної регуляції процесів плацентарної дисфункції. Дисбаланс між прозапальними та протизапальними інтерлейкінами (зокрема IL-10, IL-12, IL-15) перешкоджає нормальній інвазії екстраворсального трофобласта в стінки материнських арте-

рій. Це ускладнює трансформацію спіральних артерій у судини з низьким опором, що, своєю чергою, призводить до гіпоксії плода та недостатнього постачання поживних речовин. Це клінічно проявляється низькою масою тіла при народженні [22, 23].

Результати дослідження демонструють, що вагітні зі статусом ВПО зазнають підвищеного психоемоційного стресу, мають обмежений доступ до медичної допомоги та часто перебувають у несприятливих соціально-економічних умовах [23]. Ці чинники зумовлюють підвищення ризику розвитку перинатальних патологій у новонароджених. Зокрема, підвищений рівень стресу може призводити до порушень плацентарної функції, що, своєю чергою, спричиняє гіпоксію плода та асфіксію новонародженого. Обмежений доступ до медичних послуг підвищує ймовірність інфекційних ускладнень, як-от внутрішньоутробних інфекцій та вродженої бактеріальної пневмонії [24].

Аналіз діагнозів 61 новонародженого виявив як спільні, так і відмінні риси між дітьми, народженими від жінок зі статусом ВПО та учасниць без цього статусу. У багатьох новонароджених часто спостерігалося поєднання кількох патологій (наприклад, асфіксія та дихальна недостатність або інфекційні ураження та гіпоксія).

Загалом, частота деяких діагнозів, зокрема дихальної недостатності (по 6 випадків у кожній групі) та легкої асфіксії (по 4 випадки), виявилася однаковою в обох групах, що може свідчити про наявність універсальних акушерських ризиків, незалежно від соціально-економічного статусу матері. Проте спостерігалися й відмінності. Випадки жовтяниці новонароджених частіше траплялися серед дітей, народжених від жінок без статусу ВПО (I група – 2 випадки, II група – 5). Натомість внутрішньоутробні інфекції частіше фіксувалися в дітей від жінок I групи (зі статусом ВПО) – 6 випадків (проти 4 у II групі). Це може бути зумовлено різницею в доступі до якісної медичної допомоги, відмінностями в харчуванні, а також психологічним станом матерів під час вагітності, що відіграє важливу роль у розвитку патологій у новонароджених.

Серед усіх пологів зафіксовано 5 випадків антенатальної загибелі плода, що є значущим показником серед загальної кількості спостережень. Ці випадки часто асоціювалися з такими ускладненнями вагітності, як анемія (2 випадки), гестаційна гіпертензія (1 випадок), прееклампсія (2 випадки). За даними

літератури, зниження рівня гемоглобіну в матері може негативно впливати на транспорт кисню до плода, що призводить до розвитку гіпоксії та плацентарної недостатності [25]. Гестаційна гіпертензія та прееклампсія, особливо в тяжкій формі, є вагомими чинниками ризику антенатальної смерті. Ці стани супроводжуються порушенням матково-плацентарного кровотоку, розвитком ендотеліальної дисфункції та ретроплацентарними крововиливами, що призводять до порушення плацентарної недостатності та погіршення умов для розвитку плода.

ВИСНОВКИ

У дослідженні проаналізовано перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених у жінок зі статусом ВПО порівняно з учасницями, які не змінювали місця проживання в умовах воєнного конфлікту.

У групі жінок зі статусом ВПО частіше фіксувалися передчасні пологи (34,3%), інфекційні ускладнення (38,9%) та низька маса тіла новонароджених, що свідчить про негативний вплив стресу, погіршення умов проживання та обмежений доступ до медичних послуг. В учасниць, які залишалися у звичному місці проживання, переважали випадки анемії (47,2%) та гіпертензивні розлади (36,6%), що також впливали на перебіг вагітності, але за умов кращого медичного нагляду.

У 57,8% жінок пологи відбулися шляхом кесаревого розтину, при цьому в 70,5% випадків він був екстремим. Більша кількість таких операцій спостерігалася у групі жінок із постійним місцем проживання. Стан новонароджених за шкалою Апгар у межах 1–4 бали частіше фіксувався у групі жінок зі статусом ВПО (16,3 проти 14,7%), а оцінка 5–7 балів була розподілена між групами майже рівномірно.

Загалом, 80,2% новонароджених мали ознаки патології. Найчастіше це були асфіксія, дихальна недостатність, інфекційні ураження та гіпоксія.

Результати дослідження підкреслюють критичну роль соціальних, медичних і психологічних чинників у формуванні перинатальних ризиків. Особливо це стосується жінок зі статусом ВПО, що вказує на необхідність посиленого нагляду, профілактики та підтримки в умовах війни.

Отримані результати підтверджують доцільність посиленого моніторингу за вагітними у кризових умовах, впровадження профілактичних програм і нових підходів до медичного супроводу вагітних.

Відомості про авторів

Жук Світлана Іванівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: zhuksvitlana@ukr.net

ORCID: 0000-0003-1565-8166

Щуревська Оксана Дмитрівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: oksanaschurevska@ukr.net

ORCID: 0000-0002-7236-348X

Андреїшина Дарія Джимшерівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (093) 622-65-57. E-mail: 37nazar37.dn@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9783-5498

Дерба Каріна Ігорівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (093) 229-00-99. E-mail: derba.karina@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1773-2147

Information about the authors

Zhuk Svitlana I. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 460-54-45. *E-mail:* zhuksvitlana@ukr.net
ORCID: 0000-0003-1565-8166

Shchurevska Oksana D. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 460-54-45. *E-mail:* oksanaschurevska@ukr.net
ORCID: 0000-0002-7236-348X

Andreishyna Dariia D. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (093) 622-65-57. *E-mail:* 37nazar37.dn@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9783-5498

Derba Karina I. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (093) 229-00-99. *E-mail:* derba.karina@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1773-2147

ПОСИЛАННЯ

1. State Statistics Service of Ukraine. Birth rate in Ukraine in 2022 [Internet]. 2022. Kyiv: State Statistics Service of Ukraine; 2023. Available from: <https://www.ukrstat.gov.ua/>.
2. Zhabchenko I, Korniets N, Lishchenko I, Kovalenko T, Bondarenko O, Syvura O. Reproductive effects of war-time stress and possibilities of their correction (Literature review). *Reprod Health Woman*. 2024;(7):65-72. doi: 10.30841/2708-8731.7.2024.314933.
3. Khudoba OV. State reproductive health protection policy in Ukraine during wartime: Socio-economic aspects. *Sci Notes Vernadsky National Uni*. 2023;73(4):57-64. doi: 10.32782/TNU-2663-6468/2023.4/11.
4. World Health Organization. Factsheet: Access to health services in Ukraine frontline oblasts, 2023–2024 [Internet]. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/factsheet-access-to-health-services-in-ukraine-frontline-oblasts-2023-2024>.
5. Keasley J, Blickwedel J, Quenby S. Adverse effects of exposure to armed conflict on pregnancy: a systematic review. *BMJ Glob Health*. 2017;2(4):e000377. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000377.
6. Hoffman MK. The great obstetrical syndromes and the placenta. *BJOG*. 2023;130(3):8-15. doi: 10.1111/1471-0528.17613.
7. Dudnyk S. Substantiation of an innovative system of medical-social care for children up to 5 years in Ukraine [abstract]. Kharkiv: Kharkiv National Medical University; 2021. 40 p.
8. Znamenska TK, Vorobiova OV, Dudina OO, Rudenko NG. Characteristics of perinatal care institutions in Ukraine: Neonatal service. *Neonatal Surg Perinatal Med*. 2019;9(4):38-46. doi: 10.24061/2413-4260.IX.4.34.2019.
9. Skavinska O, Fishchuk L, Cherniavska Y, Pokhylko V, Yevseienkova O, Rossokha Z. Pharmacogenetics of anesthesiological support. *Neonatal Surg Perinatal Med*. 2024;14(1):131-40. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.19.
10. Zhabchenko I, Korniets N, Kovalenko T, Tertychna-Telyuk S, Lishchenko I, Bondarenko O. War, stress, pregnancy: How to reconcile problematic issues? *Reprod Health Woman*. 2023;(1):21-8.
11. Shunko YeYe, Bielova OO, Laksha OT, Orlova TO, Starenka SYa. Analysis of perinatal pathology in children born with very low birth weight and the condition of their mothers. *Health Woman*. 2016;107(1):176-9.
12. Pokhylko VI, Traverse GM, Tsvirenko SM, Zhuk LA, Oskomenko MM. Premature children: Modern view on postnatal adaptation and health at an early age. *J Bull Probl Biol Med*. 2016;2(1):22-7.
13. Zhuk S, Andreishina D. Research on the structure and functions of the placenta: Perspectives for understanding pregnancy issues. *Reprod Health Woman*. 2024;(5):53-9. doi: 10.30841/2708-8731.5.2024.310395.
14. Ma Y, Ye Y, Zhang J, Ruan CC, Gao PJ. Immune imbalance is associated with the development of preeclampsia. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(14):e15080. doi: 10.1097/MD.00000000000015080.
15. Kushch Yul, Vakal YuS, Cheberiachko LM. Changes in immunological indicators during pregnancy: diagnostic significance (Overview of the problem). *Ukr J Natural Sci*. 2023;(4):13-22. doi: 10.32782/naturaljournal.4.2023.2.
16. Mendes S, Timóteo-Ferreira F, Almeida H, Silva E. New insights into the process of placentation and the role of oxidative uterine microenvironment. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:9174521. doi: 10.1155/2019/9174521.
17. Romanenko TG, Ignatyuk TN. Features of the immune homeostasis in pregnant women with high risk of infection. *Health Woman*. 2013;(1):135-8.
18. Agra IKR, Liao AW, Hoshida MS, Schultz R, Toscano MP, Francisco RPV, et al. Expression of dNK cells and their cytokines in twin pregnancies with preeclampsia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019;74:e1200. doi: 10.6061/clinics/2019/e1200.
19. Davydova IuV, Limanska Alu. Metabolic syndrome: contemporary views and danger in pregnancy. *Perinatal Pediatr*. 2019;1(77):74-8.
20. Davis EP, Sandman CA. Prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development. *Child Dev*. 2010;81(1):131-48. doi: 10.1111/j.1467-8624.2009.01385.x.
21. Beregulyak SO, Yakumchuk YB, Beregulyak OO. Impact of stress on pregnancy and childbirth in today's conditions. *Actual Probl Pediatr Obst Gynecol*. 2022;(2):97-101. doi: 10.11603/24116-4944.2022.2.13458.
22. Kalinovska IV, Lisova KM. Features of the immunological status in pregnant women with miscarriage and manifestations of placental dysfunction. In: *Proceedings of the International Scientific and Practical Conference: Modern views on current issues of theoretical, experimental and practical medicine*. 2017 Dec 15-16; Odesa. Odesa: HO "Pivdenna fundatsiia medytsyny"; 2017. p. 37-40.
23. Derba K, Shchurevska O. Pathomorphological changes of the placenta in pregnant women with the status of internally displaced persons. *Reprod Health Woman*. 2025;(1):82-8. doi: 10.30841/2708-8731.1.2025.323720.
24. Shchurevskiy OD. The impact of social stress on the course of pregnancy, childbirth, and the postpartum period [dissertation]. Kyiv: National University of Public Health of Ukraine; 2010. 312 p.
25. Vdovychenko YP, Gopchuk EN. Anaemia of pregnant women – risk factor for obstetric and perinatal pathology. *Medical Aspects Women's Health*. 2018;117(4):51-5.

Стаття надійшла до редакції 13.03.2025. – Дата першого рішення 17.03.2025. – Стаття подана до друку 22.04.2025

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 the 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.

Сучасні рекомендації медикаментозного лікування епітеліальних пухлин яєчників

П. І. Гордійчук, М. В. Дороніна

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

На сьогодні рак яєчників залишається основною причиною смерті жінок від онкологічних захворювань у всьому світі. У більшості випадків це захворювання діагностується на пізній стадії, важко піддається лікуванню, часто рецидивує та швидко прогресує з невтішним прогнозом щодо тривалості загальної виживаності. Успішність лікування раку яєчників залежить від радикальності хірургічного втручання та медикаментозного лікування, однак останнє характеризується високою токсичністю. Стандарним складником медикаментозної терапії є платиновмісні схеми лікування. При досягненні позитивного результату після 4–6 курсів хіміотерапії обґрунтованим є призначення спеціальної терапії в підтримувальному режимі залежно від наявності/відсутності мутацій *BRCA1/BRCA2* та HRD-статусу пухлини. Однак, попри сучасні досягнення в медицині за останні десятиріччя, рівень загальної виживаності суттєво не підвищився.

Рак яєчників – це захворювання, для якого притаманні часті рецидиви та прогресії. І прогноз захворювання тим краший, чим пізніше настане прогресія. Досить складним залишається питання підбору медикаментозної терапії в разі рецидиву/прогресії захворювання, оскільки відсутні обґрунтовані рекомендації щодо застосування схем хіміопрепаратів. Також відсутні надійні предиктори чутливості до препаратів хіміотерапії, є лише 6-місячний інтервал щодо лікування препаратами платини, який також є неточним. Проведені клінічні дослідження підтвердили чутливість пухлин яєчників до платини та PARP-інгібіторів, за наявності мутацій у *BRCA1/BRCA2* та інших генах гомологічної рекомбінації. При *BRCA1/BRCA2*-негативних пухлин чутливість до хіміотерапевтичних препаратів, включно з платиновмісними, залишається недостатньо вивченою. Тому важливим завданням є пошук нових предикторів чутливості до препаратів платини, які допоможуть вибрати максимально персоналізоване лікування та уникнути зайвої токсичності.

Ключові слова: рак яєчників, циторедуктивна хірургія, медикаментозне лікування, платиновмісна хіміотерапія, предиктори чутливості, персоналізоване лікування раку яєчників.

Modern recommendations for the medical treatment of epithelial ovarian tumors

P. I. Gordiichuk, M. V. Doronina

Nowadays, ovarian cancer remains the leading cause of death from cancer in women worldwide. In most cases, this disease is diagnosed at a late stage, it is difficult to treat, and it often recurs and progresses rapidly with a poor prognosis for overall survival. The success of ovarian cancer treatment depends on the radicality of surgical intervention and drug treatment, but the last one is characterized by high toxicity. The standard component of drug therapy is platinum-based chemotherapy. If a positive result is achieved after 4–6 courses of chemotherapy, it is justified to prescribe special therapy in a maintenance regimen depending on the presence/absence of *BRCA1/BRCA2* mutations and HRD status of the tumor. However, despite of modern achievements in medicine over the past decades, the overall survival rate has not increased significantly.

Ovarian cancer is a disease which is characterized by frequent recurrence and progressions. And the prognosis of the disease is better the later the progression occurs. The issue of selecting drug therapy in case of recurrence/progression of the disease remains quite difficult, since there are no clear recommendations for the use of chemotherapy regimens. Also, the reliable predictors of sensitivity to chemotherapy drugs are absent, there is only a 6-month interval for treatment with platinum drugs, which is also inaccurate. Clinical studies have confirmed the sensitivity of ovarian tumors to platinum and PARP inhibitors in the presence of mutations in the *BRCA1/BRCA2* genes and other homologous recombination genes. In *BRCA1/BRCA2* negative tumors, sensitivity to chemotherapeutic drugs, including platinum-containing drugs, remains insufficiently studied. Therefore, an important task is to find new predictors of sensitivity to platinum drugs that will help to choose the most personalized treatment and avoid unnecessary toxicity.

Keywords: ovarian cancer, cytoreductive surgery, drug treatment, platinum-based chemotherapy, sensitivity predictors, personalized ovarian cancer treatment.

Рак яєчників – це злоякісне захворювання репродуктивної системи жінки, що об'єднує групу гетерогенних новоутворень із різними морфологічними особливостями та здатністю до прогресування. На сьогодні цей вид орфанного раку є основною причиною смерті жінок від онкологічних захворювань по всьому світу. Згідно з даними Global Cancer Statistic, у світі за 2022 р. зареєстровано близько 324 000 нових випадків захворювань на рак яєчників [1]. Це захворювання зай-

має друге місце серед причин смертності жінок від раку гінекологічної локалізації [1]. В Україні за 2022 р. відповідно до даних канцер-реєстру зареєстровано близько 2506 нових випадків раку яєчників та 1136 випадків смертей від цього захворювання [2].

Етіологія. Відомі основні фактори, що підвищують ризик розвитку раку яєчників: відсутність статевого партнера [3], безпліддя [4, 5], ожиріння [6], ендометріоз [7, 8], наявність мутацій у генах *BRCA1/BRCA2* [9, 10],



Рис. 1. Частота виявлення раку яєчників на різних стадіях

обтяжливий сімейний анамнез раку яєчників [11, 12], отримання замісної гормональної терапії препаратів естрогену [13, 14], синдром Лінча [15]. Однак найбільш значущим фактором ризику залишається генетична схильність.

Підвищений ризик розвитку низькодиференційованого серозного раку зумовлений наявністю мутацій у *BRCA* та інших генах системи гомологічної рекомбінації, включно з *TP53* (наявний майже в 97% пухлин), *EMSY*, *RAD51*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *ATR*, *PALB2*, *RB1* і *CDKN2A*, які виявляються в 11% пацієнтів із такою патологією [16].

Діагностика. Рак яєчників, на жаль, у більшості випадків діагностується на пізніх стадіях захворювання (рис. 1) [17], важко піддається лікуванню та має несприятливий прогноз щодо загальної виживаності. На ранній стадії захворювання 5-річна виживаність становить близько 70–90%, а на пізніх – близько 30% і менше [17].

Основною причиною пізньої діагностики цього захворювання є відсутність симптомів на ранніх стадіях [18]. Також значну негативну роль відіграє недостатня обізнаність жінок про важливість щорічних скринінгових оглядів у гінеколога.

Основними симптомами раку яєчників є такі: здуття живота, розлад травлення, відчуття переповнення або дискомфорту в животі, закрепи, часте сечовипускання, відчуття здавлення в органах малого таза, аномальні вагінальні кровотечі, втомлюваність, біль у спині, блювання. Як правило, такі симптоми з'являються лише на пізніх стадіях, тому діагностика на ранніх стадіях раку яєчника зазвичай утруднена й нерідко виявляється знахідкою при дослідженні іншої патології.

Станом на сьогодні, надійного скринінгового методу діагностики раку яєчників немає, але розроблено програми обстеження для поліпшення ранньої діагностики та збільшення шансів для досягнення радикальності лікування. Зазначені програми включають такі обстеження: ретельний збір анамнезу життя; гінекологічний огляд; ультразвукове дослідження органів малого таза (трансабдомінальне та трансвагінальне); СА-125 у сироватці крові; комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної клітки, черевної порожнини, малого таза; магнітно-резонансна томографія органів черевної порожнини, малого таза.

Для встановлення остаточного діагнозу раку яєчників необхідне гістологічне дослідження зразків пухлини, отриманих шляхом діагностичної біопсії або хірургічного втручання. Достатня кількість тканини дає змогу провести генетичне тестування пухлини для терапевтичної стратифікації, особливо це важливо, якщо планується неoad'ювантна хіміотерапія (НХТ). Також за наявності плеврального випоту чи асцитів слід виконати пункцію з цитологічним дослідженням аспірата для встановлення остаточної стадії захворювання.

Підтипи. Рак яєчників представлений двома основними підтипами: епітеліальним та неепітеліальним (рис. 2) [19].

Епітеліальні пухлини є найпоширенішими у невагітних жінок (85–90% серед інших типів), із них найчастішими підтипами є серозний рак високого ступеня злоякісності (70%), ендометріодний (10%),

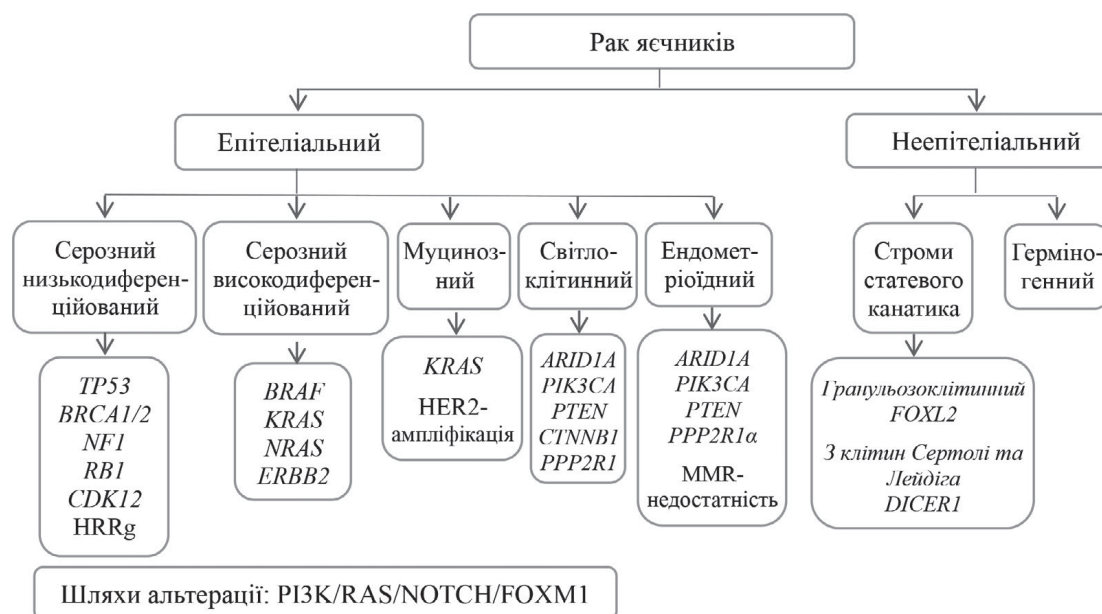


Рис. 2. Підтипи раку яєчників

світлоклітинний (10%), муцинозний (3%) та низькокодиференційований серозний (< 5%) [20]. Кожен підтип являє собою окреме захворювання з різною локалізацією виникнення, патогенезом, клінічними особливостями та прогнозом.

Стадіювання та стратифікація ризиків. Усім пацієнткам, у яких діагностовано рак яєчників, слід пройти хірургічне стадіювання відповідно до класифікації стадій Міжнародної федерації гінекології та

акушерства (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) та системи оцінювання пухлини, лімфатичних вузлів, метастазів (система стадіювання “tumor, node, metastasis” – TNM, 8-ме видання) (таблиця) [21] для визначення подальших методів лікування та моніторингу захворювання. Обов'язково має бути встановлено гістотип і первинну локалізацію пухлини (яєчник, маткова труба або очеревина) та стадію для правильного планування лікування.

Стадіювання раку яєчників, маткових труб та перитонеального раку (FIGO, AJCC, TNM, 8-ме видання)

АJCC стадія	TNM стадія	FIGO стадія	ВИЗНАЧЕННЯ СТАДІЇ
I	T1N0M0	I	Пухлина уражує тільки яєчники (один або два) або маткову трубу(и) (T1). Відсутні ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N0) та віддалені метастази (M0)
IA	T1aN0M0	IA	Пухлина обмежена одним яєчником (капсула інтактна) чи матковою трубою; пухлинні прояви на зовнішній поверхні яєчника чи маткової труби відсутні, в асцитичній рідині чи змивах з очеревини відсутні злоякісні клітини (T1a). Відсутні ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N0) та віддалені метастази (M0)
IB	T1bN0M0	IB	Пухлина обмежена двома яєчниками (капсула інтактна) чи матковими трубами; відсутні ознаки пухлини на зовнішній поверхні яєчника чи маткових трубах, в асцитичній рідині чи змивах з очеревини відсутні злоякісні клітини (T1b). Відсутні ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N0) та віддалені метастази (M0)
IC	T1cN0M0	IC	Пухлина обмежена одним чи двома яєчниками або матковими трубами з будь-якою з таких характеристик: • Розрив капсули під час операції (IC1 стадія). • Наявність пухлини на зовнішній поверхні хоча б одного яєчника чи маткових труб або розрив капсули перед операцією (IC2 стадія). • Злоякісні клітини наявні в асцитичній рідині або перитонеальних змивах (IC3 стадія). Відсутні ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N0) та віддалені метастази (M0)
II	T2N0M0	II	Пухлина захоплює один/обидва яєчники або маткові труби з поширенням на інші органи (наприклад, матку, сечовий міхур, сигмоподібну чи пряму кишку) в межах таза або наявний первинний рак очеревини (T2). Відсутні ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N0) та віддалені метастази (M0)
IIA	T2aN0M0	IIA	Поширення та/або імплантаційні метастази в матці та/або маткових трубах чи яєчниках (T2a). Відсутні ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N0) та віддалені метастази (M0)
IIB	T2bN0M0	IIB	Поширення на зовнішню поверхню чи імплантаційні метастази в інші прилеглі органи таза, як-от сечовий міхур, сигмоподібна чи пряма кишка (T2b). Відсутні ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N0) та віддалені метастази (M0)
IIIA1	T1 чи T2N1M0	IIIA1	Пухлина уражує один/обидва яєчники, або маткові труби, або наявний первинний рак очеревини (T1), з поширенням чи проростанням у прилеглі органи таза (T2). З метастазами в тазові та/чи парааортальні лімфатичні вузли. Відсутні віддалені метастази (M0)
IIIA2	T3aN0 чи N1M0	IIIA2	Пухлина уражує один/обидва яєчники, або маткові труби, або наявний первинний рак очеревини з поширенням чи проростанням в органи, що розміщені поза межами таза. Під час хірургічного втручання відсутні макроскопічні вогнища раку в черевній порожнині (поза межами таза), але наявні мікроскопічні метастази в черевній порожнині (T3a). З/без ураження заочеревинних лімфатичних вузлів (N0 чи N1). Відсутні віддалені метастази (M0)
IIIB	T3bN0 чи N1M0	IIIB	Пухлина уражує один/обидва яєчники, або маткові труби, або наявний первинний рак очеревини з поширенням чи проростанням в органи, що розміщені поза межами таза. Наявні макроскопічні метастази раку, але за розміром не більше ніж 2 см (T3b). З/без ураження заочеревинних лімфатичних вузлів (N0 чи N1), але відсутні метастази в паренхімі печінки чи селезінки або інші віддалені метастази (M0)
IIIC	T3cN0 чи N1M0	IIIC	Пухлина уражує один/обидва яєчники, або маткові труби, або наявний первинний рак очеревини з поширенням чи проростанням в органи, що розміщені поза межами таза. Наявні макроскопічні метастази раку за розміром понад 2 см, у тому числі можуть бути на поверхні печінки чи селезінки (T3c). З/без ураження заочеревинних лімфатичних вузлів (N0 чи N1), але відсутні метастази в паренхімі печінки чи селезінки або інші віддалені метастази (M0)
IVA	Будь-який T, будь-який N, M1a	IVA	Плевральний випіт із позитивною цитологією за відсутності інших віддалених метастазів та метастазів у заочеревинні лімфатичні вузли (M0)
IVB	Будь-який T, будь-який N, M1b	IVB	Паренхіматозні метастази в печінці або селезінці, чи метастази у віддалені лімфатичні вузли; наявні метастази в інші позаочеревинні органи, як-от легені та кістки (M1b)

Примітки: Tx – первинну пухлину неможливо оцінити; T0 – первинна пухлина не візуалізується; Nx – регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені через відсутність необхідної інформації; AJCC – American Joint Committee on Cancer (Американський об'єднаний комітет із боротьби проти раку).

Прогноз для пацієток із раком яєчників передусім залежить від радикальності хірургічного втручання [22]. Сучасним стандартом лікування вперше виявленого раку яєчників є поєднання оптимальної циторедуктивної хірургії та хімієтерапії препаратами платини. Передопераційні методи візуалізації можуть допомогти спрогнозувати ймовірність субоптимальної циторедуктивної операції [23], але щодо канцероматозу – під час КТ та позитронно-емісійної КТ не завжди можна його візуалізувати [24]. Тому якщо після обстеження пацієнтка є кандидаткою для виконання циторедуктивного хірургічного втручання, слід проводити хірургічне стадіювання (лапароскопічним доступом) для визначення ступеня захворювання та потенційної можливості виконання оптимальної циторедукції.

Метою хірургічного втручання при ранньому раку яєчників є досягнення повного видалення пухлини та проведення адекватного стадіювання, що включає: лапаротомію; детальну ревізію всієї черевної порожнини; перитонеальні змиви з цитологічним дослідженням; біопсію з усіх видимих вогнищ ураження та всіх ділянок черевної порожнини; двосторонню сальпінгоофоректомію; гістеректомію; оментектомію; апендектомію при муцинозному раку; системну тазову та парааортальну лімфаденектомію [25].

Дисекція тазових і парааортальних лімфатичних вузлів із метою стадіювання необхідна лише в разі пухлин високого ступеня злоякісності, оскільки частота метастазування в лімфатичні вузли пацієток із високодиференційованим епітеліальним чи муцинозним раком становить менше ніж 1% [26]. У молодих пацієток можна розглянути можливість проведення органозберігальної операції, але після повного обгово-

рення з пацієнткою потенційних ризиків. Пацієнткам із будь-яким гістотипом ІА або ІС І–ІІ стадії з одностороннім ураженням яєчників і сприятливим гістологічним діагнозом (тобто пухлиною низького ступеня злоякісності) можливе збереження контралатерального яєчника та матки в поєднанні з іншими рекомендованими процедурами хірургічного стадіювання [27].

Медикаментозне лікування. Системна хімієтерапія (ХТ) широко застосовується на всіх етапах лікування раку яєчників. На ранніх стадіях – як ад'ювантна, на пізніх стадіях – як періопераційна або паліативна.

Відбір пацієток для проведення ад'ювантної хімієтерапії залежить від гістологічного підтипу та стадії пухлини. При високодиференційованому серозному, ендометріодному та муцинозному раку яєчників на стадії ІА після оперативного втручання рекомендується тільки спостереження. Проте залишається відкритим питання про користь ад'ювантного лікування при світлоклітинному типу раку ІА, ІВ та ІС1 стадій; ендометріодному раку низького ступеня злоякісності та серозному раку низького ступеня злоякісності ІВ/С [28].

Стандартними схемами лікування раку яєчників є платиновмісні режими. Ад'ювантна хімієтерапія, за результатами численних клінічних досліджень та їх метааналізів (включно з дослідженнями ACTION, ICON1) [29, 30], справляє значний вплив на безрецидивне виживання та подовження тривалості загальної виживаності. Як ад'ювантне лікування при І–ІІ стадіях рекомендується проведення 3 або 6 циклів хімієтерапії (рис. 3) [25] (при ІС–ІІ стадіях пухлини та при серозному раку високого ступеня злоякісності – 6 циклів): карбоплатин/паклітаксел чи карбоплатин моно.

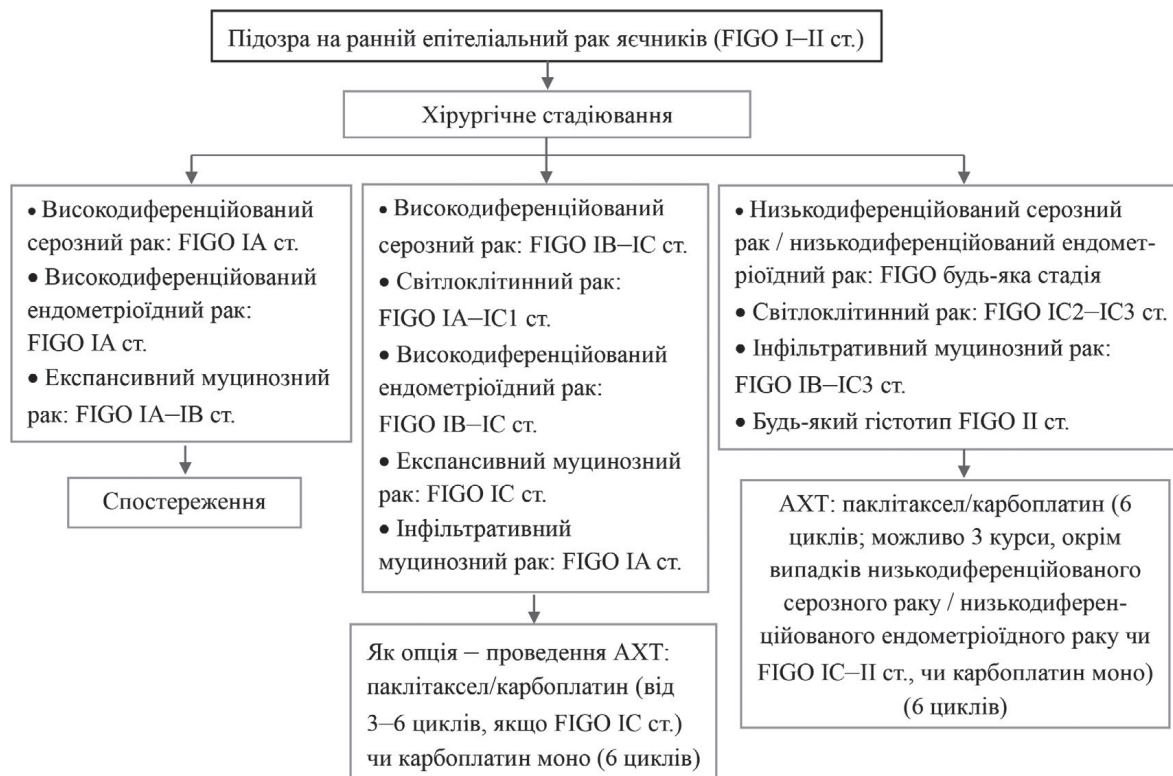


Рис. 3. Лікування І–ІІ стадій раку яєчників

Примітка: АХТ – ад'ювантна хімієтерапія.

Згідно з даними, отриманими в результаті дослідження ICON3 (I–IV ст.), не було виявлено вірогідної різниці у тривалості загальної виживаності у групах монотерапії карбоплатином та поліхіміотерапії (карбоплатин + паклітаксел / циклофосфамід + доксорубіцин + цисплатин). Однак у групах комбінованої терапії спостерігалася вища токсичність, ніж у групі монотерапії карбоплатином [31].

Дані, отримані в результаті проведення клінічного дослідження GOG, показали, що 6 курсів хіміотерапії з включенням карбоплатину вірогідно не знижують ризик рецидиву захворювання порівняно з 3 курсами, проте підвищують токсичність терапії [32]. Лише для пацієнтів із серозним раком лікувальний ефект зростає при застосуванні 6 циклів хіміотерапії [33].

Стандартною системною терапією для пацієнтів із III–IV стадією захворювання є комбінація таких пре-

паратів (рис. 4) [25]: карбоплатин + паклітаксел + бевацизумаб до 6 циклів (1 раз на 3 тижні).

Доцільність застосування бевацизумабу в цій терапевтичній комбінації обґрунтовується результатами клінічного дослідження (ICON7), яке продемонструвало збільшення періодів безрецидивної та загальної виживаності при додаванні його до схеми лікування [34]. Однак результати клінічного дослідження GOG-218 не показали жодних переваг від додавання бевацизумабу до схеми лікування – показники безрецидивної та загальної виживаності в контрольних групах суттєво не відрізнялися [35].

Міжнародні рекомендації пропонують 3-тижневий режим введення хіміотерапії, але досить цікавими є результати дослідження MITO-7, в якому пацієнтки з епітеліальним раком яєчників IC–IV стадії отримували карбоплатин + паклітаксел у стандартному (3-тижнево-

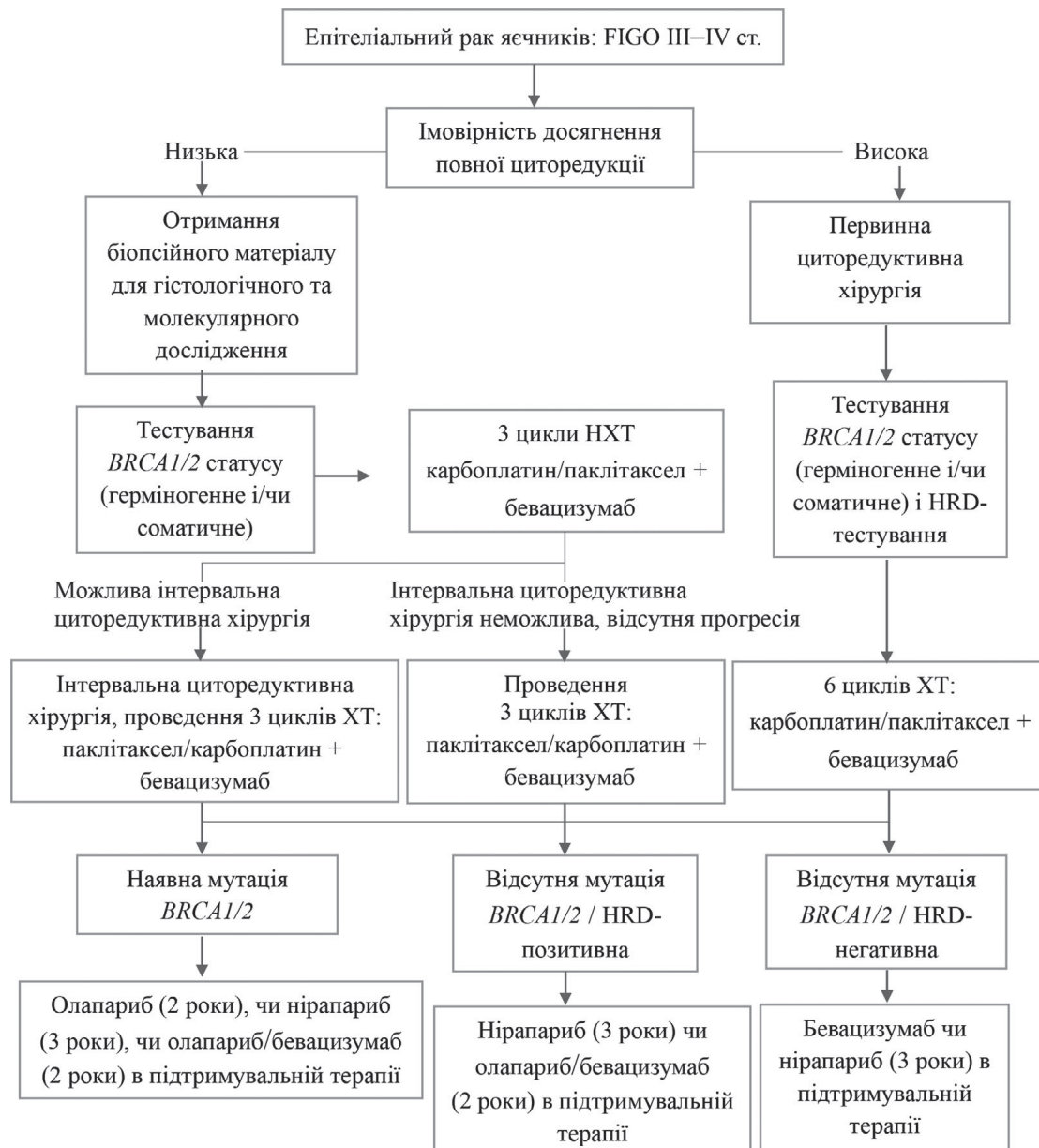


Рис. 4. Лікування III–IV стадії раку яєчників

му) та щотижневому режимі. Показники безрецидивної та загальної виживаності суттєво не відрізнялися, проте токсичність хіміотерапії була вищою в когорті пацієнток, які отримували 3-тижневу схему лікування [36].

Внутрішньоочеревинна хіміотерапія в поєднанні із системною хіміотерапією може застосовуватися для лікування серозного раку високого ступеня злоякісності на пізніх стадіях захворювання за такою схемою: паклітаксел 135 мг/м² внутрішньовенно в 1-й день, карбоплатин AUC 6 (AUC – площа під фармакінетичною кривою) внутрішньоочеревинно в 1-й день і паклітаксел 60 мг/м² внутрішньоочеревинно на 8-й день, загалом не менше 6 циклів [37]. Мета-аналіз п'яти рандомізованих клінічних досліджень із застосуванням післяопераційної внутрішньоочеревинної хіміотерапії показав перевагу в поліпшенні безрецидивної та загальної виживаності порівняно з режимами внутрішньовенної хіміотерапії у пацієнтів із невеликим резидуальним об'ємом пухлини (< 1 см) або без залишкових явищ після операції [38].

Гіпертермічна внутрішньовенна періопераційна ХТ в першій лінії була досліджена в OVHIPEC (рандомізованому дослідженні III фази), в якому порівнювали НХТ з подальшим хірургічним втручанням з або без гіпертермічної хіміотерапії (ГПХТ) [39]. Дослідження показало значно більшу виживаність і тривалість безрецидивного періоду без підвищення токсичності при застосуванні ГПХТ. Проте дисбаланс таких прогностичних факторів, як гістотип пухлини, відсутність стратифікації на основі загальноновизнаних прогностичних факторів, як-от мутація *BRCA1/2* пухлини та статус дефіциту гомологічної рекомбінації (Homologous recombination deficiency – HRD), а також обмежений розмір вибірки зробили екстраполяцію цих результатів дуже складною. Відповідно до даних вітчизняного аналізу, інтраопераційна гіпертермічна хіміотерапія збільшує тривалість безрецидивної виживаності порівняно з пацієнтами, що отримували тільки циторедуктивне хірургічне лікування, але не значною мірою [40]. В іншому рандомізованому дослідженні HIPEC (ГПХТ) не продемонструвала переваг у виживаності над стандартним лікуванням [41]. З огляду на ці проблеми, HIPEC продовжує залишатися сферою досліджень і не має розглядатися як стандартна терапія.

Якщо після отриманого лікування (4–6 циклів хіміотерапії + бевацизумаб) пухлина регресує, доцільним є проведення спеціальної терапії в підтримувальному режимі (для стадій III–IV). Для цього рекомендується визначення мутацій у генах *BRCA1/BRCA2* (спадкових або соматичних) та HRD-статусу пухлини. Залежно від результату аналізів, варіанти підтримувальної терапії можуть включати:

1. Монотерапію олапарибом або нірапарибом (у випадку *mBRCA1/BRCA2*) або комбінацією олапариб + бевацизумаб.
2. Нірапариб або комбінація нірапариб + бевацизумаб (для *BRCA1/BRCA2*-wt, HRD-позитивний).
3. Бевацизумаб або нірапариб у монотерапії (при *BRCA1/BRCA2*-wt, HRD-негативний).

Підтримувальну терапію проводять до 2–3 років, залежно від обраного препарату, до прогресування або непереносимості токсичності, що настане раніше.

Рак яєчників – це захворювання, яке часто рецидивує та характеризується стрімким прогресуванням. І прогноз захворювання тим кращий, чим пізніше відбудеться рецидив. Вибір терапії у випадку рецидиву/прогресії захворювання є так званим викликом, і наразі немає чітких рекомендацій щодо її виду у другій лінії. Застосовується хірургічне та медикаментозне лікування.

Хірургія при рецидиві (прогресуванні) захворювання. Роль хірургічного втручання у пацієнток із першим рецидивом, що виник більше, ніж через 6 міс. після закінчення платиновмісної ХТ першої лінії, вивчалася в кількох дослідженнях [42–45]. У дослідженні DESKTOP було визначено шкалу робочої групи гінекологічної онкології (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie – AGO) для ідентифікації пацієнток, яким було можливе виконання повної резекції. Для пацієнток, що мали позитивну оцінку за шкалою AGO та яким виконана R0-резекція під час первинної операції, ймовірність досягнення повної резекції на наступній операції становила 76% [42].

Згодом результати дослідження DESKTOP III продемонстрували подовження тривалості загальної та безрецидивної виживаності у пацієнтів із позитивними показниками AGO, що були рандомізовані у групу вторинної циторедуктивної хірургії з подальшою ХТ на основі платини порівняно з пацієнтами, що отримували тільки ХТ без хірургічного лікування [43].

Медикаментозна терапія рецидиву раку яєчників. Усі рецидиви (прогресування) раку яєчників поділяються на 2 великі групи залежно від відповіді на попереднє лікування препаратами платини: платиночутливі та платинорезистентні. Додатково виділяють ще одну групу – платинорефрактерні. Платиночутливі – це пухлини, які позитивно зреагували на терапію препаратами платини й спрогресували через 6 міс. або більше після завершення терапії. Платинорезистентні – це пухлини, які спрогресували за часом менше, ніж 6 міс. після завершення платиновмісної терапії. Особливо несприятлива група пацієнтів, які спрогресували під час лікування платиновмісними схемами або протягом 1 міс. після завершення терапії – це платинорефрактерні пухлини [46]. Визначення чутливості або резистентності до препаратів платини за допомогою 6-місячного інтервалу є неточним, тому рішення про повторне застосування препаратів платини у схемах лікування при прогресуванні/рецидиві захворювання потребує клінічного мислення та індивідуального підходу до кожного випадку. У результаті клінічних досліджень були отримані дані про підвищену чутливість пухлин яєчників до препаратів платини та PARP-інгібіторів, за наявності мутацій у *BRCA1/BRCA2* та інших генах гомологічної рекомбінації [47]. Проте користь від застосування цих препаратів у разі продовження захворювання досі досліджується. Щодо *BRCA1/BRCA2*-негативних пухлин – чутливість до хіміотерапевтичних препаратів, включно з препаратами платини, залишається недостатньо вивченою. Такі пухлини потребують нових підходів щодо оцінювання потенційної відповіді на медикаментозне лікування.

Коли пацієнтки не є кандидатками до повторного застосування препаратів платини, застосовують одно-

агентні неплатинові схеми ХТ, які включають введення паклітакселу, топотекану, гемцитабіну, пегільованого доксорубіцину або пероральне приймання циклофосфаміду. Зазначені хіміпрепарати показали помірну активність у пацієнок із рецидивом раку яєчників, для яких платина не є більше варіантом лікування, з частотою об'єктивної відповіді 10–15% і медіаною загальної виживаності 10–12 міс. [48–50].

Що стосується вибору конкретної схеми лікування, то на сьогодні немає надійних результатів рандомізованих досліджень, які б підтверджували вищу ефективність одного препарату порівняно з іншим у другій лінії терапії. Вибір терапії має ґрунтуватися на профілі токсичності та індивідуальних особливостях захворювання пацієнтки. Оптимальна тривалість лікування також залишається не визначеною, у клінічних дослідженнях ХТ неплатинови-

ми препаратами проводили до прогресування хвороби або до досягнення неприйнятної токсичності.

ВИСНОВКИ

Станом на сьогодні основним ефективним методом медикаментозного лікування раку яєчників у першій та другій ліній терапії є схеми, що містять препарати платини. Однак висока токсичність при їх застосуванні не завжди є виправдана, оскільки результати такої терапії не в усіх випадках призводять до очікуваного лікувального ефекту. Тому важливим завданням є пошук нових надійних предикторів чутливості до препаратів хіміотерапії (особливо до препаратів платини), які допоможуть підібрати максимально персоналізоване лікування з уникненням зайвої токсичності від отримання явно неефективної терапії.

Відомості про авторів

Гордійчук Прокіп Іванович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 277-77-91. E-mail: P_Gordijchuk@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2031-8772

Дороніна Мирослава Вікторівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (096) 724-56-83. E-mail: atatochka72@gmail.com

ORCID: 0009-0006-8989-454X

Information about the authors

Gordijchuk Prokip I. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 277-77-91. E-mail: P_Gordijchuk@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2031-8772

Doronina Myroslava V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (096) 724-56-83. E-mail: atatochka72@gmail.com

ORCID: 0009-0006-8989-454X

ПОСИЛАННЯ

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. doi: 10.3322/caac.21834.
- Fedorenko Z, Sumkina O, Zuba V. National Cancer Registry of Ukraine 2021-2022 [Internet]. In: Bulletin of the National Cancer Registry No. 24 "Cancer in Ukraine, 2021-2022". Kyiv: National register of chancery Ukraine; 2023, p. 70-1. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/PDF/70-ya.pdf.
- Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, et al. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2888-98. doi: 10.1200/JCO.2016.66.8178.
- Jiang YT, Gong TT, Zhang JY, Li XQ, Gao S, Zhao YH, et al. Infertility and ovarian cancer risk: Evidence from nine prospective cohort studies. *Int J Cancer.* 2020;147(8):2121-30. doi: 10.1002/ijc.33012.
- Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Peterson CM, Hotaling J. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(2):167-77. doi: 10.1007/s10815-016-0836-8.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS Med.* 2012;9(4):e1001200. doi: 10.1371/journal.pmed.1001200.
- Zhang L, Yan H. Genetically identification of endometriosis and cancers risk in women through a two-sample Mendelian randomization study. *Sci Rep.* 2024;14(1):8382. doi: 10.1038/s41598-024-58950-7.
- Korchynska O, Khashcha I, Stryzhak D. Oncological aspects of ovarian endometriosis. *Reprod Health Woman.* 2024;1:10-4. doi: 10.30841/2708-8731.1.2024.301575.
- Bhaskaran SP, Chandratre K, Gupta H, Zhang L, Wang X, Cui J, et al. Germline variation in BRCA1/2 is highly ethnic-specific: Evidence from over 30,000 Chinese hereditary breast and ovarian cancer patients. *Int J Cancer.* 2019;145(4):962-73. doi: 10.1002/ijc.32176.
- Łukomska A, Menkiszak J, Gronwald J, Tomiczek-Szwiec J, Szwiec M, Jasiółka M, et al. Recurrent Mutations in BRCA1, BRCA2, RAD51C, PALB2 and CHEK2 in Polish Patients with Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(4):849. doi: 10.3390/cancers13040849.
- Hunn J, Rodriguez GC. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(1):3-23. doi: 10.1097/GRF.0b013e31824b4611.
- Gayther SA, Pharoah PD. The inherited genetics of ovarian and endometrial cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2010;20(3):231-8. doi: 10.1016/j.gde.2010.03.001.
- Shi LF, Wu Y, Li CY. Hormone therapy and risk of ovarian cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Meno-pause.* 2016;23(4):417-24. doi: 10.1097/GME.0000000000000550.
- Koskela-Niska V, Pukkala E, Lytinen H, Ylikorkala O, Dyba T. Effect of various forms of postmenopausal hormone therapy on the risk of ovarian cancer—a population-based case control study from Finland. *Int J Cancer.* 2013;133(7):1680-8. doi: 10.1002/ijc.28167.
- Ketabi Z, Bartuma K, Bernstein I, Malander S, Grönberg H, Björck E, et al. Ovarian cancer linked to Lynch syndrome typically presents as early-onset, non-serous epithelial tumors. *Gynecol Oncol.* 2011;121(3):462-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.02.010.
- Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(4):280-304. doi: 10.3322/caac.21559.
- National Cancer Institute; SEER. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer 2014–2020 [Internet]. National Cancer Institute; 2020. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.
- Lele S. Ovarian Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022. doi: 10.36255/exon-publications-ovarian-cancer.
- Banerjee S, Kaye SB. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential. *Clin Cancer Res.* 2013;19(5):961-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2243.
- Prat J. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol.* 2015;26(2):87-9. doi: 10.3802/jgo.2015.26.2.87.
- Tolstanov OK, Gordijchuk PI, Yashchenko VM, et al. Handbook of an oncologist: classification of malignant tumors according to the TNM system, 8th edition: educational and methodological manual. Zhytomyr: LLC "Buk-Druk Publishing House"; 2022. 214 p.
- Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J.

- Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multi-centre trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6):1234-44. doi: 10.1002/cncr.24149.
23. Jeong SY, Kim TJ, Park BK. Epithelial ovarian cancer: a review of preoperative imaging features indicating suboptimal surgery. *J Gynecol Oncol*. 2020;31(4):e57. doi: 10.3802/jgo.2020.31.e57.
24. Dromain C, Lebouilleux S, Auferin A, Goere D, Malka D, Lumbroso J, et al. Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT vs. PET/CT. *Abdom Imaging*. 2008;33(1):87-93. doi: 10.1007/s00261-007-9211-7.
25. González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(10):833-48. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.011.
26. Heitz F, Harter P, Ataseven B, Heikaus S, Schneider S, Prader S, et al. Stage- and Histologic Subtype-Dependent Frequency of Lymph Node Metastases in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Undergoing Systematic Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(7):2053-59. doi: 10.1245/s10434-018-6412-y.
27. Fruscio R, Corso S, Ceppi L. Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Ann Oncol*. 2013;24(1):138-44.
28. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol*. 2019;30(5):672-705. doi: 10.1093/annonc/mdz062.
29. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(2):105-12.
30. Collinson F, Qian W, Fossati R, Lissoni A, Williams C, Parmar M, et al. ICON1 collaborators. Optimal treatment of early-stage ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(6):1165-71. doi: 10.1093/annonc/mdl116.
31. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9332):505-15. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09738-6.
32. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al. Gynecologic Oncology Group. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2006;102(3):432-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.06.013.
33. Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):301-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.10.073.
34. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484-96. doi: 10.1056/NEJMoa1103799.
35. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(26):2317-28. doi: 10.1200/JCO.19.01009.
36. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):396-405. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70049-X.
37. Provencher DM, Gallagher CJ, Parulekar WR, Ledermann JA, Armstrong DK, Brundage M, et al. OV21/PETROC: a randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(2):431-8. doi: 10.1093/annonc/mdx754.
38. Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, Hsu CH, Malone DC, Skrepnek GH, et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(3):561-70. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00846.x.
39. Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(3):230-40. doi: 10.1056/NEJMoa1708618.
40. Rybin A. The results of personified ovarian cancer patients with peritoneal carcinomatosis treatment. *Reprod Health Woman*. 2022;7:35-40. doi: 10.30841/2708-8731.7.2022.272470.
41. Lim MC, Chang SJ, Park B, Yoo HJ, Yoo CW, Nam BH, et al. Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2022;157(5):374-383. doi: 10.1001/jamasurg.2022.0143.
42. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburger A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(2):289-95. doi: 10.1097/IGC.0b013e31820aaafd.
43. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(7):704. doi: 10.1056/NEJMc220002.
44. Shi T, Zhu J, Feng Y, Tu D, Zhang Y, Zhang P, et al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):439-49. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00006-1.
45. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):779-91. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30279-6.
46. Davis A, Tinker AV, Friedlander M. "Platinum resistant" ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):624-31. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.02.038.
47. Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1606-22. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2102.
48. Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2811-18. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6735.
49. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W, Daxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;95(1):1-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.07.011.
50. Spiliopoulou P, Hinsley S, McNeish IA, Roxburgh P, Glasspool R. Metronomic oral cyclophosphamide in relapsed ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(7):1037-44. doi: 10.1136/ijgc-2021-002467.

Стаття надійшла до редакції 20.11.2024. – Дата першого рішення 25.11.2024. – Стаття подана до друку 27.12.2024

Захворювання сечовивідних шляхів у жінок старшого репродуктивного віку: тактика на етапі прегравідарної підготовки та під час вагітності

І. А. Жабченко¹, В. К. Ліхачов², І. С. Ліщенко¹, Л. М. Добровольська², Т. М. Коваленко¹, О. О. Сивура¹

¹ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

²Полтавський державний медичний університет

Після 35 років у жінок значно зростає частота наявної екстрагенітальної патології, часто поєднаної. У разі настання вагітності ці стани можуть суттєво обтяжувати її перебіг і погіршувати перинатальні наслідки. Стаття є оглядом наукових публікацій, які висвітлюють питання захворювань сечовивідних шляхів (СВШ) у жінок.

Частота захворювань СВШ як інфекційного (безсимптомна бактеріурія (ББУ), цистит, пієлонефрит), так і неінфекційного генезу (дизурія, сечокам'яна хвороба (СКХ), кристалурія), зростає пропорційно віку вагітних: від 2–5% (у жінок до 30 років) до 9–15% (35–40 років і більше). За наявності інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) у вагітних збільшується ризик ускладнень для матері та дитини. У післяпологовому або післяопераційному періоді в таких жінок відзначається високий ризик розвитку інфекційних ускладнень і загострень основного захворювання. Такий можливий перебіг подій вимагає від лікарів свідомого профілактичного підходу щодо ІСШ у жінок старшого репродуктивного віку вже на етапі прегравідарної підготовки.

За даними останнього керівництва Європейської асоціації урологів з урологічних інфекцій (2024), одним із найпоширеніших станів у дорослих є ББУ, що відповідає комасальній колонізації. В осучасненому документі метааналіз наявних доказів продемонстрував, що лікування ББУ у вагітних було ефективним. У вітчизняних нормативних документах також наголошується на необхідності обстеження вагітних у І триместрі щодо ББУ, критеріїв її діагностики та лікування. Ще однією з частих проблем відзначають неускладнений цистит. Посів сечі рекомендується проводити в таких ситуаціях: підозра на гострий пієлонефрит; симптоми, які не зникають або повторюються протягом 4 тиж. після завершення лікування; жінки, які мають нетипові симптоми; та/або вагітні жінки. *Escherichia coli* (*E. coli*) посідає пріоритетне місце в етіології ІСШ (висівається в сечі хворих у 75–90%). Така висока частота її висівання пов'язана із широким спектром факторів вірулентності.

Неправильне використання за призначенням антибіотиків та їхній безрецептурний продаж пришвидшує розвиток резистентних штамів. Суттєво збільшується поширеність бактерій із множинною лікарською стійкістю, які становлять особливо серйозну небезпеку для пацієнтів лікарень і лікувально-реабілітаційних центрів. До цієї групи, окрім *E. coli*, входять мікроорганізми групи ESKAPE. Вони можуть викликати тяжкі та часто смертельні інфекції, зокрема інфекції кровотоку й пневмонію.

Ще одну суттєву проблему у стані СВШ під час вагітності можуть становити СКХ та кристалурія як її предиктор. Поширеність СКХ становить 10,6% у чоловіків та 7,1% у жінок. Домінантними факторами ризику розвитку СКХ у вагітних виступають зміни водно-сольового балансу: збільшення екскреції сечової кислоти, Ca, Na та більш інтенсивне всмоктування Ca у шлунково-кишковому тракті на тлі підвищення вмісту вітаміну D. Як наслідок, відбувається сечовий стаз, збільшення концентрації сечової кислоти та адгезія кристалів солей, які призводять до утворення конкрементів. На тлі цих змін у вагітних вмикаються захисні механізми роботи сечовивідної системи у вигляді гіперцитратурії, гіпермагніурії та збільшення об'єму сечі.

Основними напрямками для розв'язання проблемних питань у жінок із захворюваннями СВШ можна вважати: ретельний збір анамнезу; специфічне обстеження за наявності захворювань СВШ в анамнезі; консультація з нефрологом/урологом та профільне лікування (за потреби); призначення профілактичних засобів (дієта, комбіновані фітопрепарати, препарати на основі журавлини з лактобактеріями тощо). Профілактику СКХ слід розпочинати з впливу на основні фактори ризику щодо її розвитку: зміну кислотності сечі, протеоліз сечі та вплив на ферменти. Важливими заходами щодо профілактики каменеутворення є корекція питного режиму, дієта зі зменшенням вмістом білка та солі й достатньою кількістю клітковини та споживання кальцію, корекція способу життя.

З метою профілактики СКХ / кристалурії та запальних захворювань СВШ досить ефективним і безпечним для вагітних є дієтична добавка, що являє собою комбінацію 7 концентрованих рослинних екстрактів, які чинять різноспрямовану дію, але працюють у синергізмі. Для жінок із гострим і рецидивним циститом рекомендовано також використовувати комплексну дієтичну добавку, дію якої забезпечують два активних синергічних елементи – екстракт плодів журавлини великоплідної та *Lactobacillus acidophilus*.

Окрім специфічних профілактичних засобів і діагностичних дій у прегравідарний період та впродовж вагітності, жінкам із захворюваннями СВШ слід проводити й загальноприйняті заходи, серед яких дотація вітамінів і мікроелементів згідно з чинними нормативними документами Міністерства охорони здоров'я України (фолати, залізо, магній, йод, поліненасичені жирні кислоти, вітамін D тощо). Однак у жінок із кристалурією та СКХ перед призначенням вітаміну D слід обов'язково перевірити рівень фосфору в крові.

Ключові слова: *прегравідарна підготовка, вагітність, старший репродуктивний вік, захворювання сечовивідних шляхів, безсимптомна бактеріурія, цистит, кристалурія, сечокам'яна хвороба, профілактика, фітопрепарати, дотація вітамінів та мікроелементів.*

Urinary tract diseases in women of older reproductive age: tactics at the stage of pre-pregnancy preparation and during pregnancy

I. A. Zhabchenko, V. K. Likhachov, I. S. Lishchenko, L. M. Dobrovolska, T. M. Kovalenko, O. O. Syvura

After 35 years old, the frequency of extragenital pathology, often combined, significantly increases in women. During pregnancy, these conditions can significantly complicate its course and worsen perinatal outcomes. The article is a review of scientific publications that highlight the issues of urinary tract diseases (UTDs) in women.

The frequency of UTDs, both infectious (asymptomatic bacteriuria (ASB), cystitis, pyelonephritis) and non-infectious genesis (dysuria, urolithiasis (UL), crystalluria), increases with the age of pregnant women: from 2–5% (in women under 30 years old) to 9–15% (at the age of 35–40 years and older). Urinary tract infections (UTIs) in pregnant women increase the risk of complications for the mother and child. In the postpartum or postoperative period, such women are at high risk of infectious complications and exacerbations of the underlying disease. This possible development requires doctors to take a conscious preventive approach to UTIs in women of older reproductive age already at the stage of pre-pregnancy preparation.

According to the latest guidelines of the European Association of Urologists on Urological Infections (2024), one of the most common conditions in adults is ASB, which corresponds to commensal colonization. In the updated document, a meta-analysis of the available evidence showed that the treatment of ASB in pregnant women was effective. Ukrainian regulatory documents also emphasize the need to examine pregnant women in the first trimester for ASB, with clear diagnostic and treatment criteria. Another common problem is uncomplicated cystitis. Urine culture is recommended in the following situations: suspected acute pyelonephritis; symptoms that do not disappear or recur within 4 weeks after completion of treatment; women who have atypical symptoms; and/or pregnant women. *Escherichia coli* (*E. coli*) occupies a priority place in the etiology of UTIs (found in 75–90% of positive urine cultures). Such a high frequency of its cultivation is associated with a wide range of virulence factors. Inappropriate antibiotic use and their over-the-counter sale accelerates the development of resistant strains. The prevalence of multidrug-resistant bacteria is increasing significantly, which pose a particularly serious danger to patients in hospitals and medical and rehabilitation centers. This group, in addition to *E. coli*, includes microorganisms of the ESKAPE group. They can cause severe and often fatal infections, including bloodstream infections and pneumonia.

Another significant problem in the state of UTDs during pregnancy may be UL and crystalluria as its predictor. The prevalence of UL is 10.6% in men and 7.1% in women. The dominant risk factors for the development of UL in pregnant women are changes in water-salt balance: increased excretion of uric acid, Ca, Na and more intensive absorption of Ca in the gastrointestinal tract against the background of increased vitamin D content. As a result, urinary stasis occurs, an increased uric acid concentration and adhesion of salt crystals, which lead to the formation of stones. Against the background of these changes, protective mechanisms of the urinary system in the form of hypercitraturia, hypermagnesuria and increased urine volume are activated in pregnant women. Key areas for managing UTDs in pregnant women include: detailed history taking; specific examination in the presence of UTDs diseases in the anamnesis; consultation with a nephrologist/urologist and specialized treatment (if necessary); use of preventive measures (diet, combined herbal preparations, preparations based on cranberries with lactobacteria, etc.). Prevention of UL should begin with the impact on the main risk factors for its development: changes in urine acidity, urinary proteolysis and effects on enzymes. Important measures for the prevention of stone formation are hydration correction, a diet with reduced protein and salt content and sufficient fiber and calcium intake, and lifestyle changes.

For the prevention of UL / crystalluria and inflammatory diseases of the urinary tract, a dietary supplement is quite effective and safe for pregnant women, which includes a combination of 7 concentrated plant extracts that have a multidirectional effect, but work synergistically. For women with acute and recurrent cystitis, it is also recommended to use a complex dietary supplement, the effect of which is provided by two active synergistic elements – cranberry fruit extract and *Lactobacillus acidophilus*. In addition to specific preventive and diagnostic measures in the pre-pregnancy period and during pregnancy, women with UTDs should also take generally accepted measures, including the supplementation of vitamins and microelements in accordance with the current regulatory documents of the Ministry of Health of Ukraine (folate, iron, magnesium, iodine, polyunsaturated fatty acids, vitamin D, etc.). However, for women with crystalluria and UL the level of phosphorus in the blood before prescribing vitamin D should definitely be determined.

Keywords: *preconception care, pregnancy, older reproductive age, urinary tract diseases, asymptomatic bacteriuria, cystitis, crystalluria, urolithiasis, prevention, herbal remedies, vitamin and microelement supplementation.*

Сучасна світова тенденція щодо зсуву середнього віку вагітних у більший бік має багато причин і можливих пояснень. Серед них – активніша соціальна роль жінок та їхнє залучення на керівних посадах, бажання набуття освіти та фаховості в обраній професії до обтяження себе сімейними й материнськими обов'язками, впевненість у можливості реалізації відтермінованого материнства завдяки успіхам у лікуванні безпліддя та досягненням репродуктивної медицини.

Однак, з іншого боку, після 35 років у жінок значно зростає частота наявної екстрагенітальної патології, часто поєднаної. Найчастіше це гіпертензивні

розлади, цукровий діабет, ожиріння, захворювання шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи, варикозна хвороба.

Частота захворювань сечовивідних шляхів (СВШ) як інфекційного (безсимптомна бактеріурія (ББУ), цистит, пієлонефрит), так і неінфекційного генезу (дизурія, сечокам'яна хвороба (СКХ), кристалурія), зростає пропорційно віку вагітних: від 2–5% (у жінок до 30 років) до 9–15% (35–40 років і більше) [1, 2].

На етапі планування вагітності в жінок старшого репродуктивного віку та потім упродовж періоду гестації найбільшу небезпеку щодо перинатальних наслід-

ків становлять захворювання СВПІ саме інфекційного генезу (інфекції сечовивідних шляхів (ІСПІ)) [1, 2].

Вплив інфекційних захворювань СВПІ на перебіг вагітності та перинатальні наслідки

За наявності ІСПІ збільшується ризик передчасних пологів, плацентарної дисфункції, передчасного розриву плідних оболонок, хоріоамніоніту. Гострі ІСПІ, що виникають під час вагітності, асоціюються зі зростанням ризику гіпертензивних станів і підвищують імовірність формування хронічних захворювань СВПІ у подальшому житті жінки [2].

Крім того, такі інфекції можуть негативно впливати на перебіг вагітності, що проявляється підвищенням частоти передчасних пологів, народженням дітей із недостатньою функціональною зрілістю, затримкою внутрішньоутробного розвитку та клінічними ознаками внутрішньоутробного інфікування [1, 2]. Наразі триває дослідження щодо впливу ІСПІ у вагітних як можливого чинника ризику формування вроджених вад розвитку, когнітивних і поведінкових порушень, а також дитячого церебрального паралічу в дітей [2]. У післяпологовому або післяопераційному періоді в таких жінок відзначається високий ризик розвитку інфекційних ускладнень і загострень основного захворювання.

Частому розвитку ІСПІ у жінок сприяють мала довжина сечівника, його близькість до відхідника – джерела потенційно уропатогенних мікроорганізмів. Резервуаром інфікування сечового міхура є мікрофлора прямої кишки, що колонізує промежину, піхву, периуретральну ділянку та дистальну частину сечівника (умовно-патогенні мікроорганізми сімейства ентеробактерій). Процес проникнення інфекції до сечового міхура відбувається шляхом самоінфікування при недотриманні правил особистої гігієни й статевого життя, носінні вузького одягу, запальних захворюваннях статевих органів.

Такий можливий розвиток подій вимагає від лікарів свідомого профілактичного підходу щодо ІСПІ у жінок старшого репродуктивного віку (35+) вже на етапі прегравідарної підготовки.

Згідно з останніми клінічними рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EAU) з питань урологічних інфекцій (2024), одним із найпоширеніших станів у дорослих є ББУ, що відповідає коменсальній колонізації [3].

За цим документом, в особи без симптомів патології СВПІ ББУ визначається як середній зразок сечі, що демонструє ріст бактерій $> 10^5$ КУО/мл (колонієутворювальних одиниць на мілілітр) у двох послідовних зразках у жінок і в одному зразку в чоловіків. Спектр бактерій при ББУ подібний до видів, які зустрічаються при неускладнених або ускладнених ІСПІ, залежно від наявності факторів ризику. Цистоскопія та/або візуалізація верхніх СВПІ не є обов'язковою, якщо в анамнезі немає інших ознак [3].

У разі виявлення стійкого росту бактерій, що продукують уреазу (*Proteus mirabilis*), необхідно виключити утворення каменів у СВПІ.

Як і в попередніх редакціях, в осучасненому документі метааналіз наявних доказів продемонстрував, що лікування ББУ у вагітних жінок було ефективним [4, 5].

Стосовно ведення дорослих пацієнтів із ББУ поза періодом вагітності розроблено чіткі клінічні рекомендації. Так, із високим рівнем доказовості встановлено, що не доцільно проводити скринінг або лікувати ББУ в таких групах пацієнтів: у жінок, які не мають жодних факторів ризику; у пацієнтів із цукровим діабетом, що добре контролюється; у жінок після настання менопаузи; у літніх пацієнтів, які перебувають на лікуванні в умовах стаціонару; у пацієнтів із реконструкцією чи дисфункцією нижніх відділів СВПІ; в осіб після трансплантації нирки; у пацієнтів, що готуються до операції з ендопротезування; в осіб із рецидивними ІСПІ в анамнезі. Також не рекомендовано проводити перевірку наявності та лікування ББУ перед урологічними втручаннями, що супроводжуються пошкодженням слизових оболонок [3].

З низьким рівнем доказовості зазначено відсутність необхідності перевірки та лікування ББУ в пацієнтів перед серцево-судинними операціями [3].

У національних нормативних документах також акцентується увага на важливості обстеження вагітних щодо ББУ в І триместрі, чітко визначено критерії її діагностики та підходи до лікування. Зокрема, згідно з вимогами Стандарту медичної допомоги «Нормальна вагітність» (2022), серед ключових показників якості медичної допомоги зазначено, що діагноз ББУ встановлюється на основі бактеріологічного аналізу середньої порції сечі, якщо виявляється ріст одного виду бактерій із концентрацією $\geq 10^5$ КУО/мл у двох зразках, взятих послідовно з інтервалом понад 24 год [6]. Крім того, зазначений документ рекомендує проводити бактеріологічне дослідження сечі з метою діагностики ББУ вже при взятті вагітної на облік [6].

Також у межах цього нормативного документа, у третьому стандарті, присвяченому профілактиці ускладнень вагітності, визначено, що вагітним із підтвердженою ББУ слід проводити антибіотикотерапію протягом 7 днів. Це допомагає уникнути персистивної бактеріурії, знизити ризик передчасних пологів і запобігти народженню дітей із низькою масою тіла [6]. Водночас, якщо під час вагітності виявляється ББУ, спричинена стрептококом групи В, але рівень його колонізації є меншим ніж 10^5 КУО/мл, призначення антибіотиків під час самої вагітності не потрібне. Проте в такому випадку є обов'язковим проведення антибіотикопрофілактики під час пологів [6].

Ще однією з частих проблем може ставати неускладнений цистит. Він визначається як гострий, спорадичний або рецидивний цистит, що виникає лише в невагітних жінок без відомих відповідних анатомічних або функціональних аномалій у СВПІ і без супутніх захворювань. Факторами ризику його розвитку можуть стати статевий акт, використання сперміциду, новий статевий партнер, наявність в анамнезі ІСПІ та історія ІСПІ у дитинстві. Більшість випадків неускладненого циститу спричинені *Escherichia coli* (*E. coli*) [7, 8].

Неускладнений цистит може бути діагностований із високою достовірністю на основі детального збору анамнезу, який включає типові прояви ураження нижніх СВПІ (дизуричні скарги, прискорене сечовипускання, імперативні позиви) та виключення ва-

гінальних виділень. Проведення бактеріологічного дослідження сечі рекомендується в таких випадках: за наявності симптомів, що можуть свідчити про гострий пієлонефрит; у разі збереження або повторного виникнення симптоматики протягом 4 тиж. після закінчення лікування; за наявності нетипової клінічної картини в жінок; у вагітних [3].

Для жінок із легкими й помірними симптомами симптоматичну терапію (ібупрофен) та фітотерапію можна розглядати як альтернативу протимікробному лікуванню [3].

E. coli займає провідне місце серед збудників ІСП, виявляючись у 75–90% випадків у сечі пацієнтів. Причиною такого високого поширення є значна кількість різноманітних факторів вірулентності цієї бактерії. Серед них варто виділити здатність адаптуватися та активно розмножуватися як у присутності кисню, так і в анаеробних умовах; вироблення різних токсинів (ендо-, екзо- і цитотоксинів); здатність до адгезії, колонізації та інвазії епітелію; наявність механізмів пригнічення захисних реакцій організму (антикомплементарна й антилізоцимна активність, інгібування фагоцитозу); наявність ферментів та їхніх метаболітів, які спричиняють ушкодження тканин; здатність до гемолізу; синтез сидерофорів і коліцинів, що підсилює її конкурентні переваги в організмі [7–9]. Водночас доведено здатність уропатогенних штамів *E. coli* створювати біоплівки, що значно ускладнює елімінацію та знешкодження патогену антибіотиками, а також сприяє посиленню антибіотикорезистентності [7–9].

У контексті підготовки до вагітності та її менеджменту в жінок із проблемами СВІШ слід звернути увагу на такий чинник вірулентності уропатогенних штамів *E. coli*, як продукцію сидерофорів, що відіграють важливу роль у захопленні заліза для бактерій під час або після колонізації. Для виживання уропатогенних штамів *E. coli* необхідною є цитоплазматична концентрація заліза близько 10^{-6} М, яку вони забезпечують за допомогою сидерофорів, що відрізняються низькою молекулярною вагою та вираженою спорідненістю із залізом (Fe^{3+}). Бактерії отримують залізо через рецептори, що полегшують транспорт сидерофор-залізного комплексу через бактеріальну мембрану до цитозолу, де воно вивільняється. Найактивнішим сидерофором уропатогенних штамів *E. coli* виступає ентеробактин, який конкурує саме з трансферином за зв'язування та транспортування заліза [9].

Тому особливого значення для такого контингенту жінок набуває дотація заліза як на прегравідарному етапі, так і впродовж вагітності та лактації для профілактики погіршення айрон-статусу відповідно до чинних нормативних документів Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України та рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я [6, 10–12].

Формування антибіотикорезистентності є складним і поступовим процесом, під час якого мікробні популяції втрачають первинну чутливість до антибіотиків, що призводить до появи резистентних штамів бактерій. Неконтрольоване та нераціональне використання антибактеріальних препаратів, поєднане з їхнім безрецептурним продажем, суттєво прискорюють цей

незворотний процес, що надалі потребує розробки нових лікарських засобів або впровадження суворіших підходів до їхнього призначення [13].

Останніми роками суттєво зросло поширення бактерій із множинною резистентністю до антибіотиків, що створює особливу небезпеку для пацієнтів стаціонарних медичних закладів, лікувально-реабілітаційних установ і хворих, які використовують інвазивні медичні пристрої, як-от венозні катетери або апарати штучної вентиляції легень [13–15]. Окрім *E. coli*, до найнебезпечніших мікроорганізмів із множинною резистентністю належать так звані ESKAPE-патогени: *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*, а також різноманітні представники родини *Enterobacteriaceae* (зокрема *Klebsiella*, *Serratia* і *Proteus*). Ці бактерії спричиняють тяжкі інфекції, які можуть призводити до септичних станів, важких пневмоній та інших загрозливих для життя ускладнень [14, 15].

Характерною ознакою цих патогенів є стійкість до значної кількості антибіотиків, у тому числі до карбапенемів і цефалоспоринов третього покоління, які раніше вважалися найефективнішими в боротьбі з інфекціями, спричиненими полірезистентними штамми [14, 15].

В урологічній клінічній практиці особливу небезпеку становлять ускладнені ІСП, які часто рецидивують і характеризуються високим ризиком формування антибіотикорезистентності. Це відбувається переважно за наявності анатомічних дефектів сечових шляхів, гормональних або метаболічних порушень, імунodefіцитних станів, а також у разі інфікування нозокоміальними або полірезистентними мікроорганізмами. Найчастіше ускладнені інфекції викликають представники групи ESCAPE-патогенів (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* і різні види *Enterobacter*). Згідно з результатами глобального багатоцентрового дослідження TAST (Tigecycline Assessment and Surveillance Trial), ESCAPE-бактерії значно поширені по всьому світу, демонструючи швидку появу та розвиток антибіотикорезистентності [13, 16–18].

Значущість СКХ й кристалурії для ведення вагітності та її наслідків

Ще одну суттєву проблему у стані СВІШ під час вагітності можуть становити СКХ та кристалурія як її предиктор.

Поширеність СКХ становить 10,6% у чоловіків та 7,1% у жінок. У країнах із високим рівнем життя (Швеція, Канада, США) поширеність ниркових конкрементів є особливо високою (> 10%). Захворюваність на СКХ зростає на 48,57%, з 77,78 млн випадків у 1990 р. до 115,55 млн у 2019 р. [19].

Вважається, що 34% конкрементів у дітей можуть бути пов'язані з порушенням обміну речовин, а в 46–57% пацієнтів простежується успадкованість ризику утворення конкрементів у нирках [19, 20].

Загальними чинниками високого ризику утворення кристалів/конкрементів можуть бути: розвиток захворювання в ранньому віці (особливо в дітей та підлітків); сімейний анамнез СКХ; рецидивне утворення конкрементів; короткий проміжок часу з моменту останнього епізоду наявності конкременту; брушит у

складі конкрементів ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$); сечова кислота та урати у складі конкрементів; інфекційні конкременти; єдина нирка; хронічна хвороба нирок. Серед чинників навколишнього середовища найбільше значення мають висока температура довкілля, хронічна інтоксикація свинцем і кадмієм [20, 21].

Крім того, є ціла низка захворювань, які асоціюються з утворенням конкрементів: гіперпаратиреоз, метаболічний синдром, мінерально-кісткові порушення, нефрокальциноз, полікістозна хвороба нирок, гастроінтестинальні захворювання (резекція кишківника, хвороба Крона, мальабсорбція, кишкова гіпероксалурія, екзокринна недостатність підшлункової залози) і баріатрична хірургія, високі рівні вітаміну D, саркоїдоз, ушкодження спинного мозку, нейрогенний сечовий міхур [19, 20].

Основними чинниками ризику розвитку СКХ у вагітних є зміни водно-сольового метаболізму, які проявляються підвищенням виведення з організму сечової кислоти, кальцію (Ca) та натрію, а також посиленням усмоктування кальцію в кишківнику, що пов'язано зі зростанням концентрації вітаміну D в цей період. Зазначені порушення призводять до застою сечі, підвищення її насичення сечовою кислотою та створення умов для адгезії кристалів солей, у результаті чого формуються камені. Одночасно із зазначеними патологічними змінами в організмі вагітних активізуються компенсаторні механізми, які перешкоджають каменеутворенню: збільшується екскреція цитратів і магнію (Mg) із сечею (гіперцитратурія та гіпермагніурія), а також зростає добовий діурез [19–21].

Установлено, що ризик розвитку уролітіазу в жінок під час наступних вагітностей приблизно в 3 рази вищий порівняно з першою вагітністю. Крім того, імовірність формування каменів зростає в жінок із супутнім ожирінням або цукровим діабетом в анамнезі [21].

Сеча являє собою насичений колоїдний розчин, в якому кристали солей перебувають у розчиненому стані. Вона має захисні властивості, що перешкоджають утворенню каменів, а саме: сталість кислотності сечі (pH) у межах 6,6–6,8 (при цьому 80% солей перебувають у розчиненому стані); захисні колоїди (білкові речовини) – 900 мг/л у нормі; антагонізм іонів-стабілізаторів сечі (оксалат-магній, фосфат-аскорбінова кислота) [22, 23].

Таким чином, одним з основних факторів каменеутворення є pH сечі, від якої залежить склад солей, що випадають у ній:

- pH < 5 – сечова кислота;
- pH = 5,2–5,8 – солі сечової кислоти;
- pH < 6 – оксалат кальцію;
- pH = 7 – фосфат кальцію;
- pH > 7 – амоній-магній фосфат [23].

Через певний час накопичення солей відбувається процес їхньої кристалізації, який проходить декілька фаз: насичення та перенасичення сечі, зародження кристала і його зростання, створення загального кристалоїдного конгломерату. Отже, гіперкристалурія на сьогодні асоціюється з передкам'яним станом [23].

Профілактика загострень захворювань СВП на передвідарному етапі та під час вагітності

Зважаючи на поширеність і значущість захворювань СВП для здоров'я та перебігу вагітності в жінок,

постає актуальне питання їхньої профілактики й передвідарної підготовки в цих групах пацієнток.

Основними напрямками для розв'язання проблемних питань у жінок із захворюваннями СВП можна вважати: ретельний збір анамнезу (наявність епізодів загострення захворювань СВП упродовж життя, наявність діагнозу хронічного захворювання СВП); специфічне обстеження за наявності захворювань СВП в анамнезі (аналіз сечі загальний, бактеріальний посів сечі, pH сечі, дослідження крові на рівні креатиніну, сечовини, сечової кислоти, гемоглобіну, феритину, ультразвукове дослідження нирок, магнітно-резонансна томографія, комп'ютерна томографія – за потреби); консультація з нефрологом/урологом та профільне лікування (за потреби); призначення профілактичних засобів (дієта, комбіновані фітопрепарати, препарати на основі журавлини з лактобактеріями тощо) [24].

Профілактику СКХ слід розпочинати з корекції основних факторів ризику її розвитку: зміни pH сечі, протеолізу сечі та впливу на ферменти. Так, у разі переважання в сечі уратів засобами впливу можуть бути урикостатики, урикозуретики, підлужування сечі, застосування комбінованих фітопрепаратів. Якщо в сечі виявляються більшою мірою оксалати, слід використовувати такі засоби, як блемарен, ксидифон, вітаміни D та B, цистон, комбіновані фітопрепарати. У разі виявлення великої кількості фосфатів рекомендовано підкислення сечі, антибактеріальні препарати, фітопрепарати на основі журавлини, обліпихи тощо [25, 26].

Також важливими заходами щодо профілактики каменеутворення є корекція питного режиму (добове споживання рідини з нейтральною pH до 2,5–3 л/добу, досягнення добового діурезу 2–2,5 л для питомої ваги сечі < 1010 ммоль/л), дієта зі зменшеним вмістом білка до 0,8–1 г/кг маси тіла й солі до 4–5 г/добу та достатньою кількістю клітковини і споживанням кальцію 1–1,2 г/добу, корекція способу життя, що включає нормалізацію маси тіла (індекс маси тіла в жінок у межах 18–25 кг/м²) та адекватні фізичні навантаження [26].

З метою профілактики СКХ / кристалурії та запальних захворювань СВП досить ефективним і безпечним для вагітних є дієтична добавка Фітоллін® нефрокапсули (Polpharma, Польща), що являє собою комбінацію 7 концентрованих рослинних екстрактів, які чинять різноспрямовану дію, але працюють у синергізмі [27].

Антибактеріальний ефект у лікуванні ІСВП забезпечується екстрактами таких рослин, як хвощ польовий і листя берези, активними речовинами яких є флавоноїди та сапоніни. Флавоноїди пригнічують розмноження грампозитивних бактерій, тоді як сапоніни демонструють виражену антибактеріальну дію щодо таких мікроорганізмів, як *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *Bacillus subtilis*, а також проявляють фунгіцидну активність проти грибів *Candida albicans*, *C. krusei* та *C. tropicalis*. Окрім цього, антибактеріальною активністю володіють екстракти кореня пирію та трави золотарника. Зокрема, у складі кореня пирію виявлено речовину гексадецилкумаринову кислоту ((Е)-гексадецил-3-(4-гідроксифеніл)-акрилат), яка здатна

ефективно інгібувати адгезію патогенних штамів *E. coli* до клітин слизової оболонки сечового міхура, запобігаючи таким чином їхній колонізації [27].

Діуретичну дію в комплексі забезпечують корінь споришу, листя берези, хвощ польовий, корінь любистку, трава золотарника, корінь петрушки. Їхні флавоноїди посилюють виведення іонів натрію, хлору та фільтрацію в ниркових клубочках, знижують зворотне всмоктування в ниркових каналах і збільшують діурез без порушення електролітного балансу. Водночас екстракт листя берези містить нітрат калію, який підсилює діуретичну дію флавоноїдів, а посилення діурезу сприяє санації сечового тракту завдяки механічному видаленню бактерій [27].

Протизапальна дія здійснюється завдяки травам споришу, листю берези та хвощу польовому, екстракти яких зумовлюють зниження рівня прозапальних цитокінів, інгібують протеази, що залучені до розвитку запалення (лейкоцитарна еластаза) та стимулюють вироблення гормонів, які гальмують запалення [27].

Важливою в профілактиці та лікуванні захворювань СВП є і спазмолітична дія, яку забезпечують трава золотарника, корені петрушки й любистку: аглюкони чинять виражену розслаблювальну дію на гладкі м'язи СВП, усувають спазми сечоводу й сечівника, проявляючи знеболювальну дію, у такий спосіб запобігаючи пошкодженню тканин кристалами, які відходять, що знижує ймовірність утворення каменів і зменшує ризик рецидиву каменеутворення [27].

Фітолізин® нефрокапсули слід приймати по 1 капсулі 2 рази на добу до 30 днів, з метою профілактики рецидивів – по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 10 днів, курсом 2 рази на рік [28].

Для жінок із гострим і рецидивним циститом рекомендовано також використовувати комплексну дієтичну добавку Фітолізин® актив (Polpharma, Польща), дію якого забезпечують два активних синергічних елементи – екстракт плодів журавлини великоплідної (*Vaccinium macrocarpon*) (36 мг проантоціанідинів в 1 капсулі) та *Lactobacillus acidophilus* 2 млрд.

Препарати журавлини містять проантоціанідини А-типу, які блокують прикріплення патогенів до слизової оболонки СВП. Вони інгібують фібрії Р-типу та запобігають адгезії бактерій до уроепітелію. Крім того, екстракт журавлини містить велику кількість вітамінів (групи В, С, К, Е) та мінералів (кальцій, натрій, фосфор (Р), калій). Усі компоненти разом дають протимікробний, протизапальний, цитотоксичний та імуностимулювальний ефект. Згідно з керівними принципами ЕУА (2024) [3], існують докази, що підтверджують доцільність застосування журавлини (*Vaccinium macrocarpon*) для зменшення частоти інфекцій нижніх сечових шляхів у жінок. Для клінічної практики рекомендовано щоденне вживання продуктів із журавлини, які містять мінімум 36 мг/добу проантоціанідинів А-типу.

Оскільки інфекційні процеси нижніх СВП у жінок часто супроводжуються порушеннями вагінального біоценозу, включення до складу Фітолізин® актив *Lactobacillus acidophilus* є логічним і доцільним. Пробиотики на основі лактобактерій здатні очищува-

ти потенційні резервуари уропатогенної *E. coli* у сечових шляхах і піхві.

Механізм дії лактобацил на патогенну мікрофлору сечових шляхів складається з багатьох елементів: продукція перекису водню, бактеріоцинів і молочної кислоти призводить до окиснення вагінального середовища з одночасною конкуренцією за рецептори та захоплення патогенів лектиновими молекулами, що зрештою викликає пригнічення росту патогенів і блокування їхнього поширення [29].

Фітолізин® актив у жінок із гострим/рецидивним циститом у поєднанні з порушенням вагінального біоценозу рекомендовано впродовж 25 днів по 1 капсулі на добу.

Окрім специфічних профілактичних засобів і діагностичних дій у прегравідарний період та впродовж вагітності, жінкам із захворюваннями СВП слід проводити й загальноприйняті заходи, серед яких дотація вітамінів і мікроелементів.

Згідно з чинними нормативними документами МОЗ України [6], обов'язковим є призначення фолатів упродовж 3 міс. прекоцепційного періоду та І триместру вагітності. Оптимальним є їхнє застосування у складі фолатовмісних комплексів у дозі 400–800 мкг/добу. Слід пам'ятати, що призначення високих доз фолієвої кислоти (ФК) (1000 мкг та більше) без показань протягом тривалого часу підвищує ризик злоякісних пухлин і неврологічних ускладнень, а також може блокувати рецептори, коли ФК не буде засвоєна організмом. Важливим у прегравідарний період є також призначення ФК статевому партнеру: кожен 100 мкг ФК щоденно знижують частку анормальних сперматозоїдів на 3,6% [30–32].

Для жінок старшого репродуктивного віку, окрім профілактики вроджених вад розвитку та аутизму в дитини, особливо актуальним постає питання підвищення кількості випадків настання клінічної вагітності та живонародження. Тому при призначенні фолатів на етапі прегравідарної підготовки та вагітності слід віддавати перевагу активним формам ФК, які краще засвоюються, зокрема 4-й генерації активних фолатів – кватрефоліку. Саме для цієї форми ФК є достатня доказова база щодо зазначених питань [33].

Залізо призначають на підставі оцінювання показників червоної крові та айрон-статусу. У прекоцепційний період залізо застосовують у дозі 30–60 мг 3 міс. поспіль щороку всім жінкам репродуктивного віку та дівчатам-підліткам, які мають менструації [10]. У цих же дозах продовжується його щоденне приймання згідно з чинним Стандартом медичної допомоги «Нормальна вагітність» та рекомендується продовження дотації в період лактації [6, 11, 12, 34].

Ще одним важливим елементом на етапі планування вагітності є йод, який призначають у дозі не менше ніж 200 мкг/добу (у складі мінерально-вітамінних комплексів) протягом вагітності, чоловікам – 100 мкг/добу впродовж 3 міс. В ендемічних щодо йододефіциту районах дозу збільшують до 300 мкг/добу [6].

Уже з етапу прегравідарної підготовки та впродовж вагітності жінки старшого репродуктивного віку з проблемами СВП мають отримувати омега-3 поліненас-

сичені жирні кислоти у складі мінерально-вітамінних комплексів. Це забезпечує позитивний вплив на:

- формування та функціонування органів зору й головного мозку плода і новонародженого (докозагексаєнова кислота);
- розвиток судинної системи жінки та дитини (ейкозапентаєнова кислота) [35, 36].

Зважаючи на суттєві нутритивні дефіцити сьогодення, важливим є дотація вітаміну D як у прегравідарний період, так і впродовж вагітності. У сучасних міжнародних керівництвах і відповідно до результатів вітчизняних досліджень вважається доцільним емпіричне введення вітаміну D під час вагітності, враховуючи його потенціал для зниження ризику прееклампсії, внутрішньоутробної загибелі плода, передчасних пологів, ранньої неонатальної смертності, народження дітей із малою для гестаційного віку вагою. Ця рекомендація базується на даних досліджень, проведених у здорових жінок під час вагітності. Дози вітаміну D можуть коливатися від 600–800 до 2500–4000 міжнародних одиниць (МО) залежно від клінічної ситуації та індексу маси тіла жінки [37–40].

Водночас у жінок із захворюваннями СВП існують певні перестороги щодо рутинного використання вітаміну D як поза вагітністю, так і впродовж неї. Особливо це стосується жінок із кристалурією та СКХ, в яких перед призначенням вітаміну D слід обов'язково перевірити рівень фосфору в крові. За даними США, верхня межа його рівня – 1,45 ммоль/л, в Європі – 1,29 ммоль/л, в Україні – 0,87–1,45 ммоль/л [41]. Збільшення показника навіть на 1/10 є абсолютним протипоказанням призначення вітаміну D. З погляду впливу на функцію нирок, найбезпечніша доза – 2000–4000 МО (для вагітних), максимум – 6000 МО (для невагітних) [41].

У будь-якій практиці спочатку потрібно визначити рівень фосфору і лише тоді призначати вітамін D. Пацієнтці можна нашкодити, якщо відзначається зниження функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації нижче ніж 60 мл/хв/1,73 м²). У такому разі визначають рівень кальцію, фосфору, паратгормону, 25(OH)D₃. Збільшений рівень фосфору є абсолютним протипоказанням до призначення вітаміну D [41].

В умовах стресових впливів воєнного часу актуальною є дотація магнію як речовини, що, окрім великої кількості позитивних ефектів, справляє суттєвий гальмівний вплив на центральну нервову систему, водночас може покращувати сон і психоемоційний стан жінки. Однак наявність хронічної ниркової недостатності є протипоказанням для його призначення, тому жінки із захворюваннями СВП мають перебувати в зоні особливої уваги [42, 43].

У період вагітності в жінок зростає потреба в магнії, необхідному як матері, так і плоду. Проте через недостатнє надходження цього мікроелемента з раціоном, а також через підвищене його виведення із сечею, може розвиватися дефіцит магнію. Підвищення екскреції магнію із сечею становить близько 20% і пояснюється фізіологічним збільшенням серцевого викиду приблизно на 40%, що, своєю чергою, веде до зростання швидкості клубочкової фільтрації в нирках і недостатньо ефективного зворотного всмоктування магнію [44].

ВИСНОВКИ

1. Захворювання СВП у жінок старшого репродуктивного віку можуть стати причиною розвитку ускладненого перебігу вагітності та її негативних наслідків для матері й плода.

2. Гострі та рецидивні інфекції нижніх відділів сечових шляхів (цистит) підлягають обов'язковому лікуванню в прекоцепційний період для профілактики їхньої активації під час вагітності.

3. У разі проявів неускладнених ІСП під час вагітності (ББУ, цистит), СКХ / кристалурії з/без дизурії з лікувальною та профілактичною метою можна використовувати комбіновані фітопрепарати (Фітолізін® нефрокапсули, Фітолізін® актив) як у комплексі з антибіотиками, так і як монотерапію та альтернативний метод.

4. При проведенні прегравідарної підготовки та впродовж вагітності в жінок старшого репродуктивного віку із захворюваннями СВП слід проводити адекватну дотацію вітамінів і мікроелементів (залізо, фолати, йод, магній, вітамін D тощо) з урахуванням індивідуальних особливостей (зокрема рівень фосфору в крові).

Відомості про авторів

Жабченко Ірина Анатоліївна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-80-91. E-mail: izhab@ukr.net

ORCID: 0000-0001-5622-5813

Ліхачов Володимир Костянтинович – Полтавський державний медичний університет; тел.: (098) 446-75-60. E-mail: vladimir.lihachev@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4823-022X

Ліщенко Інеса Сергіївна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-80-59. E-mail: inesa.lishchenko@ukr.net

ORCID: 0000-0002-0124-765X

Добровольська Людмила Миколаївна – Полтавський державний медичний університет; тел.: (050) 304-96-15. E-mail: l.dobrovolska@pdmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-4056-1588

Коваленко Тамара Миколаївна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-80-59. E-mail: tomak1405@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7999-7066

Сивура Ольга Олегівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-80-59. E-mail: sivyrka@gmail.com

ORCID: 0009-0001-1181-4857

Information about the authors

- Zhabchenko Iryna A.** – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 483-80-91. *E-mail: izhab@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-5622-5813
- Likhachov Volodymyr K.** – Poltava State Medical University; tel.: (098) 446-75-60. *E-mail: vladimir.lichachev@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-4823-022X
- Lishchenko Inesa S.** – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 483-80-59. *E-mail: inesa.lichchenko@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-0124-765X
- Dobrovolska Ludmila M.** – Poltava State Medical University; tel.: (050) 304-96-15. *E-mail: l.dobrovolska@pdmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-4056-1588
- Kovalenko Tamara M.** – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 483-80-59. *E-mail: tomak1405@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-7999-7066
- Syvura Olha O.** – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 483-80-59. *E-mail: sivyurka@gmail.com*
ORCID: 0009-0001-1181-4857

ПОСИЛАННЯ

- Kyrylchuk M, Haidai A. Prevention of urinary tract infectious diseases in pregnant women. *Reprod Health Woman*. 2025;(1):72-81. doi: 10.30841/2708-8731.1.2025.323719.
- Ansalidi Y, Martinez de Tejada Weber B. Urinary tract infections in pregnancy. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(10):1249-53. doi: 10.1016/j.cmi.2022.08.015.
- Kranz J, Bartoletti R, Bruyere F, Cai T, Geerlings S, Köves B, et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines. *Eur Urol*. 2024;86(1):27-41. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.035.
- Nicoll LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2019;68(10):e83-e110. doi: 10.1093/cid/ciy1121.
- Small FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):CD000490. doi: 10.1002/14651858.
- Ministry of Health of Ukraine. Standards of medical care “Normal pregnancy” [Internet]. 2022. Order No 1437; 2022 Sep 9. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/normalna-vaginitist/>.
- Sims M, Mariyanovski V, McLeerth P, Akers W, Lee YC, Brown ML, et al. Prospective, randomized, double-blind, Phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(9):2616-26. doi: 10.1093/jac/dkx139.
- Kushnirenko S. Urinary tract infections in women. *Reprod Health Woman*. 2021;(9-10):28-32. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252582.
- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432.
- World Health Organization. Guideline: Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls [Internet]. Geneva: WHO; 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361884/>.
- World Health Organization. WHO Recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience [Internet]. Geneva: WHO; 2016. 196 p. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241549912>.
- World Health Organization. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience Nutritional interventions update: Multiple micronutrient supplements during pregnancy. [Internet]. Geneva: WHO; 2016. 68 p. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/333561/9789240007789-eng.pdf?sequence=1>.
- Antonyan IM, Hegluk OM. A comparative assessment of the detection and spread of antibiotic resistance in different European countries. In: Material Anniversary scientific and practical conference with international participation: Urology, andrology, nephrology – achievements, problems, solutions. 2018 May 24-25; Kharkiv. Kharkiv; 2018, p. 265-9.
- World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [Internet]. Geneva: WHO; 2017. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
- Shapirinsky V, Nazarchuk O, Faustova M, Kralinsky K, Babina Y. Some aspects of infectious complications in patients with surgical diseases: A multicenter study. *Lecture Rev*. 2020;69(7-8):257-60.
- Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N. Antibiotic resistant profile of asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18(8):807-15. doi: 10.1080/14787210.2020.1759420.
- World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance [Internet]. Geneva: WHO; 2015. 45 p. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241509763>.
- Directorate-General for Health and Food Safety. A European One Health action plan against antimicrobial resistance (AMR) [Internet]. European Commission; 2017. 24 p. Available from: https://health.ec.europa.eu/publications/european-one-health-action-plan-against-antimicrobial-resistance-amr_en/.
- Geraghty RM, Davis NF, Tzelves L, Lombardo R, Yuan C, Thomas K, et al. Best practice in interventional management of urolithiasis: An update from the European Association of urology guidelines panel for urolithiasis 2022. *Eur Urol Focus*. 2023;9(1):199-208. doi: 10.1016/j.euf.2022.06.014.
- Goldfarb DS, Avery AR, Beara-Lasic L, Duncan GE, Goldberg J. A twin study of genetic influences on nephrolithiasis in women and men. *Kidney Int Rep*. 2019;4(4):535-40. doi: 10.1016/j.ekir.2018.11.017.
- Jin X, Liu B, Xiong Y, Wang Y, Tu W, Shao Y, et al. Outcomes of ureteroscopy and internal ureteral stent for pregnancy with urolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*. 2022;22(1):150. doi: 10.1186/s12894-022-01100-w.
- Beniuk V, Oleshko V, Kovalyuk T, Beniuk S, Usevych I, Korniets N, et al. Modern approach to the treatment of urinary tract infections during pregnancy. *Reprod Health Woman*. 2024;(5):66-73. doi: 10.30841/2708-8731.5.2024.309848.
- Chernenko W. Pathogenesis, diagnosis and treatment of crystalluria. *Health Ukr*. 2019;(1):4.
- Ghouri F, Hollywood A, Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):99. doi: 10.1186/s12884-018-1732-2.
- Pasechnikov SP. Urolithiasis: Modern principles of patient management. *Med Aspects Women's Health*. 2016;23(4):12-20.
- Chernenko W. Urolithiasis: Ways to improve anti-relapse treatment. *Health Ukr*. 2015;(18):55.
- Tsubanova NA, Barskaya OV, Chernyavsky ES. Clinical efficiency of preparations based on medical plant raw materials in the treatment of urolithiasis. *Fam Med*. 2019;(1):80-7. doi: 10.30841/2307-5112.1.2019.172217.
- Marzev Institute of Public Health. Phytolysin of the nephrocapsule. B: Report on the results of sanitary and epidemiological assessment № 8/72. Kyiv: NAMS of Ukraine; 2020. 2 p.
- Haitovich MV. The role of probiotics in the prevention of recurrent urinary tract infection. *Health Ukr*. 2020;475(6):50-1.
- Gonseth S, Roy R, Houseman EA, de Smith AJ, Zhou M, Lee ST, et al. Periconceptual folate consumption is associated with neonatal DNA methylation modifications in neural crest regulatory and cancer development genes. *Epigenetics*. 2015;10(12):1166-76. doi: 10.1080/15592294.2015.1117889.
- Mas-Ponte D, Supek F. Mutation rate heterogeneity at the sub-gene scale due to local DNA hypomethylation. *Nucleic Acids Res*. 2024;52(8):4393-408. doi: 10.1093/nar/gkae252.
- Zaychenko OV. Folate and omega-3-PUFA in obstetrics: More than prevention of neural tube defects. *Health Ukr*. 2018;(1):1-4.
- Cirillo M, Fucci R, Rubini S, Coccia ME, Fatini C. 5-Methyltetrahydrofolate and Vitamin B12 Supplementation Is Associated with Clinical Pregnancy and Live Birth in Women Undergoing Assisted Reproductive Technology. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12280. doi: 10.3390/ijerph182312280.
- Pavord S, Daru J, Prasannan N, Robinson S, Stanworth S, Gilling J, et al. UK guidelines on the management

- of iron deficiency in pregnancy. Br J Haematol. 2020;188(6):819-30. doi: 10.1111/bjh.16221.
35. Kvashnina LV, Ignatova TB. Provision of preschool children's body with long-chain polyunsaturated fatty acids and possibilities of their deficiency correction. Health Ukr. 2018;1(44):20-3.
36. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2018;11(11):CD003402. doi: 10.1002/14651858.CD003402.pub3.
37. Tatarchuk TF, Deynyuk KD, Zanko OV, Yusko TI, Tarnopolska VO. Vitamin D-deficiency states in the genesis of woman reproductive health disorders. Reprod Endocrinol. 2018;(41):84-94. doi: 10.18370/2309-4117.2018.41.84-94.
38. Manasova GS, Andrievsky AG, Didenkul NV, Shpak IV, Turchyn MI, Kuzmin NV. Role of the hormonal system "Vitamin D / Vitamin D receptors" in the formation of some pregnancy complications. Reprod Endocrinol. 2020;(51):65-8. doi: 10.18370/2309-4117.2020.51.65-68.
39. Zhabchenko IA, Sudmak OR, Lishchenko IS, Bondarenko OM. Peculiarities of micronutrient metabolism in obese pregnant women (literature review). Zaporozhye Med J. 2021;23(3):446-53. doi: 10.14739/2310-1210.2021.3.203959.
40. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D for the prevention of disease: An Endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(8):1907-47. doi: 10.1210/clinem/dgae290.
41. Babak SI, Krotyuk TF, Galushko AA. Disorders of water-electrolyte balance and their correction. Correction of magnesium and phosphorus metabolism disorders. Acute Emerg Conditions Pract. 2017;(5-6):21-4.
42. Dalton LM, Ni Fhloinn DM, Gaydardzhieva GT, Mazurkiewicz OM, Leeson H, Wright CP. Magnesium in pregnancy. Nutr Rev. 2016;74(9):549-57. doi: 10.1093/nutrit/nuw018.
43. Lisitsa V. Whether the magnesium content affects the course of pregnancy: the opinion of experts. Med Aspects Women's Health. 2017;108(3):10-3.
44. Spätting L, Classen HG, Kisters K, Liebscher U, Rylander R, Vierling W, et al. Supplementation of magnesium in pregnancy. J Pregnancy Child Health. 2017;4(1):302. doi: 10.4172/2376-127X.1000302.

Стаття надійшла до редакції 28.03.2025. – Дата першого рішення 02.04.2025. – Стаття подана до друку 12.05.2025

Медико-соціологічне дослідження готовності студентської молоді до формування здорового способу життя та визначення факторів впливу на мотиваційні механізми

О. В. Жданова

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

Мета дослідження: визначення готовності студентської молоді до ведення здорового способу життя (ЗСЖ), аналіз мотиваційних механізмів формування ЗСЖ у студентів, а також факторів, що впливають на них.

Матеріали та методи. Проведено соціологічне дослідження методом анкетування 446 студентів різних курсів і факультетів, серед яких: 217 представників медичних факультетів, 105 – стоматологічних та 124 – факультетів неметодичного профілю. Анкета включала питання, що стосуються демографічних показників, місця особистого здоров'я в ієрархії цінностей, мотиваційних механізмів і джерел інформації щодо формування ЗСЖ. Обробка даних здійснювалася за допомогою програм Microsoft Excel, StatSoft Statistica та SPSS.

Результати. У рамках дослідження вивчено зв'язок соціально-демографічних показників із факторами готовності студентської молоді до ЗСЖ, зокрема, за рейтингом здоров'я в ієрархії життєвих цінностей. Проведено математичний аналіз зв'язків і ступеня впливу на те, яке рейтингове місце посідає здоров'я в системі цінностей респондентів. Проаналізовано зв'язок визначених показників із суб'єктивною оцінкою позиції здоров'я в ієрархії цінностей через виявлення відповідних параметрів. Аналіз зв'язку параметрів проводився з урахуванням факультету навчання. Визначено взаємозв'язок і ступінь впливу окремих факторів та їх сукупностей на підвищення рейтингу здоров'я в ієрархії цінностей респондентів. Таким чином, виокремлено найбільш вагомий мотиваційний фактор впливу на формування ЗСЖ.

Висновки. Вища схильність до пріоритетності особистого здоров'я спостерігалася серед респондентів факультетів неметодичного профілю, де цей показник був достовірно вищим майже в 3,9 раза порівняно з респондентами медичних навчальних підрозділів ($p < 0,001$). Серед причин, що знижують цінність здоров'я, виявлено небажання позбутися шкідливих звичок, наявність тяжких хронічних захворювань, відсутність фінансових умов, а також недотримання членами сім'ї та друзями правил ЗСЖ. Пріоритетним джерелом інформації про ЗСЖ респонденти визначили поради членів сім'ї та навчальні освітні програми.

Ключові слова: формування здорового способу життя, фактори впливу на формування та збереження здоров'я, студентська молоді, мотивація, відповідальність за особистий стан здоров'я.

Medical and sociological study of the readiness of young students to form a healthy lifestyle and identification of factors influencing motivational mechanisms

O. V. Zhdanova

The objective: to determine the readiness of students to lead a healthy lifestyle (HL), to analyze the motivational mechanisms of forming a HL in students, as well as the factors influencing them.

Materials and methods. A sociological study was conducted by surveying 446 students of different courses and faculties, including 217 students of medical faculties, 105 students of stomatological faculties and 124 students of non-medical faculties. The questionnaire included questions related to demographic indicators, the place of personal health in the hierarchy of values, motivational mechanisms and sources of information on the formation of a HL. Data processing was carried out using Microsoft Excel, StatSoft Statistica and SPSS programs.

Results. The study examined the relationship between social, demographic indicators and factors of readiness of students to lead a HL, in particular, according to the health rating in the hierarchy of life values. A mathematical analysis of the relationships and the degree of influence on the ranking place of health in the value system of respondents was conducted. The relationship between the specified indicators and the personal assessment of the place of health in the value hierarchy was analyzed by determining the parameters that reflect the subjective assessment of the place of health in this hierarchy. The analysis of the relationship between the parameters was carried out taking into account the faculty of study. The relationship and the degree of influence of individual factors and their combinations on increasing the health rating in the value hierarchy of respondents was determined. Thus, the most significant motivational factors influencing the formation of a HL were identified.

Conclusions. A higher tendency to prioritize one's health was observed among respondents from non-medical faculties, in whom this indicator was significantly higher by almost 3.9 times compared to respondents from medical faculties ($p < 0.001$). Among the reasons that reduce the value of health, the reluctance to get rid of bad habits, the presence of serious chronic diseases, lack of financial conditions, as well as failure of family members and friends to adhere to the rules of a HL was revealed. Respondents identified the advice of family members and educational programs as the priority source of information about a HL.

Keywords: formation of a healthy lifestyle, factors influencing the formation and preservation of health, student youth, motivation, responsibility for personal health.

Формування здорового способу життя (ЗСЖ) базується на певних ідеологічних принципах: пріоритетності здоров'я серед інших людських цінностей; розумінні здоров'я не лише як відсутності захворювань, а як стану повного фізичного та психічного благополуччя. Людина повинна усвідомлювати власну відповідальність за контроль особистого способу життя, а також нести відповідальність за свою поведінку та її можливі наслідки. Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, «здоровий спосіб життя – це оптимальна якість життя, що визначається мотивованою поведінкою людини, спрямованою на збереження та зміцнення здоров'я, в умовах впливу на неї природних та соціальних факторів навколишнього середовища» [1]. Засади формування ЗСЖ передбачають його пропагування, що було проголошено Оттавською хартією на першій міжнародній конференції зі зміцнення здоров'я у 1986 році [2].

Враховуючи засади та принципи відповідальності людини за власне здоров'я в межах побудови ефективної комунікативної системи формування ЗСЖ, проведено це соціологічне дослідження, метою якого є вивчення процесу формування у студентської молоді відповідального ставлення до особистого здоров'я та усвідомлення необхідності його збереження [3–6].

Більшість дослідників дійшли висновку, що серед чинників, які впливають на формування ЗСЖ, важливими є досконалість законодавства у сфері охорони здоров'я, фінансування, функціонування системи охорони здоров'я та особисте матеріальне благополуччя. Проте найсуттєвішим фактором впливу, який визначає здоров'я, є відповідальне особисте ставлення до його формування та збереження [7].

Мета дослідження: визначення мотиваційних механізмів формування ЗСЖ у студентської молоді та факторів впливу на них.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено соціологічне дослідження методом анкетування 446 студентів різних курсів і факультетів, серед яких: 217 представників медичних факультетів, 105 – стоматологічних та 124 – факультетів немедичного профілю. Анкета включала питання, що стосуються демографічних показників, місця особистого здоров'я в ієрархії цінностей, мотиваційних механізмів і джерел інформації щодо формування ЗСЖ.

У ході дослідження використовувалися статистичний та аналітичний методи.

Обробку даних здійснювали за допомогою пакету програм Microsoft Excel (trial version), статистичну об-

робку результатів – за допомогою програм статистичного аналізу Statsoft Statistica ver. 10 (STA999K347156-W) та IBM SPSS 25.0 (trial version).

Під час проведення соціологічного дослідження дотримано принципів Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000 рр.) [8], Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.) [9], а також інших конвенційних положень [10–15].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення зв'язку соціально-демографічних показників із факторами готовності студентської молоді до ЗСЖ шляхом визначення місця здоров'я в ієрархії життєвих цінностей

Проведено математичний аналіз зв'язків і ступеня впливу різних чинників на визначення рейтингового місця здоров'я в системі цінностей респондентів.

Опитування включало 6 категорій, які були згруповані в 3 основні рівні: найвище (1-ша – 2-га позиції), проміжне (3-тя – 4-та позиції) та найнижче місце (5–6-та позиції). Оцінювання зазначених параметрів проводили з урахуванням факультетської приналежності.

У табл. 1 продемонстровано, що вік респондентів не був пов'язаний із тим, яке місце в їхній системі цінностей посідає здоров'я: Відношення шансів (ВШ) 0,951; 95,0% Довірчий інтервал (ДІ) [0,769–1,135], $p = 0,576$. Також не виявлено достовірного впливу такого фактора, як стать: ВШ 0,777; 95,0% ДІ [0,514–1,174], $p = 0,231$. Таким чином, отримані результати свідчать, що місце проживання та стать не мають суттєвого зв'язку з пріоритетністю здоров'я в системі життєвих цінностей студентів.

Аналіз факультетської приналежності показав, що респонденти стоматологічного факультету (порівняно з медичним) не мали достовірної різниці щодо місця ЗСЖ в ієрархії життєвих цінностей: ВШ 1,272; 95,0% ДІ [0,763–2,121], $p = 0,356$. Водночас студенти немедичного факультету мали в 3,78 раза вищу вірогідність надавати ЗСЖ пріоритетне значення: ВШ 3,889; 95,0% ДІ [2,288–6,613], $p < 0,001$.

Після аналізу даних табл. 1 було уточнено соціально-демографічні фактори (табл. 2). Приналежність до немедичного факультету асоціювалася з підвищеною вірогідністю вищої оцінки здоров'я в ієрархії цінностей у 3,769 раза ($p < 0,001$) порівняно зі студентами медичного факультету.

Таблиця 1

Соціально-демографічні фактори

Показник	ВШ	ДІ		p
		+95%	–95%	
Вік, років	0,951	0,796	1,135	0,576
Місце проживання (місто)	0,911	0,603	1,376	0,658
Стать (чоловіча)	0,777	0,514	1,174	0,231
Медичний факультет	Референтна група			< 0,001
Стоматологічний факультет	1,272	0,763	2,121	0,356
Немедичний факультет	3,889	2,288	6,613	< 0,001

Таблиця 2

**Соціально-демографічні фактори
(метод зворотного виключення)**

Показник	ВШ	ДІ		р
		+95%	-95%	
Медичний факультет	Референтна група			< 0,001
Стоматологічний факультет	1,221	0,749	1,989	0,423
Немедичний факультет	3,769	2,230	6,372	< 0,001

У табл. 3 продемонстровано, що, порівняно з респондентами, які готові вести ЗСЖ, ті, хто не визначилися («не знаю»), у 3,89 раза більш схильні до надання здоров'ю вищого місця в ієрархії цінностей: ВШ 3,895; 95,0% ДІ [1,478–10,264], $p = 0,006$. Також простежувалася тенденція до вищої оцінки здоров'я серед студентів, які «не готові» до ЗСЖ: ВШ 1,609; 95,0% ДІ [0,873–2,966], $p = 0,127$.

Отже, за результатами аналізу можна дійти висновку, що вище рейтингове місце здоров'я в системі цінностей частіше спостерігається серед студентів немедичних факультетів (порівняно з медичними). А також вищу оцінку здоров'ю надають студенти, які не знають або не готові вести ЗСЖ.

Визначення параметрів суб'єктивної оцінки місця здоров'я в ієрархії цінностей

Досліджено взаємозв'язок визначених показників з особистою оцінкою місця здоров'я в ієрархії цінностей із корекцією на факультет навчання. Аналіз дозволив оцінити взаємозв'язок і ступінь впливу окремих факторів та їх сукупностей на підвищення місця здоров'я в ієрархії цінностей респондентів. Це, своєю чергою, допомагає виокремити найбільш значущі фактори та розробити ефективні комунікативні механізми для формування ЗСЖ серед студентської молоді. Як наведено в табл. 4, повна готовність до ЗСЖ асоційована з нижчим місцем здоров'я в ієрархії цінностей: ВШ 0,308; 95,0% ДІ [0,136–0,480], $p < 0,001$. При цьому респонденти, які «більше готові, ніж не готові», також оцінили здоров'я на нижчому рівні: ВШ 0,158; 95,0% ДІ [–0,007–0,323], $p = 0,060$. Подібні результати отримано серед респондентів, які «більше не готові, ніж готові» до ЗСЖ: ВШ 0,182; 95,0% ДІ [0,028–0,340], $p = 0,024$. Варто зазначити, що респонденти, які вважають стан здоров'я успадкованим, оцінюють здоров'я серед інших цінностей вище: ВШ –0,245; 95,0% ДІ [–0,553–0,064], проте цей показник знаходиться на межі тенденції до достовірності ($p = 0,120$).

При загальному аналізі серед можливих причин, що заважають вести ЗСЖ, «небажання позбутися шкідливих звичок» було в прямій залежності зі зниженням цінності здоров'я: ВШ 0,281; 95,0% ДІ [–0,024–0,586], $p = 0,071$; причина «наявність тяжкого захворювання» також продемонструвала схожу тенденцію: ВШ 0,309; 95,0% ДІ [–0,027–0,645], $p = 0,071$. Подібні результати отримано щодо «відсутності фінансових умов» і «недотримання правил ЗСЖ членами

Таблиця 3

Оцінка готовності респондентів до ЗСЖ

Показник	ВШ	ДІ		р
		+95%	-95%	
Медичний факультет	Референтна група			< 0,001
Стоматологічний факультет	1,221	0,749	1,989	0,423
Немедичний факультет	3,769	2,230	6,372	< 0,001
«Повністю готовий»	Референтна група			0,076
«Більше готовий, ніж не готовий»	1,155	0,569	2,345	0,691
«Більше не готовий, ніж готовий»	1,209	0,607	2,409	0,589
«Не готовий»	1,609	0,873	2,966	0,127
«Не знаю»	3,895	1,478	10,264	0,006
«Стан здоров'я успадкований»	2,599	0,610	11,079	0,197

Таблиця 4

Параметри готовності респондентів до ЗСЖ

Показник	ВШ	ДІ		р
		+95%	-95%	
«Повністю готовий»	0,308	0,136	0,480	< 0,001
«Більше готовий, ніж не готовий»	0,158	–0,007	0,323	0,060
«Більше не готовий, ніж готовий»	0,182	0,024	0,340	0,024
«Стан здоров'я успадкований»	–0,245	–0,553	0,064	0,120

сім'ї»: ВШ 0,281; 95,0% ДІ [–0,024–0,586], $p = 0,071$ та ВШ 0,273; 95,0% ДІ [–0,071–0,616], $p = 0,120$, відповідно. Інші проаналізовані відповіді не показали достовірного зв'язку з особистою оцінкою місця здоров'я в ієрархії цінностей (табл. 5).

Після проведення додаткового аналізу для виключення недостовірних показників та уточнення безпосереднього впливу на місце здоров'я в ієрархії цінностей респондентів було отримано уточнені дані (табл. 6). Асоційовані зі зниженням місця здоров'я були такі фактори: «відсутність фінансових умов для ЗСЖ»: ВШ 0,239; 95,0% ДІ [–0,004–0,482], $p = 0,053$; «небажання позбутися шкідливих звичок»: ВШ 0,260; 95,0% ДІ [0,059–0,461], $p = 0,011$; «недотримання членами сім'ї ЗСЖ»: ВШ 0,251; 95,0% ДІ [–0,001–0,504], $p = 0,051$; «недотримання друзями ЗСЖ»: ВШ 0,204; 95,0% ДІ [–0,003–0,411], $p = 0,053$; «наявність тяжкого хронічного захворювання»: ВШ 0,288; 95,0% ДІ [0,046–0,530], $p = 0,020$.

Серед мотиваційних механізмів ЗСЖ не було виявлено взаємозв'язку з місцем здоров'я в ієрархії цінностей респондентів. Усі проаналізовані варіанти відповідей не показали достовірної асоціації з цим параметром (табл. 7).

Таблиця 5

Можливі причини, що впливають на недотримання ЗСЖ

Показник	ВШ	ДІ		р
		+95%	-95%	
Маю інші пріоритети в житті, ніж ЗСЖ	0,189	-0,120	0,498	0,230
Відсутність фінансових умов для ЗСЖ	0,261	-0,077	0,598	0,129
Територіальна недоступність умов для ЗСЖ	0,031	-0,306	0,368	0,857
Небажання позбутися шкідливих звичок	0,281	-0,024	0,586	0,071
Члени сім'ї не дотримуються правил ЗСЖ	0,273	-0,071	0,616	0,120
Друзі не дотримуються правил ЗСЖ	0,225	-0,087	0,537	0,156
Маю тяжке хронічне захворювання, що не дозволяє дотримуватися правил ЗСЖ	0,309	-0,027	0,645	0,071

Таблиця 6

Можливі причини, що впливають на недотримання ЗСЖ (метод зворотного виключення)

Показник	ВШ	ДІ		р
		+95%	-95%	
Маю інші пріоритети в житті, ніж ЗСЖ	0,168	-0,038	0,374	0,110
Відсутність фінансових умов для ЗСЖ	0,239	-0,004	0,482	0,053
Небажання позбутися шкідливих звичок	0,260	0,059	0,461	0,011
Члени сім'ї не дотримуються правил ЗСЖ	0,251	-0,001	0,504	0,051
Друзі не дотримуються правил ЗСЖ	0,204	-0,003	0,411	0,053
Маю тяжке хронічне захворювання, що не дозволяє дотримуватися правил ЗСЖ	0,288	0,046	0,530	0,020

Таблиця 7

Мотиваційні механізми щодо відповідального ставлення студентів до власного здоров'я

Показник	ВШ	ДІ		р
		+95%	-95%	
Бути здоровим – економічно вигідно	0,060	-0,142	0,262	0,559
Здоров'я – це можливість кар'єрного зростання	0,007	-0,186	0,200	0,946
Здоров'я сприяє фізичній витривалості	0,024	-0,169	0,216	0,809
Здоров'я забезпечує психологічну стійкість у критичних ситуаціях	-0,056	-0,304	0,191	0,654
Здоров'я покращує якість життя	0,130	-0,108	0,368	0,285
Здоров'я – це основа щасливої сім'ї	0,082	-0,131	0,296	0,449

У сукупному аналізі відповідей щодо пріоритетного джерела інформації щодо ЗСЖ були визначені певні тенденції, проте жоден показник не продемонстрував достовірного зв'язку з місцем здоров'я в ієрархії цінностей. Найбільш впливовий показник спостерігався для «поради членів сім'ї»: ВШ 0,237; 95,0% ДІ [-0,113–0,588], $p = 0,184$ (табл. 8).

Після аналізу та покрокового виключення недостовірних показників було виявлено, що з місцем здоров'я в ієрархії цінностей асоціюються «навчальна освітня програма» та «поради членів сім'ї»: ВШ 0,141; 95,0% ДІ [-0,001–0,284], $p = 0,052$ та ВШ 0,299; 95,0% ДІ [-0,037–0,636], $p = 0,081$, відповідно (табл. 9).

Основними параметрами, які, за результатами аналізу, пов'язані із суб'єктивною оцінкою місця здоров'я в системі цінностей респондентів, є на-

вчання на немедичному факультеті: ВШ -0,370; 95,0% ДІ [-0,498–(-0,242)], $p < 0,001$; «повна готовність до ЗСЖ»: ВШ 0,367; 95,0% ДІ [0,194–0,540], $p < 0,001$; «більше готовий, ніж не готовий»: ВШ 0,184; 95,0% ДІ [0,021–0,346], $p = 0,027$; «більше не готовий, ніж готовий»: ВШ 0,206; 95,0% ДІ [0,050–0,362], $p = 0,010$; «небажання позбутися шкідливих звичок»: ВШ 0,123; 95,0% ДІ [-0,020–0,266], $p = 0,093$; «навчальна програма»: ВШ 0,161; 95,0% ДІ [0,020–0,301], $p = 0,025$ (табл. 10).

У результаті дослідження отримано дані, що підтверджують наявні проблеми формування ЗСЖ, зокрема нестача інформації та обмежена участь сім'ї у формуванні ЗСЖ, низький рівень відповідальності населення за стан власного здоров'я, недосконалі умови для фізичного розвитку [16–21], а також недостатнє приділення уваги навчальним програмам щодо ЗСЖ [22–27].

Таблиця 8

Пріоритетність джерела інформації щодо формування ЗСЖ

Показник	ВШ	ДІ		р
		+95%	–95%	
Навчальна освітня програма	0,080	–0,090	0,250	0,357
Школа здоров'я	–0,115	–0,479	0,249	0,535
Персональна консультація лікаря	–0,052	–0,258	0,155	0,623
Групові консультації лікаря	–0,085	–0,353	0,183	0,533
Тематичні тренінги	–0,119	–0,355	0,117	0,323
Тематичні лекції	–0,229	–0,637	0,180	0,272
За програмою «Рівний – рівному» (знання від підготовлених однолітків або друзів)	–0,018	–0,430	0,395	0,933
Буклети	–0,102	–0,336	0,131	0,389
Поради членів сім'ї	0,237	–0,113	0,588	0,184
Поради друзів	–0,124	–0,392	0,145	0,366

Таблиця 9

Пріоритетність джерела інформації щодо формування ЗСЖ (метод зворотного виключення)

Показник	ВШ	ДІ		р
		+95%	–95%	
Навчальна освітня програма	0,141	–0,001	0,284	0,052
Поради членів сім'ї	0,299	–0,037	0,636	0,081

ВИСНОВКИ

1. Вища схильність до високої оцінки власного здоров'я відзначалася серед респондентів немедичних факультетів, і вона була достовірно ($p < 0,001$) вищою майже в 3,78 раза порівняно з респондентами медичного факультету. Не було виявлено достовірного зв'язку між ступенем готовності до ЗСЖ у респондентів, які були «більше готові, ніж не готові» та «більше не готові, ніж готові». Однак особи, які не змогли визначитися, в 3,89 раза частіше надавали пріоритет здоров'ю порівняно з «повністю готовими». Водночас спостерігалася тенденція до вищої цінності здоров'я в осіб, які «не готові» до ЗСЖ, що, ймовірно, пов'язано з наявністю факторів, які заважають це робити.

2. Нижче місце здоров'я в ієрархії цінностей відзначали респонденти, які «повністю готові» та «більше готові, ніж не готові» до ЗСЖ. Серед причин, які додатково знижують цінність здоров'я, визначено: «небажання позбутися шкідливих звичок», «наявність тяжкого хронічного захворювання», «відсутність фінансових умов», «недотримання членами сім'ї та друзями правил ЗСЖ».

Таблиця 10

Сукупний аналіз оцінених параметрів та їх зв'язку з місцем здоров'я в ієрархії цінностей респондентів

Показник	ВШ	ДІ		р
		+95%	–95%	
Немедичний факультет	–0,370	–0,498	–0,242	$< 0,001$
«Повністю готовий»	0,367	0,194	0,540	$< 0,001$
«Більше готовий, ніж не готовий»	0,184	0,021	0,346	0,027
«Більше не готовий, ніж готовий»	0,206	0,050	0,362	0,010
Небажання позбутися шкідливих звичок	0,123	–0,020	0,266	0,093
Навчальна освітня програма	0,161	0,020	0,301	0,025

3. Пріоритетним джерелом інформації щодо ЗСЖ респонденти визначили «поради членів сім'ї», хоча цей показник залишався на рівні тенденції. Додатково, за результатами аналізу, значний вплив у цьому процесі чинить структура навчальної освітньої програми.

4. При сукупному аналізі визначено фактори, які достовірно впливають на місце здоров'я в ієрархії цінностей. Зокрема, приналежність до немедичного факультету, «повна готовність», «більше готовий, ніж не готовий» та «більше не готовий, ніж готовий» до ЗСЖ, «небажання позбутися шкідливих звичок» та навчальну освітню програму визначено значущими предикторами.

Відомості про автора

Жданова Оксана В'ячеславівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (097) 705-10-22. E-mail: zhdanova5775@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4229-4604

Information about the author

Zhdanova Oksana V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (097) 705-10-22. E-mail: zhdanova5775@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4229-4604

ПОСИЛАННЯ

1. World Health Organization. Implementing Health in All Policies: A pilot toolkit [Internet]. Geneva: WHO; 2022. 130 p. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366435/9789240057128-eng.pdf>.
2. World Health Organization. Regional Office for Europe. Ottawa Charter for Health Promotion, 1986 [Internet]. Geneva: WHO; 1986. 5 p. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/349652>.
3. Orgeeva SV. Pedagogical conditions for the formation of students readiness of future air traffic controllers for personal health protection in professional activity. Issue 1(8). In: Coll Bull National Aviation University (Series: Pedagogy. Psychology). Kyiv: NAU; 2016, p. 95-100.
4. Orgeeva SV, Khachatryan VV, Lozenko NM. Responsibility for one's own health is a dominant aspect of students' health care. Issue 1(10). In: Coll Bulletin National Aviation University (Series: Pedagogy. Psychology). Kyiv: National Aviation University; 2017, p. 102-07.
5. Spivak MV. State health policy: world experience and Ukraine: A monograph. Kyiv: Logos; 2016. 536 p.
6. Kozlova VA. Problems of formation of students motivation for health saving. Pedagog Psychol Medical-biol Probl Physical Training Sports. 2011;(4):84-7.
7. Slabkyy HO, Zhdanova OV. On the issue of forming a responsible attitude to personal health among students. Uniti Sci. 2020;142-4.
8. Verkhovna Rada of Ukraine. Declaration of Helsinki of the world medical association "Ethical Principles of Medical Research Involving Human Subjects" [Internet]. 1964. Document No. 990_005; 1964 Jun 01. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text.
9. Verkhovna Rada of Ukraine. Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine [Internet]. 1997. Document No. 994_334; 1997 April 04. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_334#Text.
10. Verkhovna Rada of Ukraine. Convention for the protection of human rights and fundamental freedoms [Internet]. 1950. Document No. 995_004; 1950 Nov 04. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_004#Text.
11. Verkhovna Rada of Ukraine. European Social Charter (ETS N 35) [Internet]. 1961. Document No. ETS N 35; 1961 Oct 18. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_300#Text.
12. Verkhovna Rada of Ukraine. International covenant on civil and political rights [Internet]. 1966. Document No. 995_043; 1966 Dec 16. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_043#Text.
13. Verkhovna Rada of Ukraine. Convention for the protection of individuals with regard to automatic processing of personal data [Internet]. 1981. Document No. 994_326; 1981 Jan 28. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_326#Text.
14. Verkhovna Rada of Ukraine. Convention on the rights of the child [Internet]. 1989. Document No. 995_021; 1989 Nov 20. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_021#Text.
15. Hendel NV. Protection of biomedical human rights in the case law of the European Court of Human Rights. In: Material of the 2nd International scientific-practical conference Legal support for the effective implementation of decisions and application of the practice of the European Court of Human Rights. 2013 September 20–21; Odessa. Odessa: Phoenix; 2013, p. 414-21.
16. Shukatka OV. Analysis of the existing state of health and health problems of students' preservation. Web of Scholar. 2017;2(9):41-3.
17. World Health Organization. Healthy diet [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>.
18. Andriuchenko T, Vakulenko O, Volkov V, Dziuba N, Kolyada V, Komarova N, et al. Formation of a healthy lifestyle: Educational and methodological recommendations. Kyiv: State Institute of Family and Youth Policy; 2018. 100 p.
19. Vorobyova AV, Vasilenko MM, Kovalova NV, Eremenko NP, Yurchenko AA. Methodical recommendations for independent work of students in the discipline "Fundamentals of the theory of health and healthy lifestyle: Diagnostics and monitoring of health status". Kyiv: NUPES; 2019. 25 p.
20. McGorry PD, Mei C, Dalal N, Alvarez-Jimenez M, Blakemore SJ, Browne V, et al. The Lancet Psychiatry Commission on Youth Mental Health. Lancet Psychiatry. 2024;11(9):731-74. doi: 10.1016/S2215-0366(24)00163-9.
21. World Health Organization. What is a healthy lifestyle? [Internet]. Geneva: WHO; 1999. 28 p. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/108180/EUR_ICP_LVNG_01_07_02_rus.pdf?sequence=2&isAllowed=y.
22. World Health Organization. Commission on the social determinants of health, bridging the generational gap: Health equity promoted by the social determinants of health: Final report [Internet]. In: Sixty-second World Health Assembly A62/9; 2009 March 16. Geneva: Geneva: WHO; 2008. 7 p. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_9-rus.pdf.
23. World Health Organization. New WHO-led study says majority of adolescents worldwide are not sufficiently physically active, putting their current and future health at risk [Internet]. Geneva: WHO; 2019. Available from: <https://www.who.int/news/item/22-11-2019-new-who-led-study-says-majority-of-adolescents-worldwide-are-not-sufficiently-physically-active-putting-their-current-and-future-health-at-risk>.
24. World Health Organization. Adolescent and young adult health [Internet]. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescents-health-risks-and-solutions>.
25. World Health Organization. European strategy for child and adolescent health and development [Internet]. Resolution EUR/RC55/R6. Geneva: WHO; 2005. Available from: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/88085/RC55_rres06.pdf.
26. World Health Organization. Investing in children: the European child and adolescent health strategy 2015-2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2014. 23 p. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/337284/64wd12e-Invest-ChildAdolescHealth-140440.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
27. World Health Organization. Adolescence: A time to lay the foundations for a happy life [Internet]. Geneva: WHO; 2014. 32 p. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/369082/EntreNous-80-rus.pdf?isAllowed=y&sequence=1>.

Стаття надійшла до редакції 10.02.2025. – Дата першого рішення 14.02.2025. – Стаття подана до друку 21.03.2025

Ендоетріальні й плацентарні паралелі морфологічних та імуногістохімічних змін у жінок із гіперпроліферативними захворюваннями матки

Т. Д. Задорожна, О. В. Шевчук, А. Є. Дубчак, Ю. М. Бондаренко

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

Роль патології ендометрія в порушенні плацентації та розвитку ускладнень вагітності безсумнівна. Адже саме адекватний морфофункціональний стан ендометрія є одним з основних чинників, що забезпечує успішну імплантацію заплідненої яйцеклітини та розвиток ембріона.

Мета дослідження: вивчити морфологічні та імуногістохімічні (ІГХ) особливості ендометрія в жінок із гіперпроліферативними захворюваннями матки (ГПЗМ) та посліду в цих же жінок після проведеного персоналізованого лікування до вагітності.

Матеріали та методи. Морфологічні та ІГХ особливості ендометрія до вагітності були вивчені у 54 жінок із ГПЗМ (основна група) репродуктивного віку та посліди у цих же жінок після пологів. З них: у 43 жінок після проведення персоналізованого лікування до вагітності у зв'язку з виявленими змінами в ендометрії та відповідно до діагнозу ГПЗМ, після настання вагітності, яка завершилася терміновими пологами (1-ша група), та в 11 жінок, які не мали прегравідарної підготовки, і вагітність у яких завершилася передчасними пологами (2-га група). На 6–9-й день менструального циклу в жінок із ГПЗМ проводили гістероскопію з використанням апаратури Karl Storz (Німеччина) за суворими клінічними показаннями, основними з яких була підозра на патологію ендометрія матки. Таким чином, було обстежено певний «пласт» пацієнток репродуктивного віку, які перебували у відділенні планування сім'ї та оперативної реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України». Проводили морфологічне та ІГХ-дослідження ендометрія та послідів: визначення маркерів рецепторів естрогенів (estrogen receptors – RE) та прогестерону (progesterone receptors – RP), маркера гемопоетичних стовбурових і прогеніторних клітин CD34, фактора росту ендотелію судин (Vascular endothelial growth factor – VEGF), фактора проліферації – білка Ki-67, мезенхімального фактора віментину (Vimentin) та антиапоптозного антигену Bcl-2. ІГХ-дослідження проведено за допомогою мікроскопа Olympus BX51 (Японія).

Результати. Патологія ендометрія була виявлена в усіх пацієнток із ГПЗМ. Поєднану патологію ендометрія мали 20 (37,0%) обстежених жінок. Відзначено високу експресію стероїдних рецепторів до естрогенів і прогестерону в ядрах клітин залозистого епітелію. Виразена експресія VEGF та Vimentin виявлена у стінці клітин залоз і строми ендометрія, а також Ki-67 у клітинах строми ендометрія в жінок основної групи. Морфологічне та ІГХ-дослідження плацент свідчить про компенсаторні реакції в жінок 1-ї групи, що проявляється різною вираженістю експресії Vimentin та VEGF в усіх досліджуваних плацентах у синцитії ворсин та ендотелії деяких судин середніх ворсин порівняно з послідами 2-ї групи. Виявлено нижчу експресію CD34 у ворсинчастому хоріоні плаценти жінок 2-ї групи.

Висновки. В ендометрії жінок із ГПЗМ виявлено зміни проліферативної активності, регуляції клітинного циклу, що дало підстави для персоналізованого лікування до вагітності, що підтверджується компенсаторними змінами у плаценті у пацієнток, які отримували лікування.

Ключові слова: ендометрій, плацента, гіперпроліферативні захворювання матки, лейоміома, аденоміоз, імуногістохімічне дослідження, рецептори естрогенів, рецептори прогестерону, віментин, VEGF, Ki-67, CD34.

Endometrial and placental parallels of morphological and immunohistochemical changes in women with hyperproliferative diseases of the uterus

T. D. Zadorozhnaya, O. V. Shevchuk, A. Y. Dubchak, Y. M. Bondarenko

The role of endometrial pathology in placentation disorders and the development of pregnancy complications is undeniable. After all, it is the adequate morphofunctional state of the endometrium is one of the main factors that perform successful implantation of a fertilized egg and embryo development.

The objective: to study the morphological and immunohistochemical (IHC) features of the endometrium in women with hyperproliferative diseases of the uterus (HPDU) and the placenta in these same women after personalized treatment before pregnancy.

Materials and methods. Morphological and IHC features of the endometrium before pregnancy were studied in 54 women with HPDU (main group) of reproductive age and the placenta in these same women after childbirth. Of these, 43 women after personalized treatment before pregnancy due to the endometrium changes and according to the diagnosis of HPDU, after the onset of pregnancy, which ended in term labor (1 group) and 11 women who did not have pre-pregnancy preparation and whose pregnancy ended in premature labor (2 group).

On days 6–9 of the menstrual cycle, hysteroscopy was performed using Karl Storz equipment (Germany) according to strict clinical indications, the main of which was suspicion of uterine endometrial pathology. Thus, the patients of reproductive age who were in the department of rehabilitation of women's reproductive function of the SI "Ukrainian Center of Maternity and

Childhood of NAMS of Ukraine” were examined. Morphological and IHC examination of the endometrium and placentas was performed: determination of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) markers, hematopoietic stem and progenitor cell marker CD34, vascular endothelial growth factor VEGF, proliferation factor – Ki-67 protein, mesenchymal factor vimentin and anti-apoptotic antigen Bcl-2. IHC examination was performed using an Olympus BX51 microscope (Japan).

Results. Endometrial pathology was detected in all patients with HPDU. 20 (37.0%) of the examined women had combined endometrial pathology. High expression of steroid receptors for estrogen and progesterone in the nuclei of glandular epithelial cells was found. Strong expression of VEGF and Vimentin was determined in the cell wall of the glands and endometrial stroma and Ki-67 in the endometrial stromal cells in women of the main group. Morphological and IHC study of placentas indicates compensatory reactions in women of the 1 group, which is manifested by different expression of Vimentin and VEGF in all placentas in the syncytia of villus and endothelium of some vessels of the middle villi compared to placentas of the 2 group. Lower expression of CD34 was found in the villous chorion of the placenta of women of the 2 group.

Conclusions. In the endometrium of women with HPDU the changes in proliferative activity and cell cycle regulation were found, which gave grounds for a more accurate choice of treatment approach before pregnancy, which is confirmed by compensatory changes in the placenta in patients who received treatment.

Keywords: endometrium, placenta, hyperproliferative diseases of the uterus, leiomyoma, adenomyosis, immunohistochemical study, estrogen receptors, progesterone receptors, vimentin, VEGF, Ki-67, CD34.

Частота гіперпроліферативних захворювань матки (ГПЗМ) не знижується за останні десятиріччя [1, 2]. Дані літератури свідчать, що ендометріоз уражає 1 з 9 (11%) жінок [3], і в середньому минає 6,4 року від перших симптомів до встановлення діагнозу [3–5]. Міома матки поширена серед жінок фертильного віку, уражаючи 70% жінок віком до 50 років [6]. Гіперплазія ендометрія займає провідне місце серед ГПЗМ, що має актуальну медико-соціальну проблему, яка обумовлена клінічними маніфестаціями захворювання (аномальні маткові кровотечі у 26–47%), високою частотою рецидивів (від 25,9 до 78%), зниженням репродуктивного потенціалу [1, 6, 7].

В ендометрії, який є найбільш динамічною тканиною в організмі жінки, відбувається формування плаценти. Зміни в ендометрії можуть бути важливими у розвитку плаценти, яка, своєю чергою, забезпечує формування та дозрівання плода протягом усієї фізіологічної гестації [8]. Зміни у структурі ендометрія та плаценти можуть зумовлювати порушення адаптації в перинатальному періоді та виникнення захворювань у дитини [8–10].

Порушення плацентації пов'язано з основними акушерськими ускладненнями: передчасними пологами, гіпертонічними розладами, затримкою росту плода. Раннє виявлення порушення плацентації може покращити клінічну допомогу, запобігти або відтермінувавши несприятливий результат вагітності [11, 12].

Таким чином, важливим етапом прегравідарної підготовки жінок із ГПЗМ є діагностика патології ендометрія та адекватна і своєчасна терапія виявлених порушень. З огляду на це, необхідно своєчасно проводити діагностику ранніх ознак, які передують розвитку вираженого патологічного процесу, а також пошук ефективних методів лікування жінок із ГПЗМ. Для цього, крім рутинного гістологічного дослідження зіскрібків і біоптатів, в останні роки з різним успіхом застосовують численні імуногістохімічні (ІГХ) маркери, зокрема Ki-67, MUK1, LIF, MAG, P27, циклін E тощо [13, 14]. Особливе місце в цьому ряду займають показники рецепції до стероїдних гормонів. Для збереження гестації потрібна не тільки достатня кількість прогестерону, але і його рецепторів, адже саме їхнє пошкодження є причиною невиношування вагітності

в 70% випадків [9, 15]. Відомості про співвідношення між концентраціями гормонів у крові та показниками експресії рецепторів естрогенів (estrogen receptors – RE) і прогестерону (progesterone receptors – RP) при безплідності суперечливі та фрагментарні [1, 2].

Важливим показником повноцінності «вікна імплантації» є проліферативна активність ендометрія, основним маркером якого є білок Ki-67, що може бути застосовано для прогнозування ефективності лікування [12, 13, 16]. Визначення індексу Ki-67 є більш чутливим методом для оцінювання проліферативної активності, ніж підрахунок фігур мітозу, оскільки дозволяє виявляти клітини у всіх активних фазах клітинного циклу та зменшує ймовірність неправильної інтерпретації мікроскопічної картини [13, 17, 18].

У плаценті під час вагітності проходять процеси ангиогенезу з різною інтенсивністю. Відбувається новоутворення судин із клітин-попередниць ендотеліоцитів. Також відзначають процеси васкулогенезу – розвиток судин із вже наявних, які забезпечують постійне оновлення капілярного русла і добудову нових судин матково-плацентарного кровообігу [19]. Патологія кровоносних судин матково-плацентарного комплексу може призвести до недостатності посліду [19, 20].

Основна регуляторна роль у формуванні плацентарних судин відводиться ангиогенним чинникам, у тому числі найбільш вивченому фактору росту ендотелію судин (Vascular endothelial growth factor – VEGF) [18–21]. Віментин (Vimentin) – поширений в організмі цитрулінований білок [22, 23]. З одного боку, віментин є білком цитоскелета клітин мезенхіми та ендотелію, фібробластів, хондроцитів та остеоцитів. При цій локалізації він використовується як маркер пухлин м'яких тканин. З іншого боку, віментин синтезується та модифікується макрофагами під регуляцією прозапальних і запальних цитокінів [23].

Для розвитку плода одним із важливих процесів є судинно-ендометріально-плацентарно-плодові відношення, що в нормі здійснюються без проблем [24]. Проте під дією впливу несприятливих факторів внутрішньоматкового середовища, які порушують життєдіяльність плода та призводять до зниження материнської судинної перфузії, можуть виникнути ускладнення перебігу вагітності та стану плода.

Мета дослідження: вивчити морфологічні та ІГХ особливості ендометрія в жінок із ГПЗМ та посліду в цих же жінок після проведеного персоналізованого консервативного лікування до вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У 54 жінок репродуктивного віку з ГПЗМ: ендометріозом матки (аденоміозом) (N80.0 за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), лейоміомою матки (D25), 4–7-й тип за класифікацією Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO), поліпами ендометрія (N84.0), залозистою гіперплазією ендометрія (N85.0) (основна група), були вивчені морфологічні та ІГХ особливості ендометрія до вагітності та посліду після розродження цих жінок. Середній вік пацієнток на час пологів становив $34,7 \pm 1,5$ року. Спонтанна вагітність в обстежених жінок обох груп настала через 7–15 міс. після проведення персоналізованого консервативного лікування у зв'язку з виявленими змінами в ендометрії та відповідно до діагнозу ГПЗМ у 43 жінок, вагітність у яких завершилася терміновими пологами (1-ша група) та в 11 жінок, які не лікувались до вагітності, що завершилася передчасними пологами (2-га група), були вивчені морфологічні та ІГХ особливості структур плаценти. Пацієнтки 1-ї групи отримували до вагітності консервативне лікування ГПЗМ: при лейоміомі матки з метою гальмування пухлинного росту та при аденоміозі матки з метою анальгезії при дисменореї. Протягом 3 міс. до вагітності вони отримували прогестагени або агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, після цього – 2–3 цикли полівітамінотерапії. Під час вагітності в I триместрі пацієнтки 1-ї групи отримували гестагени, аспірин або транексамову кислоту залежно від особливостей перебігу вагітності та результатів обстеження. Обстежені пацієнтки 2-ї групи не отримували лікування з приводу ГПЗМ. У I триместрі вагітності з приводу загрози раннього абортів на стаціонарному лікуванні перебували 26 (60,5%) жінок 1-ї групи та 9 (81,8%) пацієнток 2-ї групи. Найчастішим ускладненням II та III триместрів вагітності в жінок основної групи були загроза викидня у 12 (21 + 6) тиж. (у 9 (20,9%) у 1-й групі та у 5 (45,5%) у 2-й групі) та передчасних пологів (МКХ-10 – O20.0 та O36), яка зустрічалась у терміні від 22 до 37 тиж. вагітності (у 2 (4,7%) у 1-й групі та в 11 (100%) у 2-й групі ($p < 0,005$)). Плацентарна дисфункція діагностована у 3 (8,9%) жінок 1-ї групи та у 4 (38,4%) пацієнток 2-ї групи ($p < 0,005$). Таким чином, був досліджений певний «пласт» пацієнток із ГПЗМ, які перебували у відділенні планування сім'ї та реабілітації репродуктивної функції жінок та у відділенні гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» в період із січня 2017 по вересень 2024 року. На 6–9-й день менструального циклу в жінок із ГПЗМ та підозрою на гіперпроліферативні процеси в порожнині матки гістероскопію проводили панорамним жорстким гістероскопом фірми Karl Storz (Німеччина). Під час гістероскопії виконано поліпектомію та біопсію ендометрія. Взяття посліду здійснювали під час пологів та операції

кесаревого розтину на підставі інформованої добровільної згоди вагітної жінки на взяття біоматеріалу.

Матеріал біоптатів ендометрія фіксували в 10% нейтральному формаліні, проводили по спиртовій батареї (процес зневоднення). Після цього матеріал заливали в парафін і готували зрізи, які фарбували гематоксилін-еозином та пікрофуксином за Ван Гізоном. Плаценту досліджували згідно з протоколом (форма № 013-2/0, що затверджено Наказом МОЗ України № 417 від 19.08.04 р.), що включає дані органометричних, макроскопічних і мікроскопічних досліджень. Зміни у плаценті оцінювали відповідно до адаптованої новітньої класифікації патології плаценти [25, 26]. Кількість синцитіальних вузлів і міжворсинчастих містків оцінювали в термінальних і незрілих проміжних ворсинках у 10 полях зору мікроскопа за збільшення $\times 200$.

ІГХ-методи полімерної детекції виявлення антигенів проводили за допомогою системи Ultra Vision Quanto Пероксидаза полімер і DAB плюс хромоген. Використовувалися реагенти фірми Thermo Scientific. Визначали маркери RE та RP, судинні маркери: фактор росту ендотелію судин (VEGF Ab-1) [27]; мезенхімальний фактор віментин (Clone SP20) [28]; маркер гемопоетичних стовбурових та прогеніторних клітин CD34; маркери стовбурових клітин CD44 (Clone 156-3C11), проліферативний маркер Ki-67 (Clone SP6) [29]. Інтенсивність ІГХ-реакції до білка Ki-67 оцінювали у відсотках (кількість забарвлених ядер на 100 клітин).

Оцінювання результатів гістопатологічних та ІГХ-змін проводили на мікроскопі Olympus BX43 за програмою Olympus cellSens Entry напівкількісним методом у балах. Для електронно-мікроскопічного дослідження плацент використовували ультратонкі зрізи плацент, що отримували на ультратомі LKB (Швеція), які вивчали на трансмісійному електронному мікроскопі JEM 1230 (Jeol, Токіо, Японія). Гістологічні висновки формулювали відповідно до сучасних стандартів, з урахуванням вимог Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10).

Морфологічні та ІГХ дослідження ендометрія та посліду виконували в лабораторії патоморфології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (зав. лабораторії патоморфології д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАМН України Т. Д. Задорожна).

Дослідження проведено з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біометричних досліджень і повноважень (1996) згідно з біометричними нормами з дотриманням принципів конфіденційності та етики (витяг із протоколу № 5 від 24.06.2020 р. засідання комісії з біоетики та деонтології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України»).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми Statistica 10.0. Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою програми Statistica 10.0 (StatSoft Inc.), використовували програмне забезпечення Microsoft Excel (Microsoft Office 2013 Professional Plus).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Патологія ендометрія була виявлена в усіх обстежених пацієнток із ГПЗМ. У результаті гістологічного аналізу ендометрія встановлено, що у 19 (35,2%) жінок основної групи були виявлені поліпи базального шару фіброзно-стромально-залозистого типу. Особливе значення мають поліпи базального шару з поширеним фіброзом стромального компонента з множинними фіброваскулярними структурами. У 15 (27,8%) жінок основної групи спостерігалася гіперплазія базального шару та вогнищева проста гіперплазія ендометрія. Поєднану патологію ендометрія діагностовано у 20 (37,0%) обстежених пацієнток. У 22 (40,7%) жінок основної групи виявлено хронічний ендометрит, підтверджений позитивною експресією CD138.

У 19 (35,2%) обстежених пацієнток було встановлено невідповідність фазі менструального циклу, причому прояви гіпоплазії ендометрія спостерігалися у 7 (12,9%) обстежених, нерівномірний дисхроноз розвитку залоз ендометрія виявлено в 11 (20,4%) пацієнток. Наявність неатипової кістозно-залозистої гіперплазії відзначалося у 21 (38,9%) обстежених жінок у поєднанні з полірозом.

Виявлено високу експресію стероїдних рецепторів до естрогенів і прогестерону в обстежених жінок із ГПЗМ (рис. 1).

У кількісному вираженні експресія рецепторів до прогестерону виявлялась у середньому в меншому числі клітин, ніж експресія рецепторів до естрогенів. Співвідношення стероїдних рецепторів RE/RP в епітелії в жінок основної групи становило 0,86, співвідношення RE/RP у клітинах строми в цих жінок – 0,75.

Виявлено виражену експресію CD34 в ендотеліальних клітинах судин і функціональних стовбурових клітинах ендометрія в обстежених жінок.

У жінок із ГПЗМ відзначено рівномірно виражену експресію VEGF у стінці клітин залоз і строми ендометрія та рівномірно виражену експресію Vimentin у стінці клітин залоз і строми ендометрія (рис. 2).

Ki-67-позитивні клітини в жінок основної групи розміщувалися переважно в базальному шарі ендометрія, були локалізовані в ядрах клітин і забарвлювалися в коричневий колір.

У жінок основної групи експресія Ki-67 у клітинах залозистого та покривного епітелію була вищою ($27,5 \pm 2,6\%$), ніж у клітинах строми ендометрія ($16,8 \pm 1,5\%$) ($p < 0,005$).

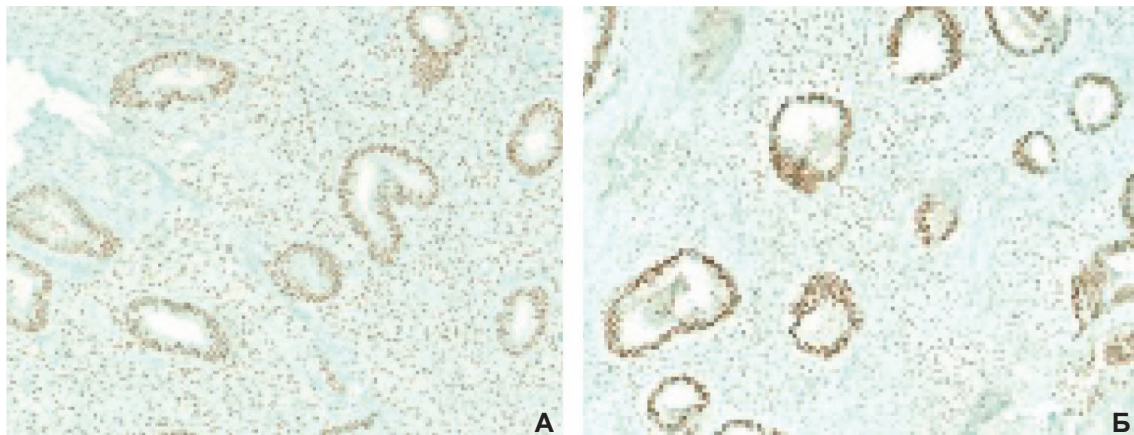


Рис. 1. Рівномірно виражена експресія RE (А) у ядрах залоз і строми ендометрія та виражена експресія RP у ядрах строми і більш виражена в ядрах залоз ендометрія (Б) жінок основної групи: А – моноклональні антитіла (МКАТ) Estrogen receptors $\times 200$; Б – МКАТ Progesterone receptors $\times 200$

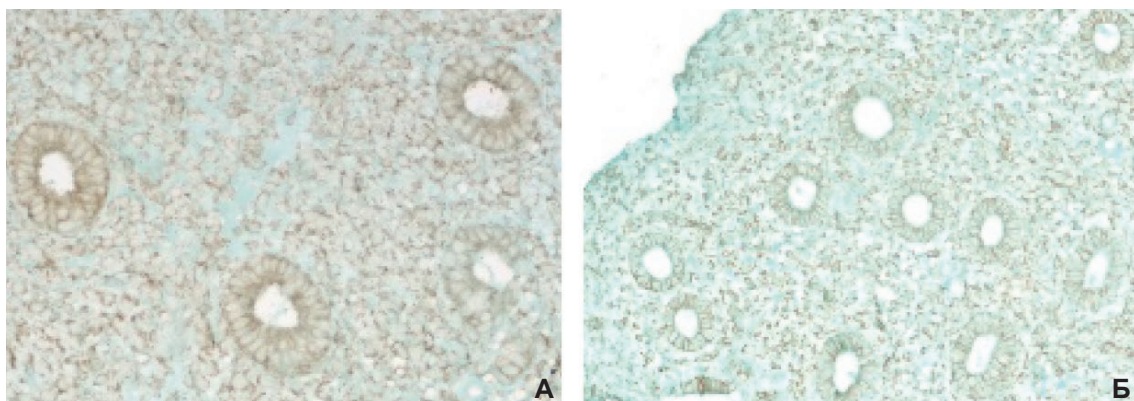


Рис. 2. Рівномірно виражена експресія VEGF (А) та Vimentin (Б) у стінці клітин залоз і строми ендометрія в жінок основної групи: А – МКАТ VEGF $\times 400$; Б – МКАТ Vimentin $\times 200$

Морфологічне дослідження плацент після настання вагітності та розродження в жінок основної групи, в яких вивчали стан ендометрія до вагітності, показало порушення дозрівання ворсин хоріона, мікровогнища відкладання фібриноїду під децидуальною оболонкою та ішемічних інфарктів (рис. 3).

Помірні або слабо виражені зміни в мікроциркуляторному руслі зустрічались майже в усіх групах. У 3 (27,3%) випадках у жінок 2-ї групи з ГПЗМ були різко виражені циркуляторні порушення. У плацентах жінок із ГПЗМ та передчасними пологамі відзначали розшарування децидуальної оболонки з відкладанням фібри-

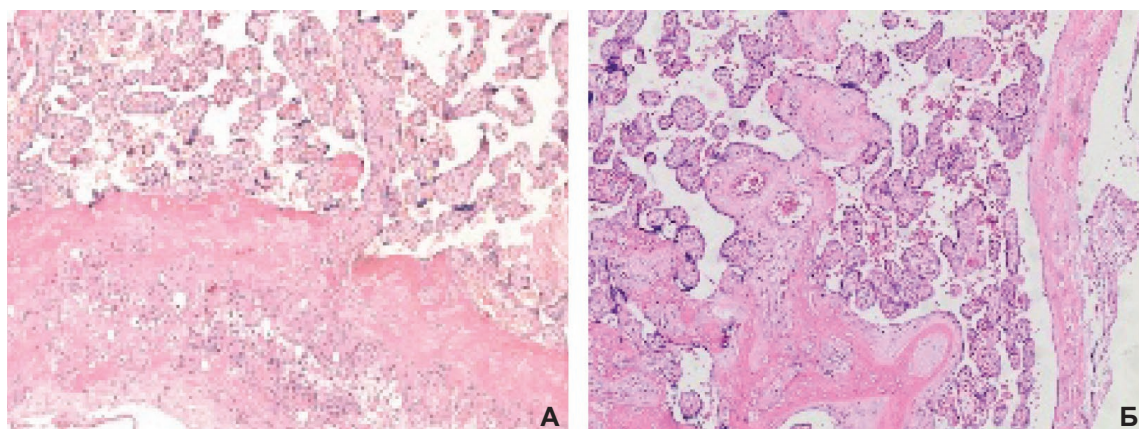


Рис. 3. набряк децидуальної оболонки та відкладання фібриноїдних мас під децидуальною оболонкою у плацентах жінок 1-ї групи (А) та набрякла децидуальна тканина з вогнищами розшарування й відкладанням фібриноїду у плаценті жінок 2-ї групи (Б). Вогнище внутрішнього материнського інфаркту. А, Б – фарбування гематоксиліном-еозином $\times 100$

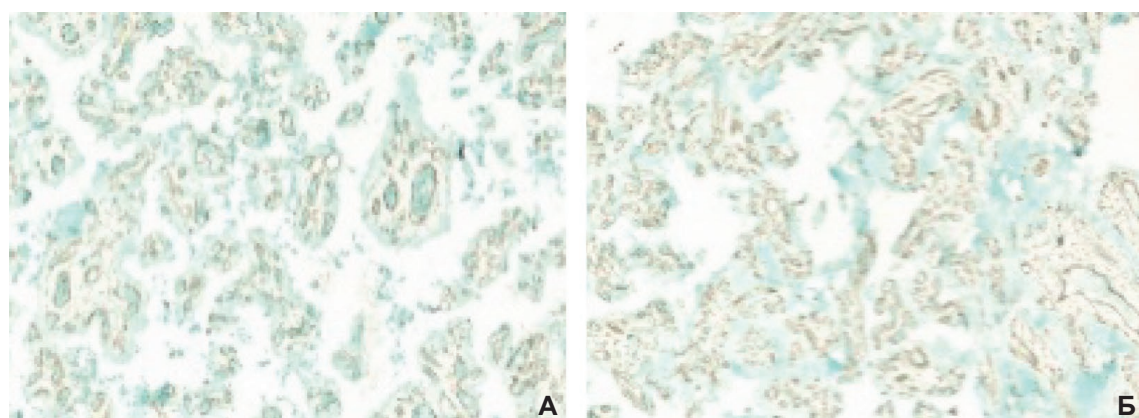


Рис. 4. Експресія віментину в ендотелії судин ворсин хоріона жінок 1-ї (А) (2 бали) та 2-ї (Б) груп (3 бали). А, Б – МКAT Vimentin $\times 400$

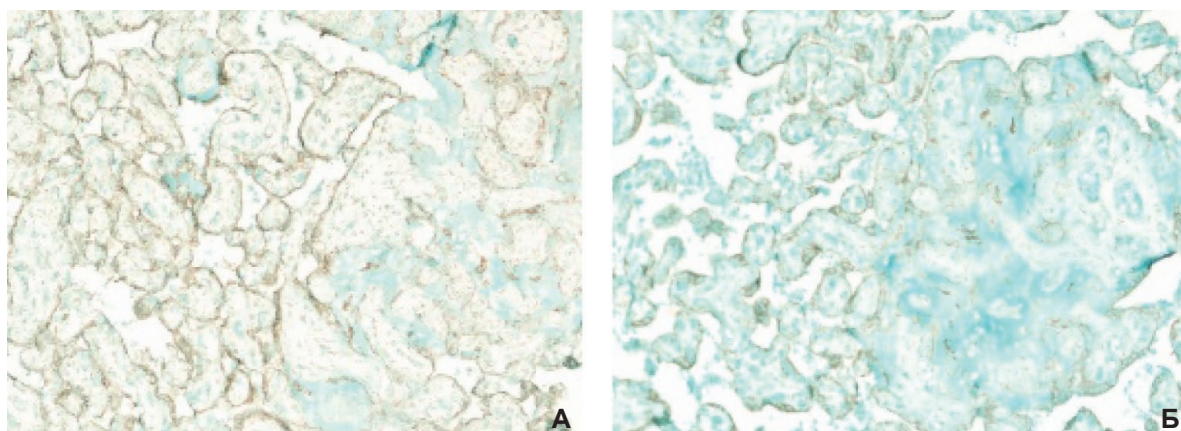


Рис. 5. Експресія VEGF у синцитії ворсин і ендотелії деяких судин ворсин у плаценті жінок 1-ї (А) та 2-ї (Б) груп. А, Б – МКAT VEGF $\times 200$

ноїду під децидуальною оболонкою, більшість судин була оточена фібриною, спостерігали великі вогнища внутрішніх інфарктів, більшість судин були ангіоматозні з розширеними кровонаповненими судинами, синцитіо-капілярні мембрани були потовщені. Виявлено потовщені плідні оболонки з відкладанням фібриноїду. У пуповині відзначено набряк драглів Вартона і порушення розвитку та архітекtonіки судин пуповини.

Віментин виявляли під шаром крайового фібриноїду в ендотелії артерій, вен, капілярів та у фібробластах. ІГХ-дослідження плацент свідчить про різну вираженість експресії віментину в жінок 1-ї та 2-ї груп (рис. 4).

Віментин в ендотелії судин ворсин хоріона в жінок із ГПЗМ 2-ї групи становив $0,289 \pm 0,003$ в одиницях оптичної густини, що значно перевищувало показники в жінок 1-ї групи ($0,268 \pm 0,002$) ($p < 0,05$).

Експресія CD34 у ворсинчастому хоріоні плаценти при ГПЗМ у жінок 2-ї групи була значно нижчою за 1-шу групу, що свідчить про патологічні зміни дихальної та трофічної функції плаценти й розвитку плацентарної дисфункції у вагітних із передчасними пологами. Особливо низькі показники експресії CD34 відзначають при ГПЗМ.

Встановлено експресію VEGF в усіх досліджуваних плацентах основної групи в синцитії ворсин (помірна реакція, 3 бали) та ендотелії деяких судин (2 бали) середніх ворсин (рис. 5).

ІГХ-дослідження ендометрія в жінок із ГПЗМ показало невідповідність фазі менструального циклу шляхом експресії RE та RP. Відзначено високу експресію стероїдних рецепторів до естрогенів і прогестерону в ядрах клітин залозистого епітелію в обстежених пацієнток основної групи до вагітності. Наявність змін у співвідношенні рецепторів до статевих стероїдів свідчить насамперед про дисфункціональні порушення тканинної рецепції в жінок із ГПЗМ.

Оскільки пацієнтки обох груп під час вагітності в І триместрі перебували на стаціонарному лікуванні з приводу загрози раннього викидня, наші дані узгоджуються з даними літератури, які свідчать, що для збереження гестації необхідна не тільки достатня кількість прогестерону, а і його рецепторів, при пошкодженні яких може бути невиношування вагітності [10, 14, 15].

Стан мікроциркуляторного русла, що визначає достатнє насичення плацентарної крові киснем, і, відповідно, адекватне забезпечення ним плода, є важливим компонентом в оцінюванні повноцінного функціонування плаценти. Після настання вагіт-

ності та розродження в жінок 1-ї основної групи, в яких вивчали стан ендометрія до вагітності, виявлено компенсаторні реакції у плаценті – проліферацію термінальних ворсин та кровонаповнення судин ворсин усіх типів.

Аналіз клітинного складу плаценти свідчить, що всі отримані первинні культури мають плацентарне походження (за маркером CD44 – рецептора гіалуронової кислоти) і несуть маркер мезенхімальних стовбурових клітин – віментин. Для визначення механізму морфогенезу матково-плацентарної форми недостатності посліду та оцінювання процесів ангіогенезу й васкулогенезу ми застосували методику ІГХ-візуалізації віментину.

За допомогою маркера CD34, експресія якого відбувається в ендотеліальних клітинах, оцінювали ступінь васкуляризації ворсинчастого хоріона, що є важливим параметром функціональної активності плаценти.

Наші дослідження показали, що зниження площі експресії маркера CD34 у 2-й групі жінок із ГПЗМ свідчить про порушення процесів васкуляризації ворсинчастого хоріона та про зниження функціональної активності плаценти, що підтверджується настанням передчасних пологів, попри проведене лікування.

ВИСНОВКИ

Отже, отримані нами морфоімуногістохімічні особливості ендометрія в жінок із ГПЗМ свідчать про зміни проліферативної активності, регуляції клітинного циклу, дисфункціональні порушення тканинної рецепції та дають підставу для персоніфікованого вибору тактики лікування кожної конкретної пацієнтки.

У вагітних жінок із ГПЗМ, які отримували лікування, виявлено компенсаторні реакції: проліферація термінальних ворсин та кровонаповнення судин ворсин всіх типів, що свідчить про позитивний ефект проведеної прегравідарної підготовки жінок із ГПЗМ після виявлених змін ендометрія.

У вагітних із ГПЗМ відзначено збільшення віментину в ендотелії судин матково-плацентарного комплексу, що свідчить про порушення ангіогенезу та васкулогенезу в матково-плацентарному комплексі при ГПЗМ. Зниження експресії CD34 в ендотелії судин ворсин хоріона може вказувати на порушення функціональної активності судинного русла і підвищення судинного спротиву в системі плацентарного кровообігу. Такі дані можуть свідчити про можливе ускладнення вагітності з ризиком розвитку передчасних пологів.

Відомості про авторів

Задорожна Тамара Данилівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (096) 483-52-88. E-mail: zadorozhna2018@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2787-603X

Шевчук Олександр Валерійович – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (063) 248-98-55. E-mail: ginekologalex@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0936-2759

Дубчак Алла Єфремівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (063) 256-96-02. E-mail: besplodiepag@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6643-7200

Бондаренко Юрій Михайлович – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (096) 488-33-34. E-mail: urabondarenko151@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0635-3969

Information about the authors

- Zadorozhnaya Tamara D.** – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (096) 483-52-88. E-mail: zadorozhnatd2018@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2787-603X
- Shevchuk Oleksandr V.** – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (063) 248-98-55. E-mail: ginekologalex@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0936-2759
- Dubchak Alla Y.** – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (063) 256-96-02. E-mail: besplodiepag@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6643-7200
- Bondarenko Yuriy M.** – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (096) 488-33-34. E-mail: urabondarenko151@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0635-3969

ПОСИЛАННЯ

- Tatarchuk TF, Dubossarska YuO, Dubossarska ZM, Regeda SI, Zanko OV. Endometrial hyperplasia: modern approaches to diagnosis and treatment. Literature review and personal experience. *Reprod Endocrinol.* 2021;58(2):18-27. doi: 10.18370/2309-4117.2021.58.18-27.
- Beniuk V, Kurochka V, Susak K, Drupp Y, Bala O. Hormonal homeostasis in women of reproductive age with adenomyosis. *Reprod Health Woman.* 2022;(7):6-9. doi: 10.30841/2708-8731.7.2022.272463.
- Rowlands IJ, Abbott JA. Prevalence and incidence of endometriosis in Australian women: a cohort study using data linkage. *BJOG.* 2021;128(4):657-65. doi: 10.1111/1471-0528.16447.
- Evans SF, Brooks TA, Esterman AJ, Hull ML, Rolan PE. The comorbidities of dysmenorrhea: a clinical survey comparing symptom profile in women with and without endometriosis. *J Pain Res.* 2018;11:3181-94. doi: 10.2147/JPR.S179409.
- Hull ML, Nguyen TT. The Continuous Textbook of Women's Medicine Series – Gynecology Module. Vol. 3. In: Horne A, Whitaker L, editors. Chapter Management of Endometriosis-associated Infertility. *Glob Libr Women's Med.* 2023. doi: 10.3843/GLOWM.417703.
- Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG.* 2017;124(10):1501-12. doi: 10.1111/1471-0528.14640.
- Semenyuk AO. Tactic of conduct of women of genesial age with the hyperplastic processes of endometrium on background surplus mass of body. *Reprod Health Woman.* 2020;(3):28-31. doi: 10.30841/2708-8731.3.2020.215009.
- Borzenko IB. Prognosis and early diagnosis of placental dysfunction (literature review). *Ukr J Med Biol Sports.* 2020;5(2):7-17.
- Zadorozhna TD, Podolsky W, Parnytska OI, Eschenko OI, Kylyhevič SM, Archakova TM, et al. Morphological and immunohistochemical peculiarities of placental-endometrial structures in women with benign and malignant tumors. *Pathologia.* 2015;(1):48-52. doi: 10.14739/2310-1237.2015.1.42879.
- Hassani ME, Drissi J, Benali S, Habib AB, Kouach J, Moussaoui D. Delayed delivery in multiple pregnancy: about a case and literature review. *Pan Afr Med J.* 2020;36:373. doi: 10.11604/pamj.2020.36.373.19797.
- Leijnse JEW, de Heus R, de Jager W, Rodenburg W, Peeters LLH, Franx A, et al. First trimester placental vascularization and angiogenic factors are associated with adverse pregnancy outcome. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:87-94. doi: 10.1016/j.preghy.2018.04.008.
- Enciso M, Aizpurua J, Rodríguez-Estrada B, Jurado I, Ferrández-Rives M, Rodríguez E, et al. The precise determination of the window of implantation significantly improves ART outcomes. *Sci Rep.* 2021;11(1):13420. doi: 10.1038/s41598-021-92955-w.
- Miller I, Min M, Yang C, Tian C, Gookin S, Carter D, et al. Ki67 is a Graded Rather than a Binary Marker of Proliferation versus Quiescence. *Cell Rep.* 2018;24(5):1105-12.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2018.06.110.
- Uxa S, Castillo-Binder P, Kohler R, Stangner K, Müller GA, Engeland K. Ki-67 gene expression. *Cell Death Differ.* 2021;28(12):3357-70. doi: 10.1038/s41418-021-00823-x.
- Tkalich VO, Poladych IV. Immunohistochemical features of progesterone receptor expression in placental structures in preterm labor. *Reprod Health Women.* 2022;(6):18-21. doi: 10.30841/2708-8731.6.2022.267680.
- Suhag A, Berghella V. What's new in the multiple gestations literature? *J Perinat Med.* 2018;46(8):823-4. doi: 10.1515/jpm-2018-0304.
- Sun X, Kaufman PD. Ki-67: more than a proliferation marker. *Chromosoma.* 2018;127(2):175-86. doi: 10.1007/s00412-018-0659-8.
- Kreipe H. Ki67: biological intertumor variance versus variance of assay. *Pathologie.* 2018;39(Suppl 2):272-7. doi: 10.1007/s00292-018-0502-2.
- Raguema N, Moustadraf S, Bertagnoli M. Immune and apoptosis mechanisms regulating placental development and vascularization in preeclampsia. *Front Physiol.* 2020;11:98. doi: 10.3389/fphys.2020.00098.
- Yarotska Y, Zahorodnia O. Placental morphology – from theory to practice. *Reprod Health Woman.* 2021;(9-10):67-72. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252595.
- Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1663):20140066. doi: 10.1098/rstb.2014.0066.
- Sahay AS, Jadhav AT, Sundrani DP, Wagh GN, Mehendale SS, Chavan-Gautam P, et al. VEGF and VEGFR1 levels in different regions of the normal and preeclampsia placentae. *Mol Cell Biochem.* 2018;438(1-2):141-52. doi: 10.1007/s11010-017-3121-y.
- Parvanian S, Coelho-Rato LS, Eriksson JE, Patteson AE. The molecular biophysics of extracellular vimentin and its role in pathogen-host interactions. *Curr Opin Cell Biol.* 2023;85:102233. doi: 10.1016/j.ceb.2023.102233.
- Tyuleneva OA, Davydenko IS, Yasniovskaya SM, Tiulienieva VO. Immunohistochemical evaluation of vimentin in endothelium of vessels of utero-placental bed during the iron deficiency anemia in pregnancy. *Clin Experimental Pathol.* 2022;21(2):22-7. doi: 10.24061/1727-4338.XI.2.80.2022.04.
- Khong TY, Mooney EE, Nikkels PGJ, Morgan TK, Gordijn SJ. Pathology of the placenta. A Practical Guide [Internet]. Springer Nature; 2019. 395 p. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-97214-5>.
- Antipkin YG, editor. Academic lectures on obstetrics and gynecology. 2nd Edition. Kyiv: LLC Creative Media; 2023. 424 p.
- Chiumia D, Hunkle AK, Groebner AE, Schulke K, Reichenbach HD, Giller K, et al. Vascular endothelial growth factor a and vegfr-1 change during preimplantation in heifers. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):544. doi: 10.3390/ijms21020544.
- Lien HE, Berg HF, Halle MK, Trovik J, Haldorsen IS, Akslen LA, et al. Single-cell profiling of low-stage endometrial cancers identifies low epithelial vimentin expression as a marker of recurrent disease. *EBioMedicine.* 2023;92:104595. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104595.
- Kitson S, Sivalingam VN, Bolton J, McVey R, Nickkho-Amiry M, Powell ME, et al. Ki-67 in endometrial cancer: scoring optimization and prognostic relevance for window studies. *Mod Pathol.* 2017;30(3):459-68. doi: 10.1038/modpathol.2016.203.

Стаття надійшла до редакції 06.02.2025. – Дата першого рішення 12.02.2025. – Стаття подана до друку 20.03.2025

Unraveling the complex relationship between nasal health and women's well-being at different reproductive stages: a comprehensive investigation

M. S. Abbood, E. S. Abbood, D. N. Abed

College of Medicine, Ibn Sina University of Medical and Pharmaceutical Sciences, Baghdad, Iraq

Women's health is a multifaceted area that encompasses various physiological, hormonal, and anatomical subtleties. *The objective:* to establish the complex relationship between a woman's quality of life in different life periods and the condition of the nasal cavity.

Materials and methods. The study involved 300 participants who were divided into three groups depending on their reproductive status: pregnant women (n = 100), breastfeeding women (n = 100), and menopausal women (n = 100). Each group was divided according to the health status of the nasal cavity: nasal obstruction due to turbinate hypertrophy and/or deviation of the septum, chronic rhinosinusitis with nasal polypsis (diagnosed using anterior rhinoscopy and nasal endoscopy), and healthy nasal cavity. Data collection included a comprehensive questionnaire, demographic information of participants, medical history, quality of life assessment (WHOQOL-BREF), Nasal Obstruction Symptom Evaluation scale, treatment methods.

Results. A questionnaire is presented which aims to identify the complex relationships between the condition of the nasal cavity and the quality of woman's life. The results revealed multifaceted relationships between the quality of woman's life in different reproductive periods and the condition of the nasal cavity. Otolaryngological diseases, such as turbinate hypertrophy, nasal septum deviation and nasal polypsis, affect the health of the nose of women, causing nasal obstruction. Quality of life indicators and the nasal obstruction symptom assessment scale once again emphasized the importance of attention to nasal health in women's health care, since the condition of the nasal cavity without pathology is associated with a significantly higher quality of life. *Conclusions.* The results of the study highlight the need for an individualized approach and health care strategies that take into account the complex relationships between women's quality of life in different reproductive periods and the state of the nasal cavity. This may improve the well-being and quality of life of women at different stages of life.

Keywords: women's health, reproductive health, nasal health, gynecological diseases, otolaryngological diseases, quality of life.

Встановлення взаємозв'язку між станом порожнини носа та якістю життя жінок у різні періоди репродуктивного стану: комплексне дослідження

M. S. Abbood, E. S. Abbood, D. N. Abed

Жіноче здоров'я – це багатогранна сфера, що охоплює різні фізіологічні, гормональні та анатомічні особливості.

Мета дослідження: встановити складний взаємозв'язок між якістю життя жінки в різні періоди і станом носової порожнини.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 300 учасниць, які були розподілені на три групи залежно від репродуктивного стану: вагітні (n = 100); жінки, які годують груддю (n = 100); жінки в менопаузі (n = 100). Кожна група була розділена відповідно до стану здоров'я порожнини носа: непрохідність носа внаслідок гіпертрофії носових раковин та/або викривлення перегородки, хронічний риносинусит із поліпозом носа (діагностований за допомогою передньої риноскопії та назального ендоскопа) та здоровий стан порожнини. Збір даних включав комплексне анкетування, вивчення демографічної інформації учасників, історії хвороби, оцінювання якості життя (WHOQOL-BREF), шкали оцінювання симптомів назальної обструкції, методи лікування.

Результати. Подано опитувальник, спрямований на виявлення складних взаємозв'язків між станом порожнини носа та якістю життя жінок. Результати виявили багатогранні зв'язки між якістю життя жінок у різні репродуктивні періоди та станом порожнини носа. Отоларингологічні захворювання, як-от гіпертрофія носових раковин, викривлення носової перегородки та поліпоз носа, впливають на здоров'я носа жінок, спричиняючи назальну обструкцію. Показники якості життя та шкала оцінювання симптомів назальної обструкції ще раз підкреслили важливість уваги до здоров'я носа в охороні здоров'я жінок, оскільки стан порожнини носа без патології асоціюється зі значно вищою якістю життя.

Висновки. Результати дослідження наголошують на потребі в індивідуальному підході та стратегії охорони здоров'я, які враховують складні взаємозв'язки між якістю життя жінок у різні репродуктивні періоди та станом носової порожнини. Це може покращити добробут та якість життя жінок на різних етапах життя.

Ключові слова: жіноче здоров'я, репродуктивне здоров'я, здоров'я носа, гінекологічні захворювання, отоларингологічні захворювання, якість життя.

Throughout a woman's life, her hormones experience many alterations. These alterations encompass menstruation, which signifies the onset of these changes, as well as pregnancy, menopause, and the utilization of contraceptives. Non-cyclical hormonal alterations encompass

the administration of alternate sex hormones. In contrast, a woman's sex hormone levels vary throughout her lifetime in response to factors such as her physical and mental well-being [1–3]. Significant changes occur through hormonal transitions in women (i.e., puberty, menstrual

cycle, oral contraceptives, pregnancy, and menopause) involving the reproductive system and other areas and parts of the body, such as the brain. These changes are regularly associated with sex hormones [4]. An increase or decrease in the concentration of these hormones in females affects the nature of many body parts, such as growth and health. It may appear in the form of changes in sleep, mood, and dryness of some mucous membranes, such as vaginal dryness [5, 6]. When the period of these hormonal changes varies, such as an irregular menstrual cycle and early menopause, they can further affect the woman's general and may have an increased risk for morbidity and mortality [7, 8]. Progesterone mediates, causing mucosal surface edema, hyperemia, and nasal congestion [9]. In a 2021 study published in the American Journal of Rhinology & Allergy, investigators sought to uncover if women experienced any difference in nasal obstruction based on the menstrual cycle phase [10]. This supports earlier research, such as studies conducted in 2004 and 2000 that found a similar link between ovulation and a plugged-up sniffer [11, 12]. The most common causes of nasal problems are allergic rhinitis, pregnancy (hormonal) rhinitis, and acute sinusitis [13].

Pregnancy congestion or rhinitis during pregnancy is a common condition that occurs in about a quarter of pregnant women and can usually begin after the 28th week and typically last for six weeks or more. The symptoms usually disappear within two weeks after birth and result from inflammation of the mucous membranes in the nose, which causes stuffy or congestion of the nose during pregnancy [14–16].

Pregnancy rhinitis is a nonallergic rhinitis that is not associated with infection or allergy. It is not entirely understood and may be due to hormonal changes or hypermetabolic state associated with pregnancy [17–19]. According to recent studies, the quality of life can decrease in pregnant women due to nasal congestion related to pregnancy and may be dangerous for the pregnant mother and fetus in severe cases [20–22]. This hormonal theory may be the cause of some women who suffer from various symptoms in the nose with the use of birth control pills or with those that coincide with the menstrual cycle [23]. Sex hormone receptors, such as estrogen, are present in many types of immune cells in the human body. It has a link to the inflammatory response to some diseases, and these responses and symptoms change with the change in the level of these hormones in the body, so they may have a clear and decisive role in regulating the immune system and the development of diseases in most parts of the body, such as the nose [24, 25]. Significant differences showed between males' and females' comorbidities and disease progression, implicating that sex and hormones play an essential role in the progression of ear, nose, and throat (ENT) diseases [26, 27].

The objective: The primary objective of this article is to demonstrate the impact of various nasal health conditions on women's well-being in different reproductive stages.

MATERIALS AND METHODS

Study design: This research employs an observational analytical prospective cohort study design to comprehensively

investigate the intricate interplay between women's reproductive health, nasal health, and gynecological conditions. A search was conducted in Baghdad between a gynecology clinic and an ENT disease clinic from September 9, 2022, to September 2023.

Participant recruitment: A cohort of 300 participants was systematically recruited for this study who attended Al-Yarmouk Teaching Hospital and Al-Karkh Maternity Hospital and followed up during this period to see the effects of nasal health status on the quality of life of each group of women of reproductive age included in this study. The participants were categorized into three primary groups, stratified by their reproductive health status: pregnant, breastfeeding, and menopausal. Each primary group was further subcategorized based on their nasal health status, dividing participants into nasal obstruction (NO), Chronic rhinosinusitis with nasal polypoid (CRSwNP), and healthy nose (HN). Subgroups. In each of the three main groups, namely "Pregnant" (n = 100), "Breastfeeding" (n = 100), and "Menopausal" (n = 100), we observe a consistent pattern: 50 participants have HN while 25 participants are NO, and another 25 participants exhibit CRSwNP diagnosed with history and examination with anterior rhinoscopy and 0-degree nasal endoscope. This uniform distribution signifies that nasal health issues, encompassing nasal obstruction and nasal polyposis, are prevalent in pregnant and breastfeeding women and persist into the menopausal stage. These findings emphasize the importance of comprehensive healthcare strategies that consider and address nasal health issues in women, regardless of their specific reproductive health status.

Inclusion criteria: Any pregnant woman at any stage of pregnancy, breastfeeding, or in menopause. The nose is examined and included in the study to determine if she suffers from nasal obstruction due to turbinate hypertrophy or septal deviation, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, and a normal healthy nose within the required numbers.

Exclusion criteria: A woman of menstrual age who is not pregnant or breastfeeding; previous nose surgery; and other causes of nasal obstruction, include nasal tumors, undiagnosed nasal mass, and chronic granulomatous inflammations.

Data collection: Data was acquired through a rigorous and validated questionnaire designed to capture the multifaceted aspects of participants' health and well-being. This questionnaire encompassed comprehensive sections for collecting demographic information, detailed medical histories, self-reported quality of life scores (Arabic WHOQOL-BREF) and (NOSE) scale, a record of received treatment modalities, and the results of correlation analyses in each woman's reproductive conditions and compared the results between healthy and diseased noses. The intent was to elucidate the potential associations between women's reproductive conditions, nasal health, and the holistic quality of life among women.

Data analysis: The collected data was subjected to statistical analysis using the SPSS software version 21 and Microsoft Excel version 2021/365 to explore potential correlations, associations, and interrelationships between women's reproductive health and nasal health.

Table 1

Quality of Life Scores and Nasal Health

Nasal Health Status	Number	Mean Quality of Life Score	Mean $\pm$ SD
HN	150	85.4	85.4 $\pm$ 3.2
NO	75	75.2	75.2 $\pm$ 2.8
CRSwNP	75	70.1	70.1 $\pm$ 3.1

A statistical estimate was deemed to be statistically significant if its p-value was found to be less than a pre-determined level of significance of 0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

Table 1 presents the Mean Quality of Life Scores associated with different Nasal Health Status categories. Here's the interpretation: HN: Participants with healthy noses (n = 150) have the highest mean quality of life score of 85.4 $\pm$ 3.2. This high score indicates that individuals with healthy nasal passages report a better overall quality of life. NO: These participants (n = 75) report a lower mean quality of life score of 75.2 $\pm$ 2.8. This lower score suggests nasal obstruction negatively affects their overall well-being, likely due to discomfort and associated symptoms. CRSwNP: Individuals with CRSwNP (n = 75) have the lowest mean quality of life score among the three categories, 70.1 $\pm$ 3.1. This indicates that CRSwNP has a more pronounced negative impact on their quality of life than healthy nasal health. The data highlights a clear and significant correlation between nasal health and quality of life. A healthy nose is associated with a higher quality of life, while NO and CRSwNP contribute to a lower quality of life due to the discomfort and symptoms associated with these conditions.

Table 2 presents correlations between Gynecological Conditions, Nasal Health Status, Pearson Correlation Coefficients (r), and associated p-values. Here's the interpretation:

Pregnancy (n = 100): HN (n = 50): There is a strong positive correlation (r = 0.75, p < 0.001) between pregnancy and healthy nasal health. This suggests that pregnant women with healthy nasal passages report a significantly higher quality of life.

NO (n = 25): A positive correlation (r = 0.50, p = 0.002) indicates that pregnancy and NO are related. While the correlation is slightly weaker than a healthy nose, it still signifies an association.

CRSwNP (n = 25): Pregnancies also show a positive correlation (r = 0.30, p = 0.025) with CRSwNP, albeit somewhat less than with a healthy nose.

Breastfeeding (n = 100): HN (n = 50), breastfeeding, and healthy nose exhibits a positive correlation (r = 0.70, p < 0.001), indicating that breastfeeding women and healthy nasal passages tend to have a significantly higher quality of life.

NO (n = 25): breastfeeding also correlates positively (r = 0.45, p = 0.003) with NO, though the correlation is somewhat weaker than HN.

CRSwNP (n = 25): A positive correlation (r = 0.25, p = 0.030) suggests a relationship between breastfeeding and CRSwNP, although it is the weakest of the correlations.

Table 2

Correlation between Nasal Health and Quality of Life in Women with Different Gynecological Conditions

Patients' groups	Nasal Health Status	Pearson Correlation Coefficient (r)	p-value
Pregnant (n = 100)	HN (n = 50)	0.75	< 0.001
	NO (n = 25)	0.50	0.002
	CRSwNP (n = 25)	0.30	0.025
Breastfeeding (n = 100)	HN (n = 50)	0.70	< 0.001
	NO (n = 25)	0.45	0.003
	CRSwNP (n = 25)	0.25	0.030
Menopausal (n = 100)	HN (n = 50)	0.65	< 0.001
	NO (n = 25)	0.40	0.004
	CRSwNP (n = 25)	0.20	0.002

Menopause (n = 100): HN (n = 50): Menopause correlates positively with HN (r = 0.65, p < 0.001), signifying that women in menopause with healthy nasal passages tend to report a significantly higher quality of life.

NO (n = 25): There's also a positive correlation (r = 0.40, p = 0.004) between menopause and NO.

CRSwNP (n = 25): While there's a correlation (r = 0.20) between menopause and CRSwNP, the corresponding p-value is 0.002.

The Table 2 demonstrates that different gynecological conditions show varying correlations with nasal health status. It suggests that certain gynecological conditions, when coupled with a healthy nose, tend to have a more positive impact on the quality of life of women. These findings can be crucial for tailoring healthcare strategies to improve the well-being of women with specific gynecological conditions and nasal health concerns.

Women's health is a multifaceted domain encompassing various physiological, hormonal, and anatomical intricacies. This comprehensive investigation explores the intricate relationship between women's reproductive and nasal health. The results uncovered multifaceted connections between women's reproductive health and nasal health. These findings underscore the need for tailored interventions and healthcare strategies that consider the intricate relationships between women's reproductive health and nasal health. Doing so can enhance women's well-being and quality of life in diverse life stages. According to our research findings, gynecological problems such as pregnancy, breastfeeding, and menopause are linked to varying degrees of nasal. These results are consistent with what was reached by (Pray WS, 2014) [23]. This finding expands our understanding of the linkages between reproductive and nasal health. It also highlights that some gynecological diseases can worsen nasal health problems. This study investigates the relationship between nasal health and otolaryngological characteristics such as turbinate hypertrophy, septal deviation, and nasal polyposis. This in-depth evaluation of otolaryngological problems is a unique feature of our research that sets it apart from similar studies. While earlier research has independently investigated some of these characteristics,

our investigation consolidates their influence on nasal health, offering a comprehensive perspective [9, 11, 12]. Our research shows a direct connection between women's quality of life and their nasal health (Table 1) for comparing quality-of-life scores and nasal health. It is consistent with prior research emphasizing the significance of addressing nasal health concerns in boosting overall well-being and that healthy nasal health is connected with higher quality-of-life ratings. This is consistent with the findings of some earlier research, which show that females are more likely to develop more severe symptoms of CRSwNP than males [13, 27, 28]. The correlation analysis performed in our research provides a robust statistical evaluation of the links between gynecological conditions, nasal health, and quality of life (Table 2). Our inquiry quantifies and verifies these associations, giving strong evidence for the interplay between these variables. Previous research has only hinted at these connections; however, our investigation quantifies and supports these connections [9, 11, 12]. This is consistent with the results of other studies conducted to determine the impact of nasal diseases on the quality of life of different types of people [29].

CONCLUSIONS

This study highlights the intricate links between women's reproductive health and nasal health, revealing significant interdependencies that impact overall quality of life. Various otolaryngological conditions, like turbinate

hypertrophy and septal deviation, further affect women's well-being. Understanding these factors and their combined impact on nasal health underscores the importance of thorough assessment and appropriate interventions for women. Good nasal health correlates with higher quality of life, emphasizing the need to include nasal health in women's healthcare programs. Implementing tailored healthcare solutions can improve women's well-being globally. This study advocates for a holistic approach that addresses reproductive and nasal health to enhance women's health across different life stages.

Ethical clearance. Researchers have a responsibility to perform their studies with honesty and transparency.

Source of funding. There was no specific grant for this research from any funding source in the public, private, or non-profit sectors.

Ethical considerations. The study was approved by the (blinded for review). Moreover, the confidentiality of all information collected in this study was guaranteed, and all data were protected through appropriate measures. Written informed consent is involved in the questionnaire and obtained from all participants.

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

Authors' contributions. Sample collection, sample analysis, data collection, statistical analysis, manuscript writing, Conceptualization of the research, design, and manuscript proofreading were done by all authors.

Information about the authors

Abbood Mustafa Shamkhi – Ibn Sina University of Medical and Pharmaceutical Sciences, Baghdad, Iraq; tel: +964 770 871 7292. E-mail: mustafa.ent@ibnsina.edu.iq

ORCID: 0000-0002-4709-8450

Abbood Eftekhar Shamkhee – Ibn Sina University of Medical and Pharmaceutical Sciences, Baghdad, Iraq; tel: +964 771 447 4470. E-mail: eftekhar.sha@gmail.com

ORCID: 0009-0001-0091-5353

Abed Dina Nawfal – Ibn Sina University of Medical and Pharmaceutical Sciences, Baghdad, Iraq; tel: +964 770 382 3220. E-mail: Dina.nawfal.g@ibnsina.edu.iq

ORCID: 0009-0002-0606-0330

REFERENCES

1. Holesh JE, Bass AN, Lord M. Physiology, Ovulation [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441996/>.
2. Isacco L, Duché P, Boisseau N. Influence of Hormonal Status on Substrate Utilization at Rest and during Exercise in the Female Population. *Sports Med.* 2012;42:327-42. doi: 10.2165/11598900-000000000-00000.
3. Navarro-Pardo E, Holland CA, Cano A. Sex Hormones and Healthy Psychological Aging in Women. *Front Aging Neurosci.* 2018;9:439. doi: 10.3389/fnagi.2017.00439.
4. Rehbein E, Hornung J, Poromaa IS, Derntl B. Shaping of the female human brain by sex hormones: a review. *Neuroendocrinology.* 2021;111:183-206. doi: 10.1159/000507083.
5. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):3975-4011. doi: 10.1210/nc.2015-2236.
6. Chen P, Li B, Ou-Yang L. Role of estrogen receptors in health and disease. *Front Endocrinol.* 2022;13:839005. doi: 10.3389/fendo.2022.839005.
7. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas.* 2010;65:161-6. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.08.003.
8. Baer JT, Taper LJ, Gwazdauskas FG, Walberg JL, Novascone MA, Ritchey SJ, et al. Diet, hormonal, and metabolic factors affecting bone mineral density in adolescent amenorrheic and eumenorrheic female runners. *J Sports Med Phys Fitness.* 1992;32(1):51-8.
9. LoMauro A, Aliverti A. Respiratory physiology of pregnancy: Physiology masterclass. *Breathe (Sheff).* 2015;11(4):297-301. doi: 10.1183/20734735.008615.
10. Bogdan MS, Slavic DO, Babovic SS, Zvezdin BS, Kolarov VP, Kijacic VL. Olfactory Perception and Different Decongestive Response of the Nasal Mucosa During Menstrual Cycle. *Am J Rhinol Allergy.* 2021;35(5):693-9. doi: 10.1177/1945892421990308.
11. Philpott CM, El-Alami M, Murty GE. The effect of the steroid sex hormones on the nasal airway during the normal menstrual cycle. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2004;29(2):138-42. doi: 10.1111/j.1365-2273.2004.00801.x.
12. Haeggström A, Ostberg B, Stjerna P, Graf P, Hallén H. Nasal mucosal swelling and reactivity during a menstrual cycle. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2000;62(1):39-42. doi: 10.1159/000027713.
13. Medved VI, Popovich VI. Diseases of the upper respiratory tract in pregnant women. *Reprod Health Woman.* 2020;3(3):12-17. doi: 10.30841/2708-8731.3.2020.214940.
14. Baudoin T, Šimunjak T, Bacan N, Jelavić B, Kuna K, Košec A. Redefining pregnancy-induced rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2021;35(3):315-22. doi: 10.1177/1945892420957490.
15. Kwah JH, Stevens WW. Asthma and allergies in pregnancy. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):414-7. doi: 10.2500/aap.2019.40.4260.
16. Daniller T. Non-allergic rhinitis. *Curr Allergy Clin Immunol.* 2022;35(4):204-7.
17. Keles N. Treatment of allergic rhinitis during pregnancy. *Am J Rhinology.* 2004;18(1):23-8. doi: 10.1177/194589240401800106.
18. Mazzotta P, Loebstein R, Koren G. Treating allergic rhinitis in pregnancy. *Drug Safety.* 1999;20(4):361-75. doi: 0114-5916/99/0004-0361/\$07.50/0.

19. Vlastarakos PV, Manolopoulos L, Ferekidis E, Antsaklis A, Nikolopoulos TP. Treating common problems of the nose and throat in pregnancy: what is safe? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008;265(5):499-508. doi: 10.1007/s00405-008-0601-4.
20. Caparroz FA, Gregorio LL, Bongiovanni G, Izu SC, Kosugi EM. Rhinitis and pregnancy: literature review. Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82(1):105-11. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.04.011.
21. Ellegard EK. Clinical and pathogenetic characteristics of pregnancy rhinitis. Clin Rev Allergy Immunol. 2004;26(3):149-59. doi: 10.1385/CRI-AL:26:3:149.
22. Abbood MS, Shamkhee E, Hammad SA. Epistaxis in Pregnant Women in the Covid-19 Era. Iran J Otorhinolaryngol. 2024;36(6):669. doi: 10.22038/ijorl.2024.76230.3553.
23. Pray WS. Self-care of rhinitis during pregnancy. US Pharm. 2014;39(9):16-23.
24. Rambur B. Pregnancy rhinitis and rhinitis medicamentosa. J Am Acad Nurse Pract. 2002;14(12):527-30. doi: 10.1111/j.1745-7599.2002.tb00086.x.
25. Garavento W, Somigliana E, Acaia B. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomised study. Int Arch Allergy Immunol. 2010;151(2):137-41. doi: 10.1159/000236003.
26. Alfred T. Harding and Nicholas S. Heaton, The Impact of Estrogens and Their Receptors on Immunity and Inflammation during Infection. 2022;14(4):909. doi: 10.3390/cancers14040909.
27. Sheng DL, Tai-Jan C, Wei-Chih C, Ching-Shuen W. Sex Differences in Otolaryngology: Focus on the Emerging Role of Estrogens in Inflammatory and Pro-Resolving Responses. Int J Mol Sci. 2021;22(16):8768. doi: 10.3390/ijms22168768.
28. Stübner UP, Gruber D, Berger UE, Toth J, Marks B, Huber J, et al. The influence of female sex hormones on nasal reactivity in seasonal allergic rhinitis. Allergy. 1999;54(8):865-71. doi: 10.1034/j.1398-9995.1999.00961.x.
29. Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for clinical trials. J Allergy Clin Immunol. 1994;93:413-23. doi: 10.1016/0091-6749(94)90349-2.

Стаття надійшла до редакції 06.11.2024. – Дата першого рішення 14.11.2024. – Стаття подана до друку 03.12.2024

Повний генітальний пролапс, ускладнений гострим порушенням функції тазових органів (клінічний випадок)

О. В. Голяновський¹, У. М. Тимків¹, І. В. Ключко², І. А. Губар², І. М. Лучицька², К. С. Островець¹, Л. П. Кузьмук³

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

²КНП «Вишгородська центральна районна лікарня»

³Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

Рівень поширеності генітального пролапсу (ГП) у світі значно варіює залежно від того, чи підтверджується його наявність симптомами та об'єктивним оглядом органів малого таза, і становить від 20 до 60%. Основними факторами ризику розвитку ГП є старший вік жінки, вагінальні пологи (особливо інструментальні), народження дитини з великою масою тіла, паритет, важка фізична праця та ожиріння.

Мета публікації: аналіз рідкісного клінічного випадку повного ускладненого ГП з гострим порушенням функції тазових органів, вираженим набряком і порушенням трофіки слизової оболонки піхви.

Пацієнтка госпіталізована до гінекологічного відділення клінічної бази кафедри акушерства і гінекології № 1 із наявністю пухлиноподібного утворення, що випинало за межі вульварного кільця впродовж 2 років. Жінка скаржилася на ниючий біль у попереку й нижній частині живота, затримку сечовипускання, порушення дефекації та підвищення температури тіла до 38 °С.

У гінекологічному відділенні під внутрішньовенним знеболенням здійснено репозицію защемленої тазової киля, катетеризацію сечового міхура, а також проведено клініко-лабораторне обстеження, ультразвукове дослідження та консультацію профільних спеціалістів. З огляду на гострий запальний процес пухлиноподібного утворення, значний набряк, гіпертермію та загострення хронічного пієлонефриту прийнято рішення про проведення консервативного лікування для підготовки до хірургічної корекції ГП.

Протягом 3 тижнів пацієнтка отримувала антибактеріальну, протизапальну та місцеву терапію, що сприяло покращенню загального стану пацієнтки, зменшенню набряку, нормалізації температури тіла та відновленню біоценозу піхви. Це створило умови для проведення хірургічної корекції повного ГП за 10-етапною методикою М. Stark і співавторів (2022) із нашою модифікацією, що передбачала застосування сучасних енергетичних технологій, зокрема монополярного радіохвильового скальпеля та аргонплазмової коагуляції тканин. Операція включала тотальну вагінальну гістеректомію з видаленням придатків матки. Післяопераційний період відбувався без ускладнень. Післяопераційна репарація тканин – *per primam*. Пацієнтку виписано під нагляд сімейного лікаря з рекомендаціями щодо здорового способу життя та дотримання гігієнічних заходів.

Висновки. Успішне лікування випадку повного ГП із защемленням тазової киля й порушенням функції тазових органів стало можливим завдяки правильно обраному двоетапному підходу: початковому проведенню репозиції киля, антибактеріальній, протизапальній та місцевій терапії, а згодом – виконанню хірургічної корекції.

Ключові слова: повний генітальний пролапс, тазова кила, вагінальна гістеректомія.

Complete genital prolapse complicated by acute pelvic organ dysfunction (a case report)

O. V. Golyanovskiy, U. M. Tymkiv, I. V. Klyuzko, I. A. Hubar, I. M. Luchytska, K. S. Ostrovets, L. P. Kuzmuk

The prevalence of pelvic organ prolapse (POP) worldwide varies significantly depending on whether its presence is confirmed by symptoms, objective pelvic examination. Its rate is 20–60%. The most significant risk factors for POP are older age of the woman, vaginal delivery (especially instrumental vaginal delivery), the birth of a child with a high body weight, high parity, heavy physical activity and obesity.

The objective of publication: an analysis of a rare case of complicated complete POP with acute dysfunction of the pelvic organs, pronounced edema, and impaired trophicity of the vaginal mucosa.

The patient was hospitalized to the gynecological department of the clinical base of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 with the presence of a tumor-like formation protruding beyond the vulvar for 2 years. A woman complained on aching pain in the lower back and lower abdomen, urinary retention, defecation disorders, and periodic increase in body temperature to 38 °C.

In the gynecological department, under intravenous anesthesia, a reposition of the prolapsed and pinched pelvic hernia was performed, a catheter was installed in the bladder, as well as a clinical, laboratory and ultrasound examinations were performed. The patient was consulted by medical specialists. Given the acute inflammatory process of the tumor-like for-

mation, significant edema, increased body temperature of the patient, and exacerbation of chronic pyelonephritis, it was decided to conduct conservative treatment in order to ensure conditions for further planned surgical correction of the POP. Antibacterial, anti-inflammatory and local therapy was performed for 3 weeks, which progressively improved the patient's condition with a decrease of complains' intensity, absence of edema, normalization of body temperature and vaginal biocenosis. This lead for the conditions for surgical correction of complete genital prolapse in 10 steps according to the method of M. Stark et al. (2022) with our modification, which involved the use of modern energy technologies, in particular, a monopolar radio wave scalpel and argon plasma coagulation of tissues. The operation included a total vaginal hysterectomy with removal of the uterine appendages. The postoperative period was without complications. Postoperative tissue repair was *per primam*. The patient was discharged under the supervision of a family doctor with recommendations for a healthy lifestyle and adherence to hygiene measures.

Conclusions. Successful treatment of a case of complete genital prolapse with pelvic hernia incarceration and pelvic organ dysfunction was possible thanks to a correctly chosen two-stage approach: initial hernia reduction, antibacterial, anti-inflammatory and local therapy, and later surgical correction.

Keywords: complete pelvic organ prolapse, pelvic hernia, vaginal hysterectomy, colpoperineorrhaphy.

Міжнародна урогінекологічна асоціація (IUGA) та Міжнародне товариство з питань нетримання сечі (ICS) визначають пролапс жіночих тазових органів як відхилення від нормального стану, структури або функції, яке відчуває жінка щодо положення її тазових органів [1].

Рівень поширеності генітального пролапсу (ГП) у світі суттєво варіює і становить від 1 до 65%, залежно від того, чи підтверджується його наявність симптомами (1–31%), результатами об'єктивного огляду органів малого таза (10–50%) або їх комбінації (20–65%) [2]. За прогнозами, у США поширеність симптоматичного ГП зросте на 46% і досягне 4,9 мільйона жінок до 2050 року. Таким чином, ГП є важливою проблемою охорони здоров'я, що посилюватиметься на тлі старіння населення в розвинених країнах [3].

Основними факторами ризику розвитку ГП є старший вік, вагітність, вагінальні пологи, високий паритет і ожиріння [4, 5]. Серед додаткових чинників: ранній вік перших пологів, пологи з використанням акушерських щипців, тривалий другий період пологів, важка фізична праця, хронічні закрепи та народження плода з великою масою тіла [1, 6, 7]. Патофізіологія ГП є багатофакторною та формується поступово протягом багатьох років [8].

До факторів, які зумовлюють розвиток ГП, належать: порушення мікроциркуляції тканин тазового дна, втрата капілярного зв'язку між передньою стінкою матки та сечовим міхуром, порушення венозного відтоку та архітектоніки малого таза, недостатнє кровопостачання промежини, гіпоестрогенія, дистрофічні або атрофічні зміни епітелію піхви [9–11]. Авульсія *musculus levator ani* (AML), пов'язана зі слабкістю м'язів тазового дна, підвищує ризик розвитку ГП і ускладнює утримання вагінального кільцевого песарію [12].

Клінічні прояви ГП різноманітні: відчуття заповненості порожнини піхви, хронічний тазовий та поперековий біль, болісний статевий акт (диспареунія), утруднене сечовипускання та дефекація, або навпаки – нетримання сечі та калу [13]. Більшість жінок відзначають симптоми ГП, коли його передній край досягає 0,5 см дистальніше вульварного кільця [14]. Іноді низьке розташування шийки матки призводить до її подразнення через періодичну екстеріоризацію та може спричинити аномальні вагінальні кровотечі [3]. Симптоми обструктивної дефекації, тобто напруження під час дефекації та

неповне спорожнення кишечника, пов'язані з пролапсом заднього відділу, зокрема ректоцеле та інвагінацією прямої кишки. Ректоцеле також може зумовлювати нетримання калу, хоча цей стан є багатофакторним [3].

Симптоми обструктивного сечовипускання можуть виникати в разі пролапсу переднього, апікального та заднього відділів піхви внаслідок перегину або зовнішнього здавлення уретри. Прогресивний ГП може маскувати стресове нетримання сечі. Регулярна затримка залишкової сечі в сечовому міхурі може призводити до повторного розвитку інфекцій сечовивідних шляхів [3]. Одним із тяжких ускладнень ГП є гідронефроз – розширення ниркової миски та чашечок нирки через порушення відтоку сечі [15]. Згідно з результатами систематичного огляду, поширеність гідронефрозу серед жінок із ГП становить 3,5–30,6% [16].

Ці симптоми суттєво знижують якість життя жінок, зокрема ускладнюють виконання побутових справ, що потребують фізичних навантажень, впливають на психологічне сприйняття тіла та призводять до сексуальної дисфункції [17–19]. Жінки часто відзначають негативні зовнішні зміни свого тіла, відчуття втрати соціальної ролі, дратівливості, депресію, тривогу та сум [13, 19–21].

Особливої актуальності проблема набуває в жінок працездатного віку, тому її вирішення має не лише медичне, а й соціальне значення. Існує нагальна потреба у глибшому розумінні виникнення ГП не лише з метою його лікування, але й для розробки профілактичних заходів. Правильна діагностика є першим кроком до досягнення цих цілей. Тому ключовим етапом є проведення об'єктивного обстеження пролапсу тазових органів із визначенням ступеня пролапсу.

Класифікація POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification System) є єдиним підтвердженим методом об'єктивного вимірювання пролапсу в 3 тазових відділах: передньому, верхівковому та задньому, що допомагає стандартизації діагнозу залежно від клінічних даних. Вона рекомендована провідними міжнародними урогінекологічними організаціями охорони здоров'я, включно з Американським урогінекологічним товариством, Товариством гінекологічних хірургів і Міжнародним товариством із питань нетримання сечі [14]. Система POP-Q передбачає проведення шести вимірювань передньої, задньої та верхівкової опори відносно дівочої пльви та дозволяє класифікувати ГП за стадіями від 0 до IV на основі найбільшого випадіння

вагінального сегмента [22]. IV стадія характеризується повним випадінням матки та суміжних тазових органів і формуванням тазової кири. Найбільш дистальна частина пролапсу виступає на понад 1 см від гімена, що здебільшого супроводжується цисто- і ректоцеле.

Серед інших методів візуалізації дедалі частіше використовують транслабіальне ультразвукове дослідження (УЗД) для обстеження жінок із дисфункцією тазового дна. Воно є неінвазивним, доступним, простим у виконанні. Порівняно з трансвагінальним ультразвуковим зображенням, транслабіальний/трансперинеальний доступ дозволяє оцінити функціональну анатомію тазового дна під час маніпуляцій, як-от проба Вальсальви. Однією з основних переваг транслабіальної ультразвукової візуалізації є кількісна оцінка ГП. Це дослідження ефективно доповнює клінічне обстеження для визначення характеру та ступеня тяжкості стану [23].

На сьогодні єдиного підходу до лікування ГП не існує. Оптимальне лікування пролапсу органів малого таза індивідуалізується відповідно до ступеня їхнього опущення, наявності ускладнень, віку пацієнтки й інших факторів. Застосовують механічні, консервативні та хірургічні методи лікування. Перші два підходи доцільні за легкого ступеня пролапсу в пацієнток, які планують зачаття дитини, вагітність і пологи, а також у разі протипоказань до операції. Найефективнішим методом залишається хірургічне лікування [6].

Консервативні методи лікування включають модифікацію способу життя, зокрема корекцію харчування, тренування м'язів тазового дна та уникнення надмірних фізичних навантажень. До механічних методів лікування належать вагінальні песарії, що використовуються понад 70 років (з 1937 р.) у США та країнах Європи й спочатку виготовлялися з латексу. Сучасні моделі виготовляють із гіпоалергенного силікону [8]. Вони характеризуються невеликою кількістю протипоказань, низькою частотою ускладнень і належною тривалістю застосування. Використання песарію позитивно впливає на якість життя жінки, її сексуальну функцію та сприйняття зовнішнього вигляду власного тіла. Також сприяє значному зменшенню симптомів ГП, окрім того, є ефективною альтернативою хірургії для жінок, які відмовилися від хірургічного втручання або мають протипоказання [8].

Згідно з даними досліджень, ефективність вагінальних песаріїв становить 90,7%, а рівень задоволеності лікуванням – 75,3%, що асоціюється зі зменшенням вагінальних симптомів і порушень сексуальної функції [24]. Попри ефективність, серед можливих ускладнень відзначають виділення з піхви, появу кровотеч, натирання та неприємний запах. Тому для пацієнток із ГП III–IV стадії рекомендоване хірургічне лікування [24].

За наявності показань хірургічне втручання може проводитися трансвагінальним, лапароскопічним або відкритим доступом із використанням власних тканин пацієнтки або сітчастих ендопротезів [20, 25]. Слід зазначити, що використання синтетичних сітчастих матеріалів супроводжується ризиком виникнення ускладнень під час післяопераційного періоду, зокрема запалень, відторгнення штучного матеріалу, рецидивів ГП (у 8–10% випадків), виникнення стресового нетри-

мання сечі після операції [4, 5, 7, 14]. Це продовжує терміни лікування та потребує значних витрат на вищезгадані матеріали [26].

Упродовж багатьох попередніх десятиліть вагінальна гістеректомія була частиною рутинних процедур у багатьох гінекологічних відділеннях. Однак з огляду на впровадження ендоскопії та роботизованої хірургії в останні роки вагінальна гістеректомія, особливо з проведенням реконструктивних хірургічних втручань власними тканинами, значно втратила пріоритет. Хоча суттєве зменшення частоти абдомінальної гістеректомії є обґрунтованим, зниження використання вагінальної гістеректомії в більшості випадків не є виправданим.

Метою публікації є опис рідкісного клінічного випадку повного ускладненого ГП з гострим порушенням функції тазових органів, вираженим набряком і порушенням трофіки слизової оболонки піхви, що потребувало виконання вагінальної гістеректомії з реконструкцією тазового дна власними тканинами. Операцію проведено за методикою, запропонованою M. Stark і співавторами (2022 р.), яка передбачає виконання 10 послідовних кроків [27]. Цей спосіб є результатом критичного аналізу різних методів вагінальної гістеректомії та вирізняється простотою у виконанні, мінімальною кількістю необхідних інструментів і шовного матеріалу. Запропонована нами модифікація з використанням сучасних енергетичних технологій – монополярного радіохвильового скальпеля (РХ-скальпеля) та аргонно-плазмової коагуляції (АПК) тканин – дозволяє скоротити тривалість операції, мінімізувати крововтрату та зменшити потребу в анальгетиках у післяопераційному періоді порівняно з традиційною методикою.

Клінічний випадок. Пацієнтка Л., віком 68 років, була госпіталізована до гінекологічного відділення Вишгородської центральної районної лікарні зі скаргами на наявність пухлиноподібного утворення, що випинає за межі вульварного кільця. За словами пацієнтки, його наявність вона відмічає вже протягом 2 років. Погіршення загального стану, труднощі із сечовипусканням і дефекацією, ниючий біль у попереку й нижній частині живота, періодичне підвищення температури тіла до 38 °С жінка відмічає впродовж останніх 3 днів.

За даними анамнезу в пацієнтки було 3 вагітності, 2 з яких завершилися медикаментозним абортom, 1 – фізіологічними пологами великим плодом (4100 г) без ускладнень. Менопауза триває 20 років. Соматичний анамнез не обтяжений.

Загальний стан пацієнтки на момент госпіталізації середньої тяжкості, зумовлений інтенсивними болями в ділянці промежини, гострою затримкою сечі, утрудненою ходьбою і підвищенням температури тіла до 37,9 °С. Артеріальний тиск – 140/80 мм рт. ст., пульс – 98 уд./хв. Видимі слизові оболонки чисті, блідо-рожевого кольору. Живіт м'який, безболісний. Симптом Пастернацького – слабо позитивний з обох боків.

При огляді зовнішніх статевих органів візуалізується повний ГП із защемленням випавшої тазової кири, яка розташовується за межами вульварного кільця у вигляді пухлиноподібного утворення розмірами 15 × 15 см. Слизова оболонка піхви – з ознаками запалення, набряком і трофічними змінами (рис. 1).



Рис. 1. Повний ГП. Защемлення випавшої тазової кили з порушенням функції тазових органів і трофічними змінами слизової оболонки піхви

У гінекологічному відділенні під внутрішньовенним (в/в) знеболенням виконано репозицію защемленої тазової кили, встановлено катетер у сечовий міхур. Пацієнтці проведено клініко-лабораторне обстеження та УЗД органів черевної порожнини й органів малого таза, організовано консультації профільних спеціалістів: уролога, анестезіолога, терапевта.

Після огляду уролога, за результатами проведеного клініко-лабораторного обстеження та УЗД, окрім візуалізованої випавшої тазової кили, встановлено діагноз двобічного гідронефрозу, хронічного пієлонефриту в стадії загострення.

Результати клініко-лабораторних досліджень пацієнтки на момент госпіталізації:

- загальний аналіз крові (ЗАК): гемоглобін (Hb) – 111 г/л, еритроцити – $3,8 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити – 344×10^9 /л, лейкоцити – $19,8 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 55 мм/год;
- загальний аналіз сечі (ЗАС): колір – світло-жовтий, прозорість – слабо мутна, питома вага – 1020, білок – 0,33 г/л. Мікроскопічне дослідження сечі: еритроцити – 15–20 у полі зору, лейкоцити – вкривають усе поле зору;
- бактеріологічний посів сечі: *Staphylococcus aureus* – 10×10^7 КУО/л;
- коагулограма: протромбіновий час – 14,9 с, активований частковий тромбoplastинний час – 29,6 с, фібриноген – 5,4 г/л.

За даними трансвагінального УЗД встановлено: матка грушевидної форми, розміри – $47 \times 40 \times 55$ мм. Структура міометрію змінена: в ділянці дна матки візуалізується субсерозний лейоміоматозний вузол розміром 32×22 мм (тип 7 за FIGO), без кровотоку. Ендометрій – відповідний до періоду менопаузи. Шийка матки – 40×39 мм, гіпертрофована, структура не змінена, цервікальний канал зімкнений. Яєчники візуалізуються, афолікулярної структури, розміри відповідно

до норми. Склепіння вільні. Заключення УЗД: ехо-ознаки лейоміоми матки (тип 7 за FIGO), інволютивні зміни внутрішніх статевих органів.

Результати ПАП-тесту методом рідинної цитології: атипів клітини плоского епітелію не виявлено, що дозволяє виключити плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження високого ступеня (ASC-H).

Результати клініко-лабораторних досліджень пацієнтки після проведення консервативного лікування:

- ЗАК: Hb – 122 г/л, еритроцити – $4,2 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити – 486×10^9 /л, лейкоцити – $5,7 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 15 мм/год;
- ЗАС: колір – світло-жовтий, прозорість – прозора, питома вага – 1015, білок – відсутній, глюкоза – відсутня. Мікроскопічне дослідження сечі: еритроцити – 0–1 у полі зору, лейкоцити – 2–3 в полі зору.

За результатами обстежень встановлено **клінічний діагноз**: повний ГП із гострим порушенням функції тазових органів. Тазова кила з цисто- та ректоцеле. Трофічні зміни епітелію піхви запального генезу. Хронічний пієлонефрит у стадії загострення.

З огляду на наявність гострого запального процесу на тлі повного ГП із защемленням тазової кили й порушенням функції тазових органів, значного набряку, підвищеної температури тіла пацієнтки та загострення хронічного пієлонефриту прийнято рішення про проведення консервативного лікування з призначенням антибактеріальної, протизапальної та місцевої терапії та забезпечення умов для подальшої планової хірургічної корекції ГП.

Призначено:

- антибактеріальна терапія (з урахуванням чутливості за даними бактеріологічного дослідження): цефтазидим – 1,0 г в/в крапельно на фізіологічному розчині 2 р/д; метрогіл – 100,0 в/в крапельно 2 р/д впродовж 10 діб;
- протизапальна терапія: супозиторії ревмокси-кам – 15 мг ректально, курс – 10 діб (на ніч);
- місцева терапія: щоденне зрошення піхви антисептиком із високою ефективністю в разі урогенітальних інфекцій, який зокрема має бактерицидну дію щодо *Staphylococcus aureus*, октенісепт (100 г містить 0,1 г октенідину і 2 г 2-феноксіетанолу) упродовж 14 днів;
- додатково: пробіотики (екобіол – 1 капсула 2 р/д); гепатопротектор (карсил – 1 таблетка 3 р/д) протягом 2 тижнів.

Після двотижневої терапії відзначено покращення загального стану пацієнтки: відсутність скарг, нормалізація температури тіла, лабораторних показників, зокрема ЗАК і ЗАС в межах норми, зменшення набряку стінок піхви, відновлення нормального сечовипускання і дефекації. Однак зберігалися ознаки набряку і неспецифічного запалення, епітелізація стінок піхви ще була неповною. У зв'язку з цим було призначено використання тампонів із маззю левомеколь для стимуляції швидких репаративних процесів стінок піхви.

Після тритижневої терапії, на тлі повної стабілізації загального стану пацієнтки, прийнято рішення про планове хірургічне втручання – вагінальну гістеректомію в 10 кроків за методикою M. Stark et al. (2022) [27] у нашій модифікації із застосуванням сучасних енергетич-

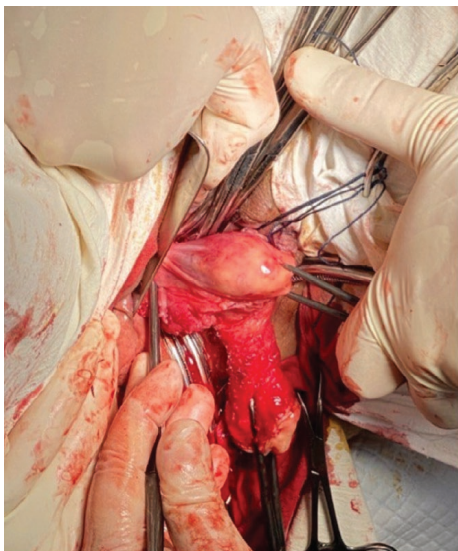


Рис. 2. Заключний етап тотальної вагінальної гістеректомії (крок 7): зв'язування культей придатків і зв'язок матки з реконструкцією тазового дна й АПК тканин



Рис. 3. Вигляд промежини на 10-ту добу після вагінальної гістеректомії з видаленням придатків матки

них технологій: монополярного РХ-скальпеля та АПК тканин (рис. 2). Отримано письмову інформовану згоду пацієнтки з вказаним об'ємом хірургічного лікування.

Виконано вагінальну гістеректомію з видаленням придатків матки. Операція ускладнювалася підвищеною кровоточивістю тканин, зумовленою нещодавно перенесеним запаленням і потовщенням усіх анатомічних структур малого таза, зокрема зв'язкового апарату матки, стінок сечового міхура і піхви. Загальна крововтрата становила близько 200 мл. Тривалість операції – 1 год 15 хв.

Післяопераційний період – без ускладнень. Післяопераційна репарація тканин – *per primam*. Пацієнтка виписана під нагляд сімейного лікаря з рекомендаціями щодо здорового способу життя і гігієнічних заходів. Загальний вигляд промежини на 10-ту добу після проведеного хірургічного втручання за запропонованою методикою продемонстровано на рис. 3.

ВИСНОВКИ

Випадок повного ГП із защемленням тазової киля та порушенням функції тазових органів було успішно розв'язано завдяки правильно обраній двоетапній тактиці лікування. На першому етапі проведено репозицію киля, антибактеріальну, протизапальну і місцеву терапію. На другому – виконано хірургічне втручання.

Вагінальна гістеректомія у складному випадку повного ГП була здійснена в 10 кроків за методикою, запропонованою професором М. Stark et al. (2022), у нашій модифікації із застосуванням сучасних енергетичних технологій (монополярного РХ-скальпеля та АПК тканин). Такий підхід полегшує виконання основних етапів операції, зменшує її тривалість та мінімізує можливі ризики післяопераційних ускладнень.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Голяновський Олег Володимирович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 741-77-68. E-mail: golyanovskiyoleg@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-5524-4411

Тимків Уляна Миколаївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. E-mail: ulianatymkiw666@gmail.com
ORCID: 0009-0005-9623-7348

Клюзко Іван В'ячеславович – КНП «Вишгородська центральна районна лікарня»; тел.: (067) 266-66-88. E-mail: Klyuzko_podol@ukr.net
ORCID: 0000-0001-8253-9349

Губар Ірина Анатоліївна – КНП «Вишгородська центральна районна лікарня»; тел.: (093) 730-03-53. E-mail: iryna.vetrova@gmail.com
ORCID: 0009-0004-1861-8869

Лучицька Ірина Миколаївна – КНП «Вишгородська центральна районна лікарня». E-mail: Lychik_ya@ukr.net
ORCID: 0009-0009-7160-6134

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

Кузьмук Леся Петрівна – Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ; тел.: (067) 747-55-40. E-mail: lp.kuzmuk@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7765-6057

Information about the authors

- Golyanovskiy Oleg V.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 741-77-68. *E-mail:* golyanovskiyoleg@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-5524-4411
- Tymkiv Uliana M.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail:* ulianatymkiv666@gmail.com
ORCID: 0009-0005-9623-7348
- Klyuzko Ivan V.** – CNE “Vyshgorod Central District Hospital”, tel.: (067) 266-66-88. *E-mail:* Klyuzko_podol@ukr.net
ORCID: 0000-0001-8253-9349
- Hubar Irina A.** – CNE “Vyshgorod Central District Hospital”, tel.: (093) 730-03-53. *E-mail:* iryna.vetrova5@gmail.com
ORCID: 0009-0004-1861-8869
- Luchytska Iryna M.** – CNE “Vyshgorod Central District Hospital”, tel.: (093) 682-83-82. *E-mail:* Lychik_ya@ukr.net
ORCID: 0009-0009-7160-6134
- 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
- Kuzmuk Lesia P.** – National Military Medical Clinical Center “Main Military Clinical Hospital”, Kyiv; tel.: (067) 747-55-40. *E-mail:* lp.kuzmuk@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7765-6057

ПОСИЛАННЯ

- Haylen BT, Maher CF, Barber MD, Camargo S, Dandolu V, Digesu A, et al. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic organ prolapse (POP). *Int Urogynecol J.* 2016;27(2):165-94. doi: 10.1007/s00192-015-2932-1.
- Brown HW, Hegde A, Huebner M, Neels H, Barnes HC, Marquini GV, et al. International urogynecology consultation chapter 1 committee 2: Epidemiology of pelvic organ prolapse: prevalence, incidence, natural history, and service needs. *Int Urogynecol J.* 2022;33(2):173-87. doi: 10.1007/s00192-021-05018-z.
- Shek KL, Dietz HP. Assessment of pelvic organ prolapse: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(6):681-92. doi: 10.1002/uog.15881.
- Akeel NY, Gurland B, Hull T. Pelvic Floor Disorders Related to Urology and Gynecology. In: Beck D, Steele S, Wexner S, editors. *Fundamentals of Anorectal Surgery.* Springer, Cham; 2019, p. 571-82. doi: 10.1007/978-3-319-65966-4_31.
- Belayneh T, Gebeyehu A, Adefris M, Rortveit G, Awoke T. Pelvic organ prolapse in Northwest Ethiopia: A population-based study. *Int Urogynecol J.* 2020;31(9):1873-81. doi: 10.1007/s00192-019-04196-1.
- Deprest JA, Cartwright R, Dietz HP, Brito LGO, Koch M, Allen-Brady K, et al. International Urogynecological Consultation (IUC): Pathophysiology of pelvic organ prolapse (POP). *Int Urogynecol J.* 2022;33(7):1699-710. doi: 10.1007/s00192-022-05081-0.
- Masenga GG, Shayo BC, Rasch V. Prevalence and risk factors for pelvic organ prolapse in Kilimanjaro, Tanzania: A population based study in Tanzanian rural community. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195910. doi: 10.1371/journal.pone.0195910.
- Zeiger BB, da Silva Carramão S, Del Roy CA, da Silva TT, Hwang SM, et al. Vaginal pessary in advanced pelvic organ prolapse: Impact on quality of life. *Int Urogynecol J.* 2022;33(7):2013-20. doi: 10.1007/s00192-021-05002-7.
- Tim S, Mazur-Bialy AI. The most common functional disorders and factors affecting female pelvic floor. *Life (Basel).* 2021;11(12):1397. doi: 10.3390/life11121397.
- Sun Z, Zhu L, Xu T, Shi X, Lang J. Effects of preoperative vaginal estrogen therapy for the incidence of mesh complication after pelvic organ prolapse surgery in postmenopausal women: Is it helpful or a myth? A 1-year randomized controlled trial. *Menopause.* 2016;23(7):740-8. doi: 10.1097/GME.0000000000000614.
- Cadish IA, West EH, Sisto J, Longoria T, Bechuk JD, Whitcomb EL. Preoperative vaginal estrogen and midurethral sling exposure: A retrospective cohort study. *Int Urogynecol J.* 2016;27(3):413-7. doi: 10.1007/s00192-015-2810-x.
- Deffieux X, Perrouin-Verbe MA, Campagne-Loiseau S, Donon L, Levesque A, Rigaud J, et al. Diagnosis and management of complications following pelvic organ prolapse surgery using a synthetic mesh: French national guidelines for clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;294:170-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.01.015.
- Carroll L, O' Sullivan C, Doody C, Perrotta C, Fullen B. Pelvic organ prolapse: The lived experience. *PLoS One.* 2022;17(11):e0276788. doi: 10.1371/journal.pone.0276788.
- American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Urogynecologic Society; INTERIM UPDATE: This Practice bulletin is updated as highlighted to reflect the US Food and Drug Administration order to stop the sale of transvaginal synthetic mesh products for the repair of pelvic organ prolapse. *Pelvic Organ Prolapse. Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2019;25(6):397-408. doi: 10.1097/SPV.0000000000000794.
- Siddique M, Ingraham C, Kudish B, Iglesia CB, Pollard A. Hydronephrosis Associated With Pelvic Organ Prolapse: A systematic review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2020;26(3):212-8. doi: 10.1097/SPV.0000000000000683.
- AlSary S, Al-Zahrani EF, Al Baalharith M. Vesical calculi and female pelvic organ prolapse: A case report and literature review. *Cureus.* 2023;15(9):e44578. doi: 10.7759/cureus.44578.
- Van der Vaart LR, Vollebregt A, Pruijssers B, Milani AL, Lagro-Janssen AL, Roovers JWR, et al. Female sexual functioning in women with a symptomatic pelvic organ prolapse: a multicenter prospective comparative study between pessary and surgery. *J Sex Med.* 2022;19(2):270-9. doi: 10.1016/j.jsxm.2021.11.008.
- Mirskaya M, Lindgren EC, Carlsson IM. Online reported women's experiences of symptomatic pelvic organ prolapse after vaginal birth. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):129. doi: 10.1186/s12905-019-0830-2.
- Rodríguez-Almagro J, Hernández Martínez A, Martínez-Vázquez S, Peinado Molina RA, Bermejo-Cantarero A, Martínez-Galiano JM. A qualitative exploration of the perceptions of women living with pelvic floor disorders and factors related to quality of life. *J Clin Med.* 2024;13(7):1896. doi: 10.3390/jcm13071896.
- Carroll L, O' Sullivan C, Perrotta C, Fullen BM. Biopsychosocial profile of women with pelvic organ prolapse: A systematic review. *Womens Health (Lond).* 2023;19:17455057231181012. doi: 10.1177/17455057231181012.
- Borsamo A, Oumer M, Asmare Y, Worku A. Factors associated with delay in seeking treatment among women with pelvic organ prolapse at selected general and referral hospitals of Southern Ethiopia, 2020. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):86. doi: 10.1186/s12905-021-01245-0.
- Wilkins MF, Wu JM. Epidemiology of pelvic organ prolapse. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2016;5(5):119-23. doi: 10.1007/s13669-016-0149-z.
- Chan IS, Chen GY, Shih YC, Jiang LY, Chang YH, Wang TY, et al. Robot-assisted sacrohysteropexy vs robot-assisted sacrocolpopexy in women with primary advanced apical prolapse: A retrospective cohort study. *J Chin Med Assoc.* 2023;86(4):418-25. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000882.
- Aimjirakul K, Pumtako M, Manonai J. Quality of Life after treatment for pelvic organ prolapse: Vaginal pessary versus surgery. *Int J Womens Health.* 2023;15:1017-25. doi: 10.2147/IJWH.S406048.
- Raju R, Linder BJ. Evaluation and management of pelvic organ prolapse. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(12):3122-29. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.09.005.
- Wong NKL, Cheung RYK, Lee LL, Wan OYK, Choy KW, Chan SSC. Women with advanced pelvic organ prolapse and levator ani muscle avulsion would significantly benefit from mesh repair surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(4):631-8. doi: 10.1002/uog.23109.
- Stark M, Malvasi A, Mynbaev O, Tinelli A. The Renaissance of the Vaginal Hysterectomy-A Due Act. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(18):11381. doi: 10.3390/ijerph191811381.

Стаття надійшла до редакції 10.03.2025. – Дата першого рішення 14.03.2025. – Стаття подана до друку 15.04.2025

Особливості гормонального та метаболічного гомеостазу в жінок репродуктивного віку з функціональними кістами яєчника

В. І. Пирогова, М. Т. Ференц

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

В останні роки відзначається збільшення частоти функціональних кіст яєчників (ФКЯ), що пояснюють як впливом зовнішніх і внутрішніх факторів (шкідливі звички, екологія, ендокринні захворювання, ожиріння, дефіцит вітаміну D, психічні, фізичні стреси), так і загальним зростанням гінекологічної захворюваності в жінок різного віку. Наразі немає єдиної думки щодо механізму утворення ФКЯ, дискутуються питання взаємозв'язку ФКЯ із фертильністю та оваріальним резервом. З'являються повідомлення, що в молодих жінок із рецидивними фолікулярними кістами та менструальними порушеннями виявляється низький рівень антимюллерового гормону (АМГ). Однак на сьогодні недостатньо досліджень щодо взаємозв'язку ФКЯ із порушеннями репродуктивного здоров'я, стану гормонального і метаболічного гомеостазу в цієї категорії жінок, залишаються дискусійними питання щодо необхідності та обсягу терапевтичних заходів для пацієнток із ФКЯ.

Мета дослідження: вивчити особливості гормонального і метаболічного гомеостазу в жінок із ФКЯ.

Матеріали та методи. У дослідження були залучені 110 жінок репродуктивного віку (від 19 до 44 років) із ФКЯ. Комплексне обстеження передбачало проведення клініко-антропометричного дослідження, трансвагінального ультразвукового дослідження (УЗД) на 5–7-й день менструального циклу (МЦ), визначення рівнів гонадотропних (фолікулостимулювальний (ФСГ), лютеїнізувальний (ЛГ), пролактин) гормонів, стероїдних гормонів яєчника (естрадіол, індекс вільного тестостерону, прогестерон), тиреотропного гормону та титру антитіл до тиропероксидази, АМГ та 25(ОН)D у сироватці крові.

Результати. ФКЯ були виявлені в 17,3% жінок, які не відзначали жодних скарг, у 39,1% пацієнток із безпліддям, у 28,2% із порушеннями МЦ та в 15,5% із тазовим больовим синдромом.

Рецидиви ФКЯ мали місце в 36,7% пацієнток із фолікулярними кістами та в 38,0% із кістами жовтого тіла. Ранне менархе частіше спостерігалось у жінок із фолікулярними кістами, водночас вірогідно частіше (порівняно з контрольною групою) в пацієнток основних груп реєструвалося пізнє (після 15 років) менархе. Порушення менструальної функції мали місце в 40,65% пацієнток із ФКЯ. У 21,4% жінок із ФКЯ виявлявся тяжкий дефіцит вітаміну D (середній рівень 25(ОН)D $6,5 \pm 3,4$ нг/мл).

Рівні АМГ в пацієнток із фолікулярними кістами яєчників, які перенесли операції на яєчниках або з рецидивами ФКЯ, були вірогідно нижчими за показники контрольної групи. У 15,0% пацієнток із фолікулярними кістами на тлі аутоімунного тиреоїдиту діагностовано субклінічний гіпотиреоз. Аналіз гормонального балансу пацієнток із ФКЯ показав неоднорідність і різну спрямованість змін рівнів гонадотропних і стероїдних гормонів.

Висновки. Порушення менструальної функції виявляються в 43,3% пацієнток із фолікулярними кістами яєчників та в 38,0% – з кістами жовтого тіла. У пацієнток із фолікулярними кістами яєчників переважають нерегулярні менструації (33,3%), вторинна аменорея (11,7%), тяжкі менструальні кровотечі (8,3%), а для пацієнток із кістами жовтого тіла більш притаманні нерегулярні менструації (22,0%) і тривалі менструальні кровотечі (30,0%).

У пацієнток із фолікулярними кістами яєчників зафіксовано вірогідне підвищення рівня ФСГ при зниженому рівні ЛГ у сироватці крові на 3–4-й день МЦ порівняно з контрольною групою ($p = 0,00001$), а співвідношення ЛГ/ФСГ становить 0,6 при 1,25 у контрольній групі. У пацієнток із кістами жовтого тіла вірогідні відмінності рівнів ФСГ і ЛГ від показників контрольної групи не виявлено. У 60% пацієнток із ФКЯ виявляється підвищення рівнів пролактину до 35 нг/мл у сироватці крові.

Несприятливим є переважаання (43,8 $\pm$ 7,3%) у пацієнток із ФКЯ нестачі вітаміну D (середній рівень 25(ОН)D $15,2 \pm 4,1$ нг/мл) та тяжкого (21,4 $\pm$ 5,2%) дефіциту вітаміну D (середній рівень 25(ОН)D $6,5 \pm 3,4$ нг/мл).

У пацієнток із ФКЯ без операційних втручань на яєчниках в анамнезі рівні АМГ у сироватці крові вірогідно не відрізнялися від показників контрольної групи (5,3 $\pm$ 0,6 нг/мл), водночас у пацієнток, які перенесли операції на яєчниках (2,2 $\pm$ 0,3 нг/мл) або мали рецидиви ФКЯ, рівні АМГ були вірогідно нижчими (3,1 $\pm$ 0,2 нг/мл).

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, функціональні кісти яєчника, фолікулярна кіста яєчника, кіста жовтого тіла, антимюллерів гормон, дефіцит/нестача вітаміну D, субклінічний гіпотиреоз, гормональний гомеостаз, гіперпролактинемія.

Features of hormone and metabolic homeostasis in women of reproductive age with functional ovarian cysts

V. I. Pyrohova, M. T. Ferents

In recent years, there has been an increased frequency of functional ovarian cysts (FOC), which is explained by both the influence of external and internal factors (harmful habits, ecology, endocrine diseases, obesity, vitamin D deficiency, mental, physical stress), and the general increase in gynecological morbidity in women of different ages. Currently, there is no consensus on the

mechanism of FOC formation, and the relationship between FOC and fertility and ovarian reserve is being discussed. There are reports that young women with recurrent follicular cysts and menstrual disorders have low levels of anti-Müllerian hormone (AMH). However, to date, there is a lack of research on the relationship between FOC and reproductive health disorders, the state of hormonal and metabolic homeostasis in this group of women, and the questions of the need and scope of therapeutic approaches for patients with FOC remain debatable.

The objective: to investigate the features of hormonal and metabolic homeostasis in women with FOC.

Materials and methods. The study involved 110 women of reproductive age (19 to 44 years) with FOC. The complex examination included clinical and anthropometric examinations, transvaginal ultrasound examination (USE) on the 5th–7th day of the menstrual cycle (MC), determination of levels of gonadotropic (follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin) hormones, ovarian steroid hormones (estradiol, free testosterone index, progesterone), thyroid-stimulating hormone and titer of antibodies to thyroperoxidase, AMH and 25(OH)D in serum.

Results. FOC were found in 17.3% of women without any complaints, in 39.1% of patients with infertility, in 28.2% – with menstrual disorders and in 15.5% – with pelvic pain syndrome.

Recurrences of FOC occurred in 36.7% of patients with follicular cysts and in 38.0% of women with corpus luteum cysts. Early menarche was more often observed in women with follicular cysts, while late menarche (after 15 years) was significantly more often observed in patients of the main groups compared to the control group. Menstrual dysfunction occurred in 40.65% of patients with FOC. Severe vitamin D deficiency was determined in 21.4% of women with FOC (mean level of 25(OH)D is 6.5 ± 3.4 ng/ml).

AMH levels in patients with follicular ovarian cysts who underwent ovarian surgery or with recurrent FOC were significantly lower than in the control group. Subclinical hypothyroidism was diagnosed in 15.0% of patients with follicular cysts on the background of autoimmune thyroiditis. Analysis of the hormonal balance of patients with FOC showed heterogeneity and different directions of changes in the levels of gonadotropic and steroid hormones.

Conclusions. Menstrual dysfunction was determined in 43.3% of patients with follicular ovarian cysts and in 38.0% with corpus luteum cysts. In patients with follicular ovarian cysts, irregular menstruation (33.3%), secondary amenorrhea (11.7%), heavy menstrual bleeding (8.3%) prevailed, while in patients with corpus luteum cysts, irregular menstruation (22.0%) and prolonged menstrual bleeding (30.0%) were more common.

In patients with follicular ovarian cysts, there was a significant increased FSH level with a reduced LH level in blood serum on the 3rd–4th day of MC compared to the control group ($p = 0.00001$), and the LH/FSH ratio was 0.6 compared to 1.25 in the control group. In patients with corpus luteum cysts, no significant differences in FSH and LH concentrations from the control group were found. In 60% of patients with FOC, an increase in prolactin level up to 35 ng/ml in blood serum was determined. Unfavorable factor was the prevalence ($43.8 \pm 7.3\%$) of vitamin D deficiency (mean level of 25(OH)D 15.2 ± 4.1 ng/ml) and severe ($21.4 \pm 5.2\%$) vitamin D deficiency (mean level of 25(OH)D 6.5 ± 3.4 ng/ml) in patients with FOC.

In patients with FOC without a history of ovarian surgery, serum AMH level did not significantly differ from those in the control group (5.3 ± 0.6 ng/ml), while in patients who had undergone ovarian surgery (2.2 ± 0.3 ng/ml) or had recurrences of FOC, AMH level was significantly lower (3.1 ± 0.2 ng/ml).

Keywords: reproductive health, functional ovarian cysts, follicular ovarian cyst, corpus luteum cyst, anti-Müllerian hormone, vitamin D deficiency/insufficiency, subclinical hypothyroidism, hormonal homeostasis, hyperprolactinemia.

Новоутворення яєчників є актуальною проблемою сучасної репродуктивної медицини з огляду на їхню значну поширеність у жіночій популяції, впливу на фертильність, онкологічні ризики, труднощі диференціальної діагностики доброякісності процесу, часто необґрунтовану хірургічну активність, що негативно позначається на репродуктивному здоров'ї жінок [2, 5, 8]. До 80% доброякісних новоутворень яєчників представлені кістозними утвореннями, серед яких функціональні кісти яєчника (ФКЯ) (фолікулярна кіста, кіста жовтого тіла) є найпоширенішим типом [4, 21]. Ретенційні утворення яєчників виявляються в 7,8% клінічно здорових жінок та в кожній другій (52,3%) пацієнтки з боєм унизу живота або з порушеннями циклу, при цьому відзначається схильність до їхнього рецидивування в половині спостережень [5, 22]. Функціональна фолікулярна кіста визначається як просте одноколірне анехогенне утворення з тонкою гладкою стінкою, без наявності посилювальних вузликів або інших твердих компонентів і септацій, середнім діаметром понад 15 мм, яка візуалізується в ранню фолікулярну фазу та відсутня під час ультразвукового сканування в попередньому менструальному циклі (МЦ). Кіста жовтого тіла утворюється внаслідок ущільнення жовтого тіла та його наповнення рідиною або кров'ю. При ультразвуковому дослідженні (УЗД) виявляється невелика складна кіста яєчника із судинною стінкою під час енергетич-

ного доплерівського аналізу з характерним круговим доплерівським «вогняним кільцем» [26]. Часто в процесі регресії ФКЯ утворюється геморагічна кіста яєчника, яка при УЗД виявляється у формі одномолекулярної тонкостінної кісти з нитками фібрину [2, 8].

В останні роки відзначається збільшення частоти ФКЯ, що пояснюють як впливом зовнішніх факторів (шкідливі звички, екологія, ендокринні захворювання, ожиріння, дефіцит вітаміну D, психічні, фізичні стреси), так і загальним зростанням гінекологічної захворюваності в жінок різного віку [4, 12, 16, 20, 21, 25, 28]. Слід зазначити, що вивченню клінічних проявів, морфологічної діагностики та лікування злоякісних пухлин яєчника присвячена більшість досліджень. Пухлиноподібні утворення яєчників цікавили клініцистів менше, оскільки переважала думка, що ФКЯ є варіаціями овуляторного процесу [8, 23], або дослідження стосувалися здебільшого кіст, які виникли після індукції овуляції в програмах допоміжних репродуктивних технологій [7, 13]. Наразі немає єдиної думки щодо механізму утворення ФКЯ [1, 2, 11], дискутуються питання взаємозв'язку ФКЯ із фертильністю та оваріальним резервом [6, 15, 18]. Останніми роками з'являються повідомлення, що в молодих жінок із рецидивними фолікулярними кістами та менструальними порушеннями виявляється низький рівень антимюллерового гормону (АМГ) [17, 19, 27].

Таким чином, на сьогодні недостатньо досліджень щодо взаємозв'язку ФКЯ із порушеннями репродуктивного здоров'я та змінами оваріального резерву [3, 14, 24, 28], залишаються також дискусійними питання щодо необхідності та обсягу терапевтичних заходів для пацієнок із ФКЯ [2, 10, 15].

Мета дослідження: вивчити особливості гормонального і метаболічного гомеостазу в жінок із ФКЯ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження за наявності інформованої згоди були залучені 110 жінок репродуктивного віку (від 19 до 44 років) із ФКЯ. Критерієм включення до дослідження була верифікація ФКЯ (фолікулярна кіста, кіста жовтого тіла).

Аналізували скарги, дані анамнезу, попередні методи діагностики та лікування. Комплексне обстеження передбачало проведення клініко-антропометричного дослідження, трансвагінального УЗД на 5–7-й день МЦ при включенні в 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) [2]. Визначали рівні гонадотропних (фолікулостимулювальний (ФСГ), лютеїнізувальний (ЛГ), пролактин) гормонів, стероїдних гормонів яєчника (естрадіол, індекс вільного тестостерону, прогестерон), тиреотропного гормону (ТТГ) та титр антитіл до тиропероксидази, антимиюллерового гормону (АМГ) (Elisa, Beckman Coulter, США) та 25(ОН)D в сироватці крові імунохімічним методом із хемілюмінесцентною детекцією. Оцінювання D-статусу проводили за загальноприйнятими на світовому рівні показниками [9].

Пацієнтки відповідно до типу ФКЯ були розподілені на такі клінічні групи: I група – 60 (54,5%) пацієнок із фолікулярними кістами яєчників; II група – 50 (45,5%) пацієнок із кістами жовтого тіла. Контрольну групу становили 30 жінок без гінекологічної патології з оцінкою стану яєчників O-RADS 1.

Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції ради Європи

про права людини і біомедицини, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького в рамках науково-дослідної роботи (№ держреєстрації 0120U002140). Проведення дослідження було погоджене комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол № 3 від 25 березня 2019 р.), що забезпечує дотримання міжнародних етичних стандартів і прозорість дослідницького процесу.

Статистичний аналіз отриманих показників проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel 10.0 і Statistica 6.0. Різницю між досліджуваними величинами вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених пацієнок становив $27,40 \pm 2,40$ року (Me 27) і, вірогідно, між групами не різнився: $29,98 \pm 7,36$ року (Me 30) – у I групі, $27,00 \pm 6,12$ року (Me 26) – у II групі та $25,23 \pm 5,13$ року – у контрольній.

ФКЯ були виявлені під час УЗД в 19 (17,3%) жінок, які не відзначали жодних скарг, у 43 (39,1%) пацієнок із безпліддям, у 31 (28,2%) – з порушеннями МЦ та в 17 (15,5%) – з тазовим больовим синдромом.

Рецидиви ФКЯ мали місце у 22 (36,7%) пацієнок I групи та 19 (38,0%) – II групи. Раніше 17 (28,3%) жінок I групи і 7 (14,0%) представниць II групи отримували комбіновані оральні контрацептиви короткими курсами для лікування кістозних утворень яєчників. На момент включення в дослідження пацієнтки впродовж 3 міс. гормональну терапію не отримували.

Аналіз соматичної захворюваності не показав відмінностей між групами, серед перенесених хвороб переважали гострі респіраторні захворювання, патологія шлунково-кишкового тракту, хронічні обструктивні захворювання легень, дифузний зоб I–II ст. Серед гінекологічної патології в пацієнок обох основних груп в анамнезі відзначали запальні захворювання нижніх відділів генітального тракту, порушення МЦ. Оперативні втручання з приводу гінекологічної патології раніше перенесли 38 (34,5%) жінок основних груп (табл. 1).

Таблиця 1

Оперативні втручання в анамнезі в пацієнок із ФКЯ (абс., %)

Операції	Групи пацієнок		
	I (n = 60)	II (n = 50)	Контрольна (n = 30)
Цистектомія	11 (18,3)	8 (16,0)	–
Резекція яєчника	6 (10,0)	6 (12,0)	1 (3,3)*
Діагностична лапароскопія	3 (5,0)	4 (8,0)	–
Гістероскопія	13 (21,7)	14 (28,0)	–
Апендектомія	4 (6,7)	3 (6,0)	2 (6,7)*
Склеротерапія кісти яєчника	4 (6,7)	4 (8,0)	–

Примітка: * $p < 0,05$ – достовірність відмінностей між групою контролю та основними групами.

У сформованих групах вірогідних відмінностей у частоті перенесених операцій і малоінвазивних втручань не було (див. табл. 1), однак більша частина операційних втручань обумовлена ургентними ситуаціями (підозра на апоплексію яєчника, перекрути кісти яєчників, гострий апендицит).

Особливу увагу звертали на характер менструальної функції та реалізацію репродуктивної функції обстежених пацієнток. Раннє менархе спостерігалось в 14 (23,3%) жінок I групи, 9 (18,0%) пацієнток II групи й у 4 (13,3%) випадках у групі контролю ($p > 0,05$), вірогідно частіше порівняно з контрольною групою в пацієнток основних груп відзначали пізні (після 15 років) менархе – 11 (18,3%) і 11 (22,0%) (I і II група відповідно).

Порушення менструальної функції зафіксовано у 26 (43,3%) пацієнток I групи та 19 (38,0%) – II групи (табл. 2). Якщо в пацієнток I групи переважали нерегулярні менструації – 20 (33,3%), вторинна аменорея – 7 (11,7%), тяжкі менструальні кровотечі – 5 (8,3%) випадків, то для пацієнток II групи (кіста жовтого тіла) були більш притаманні нерегулярні менструації – 11 (22,0%) і тривалі менструальні кровотечі – 15 (30,0%) випадків (див. табл. 2).

Визначення рівня 25(OH)D в сироватці крові жінок досліджуваної когорти виявило значну поширеність нестачі та дефіциту вітаміну D (табл. 3). Найвищий показник забезпеченості (%) організму вітаміном D (середній рівень 25(OH)D в сироватці крові $34,7 \pm 20,7$ нг/мл) був характерний для 23 (76,7%)

жінок контрольної групи, які регулярно самостійно або за рекомендацією сімейного лікаря в період із вересня по квітень приймали препарати вітаміну D у середньодобовій дозі 4000 МО, що відповідає наявним на сьогодні світовим і вітчизняним рекомендаціям [9].

В основних групах достатній рівень вітаміну D (≥ 30 нг/мл) відзначено тільки в 13 (21,7%) пацієнток I групи, в 11 (22,0%) представниць II групи ($p < 0,001$ порівняно з показниками контрольної групи) (див. табл. 3).

Особливо несприятливим, на нашу думку, було переважання ($43,8 \pm 7,3\%$) в основних групах не просто дефіциту (середній рівень 25(OH)D $15,2 \pm 4,1$ нг/мл), а тяжкого ($21,4 \pm 5,2\%$) дефіциту вітаміну D (середній рівень 25(OH)D $6,5 \pm 3,4$ нг/мл).

Рівень АМГ в пацієнток контрольної групи становив у середньому $5,3 \pm 0,6$ нг/мл, а між сформованими групами, пацієнтками з оперованими, неоперованими яєчниками та рецидивом функціональних кіст показники АМГ вірогідно різнилися (табл. 4).

У пацієнток із ФКЯ без оперативних втручань на яєчниках в анамнезі рівні АМГ у сироватці крові вірогідно не відрізнялися від показників контрольної групи. Водночас рівні АМГ в пацієнток із фолікулярними кістами яєчників, які перенесли операції на яєчниках або з рецидивами ФКЯ, були вірогідно нижчими за показники контрольної групи (див. табл. 4).

Аналіз гормонального балансу пацієнток із ФКЯ показав неоднорідність виявлених змін рівнів гонадотропних гормонів (табл. 5).

Таблиця 2

Менструальна функція обстежених пацієнток із ФКЯ (абс., %)

Показники	Групи пацієнток		
	I (n = 60)	II (n = 50)	Контрольна (n = 30)
Менархе до 11 років	14 (23,3)	9 (18,0)	4 (13,3)
Менархе 12–14 років	35 (58,3)	30 (60,0)	26 (86,7)*
Менархе ≥ 15 років	11 (18,3)	11 (22,0)	–
Дисменорея	16 (26,7)	12 (24,0)	–
Нормальний МЦ	34 (56,7)	31 (62,0)	30 (100,0)*
Нерегулярні менструації	20 (33,3)	11 (22,0)**	–
Вторинна аменорея	7 (11,7)	4 (8,0)**	–
Тяжкі менструальні кровотечі	5 (8,3)	1 (2,0)**	–
Тривалі менструальні кровотечі	2 (10,0)	15 (30,0)**	–

Примітки: * $p < 0,05$ – достовірність відмінностей між групою контролю та основними групами; ** $p < 0,05$ – достовірність відмінностей між I і II групами.

Таблиця 3

Рівень вітаміну D в пацієнток із ФКЯ за показником 25(OH)D в сироватці крові (n, %)

Рівень 25(OH)D в сироватці крові	Група контролю (n = 30)	Основні групи пацієнток (n = 110)	
		I (n = 60)	II (n = 50)
≥ 30 нг/мл	23 (76,7)	13 (21,7)*	11 (22,0)*
29–20 нг/мл	7 (23,3)	10 (16,7)*	12 (24,0)
19–12 нг/мл	–	26 (43,3)	18 (36,0)
< 12 нг/мл	–	11 (18,3)	9 (18,0)

Примітка: * $p < 0,05$ – достовірність відмінностей між групою контролю та основними групами.

Таблиця 4

Рівні АМГ у сироватці крові пацієнток досліджуваної когорти (n, %)

Групи пацієнток (n = 140)		Рівень АМГ (нг/мл)	p
Контрольна (n = 30)		5,3 ± 0,6	
I (n = 60)	Вперше виявлена фолікулярна кіста (n = 19)	4,7 ± 0,3	> 0,05
	Рецидив фолікулярної кісти (n = 22)	3,1 ± 0,2	0,001
	Оперовані яєчники (n = 17)	2,0 ± 0,2*	0,00001
II (n = 50)	Вперше виявлена кіста жовтого тіла (n = 30)	5,1 ± 0,5	> 0,05
	Оперовані яєчники (n = 14)	2,2 ± 0,3*	0,00001
	Рецидив кісти жовтого тіла (n = 19)	3,7 ± 0,1	0,0119

Примітка: * p – достовірність відмінностей між групою контролю та основними групами.

Таблиця 5

Рівні гіпофізарних гонадотропних гормонів яєчників і ТТГ в обстежених пацієнток із ФКЯ (M ± m; Me [Q1–Qx])

Групи пацієнток (n)	Гіпофізарні гормони			
	ФСГ (мМО/мл)	ЛГ (мМО/мл)	Пролактин (нг/мл)	ТТГ (мМО/мл)
Контрольна (n = 30)	7,35 ± 0,61; Me 7 [4,5–10,5]	9,18 ± 0,43; Me 8,5 [6,5–13,0]	10,44 ± 0,52; Me 10 [6,0–16,3]	2,94 ± 0,05; Me 3 [2,5–3,4]
I (n = 60)	11,10 ± 0,62; Me 11,5 [6,4–14,7]; p = 0,00001	5,79 ± 0,27; Me 5,6 [3,5–8,7]; p = 0,00001	24,90 ± 1,64; Me 28 [6,0–35,0]; p = 0,00001	3,83 ± 0,18; Me 3,8 [3,0–4,9]
II (n = 50)	8,51 ± 0,57; Me 8 [3,4–11,7]; p > 0,05	9,90 ± 0,55; Me 9,5 [5,7–14,3]; p > 0,05	26,57 ± 1,25; Me 28,5 [14,0–36,0]; p = 0,00001	2,88 ± 0,13; Me 3,0 [1,0–4,0]

Примітка: * p – достовірність відмінностей між групою контролю та основними групами.

У пацієнток із фолікулярними кістами яєчників зафіксовано вірогідне підвищення рівня ФСГ при зниженому рівні ЛГ у сироватці крові на 3–4-й день МЦ порівняно з контрольною групою (p = 0,00001), а співвідношення ЛГ/ФСГ у цій групі становило 0,6 при 1,25 у контрольній групі. Водночас у пацієнток із кістами жовтого тіла вірогідних відмінностей рівнів ФСГ і ЛГ у сироватці крові від показників контрольної групи не виявлено (див. табл. 5). На особливу увагу заслуговувало підвищення рівнів пролактину в сироватці крові в 60% пацієнток основних груп.

У 9 (15,0%) представниць I групи на тлі аутоімунного тиреоїдиту було діагностовано субклінічний гіпотиреоз із середнім рівнем ТТГ 4,63 ± 0,06 мМО/мл за відсутності субклінічного гіпотиреозу в контрольній групі в 4 (13,3%) жінок з аутоімунним тиреоїдитом.

ВИСНОВКИ

Порушення менструальної функції виявляються в 43,3% пацієнток із фолікулярними кістами яєчника та в 38,0% – з кістами жовтого тіла. У пацієнток із фолікулярними кістами яєчника переважають нерегулярні менструації (33,3%), вторинна аменорея (11,7%), тяжкі менструальні кровотечі (8,3%), а для

пацієнток із кістами жовтого тіла більш притаманні нерегулярні менструації (22,0%) і тривалі менструальні кровотечі (30,0%).

У пацієнток із фолікулярними кістами яєчників відзначалося вірогідне підвищення рівня ФСГ при зниженому рівні ЛГ у сироватці крові на 3–4-й день МЦ порівняно з контрольною групою (p = 0,00001), а співвідношення ЛГ/ФСГ становило 0,6 при 1,25 у контрольній групі. У пацієнток із кістами жовтого тіла вірогідних відмінностей рівнів ФСГ і ЛГ від показників контрольної групи не виявлено. У 60% пацієнток із ФКЯ спостерігається підвищення рівнів пролактину до 35 нг/мл у сироватці крові.

Несприятливим є переважаєння (43,8 ± 7,3%) у пацієнток із ФКЯ дефіциту (середній рівень 25(ОН)D 15,2 ± 4,1 нг/мл), а також тяжкого (21,4 ± 5,2%) дефіциту вітаміну D (середній рівень 25(ОН)D 6,5 ± 3,4 нг/мл).

У пацієнток із ФКЯ без оперативних втручань на яєчниках в анамнезі рівні АМГ в сироватці крові вірогідно не різнилися від показників контрольної групи (5,3 ± 0,6 нг/мл), водночас у жінок, які перенесли операції на яєчниках (2,2 ± 0,3 нг/мл) або мали рецидиви ФКЯ, рівні АМГ були вірогідно нижчими (3,1 ± 0,2 нг/мл).

Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0002-1205-6365

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

ORCID: 0009-0007-9003-486X

Information about the authors

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

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

ПОСИЛАННЯ

1. Tatarchuk TF, Kosei NV, Zanko OV, Okolokh OH. The role of relative hyperprolactinemia in the genesis of the ovarian follicular cysts development. *Reprod Endocrinol.* 2020;(53):23-9. doi: 10.18370/2309-4117.202053.23-29.
2. Al Zahidy ZA. Causes and management of ovarian cysts. *Egypt J Hospital Med.* 2018;70(10):1818-22. doi: 10.12816/0044759.
3. Bacanakgil BH, İlhan G, Ohanoğlu K. Effects of vitamin D supplementation on ovarian reserve markers in infertile women with diminished ovarian reserve. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(6):e28796. doi: 10.1097/MD.00000000000028796.
4. Biggs WS, Marks ST. Diagnosis and Management of Adnexal Masses. *Am Fam Physician.* 2016;93(8):676-81.
5. Boyko AV. Risk factors of development of cysts and benign tumors of ovaries at women of genetical age. *Health Women.* 2019;(6):68-70. doi: 10.15574/HW.2019.142.68.
6. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):370-85. doi: 10.1093/humupd/dmt062.
7. Fichera M, Török P, Tesarik J, Della CL, Rizzo G, Garzon S, et al. Vitamin D, reproductive disorders and assisted reproduction: Evidences and perspectives. *Int J Food Sci Nutr.* 2020;71(3):276-85. doi: 10.1080/09637486.2019.1661978.
8. 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.
9. Grygorieva NV, Tronko MD, Kovalenko VM, Komisarenko SV, Tatarchuk TF, Dedukh NV, et al. Diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults. *Pain, Joints, Spine.* 2023;13(2):60-76. doi: 10.22141/pjs.13.2.2023.368.
10. Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4):CD006134. doi: 10.1002/14651858.CD006134.pub5.
11. 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.
12. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Risk of functional ovarian cyst: effects of smoking and marijuana use according to body mass index. *Am J Epidemiol.* 2005;161(6):520-5. doi: 10.1093/aje/kwi080.
13. Ji H, Su Y, Zhang M, Li X, Li X, Ding H, et al. Functional ovarian cysts in artificial frozen-thawed embryo transfer cycles with depot gonadotropin-releasing hormone agonist. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:828993. doi: 10.3389/fendo.2022.828993.
14. 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.
15. Karimi E, Arab A, Rafiee M, Amani R. A systematic review and meta-analysis of the association between vitamin D and ovarian reserve. *Sci Rep.* 2021;11(1):16005. doi: 10.1038/s41598-021-95481-x.
16. Khurana M. Vitamin D and female reproductive health: A review of molecular mechanisms and clinical implications. *Reprod Health J.* 2021;18(1):123-34. doi: 10.1186/s12978-021-01041-7.
17. Łagowska K. The Relationship between Vitamin D status and the menstrual cycle in young women: A preliminary study. *Nutrients.* 2018;10(11):1729. doi: 10.3390/nu10111729.
18. Lind T, Hammarström M, Lampic C, Rodriguez-Wallberg K. Anti-Müllerian hormone reduction after ovarian cyst surgery is dependent on the histological cyst type and preoperative anti-Müllerian hormone levels. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(2):183-90. doi: 10.1111/aogs.12526.
19. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve: Update on assessing ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):3361-73. doi: 10.1210/clinem/dgaa513.
20. Moridi I, Chen A, Tal O, Tal R. The association between vitamin D and anti-Müllerian hormone: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020;12(6):1567. doi: 10.3390/nu12061567.
21. Neelgund S. A retrospective study of ovarian cysts. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2016;5(6):1969-73.
22. 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.
23. 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.
24. Bourdon M, Santulli P, Kateb F, Marcellin L, Bertho G, Chapron C, et al. Association between vitamin D deficiency and reduced ovarian reserve: Implications for fertility. *Fertil Steril.* 2021;116(1):243-54. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.031.
25. 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.
26. Shapoval OS. Clinical and sonological features of tumor-like formations of the ovaries in women of reproductive age. *Health Women.* 2016;107(1):137-41.
27. Shrikhande L, Shrikhande B, Shrikhande A. AMH and Its Clinical Implications. *J Obstet Gynaecol India.* 2020;70(5):337-41. doi: 10.1007/s13224-020-01362-0.
28. Tresa A, Rema P, Suchetha S, Dinesh D, Sivaranjith J, Nath AG. Hypothyroidism presenting as ovarian cysts-a case series. *Indian J Surg Oncol.* 2021;12(2):343-7. doi: 10.1007/s13193-020-01263-8.

Стаття надійшла до редакції 24.03.2025. – Дата першого рішення 28.03.2025. – Стаття подана до друку 25.04.2025

Role of enoxaparin on fetal loss associated with genital infection (bacterial vaginosis and cytomegalovirus)

Alaa Zanzal Raad, Zainab Sulaiman Erzaq, Wisal R. Yaseen

Tikrit University, Salah Al-Deen, Iraq

Fetal loss is one of the most important problems of the woman's health, which significantly affects her psychological status. It has different causes, so there is no unique method for its diagnosis and treatment.

The objective: to evaluate the enoxaparin effect in pregnancy with recurrent fetal loss related to genital infections.

Materials and methods: a cross-sectional study 205 included pregnant women with fetal loss in the history who were managed at Hospital from January 1st, 2022, to October 31st, 2023. Serodiagnosis of IgG and IgM against cytomegalovirus (CMV) was performed by using ELISA. Bacterial vaginosis (BV) was diagnosed by microscopic examination of vaginal discharges. Also, fibrinogen level was determined. Enoxaparin (low molecular weight heparin) was prescribed to all infected patients.

Results. It was found that the largest proportion of the study population was women aged 21–25 years, 70.65% of patients lived in rural areas. Among 205 women with a history of fetal loss, 81% were diagnosed with BV and CMV infection, and 19% had no infectious diseases. 95.8% of patients with CMV infection and BV responded positively to enoxaparin therapy, which was manifested by normalization of fibrinogen level and a favorable course of pregnancy. At the same time, 4.19% of women did not have an adequate response to treatment, which was associated with lower fibrinogen level.

Conclusions. The presence of an infectious process leads to an increased level of inflammatory cytokines in the placenta, which can lead to the formation of blood clots, atherosclerotic changes with or without increased blood clotting factors, in particular fibrinogen, which reduce blood transport to the fetus. This, in turn, can lead to miscarriage, preeclampsia and premature birth. Enoxaparin is a safe and effective medication for preventing fetal loss in pregnant women with genital infectious diseases. Furthermore, it helps to reduce the frequency of fetal loss. However, studies on the effectiveness and safety of enoxaparin for the prevention of thromboembolic complications and thrombosis are currently insufficient, which requires further scientific observations.

Keywords: abortion, cytomegalovirus, enoxaparin, fetal loss, genital infections.

Роль еноксапарину в запобіганні втраті плода, пов'язаній з інфекцією статевих органів (бактеріальний вагіноз і цитомегаловірус)

Alaa Zanzal Raad, Zainab Sulaiman Erzaq, Wisal R. Yaseen

Утрата плода є однією з найважливіших проблем, пов'язаних зі здоров'ям жінки, що суттєво впливає на її психологічний стан. Це явище має різні причини виникнення, тому не існує універсального методу діагностики та лікування.

Мета дослідження: оцінка ефективності застосування еноксапарину під час вагітності в жінок із рецидивами втрати плода, пов'язаних з інфекцією статевих органів.

Матеріали та методи. У перехресне дослідження включено 205 вагітних жінок з втратою плода в анамнезі, які перебували в стаціонарі з 1 січня 2022 р. до 31 жовтня 2023 р. Серологічне дослідження для визначення рівнів IgG та IgM до цитомегаловірусу (ЦМВ) проводили за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). Для діагностики бактеріального вагінозу проводили мікроскопічне дослідження вагінальних виділень. Також оцінювали рівень фібриногену. Еноксапарин (низькомолекулярний гепарин, НМГ) призначали усім інфікованим пацієнткам.

Результати. Встановлено, що найбільшу частку досліджуваних становили жінки віком 21–25 років, 70,65% пацієнток проживали в сільській місцевості. Серед 205 жінок із втратою плода в анамнезі у 81% було діагностовано бактеріальний вагіноз і цитомегаловірусну (ЦМВ)-інфекцію, а 19% не мали інфекційних захворювань. 95,8% пацієнток із ЦМВ-інфекцією та бактеріальним вагінозом позитивно відповіли на терапію еноксапарином, що проявлялося нормалізацією рівня фібриногену й сприятливим перебігом вагітності. Водночас у 4,19% жінок не було належної відповіді на лікування, що асоціювалося з нижчим рівнем фібриногену.

Висновки. Наявність інфекційного процесу зумовлює підвищення рівня запальних цитокінів у плаценті, що може призводити до утворення тромбів, атеросклеротичних змін із підвищеними факторами згортання крові або без них, зокрема фібриногену, що зменшують транспорт крові до плода. Це, своєю чергою, може призводити до викидня, прееклампсії та передчасних пологів. Еноксапарин є безпечним та ефективним засобом для запобігання втраті плода у вагітних жінок з інфекційними захворюваннями статевих органів. Крім того, він сприяє зниженню частоти втрат плода. Однак досліджень щодо ефективності та безпеки еноксапарину для профілактики тромбоемболічних ускладнень і тромбозу наразі недостатньо, що потребує подальших наукових спостережень.

Ключові слова: викидень, цитомегаловірус, еноксапарин, втрата плода, статеві інфекції.

Maternity infections can pass from the vagina to the fetus by way of the cervical canal, and then reach the placenta and amniotic fluid through an ascending infection or by blood spread because the mother may be infected with viruses, bacteria, or parasites. These microorganisms produce infections via the rising route, and then they cause inflammatory alterations in the amniotic and chorionic tissues, which they are calling chorioamnionitis. All of them may result in early rupture of the fetal membranes and premature labor. Significant infections in pregnancy often occur at an earlier gestational age [1]. The risk of fetal loss is increased by viral, bacterial, and parasitic infections. There is evidence that infections like bacterial vaginosis (BV) and cytomegalovirus (CMV), dengue fever, brucellosis, and malaria can have unfavorable pregnancy consequences [2]. Infective factors like TORCH (Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirus, and Herpes) cause about 10–15% loss of fetus, while CMV remains a common virus that infects people of all ages. About 40–100% of all adults are carrying the virus worldwide [3].

Enas Alwaily R. et al. presented the fungal infection as *Candida* 52% of cases, which was divide into *Candida albicans* 30%, *Candida krusei* 8%, and *Candida parapsilosis* 5.6% [4]. During pregnancy, the usual bacterial infection is BV which is comprised about 30% per year. This is an increased hazard due to changes in the hormones during pregnancy. BV may cause current miscarriage and early delivery [5]. Another study reported a postpartum patient presenting with a left-sided ovarian vein thrombus (OVT), likely precipitated by a lower urinary tract infection and possibly vaginitis. A high clinical index of suspicion and expeditious diagnosis are necessary to avoid the more serious sequel of OVT, and extensive patient counseling is imperative to ensure appropriate compliance with treatment and follow-up [6]. In addition to that, toxoplasmosis has a considerably high rate in pregnancy, so the detection of *Toxoplasma gondii* infection is important during pregnancy [7]. Z. A. Ahmed et al. mentioned that pregnant women with toxoplasmosis had slightly higher IL-37 level. This cytokine, IL-37, is important in the regulation of immunity in pregnancy, while a high level of Dectin-1, which acts on fetal loss [8]. Other reports noticed that there was a link between elevated cytokine levels and their elevated levels in the milk. The level of tumor necrosis factor alpha increases in the milk of mothers with *Toxoplasma* infection compared with non-infected mothers [9]. E. F. Turkey et al. have demonstrated that there is no association between genotype of prothrombin level frequency and abortion in CMV-infected women [10]. While there is a highly significant association between A and G allele combinations and abortion in CMV-infected women. The most virally dangerous connect to vascular, placental, specific infective pathogens, pregnancy age at presentation, and female fetal condition [11]. Patients with several microthrombosis resulted from CMV infection. In addition, they proposed that CMV infection has be considered a different diagnosis for immunosuppressed persons who already have thrombosis of an unspecified cause [12]. The acute CMV infection should add to the list of thrombosis triggers [13]. Abduljalil Alsaad R. K. thought that the risk of toxoplasmosis increased with pregnancy (84.23%) [14]. There are

different species of coccidian parasites that may be present in the soil in local areas and cause infections in humans and animals [15]. They may enhance the danger of venous thromboembolism in inmates showing factor V Leiden mutation heterozygosis [16]. In the present study, we thought that infections would increase the inflammatory cytokines strictly in the placenta and produce clots and atherosclerosis with or without elevated clotting factors like fibrinogen, which decrease blood transport to the fetus, which is leading to miscarriage, pre-eclampsia, and preterm labor.

The objective of the study is to determine the effect of enoxaparin in pregnancy with recurrent fetal loss related to genital infection (BV and CMV) and fibrinogen level.

MATERIALS AND METHODS

Collection of specimens. The study population was a cross-section for the period from January 1st, 2022, to October 31st, 2023. The collected samples were 205 pregnant women at ages 15–40 in the first, second, and third trimesters who were attending the Teaching Hospital and obstetric clinic in City, Iraq. Most pregnant women were suffering from loss of fetus with a history of abortion, preterm labor, stillbirth, and congenital abnormalities. A structural interview would use a standard maternal questionnaire, which would include age, parity, gestational age, mode of delivery, gynecologic and medical history of abortion, and residence. Enoxaparin doses 2000 IU daily were given subcutaneously from the first month of pregnancy until seventh months.

Exclusion criteria. All patients had subjected to clinical examination and laboratory investigations to exclude other causes of fetal loss, such as hypertension, diabetes mellitus, Rh (rhesus) incompatibility, and physical causes of abortion. In addition, we excluded the patients who had taken medications, such as antibiotics, for any infection for four weeks previously.

Blood collection. About 4–5 milliliters of blood from an intravenous puncture had collected from patients. We put blood into two sterilized tubes, and then sent them for centrifugation at (2000 rounds/minute) for ten minutes to get serum, which it had insulated from the clot, then it preserved in screwed tubes very closely, and stored, at –20 °C.

Vaginal swab. Vaginal swabs had collected, which have characteristics of being gray in color with a fishy odor. BV (*Gardnerella vaginalis*) was diagnosed using microscopic examination of vaginal swab samples for clue cells cultured on selective media such as Colombia blood agar base with FD 056 supplement (Gentamicin sulfate 2 mg, Nalidixic acid 15 mg, and Amphotericin B 1 mg) (HiMedia/India). Also, API RapID™ NH Remel System (USA) for diagnosis of *Gardnerella vaginalis* and β -galactosidase test.

Serology test. Using kits for estimating the concentration of specific CMV-IgM and CMV-IgG markers performed the enzyme-linked immune sorbent assays (ELISA) method. The kits had brought from Sigma Diagnostics (USA), and the techniques had performed according to the manufacturer's instructions.

We examine the frozen serum for the accessibility of anti-CMV IgM and IgG antibodies using an ELISA kit. The positive result was > 0.9 IU, while the negative result was < 0.9 IU according to the kit to the manufacturer's instructions and reading of the O.D. at 450 nm within 15 min.

Table 1

Distribution of infections (BV and CMV) in women with recurrent fetal loss

Causes of abortions in studied group	Frequencies No. (%)	χ^2 square test (p-value)
Infections (BV and CMV)	167 (81)	112.13 (< 0.001)*HS
Other causes	38 (19)	
Total	205 (100)	

Note: *HS – high significant difference between groups (p-value < 0.001); Chi-square test has been used.

Table 2

Frequency of CMV and BV in pregnant patients with recurrent fetal loss

Types of Infections	Frequencies No. (%)	χ^2 square test (p-value)
BV	13 (7.78)	131.035 (< 0.001)*HS
CMV	154 (92.22)	
Total studied infection	167 (100)	

Note: *HS – high significant difference between groups (p-value < 0.001); Chi-square test has been used.

Table 3

Frequency of BV and CMV in pregnant women based on age

Age (yr)	Infected pregnant women with BV and CMV	
	No.	%
15–20	24	14.37
21–25	66	39.52
26–30	27	16.17
31–35	35	20.96
36–40	15	8.98
Total No.	167	100

The steps to check the samples were according to the manufacturer's instructions. In addition, we examine the fibrinogen level. The normal level of fibrinogen was between 200 and 400 mg/dL, while the high level was > 400 mg/dL.

Ethical approval. This research was ethically approved by the Research Ethical Committees of the Ministry of Higher Education and Scientific Research, Iraq, and the approval is numbered (No. 119 dated 16.03.2022).

Statistical analysis. The results had presented as numbers and percentages for categorical variables and analyzed using the computer statistical analysis system. Chi-square and T-tests had performed to assess the statistical significance of the data values. Where descriptive statistics had used. The significant comparison between percentages had calculated using Chi-square test. Probability value (p-value) was calculated with the levels of 0.05 and 0.01; the significant difference was considered at p-value < 0.05 .

RESULTS AND DISCUSSION

The age of women was from 15 till 40 years old. In the history they had recurrent fetal loss, about 167 (81%) cases had infections, including BV and CMV infections, while 38 (19%) cases may have other causes of fetal loss with a high significant statistical difference (p-value < 0.001) (Table 1). There were 154 (92.22%) women with fetal loss in the history who were infected by

Table 4

Infected pregnant with recurrent fetal loss related to residence*

Residence	Pregnant with infections (BV and CMV)	
	No.	%
Rural area	118	70.65
Urban area	49	29.34
Total	167	100

Table 5

Distribution of Infected pregnant women with BV & CMV according to gestational age

Gestational age (week)	Frequencies No. (%)
First Trimester (≤ 12)	83 (49.70)
Second Trimester (13–27)	57 (34.13)
Third Trimester (28–40)	27 (16.17)
Total	167 (100)

Table 6

Frequency of infected pregnant women with previous loss of fetus

Previous adverse outcome pregnancy (complications)	Frequencies No. (%)
Abortions	97 (58.08)
Preterm labor	23 (13.77)
Stillbirth	14 (8.38)
Congenital abnormalities (spinal bifida and encephalopathy)	33 (19.76)
Total	167 (100)

Table 7

Frequency of CMV antibody in pregnant women based on chronicity

CMV antibody	Frequencies No. (%)
Elevated CMV (IgM)	52 (33.77)
Elevated CMV (IgG)	74 (48.05)
Elevated CMV (IgM and IgG)	28 (18.18)
Total	154 (100)

CMV and 13 (7.8%) women with fetal loss who were diagnosed BV (p-value < 0.001) (Table 2). The most infected age group of pregnant women with previous fetal loss and suffering from BV and CMV infections were women from 21 till 25 years old (66 (39.52%) cases). Most of them lived in rural areas (118 (70.65%); $p < 0.05$) (Tables 3, 4).

From 167 infected pregnant women with BV and CMV, the most of them had previous loss of fetus (abortion, stillbirth, preterm labor) presented within first trimester – 83 (49.70%) cases (Table 5). In addition, the most infected pregnant women had previous abortion – 97 (58.08%) cases (Table 6).

From 154 infected pregnant women with CMV, 74 (48.05%) cases had elevated CMV-IgG antibody, while 52 (33.77%) cases had elevated CMV-IgM antibody (Table 7).

Response of infected pregnant women to enoxaparin according to fibrinogen level*

Response to drug	Infected pregnant = 167 (treated with enoxaparin)				Total No.	
	Normal fibrinogen level		High fibrinogen level			
	No.	%	No.	%	No.	%
Respond to enoxaparin (No loss of fetus & good outcome)	110	96.49	50	94.33	160	95.81
Not respond to enoxaparin (with loss of fetus)	4	3.51	3	5.66	7	4.19
Total No. 167	114	100	53	100	167	100

Notes: * – Hypothesized Mean Difference = 0.05; T-test = 0.002471118458; Degree of freedom = 1; p-values < 0.05 = significant results.

The present study included 205 pregnant women who had recurrent fetal loss. Of them 167 women with BV and CMV infection received treatment with enoxaparin. 160 (95.81%) cases respond positively to treatment, while 7 (4.19%) cases do not respond to treatment regardless of the level of fibrinogen, with a significant statistical difference ($p = 0.05$) (Table 8). 167 patients with BV and CMV received enoxaparin and investigated fibrinogen levels previously. From 167 patients, there were 114 patients had a normal fibrinogen level (200–400 mg/dL), while the remaining 53 of the 167 cases had a high fibrinogen level (> 400 mg/dL).

Fetal loss is a major health problem that has unfavorable pregnancy consequences. Treatment during subsequent pregnancies with unfractionated heparin improves pregnancy outcomes [17]. The aim of the current study was to estimate the effect of enoxaparin on fetal-loss women with BV and CMV infection who had a normal or high fibrinogen level and to confirm that enoxaparin was an effective anticoagulant and improved pregnancy outcome. From 205 pregnant women between the ages of 15 and 40 who were suffering from recurrent fetal loss, 81% had infections, including CMV and BV, while 19% of cases without infection may have other causes of fetal loss, like other diseases. We can see that the ratio of 81% of infection (Table 1) includes CMV 92.22% and BV 7.78% (Table 2) related to recurrent fetal loss in Iraq, which corresponds with Qabas N. Al-Hajjar and Haider T. Al-Mousawi reporting that 89% of aborted patients possess positive CMV IgG, while 93% of patients were positive CMV IgM in Babylon City [18].

Turkey E.F. et al. observed the pregnant women were suffering CMV infection, 87.8% of such patients had IgG-Ab and 4.1% – IgM-Ab, that is accepted our results [10]. The current research corresponds with a systematic review done by Mhandire D. et al, who investigated the epidemiology of CMV among pregnant women in Africa and found that the prevalence of anti-CMV IgG and IgM antibodies ranged from 60 to 100% [19]. In addition, data from a Malaysian study demonstrated that 84% of well-pregnant females had IgG-Ab against CMV, and 17 persons had abortions [20]. In addition, other studies confirm that infected pregnant women with bacteria will have infants with congenital infections who were symptomatic at birth have a worse prognosis than asymptomatic ones [21]. This finding means the CMV infection is a major health problem in pregnant women more than BV in Iraq, and they need therapeutic treat-

ment before and during pregnancy to avoid bad outcomes of pregnancy such as microcephaly, intracranial calcifications, cerebrospinal fluid abnormalities, chorioretinitis, or sensory-neural hearing impairment. Thus, the frequency of IgM antibodies to CMV indicates that latent CMV are infections or re-infections with a new strain of the virus.

Mahmood H. M. and Al-Moayad H. A. mentioned that there is no significant difference in the presence or absence of infection by BV between groups with pre-labor rupture of the membrane [22]. In the current study, the most infected age group of gravid females with previous fetal loss suffered from BV and CMV at 21–25 years old was 39.52% of the cases, and most of them were from rural areas and were 70.65% of the cases. These results come from other studies that observed that the rate of fetal loss in pregnant women associated with CMV infection was 47.3% at female's ages 22–28 years [10]. As well, it was corresponded with other results, who found elevated Abs against CMV at the rate of 26.6% in the age groups of 20–29 years [18]. This may be owing to the fact that the age of 21–25 years is active sexual period and that pregnant women are more susceptible to infection in addition to altering their immune defense during pregnancy and because of their more probable chance of pregnancy than elderly age groups.

The majority of primary CMV and BV occur in early adulthood, with elevated CMV seropositivity in younger women. Because CMV has found everywhere, people are usually susceptible to the risk of a primary viral infection, especially during pregnancy, who are serologically negative. Secondary infection and reactivation can happen, especially in communities with a high prevalence. In order to do that, the diagnosis of CMV is very important, as is the treatment and tracking of the infected child [23]. Our results, corresponding with Francesca R. et al, mentioned that 40% of immunocompetent adults had negative results for CMV infection, while infected adults presented with fever, lymphadenopathy of the neck, mild hepatitis, splenomegaly, and a decreased platelet count. CMV infection and BV are asymptomatic during childhood. Acute CMV infection and BV in pregnancy cause venous thromboembolism [24].

Response of patients with recurrent fetal loss to treatment with enoxaparin

In the present study, of 205 pregnant women who had recurrent fetal loss, 167 persons with BV and CMV infection received treatment with enoxaparin; 160 (95.81%) women responded positively to treatment, while seven (4.19%) cases did not respond to treatment regardless of

fibrinogen level. This finding had attributed to increasing the inflammatory cytokines strictly in the placenta, which will produce clots and atherosclerosis with or without elevated clotting factor levels such as fibrinogen and cytokines, which decrease blood transport from mother to fetus, that can lead to the fetal loss. Enoxaparin acts as prophylactic therapy for repeated abortions.

Our explanation of the results corresponds with the study done by D'Ippolito S. et al, who found that the heparin/heparin sulfate glycosaminoglycans (HSGAGs) are important binding sites for many viruses [25]. Adherence to HSGAGs helps in the binding of a virus to target cells and its consequent entrance into the cell. Therefore, soluble heparin and heparin sulfate compounds have successfully utilized in various cases as antivirals by professionally attaching the virus to the endogenous heparin attached to the cell membrane. Therefore, enoxaparin has an anti-viral effect. Moreover, it accepted other studies that mentioned enoxaparin was as the low-molecular-weight heparin (LMWH) used as a prophylactic drug for thromboembolism, so the global guidelines assist in its usage [25]. However, this is an up-to-date cohort study and systematical revision explaining the efficiency and assurance of enoxaparin as a therapy for thromboembolism and as a prophylactic drug in pregnancy to avoid mortality and morbidity during and after pregnancy [26]. The coagulation system gets stronger in pregnant women; however, the inflammatory process due to toxoplasmosis, CMV, or BV results in a prothrombin state situation is associated with increased fibrinogen levels, which increases the risk of thromboembolism that causes placental infarction and fetal loss. In this condition, if the woman had infected with one of the infections during pregnancy, the excessive elevation of coagulation factors may increase the risk of thromboembolism [27].

The current study shows positive responses to enoxaparin (low molecular weight heparin) intake in 96.49% of the cases with normal fibrinogen levels and 94.33% of cases with high fibrinogen levels (Table 5). In addition, of the 114 cases with a normal fibrinogen level, 110 (96.49%) respond to enoxaparin treatment, while four (3.51%) cases not respond to treatment. Moreover, of 53 patients with high fibrinogen levels, 50 (94.33%) responded to enoxaparin treatment, while three (5.67%) patients not respond. This result may confirm the view that enoxaparin acts as an anti-CMV infection in addition to being a being an anticoagulant agent and is more effective than other aspirins. This finding goes with other studies, such as Bates S. M. et al. found that pregnant women with previous fetus losses often used anticoagulant drugs to avoid thromboembolism in their mothers and decrease the dangers of abortions [28].

Some of the health problems in pregnancy and the puerperium are venous thromboembolism, which can induce morbidity and death since this case had treated with LMWH such as enoxaparin [29]. However, other studies have observed the benefits of aspirin at high doses that might be associated with some side effects. The elevation of prostaglandin and the aggregation of platelets have inhibited by using aspirin; in addition to that, it has anticoagulant effects [30, 31]. Elif G. Y. et al. has mentioned in the case report, that thrombosis which is associated with CMV, has reported sporadically in the medical literature.

Therefore, we need more research on this subject to understand it [32]. In the current study, we noted that enoxaparin, regardless of fibrinogen level, considerably enhanced survival at birth, compared with aspirin, by decreasing abortions, intrauterine growth retardation, preterm delivery, and pre-eclampsia, and proved to be effective. Jin-feng Xu. et al, reported that the usage of LMWH might markedly enhance the fetal and neonatal consequences in pregnant females while lowering the hazard of intrauterine fetal death [33]. Hertz-Picciotto I. et al., mentioned the fetal malformation occur by using the high dose of aspirin (600 mg/day) [34]. While, there is no effect on the fetal status by using aspirin (< 150 mg/day), in addition to other side effects of aspirin like peptic ulcer, and the fetal birth weight can be increased when using aspirin [35].

In addition to that, the use of enoxaparin has no significant effects on the pregnancy progression, like in a study done on the efficiency the usage of low molecular heparin in pregnant women with a history of abortions, and there was no information about the risk of enoxaparin on the fetus [36].

Relationship between CMV infection, fibrinogen level, and response to enoxaparin treatment

In our study from 167 women with previous fetal loss and BV and CMV infection who had received enoxaparin during current pregnancy 114 patients had a normal fibrinogen level, while the remaining 53 cases had increased fibrinogen level. This is because of alterations in hormones, which occur in pregnancy in addition to changes in the hemostasis system, and hemodynamics, which cause disorders in coagulation factors and fibrinolysis, which then increases the risk of thrombosis. Thrombosis will produce abnormalities in the hemodynamic vascularization of the placenta and uterus and decrease the blood perfusion of the placenta, resulting in fetal loss and a bad outcome of pregnancy [37, 38]. In a meta-analysis study, about 1.9% and 9.1% of patients with venous thromboembolism had acute CMV infection. This is because of the transient formation of anti-phospholipid antibodies, the transient formation of antibodies targeting CMV capsule phospholipids properties, and direct infection of the endothelial cells [39]. Anti-thrombin deficiency, mutations in the prothrombin gene, and hereditary thrombophilia may be associated with unfavorable pregnancy outcomes [40]. Korchynska O. and Baloga O. demonstrated the necessity for further research of pregnancy management in case of intrauterine infection, as well as the features of newborn conditions in the presence of intrauterine infection [41]. The late and less effective prophylactic antiretroviral therapy, defects in the effectiveness of standardization of health care for the prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus with the participation of primary healthcare specialists, the main representative of which is a general practitioner – family medicine [42].

CONCLUSIONS

Our data demonstrate that enoxaparin is safe and effective for the prophylactic management of pregnant patients with BV and CMV infection, who are at risk for fetal loss. In pregnant women with CMV and BV have the risk of increasing inflammation. There is an increased fibrinogen level, which leads to adverse obstetrical complications,

and CMV infection leads more severe complications than BV. In addition, we have established that enoxaparin has linked to decreasing the problems of fetal loss. In spite of this, the literature on the efficiency and safety of enoxaparin for thromboembolic disease and preventive treatment of thrombosis remains insignificant.

Ethical clearance. Researchers have a responsibility to perform their studies with honesty and transparency.

Acknowledgments. The authors would express their gratitude to the team at Al-Nukhba Lab. The Obstetrics

and Gynecology Department and Mr. Amer Mustafa H. deserve significant gratitude and appreciation.

Funding. No funding was received to assist with the preparation of this manuscript.

Conflicts of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Authors' contributions. All authors contributed to the study's conception and design, material preparation, data collection, laboratory investigations, and analysis. All authors reviewed and commented on previous versions of the manuscript and approved the final version.

Information about the authors

Raad Alaa Zanzal – Tikrit University, Salah Al-Deen, Iraq; tel.: +964 770-303-6882. *E-mail: alaazanza.tu@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-2271-8545

Erzaiq Zainab Sulaiman – Tikrit University, Salah Al-Deen, Iraq; tel.: +964 770-303-9511. *E-mail: dr.zainab.s@tu.edu.iq*
ORCID: 0000-0002-0977-5107

Yaseen Wisal R. – Tikrit University, Salah Al-Deen, Iraq; tel.: +964 770-910-3345. *E-mail: mismicrobiology1980@tu.edu.iq*
ORCID: 0000-0003-4055-158X

REFERENCES

1. Latin American Center for Perinatology. PERINATAL INFECTIONS Transmitted by the mother to her infant educational material for health personnel: Scientific Publication CLAP/SMR 1567. CLAP/SMR [Internet]. Pan American Health Organization; World Health Organization – PAHO/WHO; 2008. 59 p. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49417>.
2. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116-33. doi: 10.1093/humupd/dmv041.
3. Ebina Y, Minematsu T, Morioaka I, Deguchi M, Tairaku S, Tanimura K, et al. Rapid increase in the serum Cytomegalovirus IgG avidity index in women with a congenitally infected fetus. *J Clin Virol*. 2015;66:44-7. doi: 10.1016/j.jcv.2015.03.002.
4. Alwaily ER, Flaih MH, Abood MS, Hussein KR. Determination of fungal and parasitic infections caused vaginitis: molecular identification of *Candida parapsilosis* in Al-Nasiriyah city, Iraq. *Baghdad Sci J*. 2023;20(3):778-86. doi: 10.21123/bsj.2022.6744.
5. Birth Injury Help Center. Bacterial Vaginosis While Pregnant [Internet]. Birth Injury Help Center. 2023. Available from: <https://www.birthinginjuryhelpcenter.org/birth-injuries/prenatal-problems/bacterial-vaginosis/>.
6. Tomita S. Postpartum ovarian vein thrombosis associated with lower urinary tract infection and vaginitis. *Gynecol Obstet OBOA*. 2017;1(1):102. doi: 10.29011/2577-2236/100002.
7. Onosakponome EO, Abah AE, Wogu M. Toxoplasmosis in pregnant women and non-pregnant female volunteers in Port Harcourt, Rivers State, Nigeria. *Int J Infect*. 2021;8(2):e110598. doi: 10.5812/iji.110598.
8. Ahmed ZA, Idan EM, Ardalan NM. Role of IL-37 and Dectin-1 during toxoplasmosis. *Baghdad Sci J*. 2023;20(3):746-54. doi: 10.21123/bsj.2022.7618.
9. Al-Hassnawi AT, Al-Morshidy KA, Al-Harbi NY. Milk tumor necrosis factor alpha and interleukin-1beta among *Toxoplasma gondii*-free and infected women. *Baghdad Sci J*. 2022;19(1):1-6. doi: 10.21123/bsj.2022.19.1.0001.
10. Turkey EF, Hamad AG, Al-Mansoori AK. The association of prothrombin gene mutations and cytomegalovirus infection with abortion among Iraqi women. *Baghdad Sci J*. 2022;19(4):768-74. doi: 10.21123/bsj.2022.19.4.0768.
11. Wilson RD. Acute perinatal infection and the evidenced-based risk of intrauterine diagnostic testing: a structured review. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(9):653-64. doi: 10.1159/000508042.
12. Kamatani K, Kenzaka T, Sugimoto R, Kumabe A, Kitao A, Akita H. Multiple thrombosis associated with cytomegalovirus enterocolitis in an immunocompetent patient: a case report. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):530. doi: 10.1186/s12879-021-06230-4.
13. Sherman S, Eytan O, Justo D. Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a narrative review. *Arch Med Sci*. 2014;10(6):1186-90. doi: 10.5114/aoms.2014.47828.
14. Abduljalil Alsaad RK. Facts and fictions about *Toxoplasma gondii* in women of Misan Province. *Med J Babylon*. 2023;20:188-93.
15. Abdullah AM, Merza NS, Merza AS. Detection of *Toxoplasma gondii* oocysts in contaminated soils using polymerase chain reaction analysis in Duhok City Iraq. *Med J Babylon*. 2022;19:271-4.
16. Hannun P, Hannun W, Yoo HH, Resende L. Like father, like son: pulmonary thromboembolism due to inflammatory or hereditary condition? Two case reports. *World J Respirol*. 2021;11(1):1-17.
17. Bleker SM, Buchmüller A, Chauleur C, Ni Ainle F, Donnelly J, Verhamme P, et al. Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent venous thromboembolism in pregnancy: rationale and design of the Highlow study, a randomised trial of two doses. *Thromb Res*. 2016;144:62-8. doi: 10.1016/j.thromres.2016.06.001.
18. Al-Hajjar QN, Al-Mousawi HT. Immunological and molecular diagnosis of cytomegalovirus infection between aborted & pregnant women in Babylon City. *Baghdad Sci J*. 2021;18(2):202. doi: 10.21123/bsj.2021.
19. Mhandire D, Rowland-Jones S, Mhandire K, Kaba M, Dandara C. Epidemiology of Cytomegalovirus among pregnant women in Africa. *J Infect Dev Ctries*. 2019;13(10):865-76. doi: 10.3855/jidc.11373.
20. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(3):330-49. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.018.
21. Auriti C, Buccì S, De Rose DU, Coltella L, Santisi A, Martini L, et al. Maternal-fetal infections (Cytomegalovirus, Toxoplasma, Syphilis): short-term and long-term neurodevelopmental outcomes in children infected and uninfected at birth. *Pathogens*. 2022;11(11):1278. doi: 10.3390/pathogens11111278.
22. Mahmood HM, Al-Moayad HA. Association between zinc level and prelabour rupture of membranes. *Med J Babylon*. 2022;19:367-71.
23. Nadddeo F, Passos-Castilho AM, Granato C. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *J Bras Patol Med Lab*. 2015;51(5):310-4.
24. Rinaldi F, Lissandrin R, Mojoli F, Baldanti F, Brunetti E, Pascarella M, et al. Acute cytomegalovirus infection as a cause of venous thromboembolism. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):e2014041. doi: 10.4084/MJHID.2014.041.
25. D'Ippolito S, Ortiz AS, Veglia M, Tersigni C, Di Simone N. Low molecular weight heparin in obstetric care: a review of the literature. *Reprod Sci*. 2011;18(7):602-13. doi: 10.1177/1933719111404612.
26. Jacobson B, Rambiritch V, Paek D, Sayre T, Naidoo P, Shan J, et al. Safety and efficacy of enoxaparin in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther*. 2020;37(1):27-40. doi: 10.1007/s12325-019-01124-z.
27. Levina J, Sri W. The role of fibrinogen on abortion incidence in pregnant women with toxoplasmosis. *Indonesian J Infect Dis*. 2023;9(1):34-44.
28. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabelos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e691-736. doi: 10.1378/chest.11-2300.
29. Makino A, Sugiura-Ogasawara M. Anticoagulant therapy and pregnancy. *Reprod Med Biol*. 2008;7(1):1-10. doi: 10.1111/j.1447-0578.2007.00195.x.
30. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med*. 2004;10(11):1222-6. doi: 10.1038/nm1121.
31. Hills FA, Abrahams VM, González-Timón B, Francis J, Cloke B, Hinkson L, et al. Heparin prevents programmed cell death in human trophoblast. *Mol Hum Reprod*. 2006;12(4):237-43. doi: 10.1093/molehr/gal026.

32. Yapar Eyi EG, Altuğ N. Aortic arch thrombosis associated with fetal cytomegalovirus viremia. *AJP Rep.* 2019;9(1):e23-6. doi: 10.1055/s-0038-1675631.
33. Xu J, Tang Y, Peng B, Zhang WH, Wang X. Effect of low-molecular-weight heparin on placenta-mediated fetal growth restriction in a tertiary referral hospital: a 7-year retrospective cohort study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024;165(1):220-8. doi: 10.1002/ijgo.15098.
34. Hertz-Picciotto I, Hopenhayn-Rich C, Golub M, Hooper K. The risks and benefits of taking aspirin during pregnancy. *Epidemiol Rev.* 1990;12:108-48. doi: 10.1093/oxfordjournals.epi-rev.a036049.
35. Shim YK, Kim N. Nonsteroidal anti-inflammatory drug and aspirin-induced peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol.* 2016;67(6):300-12. doi: 10.4166/kjg.2016.67.6.300.
36. Dias ATB, Modesto TB, Oliveira SA. Effectiveness of the use of low molecular heparin in patients with repetition abortion history: systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod.* 2021;25(1):10-27. doi: 10.5935/1518-0557.20200042.
37. Allison JL, Sherwood RS, Schust DJ. Management of first trimester pregnancy loss can be safely moved into the office. *Rev Obstet Gynecol.* 2011;4(1):5-14.
38. Hadijanto B. Perdarahan pada kehamilan muda. Jakarta: PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2017. 9 p.
39. Kelkar AH, Jacob KS, Yousif EB, Farrell JJ. Venous thromboembolism related to cytomegalovirus infection: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(51):e9336. doi: 10.1097/MD.0000000000009336.
40. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. Guideline on the management of recurrent pregnancy loss [Internet]. Strombeek-Bever: ESHRE; 2017. 154 p. Available from: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>.
41. Korchynska O, Baloga O. The experience of pregnancy management by suspicion of fetal intrauterine infection in Ukraine and other countries. *Reprod Health Woman.* 2021;(7-8):28-33. doi: 10.30841/2708-8731.7-8.2021.250828.
42. Zhylka NY, Pedachenko NY, Shcherbinska OS, Gruzieva TS, Pakharrenko 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.

Стаття надійшла до редакції 13.11.2024. – Дата першого рішення 18.11.2024. – Стаття подана до друку 16.12.2024

Особливості психоемоційного стану вагітних із вродженими вадами серця

К. М. Огородник¹, А. О. Огородник², А. Є. Гусєва¹, І. М. Грицай¹

¹ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

²Київський обласний перинатальний центр

Вроджена вада серця (ВВС) – це патологія, що характеризується порушенням будови серця. Вагітні з ВВС потребують допомоги мультидисциплінарної команди лікарів до, під час та після вагітності. Кількість вагітних із ВВС зросла протягом останніх десятиліть. Стрес є невід’ємною складовою сучасного життя, і особи з ВВС мають вищий ризик виникнення емоційних, поведінкових і соціальних проблем. Сучасні дослідження вказують на необхідність комплексного підходу до ведення вагітності в жінок із ВВС на всіх етапах.

Мета дослідження: аналіз психоемоційного стану вагітних із ВВС.

Матеріали та методи. Обстежено 180 вагітних із ВВС. Основна група (ОГ) – 150 жінок: підгрупа А – 30 вагітних із неоперованими вадами серця та серцевою недостатністю (СН) II–III функціонального класу (ФК) за класифікацією New York Heart Association (NYHA) і легеневою гіпертензією, підгрупа Б – 60 вагітних з оперованими ВВС та СН II–III ФК, підгрупа В – 60 вагітних із неоперованими вадами серця та СН I ФК. Контрольна група (КГ) – 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності без встановленої кардіальної патології. Для психологічного тестування застосовували спостереження, бесіду, інтерв’ю, а також методики, що визначають рівень депресивності (тест PHQ-9), тривожності (тест Спілберґера) та емоційної прив’язаності між матір’ю та плодом. Статистична обробка результатів і графічне оформлення проводилися за допомогою програм Microsoft Excel 2016 та Statistica 10 for Windows.

Результати. У 74% жінок (n = 37) підгрупи Б спостерігали знижений настрій, підвищену плаксивість, що може бути пов’язано з тривалим перебуванням у стаціонарі. Для жінок КГ характерний підвищений рівень реактивної тривожності за нормального рівня особистісної тривожності. У 100% жінок підгрупи А виявлено страх смерті під час або після пологів. 33,3% (n = 10) жінок цієї підгрупи майже не планують своє майбутнє, тоді як 66,7% (n = 20) вагітних мають впевненість у тому, що все буде добре, але сподіваються на допомогу близьких. У 18% (n = 27) жінок ОГ спостерігали підвищені показники депресивності за тестом PHQ-9, а у 22% (n = 33) – граничні значення. Аналіз малюнків учасниць дослідження виявив спільні ознаки: підвищену тривожність, невпевненість у собі та конфліктність.

Висновки. Психоемоційний стан вагітних із ВВС потребує не лише медичного, а й психологічного супроводу. У зв’язку з цим виникає гостра потреба в розробці програми психологічного супроводу та комплексної підготовки до пологів для жінок із цієї патологією.

Ключові слова: вагітність, вроджені вади серця, пологи, психоемоційні реакції, тривожність, депресія, страх, серцева недостатність.

Peculiarities of the psychoemotional state of pregnant women with congenital heart diseases

К. М. Огородник, А. О. Огородник, А. Є. Гусєва, І. М. Грыцай

Congenital heart disease (CHD) is a pathology which is characterized by heart structure malformations. Pregnant women with CHD require the medical help of a doctor's multidisciplinary team before, during and after pregnancy. The number of pregnant women with CHD has increased over the past decades. Stress is an integral part of the present time, and people with CHD have a higher risk of emotional, behavioral and social problems. Current results indicate the need for a holistic approach focused on pregnant women with CHD during the whole pregnancy.

The objective: to analyze the psychoemotional state of pregnant women with CHD.

Materials and methods. 180 pregnant women with CHD were examined. The main group (MG) – 150 women: subgroup A – 30 pregnant women with unoperated heart defects and heart failure (HF) II–III functional class (FC) of the New York Heart Association (NYHA) and pulmonary hypertension, subgroup B – 60 pregnant women with operated CHD and HF II–III FC, subgroup C – 60 pregnant women with unoperated heart defects and HF I FC. Control group (CG) – 30 women with a physiological course of pregnancy without cardiac pathology. For psychological testing the observation, conversation, interview and methods for determination of the levels of depression (PHQ-9 test), anxiety (Spilberger test) and the formation of emotional attachment between mother and fetus. Statistical processing of results and graphic design were carried out using Microsoft Excel 2016 and Statistica 10 for Windows.

Results. 74% of women (n = 37) in subgroup B had low mood and tearfulness, which can mostly be explained by a long stay in the hospital. Women in the CG were characterized by an increased level of reactive anxiety with a normal level of personal anxiety. In subgroup A 100% of pregnant women had a fear of death during childbirth or after childbirth. 33.3% (n = 10) of women in this subgroup practically did not make plans for the future, 66.7% (n = 20) of pregnant women were confident that everything will be fine, but constantly hoped for help from the partners. 18% (n = 27) of women in the MG had increased depression indicators according to the PHQ-9 test, and 22% (n = 33) of pregnant women in this group had borderline values. Having analyzed the pictures of women, we can conclude that there are common features in all the results: anxiety, self-doubt, conflict.

Conclusions. The psycho-emotional state of pregnant women with CHD requires both medical and psychological support. In this regard, there is an urgent need to develop a program of psychological support and comprehensive preparation for childbirth for women with this pathology.

Keywords: pregnancy, congenital heart disease, childbirth, psychoemotional reactions, anxiety, depression, fear, heart failure.

Вроджена вада серця (ВВС) – це захворювання, що характеризується порушенням будови серця. Деякі ВВС не потребують лікування, тоді як інші є складними та вимагають корекції, іноді навіть кількох оперативних втручань. ВВС діагностують приблизно у 1% новонароджених, що становить близько 40 000 випадків щороку [1].

Вагітність є важливим періодом у житті жінки, проте для тих, хто має серцево-судинні захворювання (ССЗ), вона пов'язана з додатковими ризиками, що потребують особливої уваги. Сучасна медицина дозволяє більшості дівчат із ВВС досягати дітородного віку та забезпечує можливість реалізації материнства. Своєчасне оперативне втручання сприяє покращенню перебігу вагітності, однак не всі жінки вступають у вагітність із коригованою ВВС. Це зумовлює необхідність ведення таких випадків мультидисциплінарною командою лікарів до, під час і після вагітності [2].

Протягом останніх десятиліть кількість вагітних із ВВС збільшилася та, за прогнозами, продовжить зростати [3, 4]. Вагітність і пологи спричиняють важливі гемодинамічні зміни, включно зі збільшенням серцевого викиду, підвищенням центрального венозного тиску та частоти серцевих скорочень [5–7]. У жінок із серцево-судинною патологією ці зміни можуть ускладнювати перебіг вагітності.

У пацієнток із певними типами ВВС частота спонтанних абортів і внутрішньоутробної загибелі плода є вищою, становлячи 15–25%, а частота передчасних пологів – 10–12% [8, 9].

Для оцінки ризиків було розроблено кілька шкал стратифікації ризику вагітності в жінок із ССЗ. Однак ці шкали мають певні обмеження, оскільки їх інформативність залежить від особливостей популяції.

Нещодавнє проспективне дослідження показало, що модифікована класифікація серцево-судинного ризику Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) є найбільш надійним інструментом для прогнозування серцево-судинних ускладнень у жінок із ВВС [10]. У зв'язку з цим розроблено спеціальні рекомендації щодо ведення вагітності в жінок із ССЗ, що сприяє наданню кваліфікованої допомоги під час вагітності [11].

Стрес є невіддільною частиною сучасного життя, і чим раніше він чинить вплив на здоров'я жінки, тим більше негативних наслідків виявляється у майбутньому. Дослідження демонструють, що стрес матері та стресові життєві події під час вагітності можуть підвищувати ризик розвитку ВВС у нащадків [12].

З іншого боку, розвиток ВВС у дитини, необхідність хірургічного втручання та тривалого лікування в стаціонарі значно підвищують рівень стресу і тривожності в батьків. Це може спричинити розвиток посттравматичного стресового розладу (ПТСР). З прогресуванням хвороби психологічний тиск на здоров'я батьків зменшується, однак ризик тривалих психоемоційних проблем залишається високим [13]. Діти, які зростають в умовах

надмірної батьківської опіки та підвищеного рівня стресу, можуть у дорослому віці мати підвищений рівень тривожності. Дівчата, які досягають дітородного віку, часто вступають у вагітність уже з наявним стресом, зумовленим не лише самою вагітністю, а й емоційними переживаннями щодо своєї хвороби. Адаже додатковим стресом під час вагітності є соматична патологія жінки [14].

Люди із серйозними захворюваннями, зокрема з ВВС, мають підвищений ризик емоційних, поведінкових і соціальних проблем [15]. Близько 50% дорослих із ВВС у певний період життя відчувають тривогу або депресію [15].

Пренатальний стрес є складним біопсихосоціальним явищем, що виникає у вагітних під впливом різних стресогенних факторів [16–18]. Більшість жінок під час вагітності мають високий рівень тривожності [19, 20], особливо у віці 31–40 років [21]. Оскільки сучасні жінки все частіше планують вагітність на більш пізній вік, стресові чинники посилюються, що може ускладнювати перебіг вагітності. Психологічні розлади та стрес під час вагітності можуть призводити до негативних наслідків як для матері, так і плода [22, 23].

Ретроспективна оцінка показала, що перед пологами рівень емоційного стресу є високим (47,0%) і досягає піка після народження дитини. Під час материнства рівень емоційного стресу значно зменшується (24,1%, $p < 0,001$) [24].

Сучасні клінічні спостереження підкреслюють важливість цілісного підходу до ведення вагітності в жінок із ВВС на всіх етапах.

Мета дослідження: аналіз психоемоційного стану вагітних із ВВС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження є ретроспективним. Обстежено 180 вагітних із ВВС, які спостерігалися та народжували у відділенні внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» у період 2013–2020 років. Учасниць дослідження було розподілено на основну (ОГ) та контрольну (КГ) групи.

До ОГ увійшли 150 вагітних, яких поділено на 3 підгрупи:

- підгрупа А – 30 вагітних із неоперованими вадами серця та серцевою недостатністю (СН) II–III функціонального класу (ФК) за класифікацією New York Heart Association (NYHA) у поєднанні з легеневою гіпертензією;
- підгрупа Б – 60 вагітних з оперованими ВВС та СН II–III ФК;
- підгрупа В – 60 вагітних із неоперованими вадами серця та СН I ФК.

КГ сформували 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності без встановленої кардіальної патології.

У процесі проведення дослідження дотримувалися принципів біоетики та деонтології. Усі пацієнтки підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Дослідження проводили в терміні 16–24 тиж. вагітності. Такий період було обрано для забезпечення коректності результатів, оскільки саме в цей час у жінок із нормальним перебігом вагітності без екстрагенітальної патології спостерігається найбільший психологічний спокій [25]. Для психологічного тестування застосовували основні методи психодіагностики, зокрема психологічне спостереження, бесіду та інтерв'ю. Також використовували спеціально сформований психодіагностичний інструментарій, що включав такі методики:

- тест PHQ-9 (Patient Health Questionnaire – скринінгове дослідження рівня депресії) – для оцінки рівня депресивності;
- тест Ч. Д. Спілбергера – для оцінки рівня тривожності;
- малюнковий тест «Я і моя дитина» – для оцінки сформованості емоційної прив'язаності між матір'ю та дитиною.

У дослідженні взяли участь жінки віком від 24 до 35 років. Середній вік становив $29,4 \pm 7,3$ року (ОГ – $29,0 \pm 6,2$ року, КГ – $29,8 \pm 8,4$ року). Усі жінки ОГ народжували вперше, з них 7 – вагітні повторно. Зважаючи на специфіку перебігу вагітності в жінок із СН на тлі ВВС, пацієнтки з оперованими вадами серця (підгрупа Б) були поділені ще на дві підгрупи: І – 53 (27,2%) вагітні, яким корекцію вади проводили в різні терміни до настання вагітності; ІІ – 7 (6,1%) вагітних, яким корекцію вади виконували безпосередньо під час вагітності.

При оцінюванні малюнків тесту враховувалися такі аспекти: наявність на малюнку матері та дитини, образ дитини та її вік, наявність спільної діяльності, присутність інших членів родини, а також характер ліній, розмір малюнка і його розташування. Усі характеристики поділялися на сприятливі та несприятливі ознаки щодо емоційної близькості між матір'ю та дитиною. Аналіз малюнків жінок дозволив зробити узагальнений висновок про наявність спільних рис у всіх отриманих результатах: ознак тривоги, невпевненості в собі та конфліктності. Особливістю також було часте зображення дитини в дорослому віці, що може свідчити про відсутність розуміння «малої» дитини та несформованість емоційної прив'язаності через порушення у структурі материнської ідентичності. Крім того, це може вказувати на страх дозволити собі фантазувати про період немовляти, оскільки тяжка екстрагенітальна патологія здатна вплинути на перебіг вагітності та пологів.

Для виявлення достовірних відмінностей кількісних показників між КГ та ОГ використовували t-критерій Стюдента. Також застосовували z-критерій Колмогорова – Смирнова, обчислення середнього значення та статистичної похибки.

Статистичну обробку результатів і графічне оформлення виконували за допомогою програм Microsoft Excel 2016 та Statistica 10 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За допомогою методу спостереження та психологічного інтерв'ю були отримані такі результати: у 61,7% (n = 37) жінок підгрупи Б виявлено знижений настрій і підвищену плаксивість, що, ймовірно, пояснюється три-

валим перебуванням у стаціонарі. Некритичне ставлення до власного захворювання спостерігалось у 20% (n = 12) пацієнток, попри систематичні роз'яснення лікарів щодо їхнього стану здоров'я та плода. У 16,7% (n = 10) випадків у стаціонарі постійно перебували родичі вагітних (переважно батьки), що може свідчити про виховання за типом гіперопіки та підвищену тривожність як родинну особливість. Під час бесіди встановлено, що 35% (n = 21) жінок підгрупи Б відзначають нестабільність настрою, а 63,3% (n = 38) пацієнток – емоційну лабільність. Близьке оточення цих жінок вказувало на наявність дитячих реакцій у відповідь на встановлення правил або відмову, які супроводжувалися плачем, бажанням втекти та сховатися (26,7%, n = 16). Конфліктність із сусідками по палаті спостерігалась в 53,3% (n = 32) жінок.

Аналіз рівня тривожності показав, що для жінок із фізіологічним перебігом вагітності характерне підвищення рівня реактивної тривожності за нормального рівня особистісної тривожності. У КГ середнє значення реактивної тривожності становило $\mu = 36,05$ бала зі стандартним відхиленням $\sigma = 9,42$ при довірчому інтервалі (ДІ) $I_{1-\alpha} = \pm 2,033$ та рівні значущості $\alpha = 0,1$. В ОГ показник середнього значення реактивної тривожності становив $\mu = 33,84$ бала зі стандартним відхиленням $\sigma = 9,59$ та ДІ $I_{1-\alpha} = \pm 1,433$ з рівнем значущості $\alpha = 0,1$. Згідно з t-критерієм Стюдента, середні значення показника реактивної тривожності у двох групах мали статистичні відмінності на рівні 90%. Для аналізу розподілу відносної частоти показників було використано z-критерій Колмогорова – Смирнова з рівнем значущості $\alpha = 0,1$.

У КГ рівні реактивної тривожності розподілилися таким чином: низький рівень – 23,3% (n = 7) при ДІ $I_{1-\alpha} = \pm 8,125$ і рівні значущості $\alpha = 0,1$; помірний рівень – 63,3% (n = 19) при ДІ $I_{1-\alpha} = \pm 9,439$; високий рівень – 13,3% (n = 4) при ДІ $I_{1-\alpha} = \pm 6,702$. В ОГ показники реактивної тривожності були такими: низький рівень – 16% (n = 24) при ДІ $I_{1-\alpha} = \pm 5,5347$; помірний рівень – 64% (n = 96) при ДІ $I_{1-\alpha} = \pm 6,251$; високий рівень – 20% (n = 30) при ДІ $I_{1-\alpha} = \pm 4,646$. Кількісний аналіз отриманих результатів продемонстровано на рис. 1.

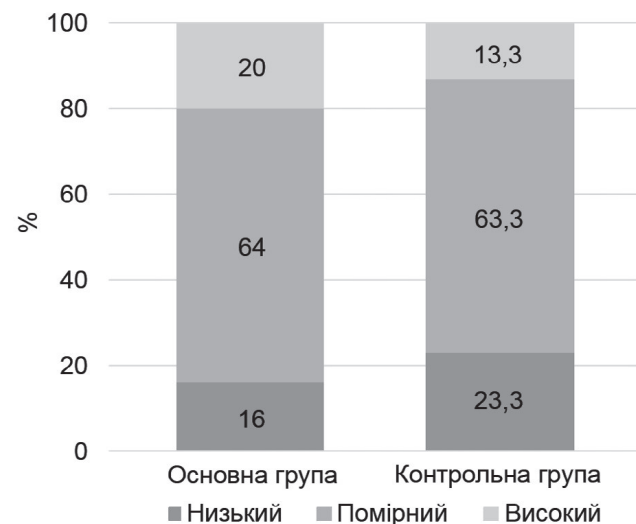


Рис. 1. Кількісний аналіз отриманих результатів за показником реактивної тривожності

Для аналізу рівнів особистісної тривожності було проведено наступний етап тестування. У КГ середнє значення особистісної тривожності зафіксовано в межах $\mu = 42,88$ бала при стандартному відхиленні $\sigma = 8,51$ та ДІ $I_{1-\alpha} = \pm 1,836$ при рівні значущості $\alpha = 0,1$. В ОГ середнє значення особистісної тривожності становило $\mu = 39,83$ бала при стандартному відхиленні $\sigma = 8,94$ та ДІ $I_{1-\alpha} = \pm 1,336$ при рівні значущості $\alpha = 0,1$. Згідно з t-критерієм Стюдента, середні значення μ -показника особистісної тривожності у двох групах мають статистичні відмінності на рівні 90%. Аналіз розподілу відносної частоти показників проводився за допомогою z-критерія Колмогорова – Смирнова при рівні значущості $\alpha = 0,1$.

У КГ рівні особистісної тривожності розподілилися таким чином: низький рівень – 17% ($n = 5$), ДІ $I_{1-\alpha} = \pm 2,762$ при рівні значущості $\alpha = 0,1$; помірний рівень – 73% ($n = 22$), ДІ $I_{1-\alpha} = \pm 9,54$; високий рівень – 10% ($n = 3$), ДІ $I_{1-\alpha} = \pm 9,342$. В ОГ відповідні показники становили: низький рівень – 12% ($n = 18$), ДІ $I_{1-\alpha} = \pm 6,284$; помірний рівень – 68% ($n = 102$), ДІ $I_{1-\alpha} = \pm 6,622$; високий рівень – 20% ($n = 30$), ДІ $I_{1-\alpha} = \pm 6,186$. Виявлено значущі відмінності в розподілі відносних частот між КГ та ОГ. Кількісний розподіл показників представлено на рис. 2.

У підгрупі А 100% ($n = 30$) жінок мали страх смерті під час або після пологів. Серед них 33,3% ($n = 10$) жінок майже не планують майбутнє, їхня основна мета – народити, а подальше життя сприймається невизначено; 66,7% ($n = 20$) мають впевненість у позитивному результаті, незалежно від підтримки близьких.

Страх смерті під час або після пологів також виявлено в 43% ($n = 26$) жінок із підгрупи Б, 38% ($n = 23$) жінок із підгрупи В, 17% ($n = 5$) жінок із КГ. Майже не планують власне майбутнє 25% ($n = 15$) жінок у підгрупах Б і В, 7% ($n = 2$) – у КГ.

Досліджуючи рівень депресивності серед вагітних, привертає увагу такий факт: у 18% ($n = 27$) обстежуваних ОГ спостерігалися підвищені показники депресивності за тестом РНQ-9, а у 22% ($n = 33$) – гранич-

ні значення. Для більш детального аналізу цієї групи було проведено додаткові обстеження за допомогою спеціальних методик, ретельного аналізу анамнезу та скарг, пов'язаних із настроєм і почуттями. Надалі цих пацієнток було направлено на консультацію до психолога для проведення психокорекції або психотерапії. Питання щодо медикаментозного коригування виявлених симптомів вирішувалося спільно із лікарем-психіатром. Порівняно з КГ встановлено, що рівень депресивності серед жінок із фізіологічним перебігом вагітності є значно нижчим – лише 13% ($n = 4$) мали граничні значення депресивності.

При спостереженні за вагітними ОГ в 56,7% ($n = 85$) жінок було виявлено виражений астеничний синдром, що проявлявся підвищеною стомлюваністю, зниженням працездатності, погіршенням пам'яті, порушеннями сну та постійними скаргами на дискомфорт, причину якого жінки часто не могли конкретизувати. Водночас у КГ подібні прояви не траплялися, астеничний синдром відзначено лише в 7% ($n = 2$) жінок. Зібрані скарги систематизовано та подано в таблиці.

Згідно з аналізом скарг (таблиця), порушення сну відзначалися в обох групах, проте у здорових жінок ці розлади були пов'язані переважно з перебуванням у стаціонарі, тоді як у жінок із ВВС спостерігалось стійке порушення сну, що характеризувалося частими пробудженнями, труднощами із засинанням і наявністю кошмарних сновидінь.

Реактивна тривожність відображає психоемоційний стан жінки на момент проведення дослідження та не є показником особистісних рис. Високі рівні реактивної тривожності серед жінок обох груп можуть бути пов'язані зі стресовими факторами, зокрема психодіагностичними тестуваннями, що є новим і незвичним для респондентів, проведенням болісних маніпуляцій напередодні або іншими факторами, що могли статися одночасно.

Підвищені показники реактивної тривожності у здорових жінок пояснюються проведенням медичних процедур і загальним занепокоєнням щодо перебігу вагітності та здоров'я дитини. Розподіл показників реактивної тривожності в обох досліджуваних групах є схожим: у більшості респондентів відзначено підвищені показники помірної та високої рівнів, результати є статистично значущими.

Серед вагітних КГ показники особистісної тривожності є закономірними, оскільки навіть фізіологічна вагітність супроводжується переживаннями, пов'язаними з майбутнім материнством, пологами, власним здоров'ям і здоров'ям дитини, страхом за безпеку життя з народженням тощо. Цей період пов'язаний із формуванням материнської ідентичності, динамічних складників психологічного компонента гестаційної домінанти та переживанням актуальних афективних станів, що відображається в глибині емоційних переживань жінки. У жінок ОГ показники високого та помірної рівнів особистісної тривожності є підвищеними, що може бути наслідком екстрагенітальної патології, яка зумовила формування тривожних рис особистості ще до вагітності. Відсутність показників низького рівня особистісної тривожності пояснюється додатковим до наявних стра-

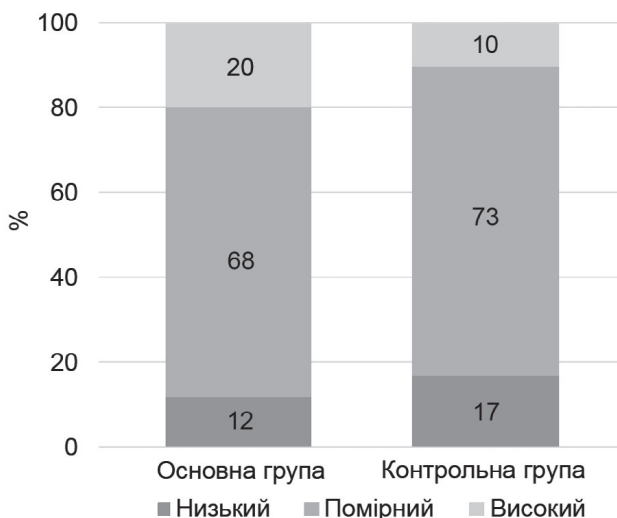


Рис. 2. Кількісний розподіл показників особистісної тривожності

Симптоматика астеничного синдрому у вагітних, абс. ч. (%)

Назва показника	Значення показника в групах вагітних	
	ОГ (n = 150)	КГ (n = 30)
Підвищена стомлюваність	86 (57,3)*	2 (6,7)
Зниження працездатності	91 (60,7)*	3 (10,0)
Погіршення пам'яті	64 (42,7)	12 (40,0)
Порушення сну	38 (25,0)	3 (10,0)
Необґрунтовані скарги	51 (34,0)*	2 (6,7)

Примітка: * – різниця достовірна відносно показників КГ, $p < 0,05$.

хів і переживань впливом пережитої або запланованої операції з приводу ВВС, а також тривогою щодо стану здоров'я дитини та власного життя.

Для жінок ОГ характерно підвищення рівнів як реактивної, так і особистісної тривожності, що можна пояснити довготривалим психологічним дистресом, пов'язаним з основним захворюванням.

Усі жінки з ВВС та СН II–III ФК, які не були прооперовані, відзначали страх смерті. Водночас вони не наголошували на подальшому стані власного здоров'я, зосереджуючись переважно на успішному народженні дитини.

Нижчі показники депресії серед жінок КГ можуть свідчити про недостатню суб'єктивну довіру до власних емоційних станів, оскільки під час бесіди та клінічного інтерв'ю вони не висловлювали скарг, що вказували б на знижений настрій та напружений емоційний фон. Високі показники депресії серед жінок ОГ свідчать про їхню психоемоційну нестабільність, яка потребує психологічної корекції, оскільки високий рівень депресії до пологів може спричинити розлади в психоемоційному стані жінки в перед- і післяпологовий періоди, зокрема появу синдрому материнського блюзу та післяпологової депресії.

Необґрунтовані скарги на порушення сну в пацієнток із ВВС пов'язані зі станом постійної тривоги, коли жінка часто прислухається до свого стану, рухів дитини та схильна до перебільшення симптомів захворювання.

Аналіз малюнка тесту продемонстрував, що виявлені механізми на рівні психіки трактуються як прояв психологічного захисту. На малюнках часто були присутні інші члени родини, що може свідчити як про емоційну та фізичну залежність від близьких, так і про недостатню сформованість власної сімейної системи через низку соціально-психологічних чинників.

Результати дослідження узгоджуються з іншими науковими роботами і свідчать про підвищений рівень тривоги та депресії в жінок із ВВС порівняно із загальною популяцією [15]. Кардіологічні захворювання чинять значний вплив на психоемоційний стан пацієнток через поєднання фізичних обмежень, страху перед ускладненнями та труднощів у повсякденному житті.

ВИСНОВКИ

Аналіз результатів дослідження підтверджує, що вагітні з ВВС потребують як медичного, так і психологічного супроводу. Вони є вразливою групою, що характеризується високим рівнем особистісної тривожності, схильністю до іпохондричного синдрому та переважанням дезадаптивних механізмів психологічного захисту (заперечення, проєкції тощо). Це ускладнює формування міцного емоційного зв'язку між матір'ю та дитиною. У зв'язку з цим необхідний комплексний підхід до лікування, який включатиме не лише кардіологічну терапію, а й розробку програми психологічного супроводу та спеціального комплексу підготовки до пологів у жінок із цією патологією.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Огородник Катерина Михайлівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-22-69. E-mail: kateryna_duda@icloud.com
ORCID: 0000-0002-1326-6495

Огородник Артем Олександрович – Київський обласний перинатальний центр. E-mail: artem.ogorodnik@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6871-7935

Гусєва Альона Євгенівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-22-69. E-mail: dr.alionayevgeniivna@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3785-8425

Грицай Інна Миколаївна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-22-69. E-mail: innagritsay77@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6214-9685

Information about the authors

Ogorodnyk Kateryna M. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 483-22-69. E-mail: kateryna_duda@icloud.com
ORCID: 0000-0002-1326-6495

Ogorodnyk Artem O. – Kyiv Regional Perinatal Center. E-mail: artem.ogorodnik@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6871-7935

Husieva Alona Ye. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 483-22-69. E-mail: dr.alionayevgeniivna@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3785-8425

Hrytsai Inna M. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 483-22-69. E-mail: innagritsay77@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6214-9685

ПОСИЛАННЯ

1. American Heart Association. About Congenital Heart Defects [Internet]. American Heart Association; 2023. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/congenital-heart-defects/about-congenital-heart-defects>.
2. Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, Connolly HM, Khanna A, Koos BJ, et al. Management of Pregnancy in Patients With Complex Congenital Heart Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(8):e50-87. doi: 10.1161/CIR.0000000000000458.
3. Bottega N, Malhamé I, Guo L, Ionescu-Iltu R, Therrien J, Marelli A. Secular trends in pregnancy rates, delivery outcomes, and related health care utilization among women with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*. 2019;14(5):735-44. doi: 10.1111/chd.12811.
4. Van Hagen IM, Roos-Hesselink JW. Pregnancy in congenital heart disease: risk prediction and counselling. *Heart*. 2020;106(23):1853-61. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314702.
5. Perry H, Lehmann H, Mantovani E, Thilaganathan B, Khalil A. Are maternal hemodynamic indices markers of fetal growth restriction in pregnancies with a small-for-gestational-age fetus? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(2):210-16. doi: 10.1002/uog.20419.
6. Vinayagam D, Thilaganathan B, Stirrup O, Mantovani E, Khalil A. Maternal hemodynamics in normal pregnancy: reference ranges and role of maternal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(5):665-71. doi: 10.1002/uog.17504.
7. Phillips RA, Ma Z, Kong B, Gao L. Maternal Hypertension, Advanced Doppler Haemodynamics and Therapeutic Precision: Principles and Illustrative Cases. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(7):49. doi: 10.1007/s11906-020-01060-2.
8. Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, Lee-Parritz A, Economy KE, Landzberg MJ. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation*. 2006;113(4):517-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.589655.
9. Gelson E, Curry R, Gatzoulis MA, Swan L, Lupton M, Steer P, et al. Effect of maternal heart disease on fetal growth. *Obstet Gynecol*. 2011;117(4):886-91. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820cab69.
10. Diller GP, Uebing A. Predicting the risks of pregnancy in congenital heart disease: the importance of external validation. *Heart*. 2014;100(17):1311-2. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306060.
11. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De BM, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340.
12. Balci A, Sollié-Szarynska KM, van der Bijl AG, Ruys TP, Mulder BJ, Roos-Hesselink JW, et al. Prospective validation and assessment of cardiovascular and offspring risk models for pregnant women with congenital heart disease. *Heart*. 2014;100(17):1373-81. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305597.
13. Biber S, Andonian C, Beckmann J, Ewert P, Freilinger S, Nagdyman N, et al. Current research status on the psychological situation of parents of children with congenital heart disease. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(2):369-76. doi: 10.21037/cdt.2019.07.07.
14. Chou FH, Kuo SH, Wang RH. A longitudinal study of nausea and vomiting, fatigue and perceived stress in, and social support for, pregnant women through the three trimesters. *Kaohsiung J Med Sci*. 2008;24(6):306-14. doi: 10.1016/S1607-551X(08)70157-8.
15. Kovacs AH, Brouillette J, Ibeziako P, Jackson JL, Kasparian NA, Kim YY, et al. Psychological Outcomes and Interventions for Individuals With Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2022;15(8):e000110. doi: 10.1161/HCQ.0000000000000110.
16. Patel I, Dev A. What is prenatal stress? A scoping review of how prenatal stress is defined and measured within the context of food insecurity, housing instability, and immigration in the United States. *Womens Health (Lond)*. 2023;19:17455057231191091. doi: 10.1177/17455057231191091.
17. Dunkel SC, Rahal D, Ponting C, Julian M, Ramos I, Hobel CJ, et al. Anxiety in pregnancy and length of gestation: Findings from the healthy babies before birth study. *Health Psychol*. 2022;41(12):894-903. doi: 10.1037/hea0001210.
18. Wu Y, DeAsis-Cruz J, Limperopoulos C. Brain structural and functional outcomes in the offspring of women experiencing psychological distress during pregnancy. *Mol Psychiatry*. 2024;29(7):2223-40. doi: 10.1038/s41380-024-02449-0.
19. Syusyuka VG. Level of biogenic amines for pregnant women with psycho-emotional disorders stipulated by anxiety. *Reprod Health Woman*. 2020;1(1):15-8. doi: 10.30841/2708-8731.1.2020.209330.
20. Tumanova L, Kolomiets O. Features of the psychoemotional state of pregnant women with different types of infertility in history. *Reprod Health Woman*. 2022;1(1):52-8. doi: 10.30841/2708-8731.1.2022.258139.
21. Husieva A. Pregnancy and psycho-emotional stress reactions. Age factor. *Reprod Health Woman*. 2023;4(1):35-43. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285762.
22. Senobari M, Azmoude E, Mousavi M. The relationship between body mass index, body image, and sexual function: A survey on Iranian pregnant women. *Int J Reprod Biomed*. 2019;17(7):503-12. doi: 10.18502/ijrm.v17i7.4862.
23. Keramat A, Malary M, Moosazadeh M, Bagherian N, Rajabi-Shakib MR. Factors influencing stress, anxiety, and depression among Iranian pregnant women: the role of sexual distress and genital self-image. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):87. doi: 10.1186/s12884-021-03575-1.
24. Freiburger A, Beckmann J, Freilinger S, Kaemmerer H, Huber M, Nagdyman N, et al. Psychosocial well-being in postpartum women with congenital heart disease. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2022;12(4):389-99. doi: 10.21037/cdt-22-213.
25. Chauhan A, Potdar J. Maternal Mental Health During Pregnancy: A Critical Review. *Cureus*. 2022;14(10):e30656. doi: 10.7759/cureus.30656.

Стаття надійшла до редакції 24.10.2024. – Дата першого рішення 30.10.2024. – Стаття подана до друку 06.12.2024

Відновлення мікробіоценозу піхви – обов'язкова складова комплексу лікувально-профілактичних заходів у жінок, які виношують вагітність в умовах воєнного стану

О. В. Коломієць, Л. Є. Туманова, В. В. Бабаян

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

Відновлення мікробіоценозу піхви є обов'язковою складовою комплексу лікувально-профілактичних заходів у жінок, які виношують вагітність в умовах воєнного стану.

Мета дослідження: вивчення ролі синбіотиків у лікуванні порушень мікробіоценозу піхви під час вагітності у військовослужбовиць і тимчасово переміщених жінок в умовах воєнного стану.

Матеріали та методи. Проведено обстеження та лікування 96 вагітних віком від 19 до 44 років із діагнозами вагініт і вагіноз у II та III триместрах вагітності. Учасниці дослідження були розподілені на три групи: I група – 31 вагітна військовослужбовиця; II група – 33 вагітні жінки-переселенки із зон бойових дій (Запорізька, Херсонська, Харківська, Донецька та Луганська області); III група – 32 вагітні, які проживають у м. Києві та Київській області й не служать у Збройних силах України (ЗСУ). Для лікування вагініту та вагінозу у вагітних усіх трьох груп відповідно до виявлених збудників протягом 10 днів інтравагінально застосовувався препарат, який містить: орнідазолу – 500 мг, неоміцину сульфату – 100 мг, ністатину – 100 000 МО, преднізолону – 3 мг. Крім того, вагітним I та II груп для корекції порушень мікрофлори піхви до схеми лікування включався синбіотик – препарат, що містить комбінацію пробіотиків і пребіотиків.

Результати. Під час обстеження вагітних нормальні показники рН піхви були виявлені лише в 3 (9,7%) жінок I групи та 4 (12,1%) учасниць II групи, що зумовило необхідність обов'язкового включення синбіотика до схем лікування.

Мікроскопічне дослідження виявило високу грибово-бактеріальну контамінацію мікрофлори піхви у жінок I та II груп, а саме:

- грампозитивна флора (палички – у 14 (45,2%) випадках I групи та 16 (48,5%) II групи; коки – у 12 (38,7%) та 14 (42,4%) відповідно);
- грамнегативна флора (палички – у 10 (32,2%) та 12 (36,4%); коки – у 14 (45,2%) та 13 (39,4%);
- позаклітинні диплококи – у 9 (29,0%) та 12 (36,4%);
- «ключові» клітини – у 9 (29,0%) та 10 (30,3%);
- гриби роду *Candida* – у 23 (74,2%) та 20 (60,6%) учасниць відповідно.

Отримані результати молекулярної діагностики підтвердили дані мікроскопії: *Gardnerella vaginalis* виявлена в 9 (29,0%) та 11 (30,3%) жінок I та II груп, *Atopobium vaginae* – у 5 (16,1%) та 6 (18,2%), *Mobiluncus* spp. – у 7 (22,6%) та 6 (18,2%) учасниць відповідно.

Висновки. Дослідження стану мікробіоценозу піхви та подальше лікування вагініту й вагінозу у вагітних продемонструвало, що нормалізація рН піхви після лікування була значно кращою у вагітних військовослужбовиць і жінок-переселенок, у схемах лікування яких, окрім вагінальних таблеток з орнідазолом, неоміцину сульфатом, ністатином, преднізолоном, застосовувався синбіотик – у 90,3% та у 90,9% пацієнток відповідно. У III групі (мешканки м. Києва та Київської області, які не служать у ЗСУ) нормалізація рН піхви спостерігалася лише в 65,6% пацієнток. Дані молекулярної діагностики за групами до і після лікування вагініту та вагінозу свідчать, що у вагітних військовослужбовиць і жінок-переселенок корисна мікрофлора *Lactobacillus* spp. відновилася значно ефективніше – з 9,7 до 93,6% у жінок I групи та з 12,1 до 93,9% у II групі, ніж у вагітних III групи – з 46,9 до 68,8%. Патогенна мікрофлора (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides fragilis*, *Megasphaera* type 1) не виявлялася після лікування в жодній із груп. Застосування препарату нового покоління – синбіотика, що поєднує пробіотик і пребіотик, відкриває нові можливості для ефективного лікування вагініту і вагінозу піхви у вагітних, зокрема військовослужбовиць і тимчасово переміщених жінок.

Ключові слова: мікробіоценоз піхви, синбіотик, вагітність, військовослужбовиця, жінка-переселенка.

Restoration of vaginal microbiocenosis is an obligatory component of a complex of medical and preventive measures in women carrying a pregnancy under martial law

O. V. Kolomiets, L. E. Tumanova, V. V. Babayan

Restoration of the vaginal microbiocenosis is a mandatory component of the complex of therapeutic and preventive measures in women carrying a pregnancy under martial law.

The objective: to study the role of synbiotics in the treatment of vaginal microbiocenosis disorders during pregnancy in military personnel and temporarily displaced women under martial law.

Materials and methods. In total, 96 pregnant women aged 19 to 44 years with diagnosis vaginitis and vaginosis were examined and treated in the II and III trimesters: I group – 31 pregnant military women; II group – 33 pregnant women who were

displaced from the combat zones (Zaporizhzhya, Kherson, Kharkov, Donetsk and Lugansk regions); III group – 32 pregnant women living in Kyiv and Kyiv region and who do not serve in Armed Forces of Ukraine (AFU). For the treatment of vaginitis and vaginosis in pregnant women of these three groups, according to the identified pathogens, a drug containing ornidazole – 500 mg, neomycin sulfate – 100 mg, nystatin – 100,000 IU, prednisolone – 3 mg was used intravaginally for 10 days. In addition, for pregnant women in the I and II groups a drug containing a combination of probiotics and prebiotics, a synbiotic, was included in the treatment regimen to correct vaginal microflora disorders.

Results. During the examination, normal vaginal pH was detected only in 3 (9.7%) women in the I group and 4 (12.1%) pregnant women in the II group, which necessitated the mandatory use of synbiotics in the treatment schemes.

Microscopy data revealed high fungal-bacterial contamination of the vaginal microflora in women of the I and II groups, namely:

- gram-positive flora (bacilli – in 14 (45.2%) cases of the I group and 16 (48.5%) of the II group; cocci – in 12 (38.7%) and 14 (42.4%), respectively);

- gram-negative flora (bacilli – in 10 (32.2%) and 12 (36.4%); cocci – in 14 (45.2%) and 13 (39.4%);

- extracellular diplococci – in 9 (29.0%) and 12 (36.4%);

- “key” cells – in 9 (29.0%) and 10 (30.3%);

- fungi of the genus *Candida* – in 23 (74.2%) and 20 (60.6%) women, respectively.

The obtained results of molecular diagnostics confirmed the microscopy data: *Gardnerella vaginalis* was found in 9 (29.0%) and 11 (30.3%) women of the I and II groups, *Atopobium vaginae* – in 5 (16.1%) and 6 (18.2%), *Mobiluncus* spp. – in 7 (22.6%) and 6 (18.2%) women, respectively.

Conclusions. The study of the vaginal microbiocenosis and subsequent treatment of vaginitis and vaginosis in pregnant women demonstrated that the normalization of vaginal pH after treatment was significantly better in pregnant servicewomen and displaced women, who received synbiotic in addition to vaginal tablets with ornidazole, neomycin sulfate, nystatin, prednisolone – in 90.3% and 90.9% of patients, respectively. In the III group (residents of Kyiv and Kyiv region who do not serve in the AFU), normalization of vaginal pH was observed only in 65.6% of patients.

Molecular diagnostic data by groups before and after treatment of vaginitis and vaginosis indicate that in pregnant servicewomen and displaced women, the beneficial microflora *Lactobacillus* spp. recovered significantly better – from 9.7 to 93.6% in women of the I group, from 12.1 to 93.9% in the II group, than in pregnant women of the III group – from 46.9 to 68.8%. Pathogenic microflora (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides fragilis*, *Megasphaera* type 1) was not detected after treatment in all three groups.

The use of a new generation drug – a synbiotic that combines a probiotic and a prebiotic, opens up new opportunities for the effective treatment of vaginitis and vaginal vaginosis in pregnant servicewomen and internally displaced women.

Keywords: vaginal microbiocenosis, synbiotic, pregnancy, servicewoman, displaced women.

В умовах бойових дій доступ до медичної допомоги завжди є утрудненим, оскільки значна частина ресурсів спрямовується на забезпечення війська, а медична інфраструктура часто стає мішенню для ворожих атак. Відповідно, виникає обмеженість доступу до кваліфікованої акушерської допомоги, безпечних пологів, антибіотиків, знеболення, що створює нові виклики для вітчизняної пренатальної допомоги в умовах війни [1].

Окрім безпосереднього й опосередкованого впливу на кількісні показники народжуваності, війна та супровідна гуманітарна криза впливають на якість перебігу вагітності. Жінки, чия вагітність проходила в умовах підвищеного стресу на тлі бойових дій, достовірно частіше мали акушерські ускладнення, входили до групи ризику щодо передчасних пологів і народження дітей із низькою масою тіла. Діти, народжені від таких матерів, частіше мали ускладнення в ранньому та пізньому неонатальному періоді [2].

Війна, як відомо, призводить до масового переміщення населення, і вагітні в цих умовах потребують особливої уваги. Тимчасове переміщення ускладнює доступ до медичних послуг, такі жінки стикаються з соціальною ізоляцією та нестачею підтримки. Жінки-переселенки часто перебувають у важкому соціально-економічному становищі. Вони, як правило, мають проблеми з житлом, харчуванням, дотриманням елементарних санітарно-гігієнічних норм, доступом до базових потреб, що негативно впливає на здоров'я як матері, так і плода [3].

Під час війни з'явилася ще одна нова соціально-вразлива категорія вагітних – ті, які завагітніли під час служби у війську. Це жінки, які або воювали в прифрон-

товій зоні, а потім із підтвердженою вагітністю були переведені до тилкових підрозділів, або військовослужбовиці, що від початку служили в тилу. На етапі зачаття та впродовж I триместру вагітності вони зазнавали впливу сильного стресу, порушень санітарно-гігієнічних умов, нерегулярного харчування й браку вітамінів [4].

Усі перелічені соціально-економічні фактори зумовлюють розвиток у цих категорій жінок – вагітних переселенок і військовослужбовиць – ускладнень, якот невиношування вагітності, анемії, вітамінодефіцити, порушення мікрофлори піхви та вагініти, запальні захворювання сечової системи [5].

У межах дослідження увагу було приділено розробці диференційованих підходів до корекції мікробіоценозу піхви, що має сприяти формуванню більш злагодженої системи надання акушерської допомоги з урахуванням особливих потреб вагітних жінок-переселенок і військовослужбовиць [6].

Інтерес до біоценозу піхви вийшов далеко за межі акушерства та гінекології та перебуває в центрі уваги широкого кола фахівців клінічного профілю, адже функціонування та злагоджена взаємодія всіх ланок мікроекосистеми забезпечується діяльністю імунної та ендокринної систем, відображає їхній функціональний стан і залежить від численних факторів як внутрішнього, так і зовнішнього середовища [7].

У вагітних на склад мікрофлори піхви можуть впливати особливості гігієни статевих органів, рівень статевої активності, а також застосування вагінальних прогестеронів для збереження вагітності [8].

Слизова оболонка піхви жінки, як відомо, колонізована різними мікроорганізмами – аеробами, факульт-

тативними та суворими анаеробами. При цьому мікробіота піхви є індикатором репродуктивного здоров'я жінки, а її зміни можуть потенційно зумовлювати розвиток бактеріальних, вірусних і грибкових інфекцій через зниження протимікробного захисту [9]. Найважливішу роль у бар'єрній функції піхви відіграють лактобацили (*Lactobacillus*), які перешкоджають розмноженню умовно-патогенних і появі чужорідних мікроорганізмів [10].

На сьогодні відомо понад 120 видів лактобацил. У здорових жінок у складі вагінальної мікрофлори найчастіше виявляють *L. crispatus* [11], а у разі бактеріального вагінозу – *L. gasseri* та *L. iners* [12].

До складу нормальної мікрофлори піхви також входять стафілококи, стрептококи, пептострептококи, мікоплазми, коринебактерії, гарднерели, бактероїди, ентерококи тощо, сумарна питома вага яких не повинна перевищувати 5,0–8,0% [13]. Порушення адаптивних і захисних механізмів унаслідок будь-яких змін мікрофлори піхви мікробіологічно асоціюється з розвитком бактеріального вагінозу [14].

Оскільки порушення нормального мікробіоценозу піхви може стати причиною інфекційно-запальних захворювань жіночого генітального тракту, інфекційних ускладнень вагітності та пологів, безпліддя або інфікування новонароджених при первинній колонізації, відповідно до рекомендацій Центрів із контролю та профілактики захворювань США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention), обстеженню та лікуванню підлягають усі жінки з клінічною симптоматикою бактеріального вагінозу, а також вагітні з груп високого ризику – навіть за відсутності скарг та явних клінічних проявів [15]. Основними завданнями терапії є пригнічення патогенної флори антибактеріальними препаратами та подальше відновлення вагінальної мікрофлори за допомогою пробіотиків [16].

Численні дослідження продемонстрували ефективність селективної деконтамінації (вибіркового усунення збудників захворювання) у поєднанні з пробіотиками, пребіотиками або синбіотиками для відновлення мікробіоценозу піхви [17].

Пробіотики – це харчові продукти, лікарські засоби або біологічно активні добавки, які містять живих представників резидентної мікрофлори (біфідобактерії, лактобацили, ентерококи) або непатогенні спороутворювальні мікроорганізми та сахароміцети. До пребіотиків належать натуральні або синтетичні засоби немікробного походження (наприклад лактулоза), які селективно стимулюють ріст та/або метаболічну активність нормальної мікрофлори [18]. На сучасному етапі розвитку фармації стало можливим раціональне поєднання пробіотиків і пребіотиків, у результаті чого були створені синбіотики – препарати комбінованого складу, які проявляють властивості обох компонентів і демонструють синергічну дію [19].

Одним із представників синбіотиків є препарат, до складу якого входять бактерії *Lactobacillus plantarum* (штам 8P-A3), *Lactobacillus fermentum* (штам 90T-C4), продукти їхнього метаболізму та інулін (пребіотик), що стимулює ріст корисних лактобактерій. *L. plantarum* і *L. fermentum* є представниками нормальної мікрофлори людини, продуцентами молочної кислоти та антимікробних речовин

– бактеріоцинів. Вони толерантні до лізоциму, шлункового й дуоденального соку, жовчної солі, виявляють стабільні адгезивні властивості до вагінального та шлункового епітелію, високу антибіотичну і протеолітичну активність, а також достатню активність кислотоутворення, що дозволяє їм конкурувати з патогенними бактеріями за поживні речовини [20]. Ці бактерії демонструють високу антагоністичну активність до *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* та *Enterococcus faecalis*. Завдяки цим властивостям *L. plantarum* (штам 8P-A3) та *L. fermentum* (штам 90T-C4) сприяють підтриманню кислого середовища піхви, пригнічують ріст умовно-патогенних мікроорганізмів, захищають слизову оболонку від інфекцій, що дозволяє відновити нормальну мікрофлору піхви після антибіотикотерапії тощо.

Функцію пребіотика виконує інулін, який стимулює ріст та активність лактофлори. Дані досліджень свідчать, що *L. plantarum* та *L. fermentum* є одними з найбільш перспективних та активних бактерій для відновлення мікроценозу піхви в жінок із бактеріальним вагінітом [21]. Установлено здатність *L. fermentum* і *L. plantarum* ефективно протидіяти гострій гарднерельозній інфекції. Крім того, тривалий фізіологічний захист асоціюється з інтеграцією цих двох лактобактерій у мікробіоту піхви та їхньою здатністю до адгезії до епітеліальних клітин слизової оболонки [22].

Слід зазначити, що препарат, до складу якого входять бактерії *Lactobacillus plantarum* (штам 8P-A3), *Lactobacillus fermentum* (штам 90T-C4), продукти їхнього метаболізму та інулін (пребіотик) має веганську капсулу DR caps із кишково-розчинною оболонкою, яка захищає синбіотик від агресивного впливу шлункового соку. Обрано саме прозору капсулу, яка не містить барвників, консервантів і домішок, що дозволяє мінімізувати ризик алергічних та інших побічних реакцій [23].

Дозування препарату, до складу якого входять бактерії *Lactobacillus plantarum* (штам 8P-A3), *Lactobacillus fermentum* (штам 90T-C4), продукти їхнього метаболізму та інулін (пребіотик) становить 5 млрд КУО в одній капсулі, що є зручним для застосування – 1 капсула на добу, при цьому упаковки вистачає на повний курс лікування.

Мета дослідження: вивчення ролі синбіотиків у лікуванні порушень мікробіоценозу піхви під час вагітності у військовослужбовиць і тимчасово переміщених жінок в умовах воєнного стану.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проведено клініко-лабораторний аналіз стану мікробіоценозу піхви у вагітних: військовослужбовиць і жінок-переселенок, а також розроблено схему корекції його порушень.

Упродовж 2022–2024 рр. у ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» обстежено та проліковано 96 вагітних віком 19–24 років із діагнозами вагініту та вагінозу в II та III триместрах вагітності. Учасниць дослідження було розподілено на три групи:

- I група – 31 вагітна військовослужбовиця;
- II група – 33 вагітні жінки-переселенки із зон бойових дій (Запорізька, Херсонська, Харківська, Донецька та Луганська області);

- III група (контрольна) – 32 вагітні, які проживають у м. Києві та Київській області і не служать у Збройних силах України (ЗСУ).

Середній вік пацієнток становив: у I групі – $29,4 \pm 3,6$ року, у II – $28,6 \pm 2,5$ року, у III – $30,4 \pm 2,6$ року.

У I групі 7 (22,6%) жінок були вагітними вперше і 24 (77,4%) – повторно; у II групі – 9 (27,3%) і 24 (73,7%); у III групі – 7 (21,9%) і 25 (79,1%) відповідно.

Загрозливий ранній викидень у I триместрі було зафіксовано в 10 (32,3%) вагітних I групи, у 11 (33,3%) – II групи та в 9 (28,1%) – III групи. Анемія легкого ступеня мала місце в 9 (29,0%) жінок I групи, у 10 (30,3%) – II групи та в 7 (21,9%) – III групи.

Діагностика вагініту проводилася згідно з Наказом МОЗ України від 09.08.2022 р. № 1437 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги: «Нормальна вагітність».

Критерієм виключення пацієнток із дослідження в усіх групах була наявність іншої інфекційної патології.

Усі вагітні проходили лабораторне обстеження до і після лікування, яке включало розширений комплекс діагностики бактеріального вагінозу:

- визначення рН вагінальних виділень, що відображає життєдіяльність нормальної (лактобактерій) або патогенної мікрофлори вагіни. Кислотно-лужний баланс вагінального середовища оцінювався за допомогою тест-смужок Citolab;
- оцінка якісного і кількісного складу мікрофлори методом мікроскопії урогенітального мазка з трьох точок (уретра, піхва, шийка матки), яку виконували за допомогою фарбування мазків за Грамом;
- молекулярна діагностика бактеріального вагінозу (10 показників) методом полімеразної ланцюгової реакції на апараті CFX96 Dx для виявлення важкокультивованих анаеробних мікроорганізмів.

Згідно з отриманими результатами, вагітним призначалося відповідне лікування та здійснювався контроль його ефективності.

Усім жінкам I, II та III груп із підтвердженими діагнозами вагініту й вагінозу відповідно до виявлених збуд-

ників призначався інтравагінально препарат (на термін лікування 10 днів), який містить: орнідазолу – 500 мг, неоміцину сульфату – 100 мг, ністатину – 100 000 МО, преднізолону – 3 мг. Його застосування в II і III триместрах вагітності є можливим завдяки низькій абсорбції препарату та мінімальній концентрації його компонентів у системному кровотоці.

Додатково вагітним I і II груп для корекції порушень мікрофлори піхви до схеми лікування призначався препарат, 1 капсула якого містить 5 млрд КУО бактерії *Lactobacillus plantarum* (штам 8P-A3), *Lactobacillus fermentum* (штам 90T-C4), продукти їхнього метаболізму та інулін (пребіотик), що застосовувався перорально по 1 капсулі 1 раз на добу за 30 хвилин до їди протягом 1 місяця.

Оцінку достовірності відмінностей частотних показників даних мікроскопії урогенітального мазка проводили з використанням критерію χ^2 Пірсона.

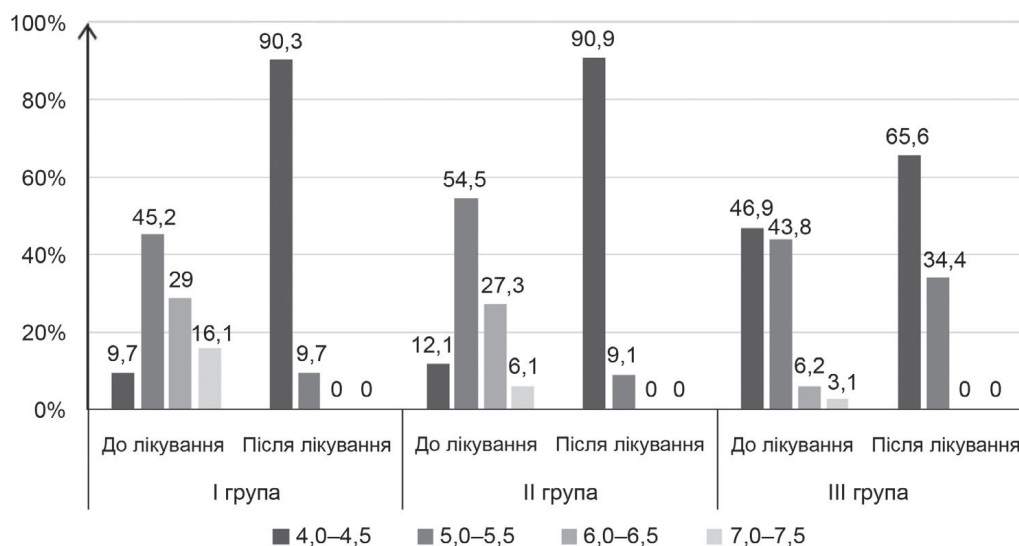
Для статистичної обробки даних використовували програмний пакет Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Статистичну значущість результатів оцінювали на рівні $p < 0,05$ (95% довірчий інтервал).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальновідомо, що здорова екосистема піхви вагітної характеризується неушкодженим епітелієм, достатньою кількістю лактобактерій і належним станом локального імунітету.

При обстеженні нормальні показники рН піхви були виявлені лише в 3 (9,7%) вагітних I групи та 4 (12,1%) – II групи, що зумовило необхідність обов'язкового включення до схем лікування синбіотика.

Аналізуючи динаміку рН до і після лікування, встановлено, що в I та II групах, де жінки протягом одного місяця приймали синбіотик, до складу якого входять бактерії *Lactobacillus plantarum* (штам 8P-A3), *Lactobacillus fermentum* (штам 90T-C4), продукти їхнього метаболізму та інулін (пребіотик) в поєднанні з 10-денною інтравагінальною терапією, рівень рН нормалізувався у 28 (90,3%) вагітних I групи та 30 (90,9%) –



Дані щодо рН вагінальних виділень у жінок за групами (%)

II групи. У контрольній III групі, де проводилася лише санація піхви без курсу синбіотика, рН піхви нормалізувався лише у 21 (65,6%) пацієнтки (рисунок).

Мікроскопічне дослідження виявило високу грибово-бактеріальну контамінацію мікрофлори піхви, а саме:

- грампозитивну (Гр+) флору (палички – у 14 (45,2%) випадках I групи та 16 (48,5%) II групи; коки – у 12 (38,7%) та 14 (42,4%) відповідно);
- грамнегативну (Гр-) флору (палички – у 10 (32,2%) та 12 (36,4%) жінок; коки – у 14 (45,2%) та 13 (39,4%));
- позаклітинні диплококи – у 9 (29,0%) та 12 (36,4%);
- «ключові» клітини – у 9 (29,0%) та 10 (30,3%);
- гриби роду *Candida* – у 23 (74,2%) та 20 (60,6%) жінок I та II групи відповідно. Показники, що характеризують статистичну значущість виявлених відмінностей, продемонстровані в табл. 1.

Подальший аналіз результатів мікроскопії урогенітального мазка за групами до та після лікування продемонстрував, що в усіх групах – як у I та II, які приймали синбіотик, до складу якого входять бактерії *Lactobacillus plantarum* (штам 8P-A3), *Lactobacillus fermentum* (штам 90T-C4), продукти їхнього метаболізму та інулін (пребіотик) впродовж 1 місяця в поєднанні з 10-денним введенням піхвових таблеток, так і в III групі, де проводилася лише санація піхви без курсу синбіотика – спостерігалася нормалізація кількості лейкоцитів, умовно-патогенна мікрофлора та грибки були майже усунуті або зберігалися в мінімальних кількостях, що не мали статистично значущих відмінностей (табл. 1).

Аналізуючи дані молекулярної діагностики за групами до і після лікування, встановлено, що в I та II групах, де жінки протягом 1 місяця приймали синбіотик, до складу якого входять бактерії *Lactobacillus plan-*

tarum (штам 8P-A3), *Lactobacillus fermentum* (штам 90T-C4), продукти їхнього метаболізму та інулін (пребіотик) в поєднанні з 10-денним введенням піхвових таблеток, корисна мікрофлора *Lactobacillus* spp. відновилася значно краще: у I групі – з 3 (9,7%) до 31 (93,55%), у II групі – з 4 (12,1%) до 31 (93,9%). Водночас у III групі, де проводилася лише санація піхви без призначення курсу синбіотика, відновлення мікрофлори *Lactobacillus* spp. було значно менш вираженим – з 15 (46,9%) до 22 (68,8%) пацієнток (табл. 2).

Отримані дані молекулярної діагностики підтверджують результати мікроскопічного дослідження: *Gardnerella vaginalis* виявлена в 9 (29,0%) жінок I групи та 11 (30,3%) – II групи; *Atopobium vaginae* – у 5 (16,1%) та 6 (18,2%); *Mobiluncus* spp. – у 7 (22,6%) і 6 (18,2%) жінок відповідно (табл. 2).

Аналізуючи результати молекулярної діагностики за групами до і після лікування, виявлено, що в усіх групах – як у I та II, жінки яких упродовж 1 місяця приймали синбіотик, до складу якого входять бактерії *Lactobacillus plantarum* (штам 8P-A3), *Lactobacillus fermentum* (штам 90T-C4), продукти їхнього метаболізму та інулін (пребіотик) в поєднанні з 10-денним введенням піхвових таблеток, так і в III групі, жінкам якої була проведена лише санація піхви без курсу синбіотика, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides fragilis*, *Megasphaera* type 1, які виявлялися до початку терапії, після лікування не визначалися (табл. 2).

Слід зазначити, що жодна з вагітних не відзначала побічних ефектів при застосуванні синбіотика.

Отже, отримані результати свідчать, що системне застосування синбіотика, до складу якого входять бактерії *Lactobacillus plantarum* (штам 8P-A3), *Lactobacillus fermentum* (штам 90T-C4), продукти їхнього метаболізму та

Таблиця 1

Дані мікроскопії урогенітального мазка (піхви, шийка матки, уретри) у жінок за групами, абс. ч. (%)

Мікроскопія урогенітального мазка: піхва, шийка матки, уретра	До і після лікування	Групи (n = 96)			P ₁₋₃	P ₂₋₃
		I (n = 31)	II (n = 33)	III (n = 32)		
Лейкоцити (більше ніж 30 у полі зору)	До	17 (54,8)	19 (57,6)	3 (9,4)	0,0001	< 0,001
	Після	2 (6,5) ^Δ	2 (6,1) ^Δ	0 (0,0)	0,998	0,492
Палички грам (+)	До	14 (45,2)	16 (48,5)	3 (9,4)	0,0017	0,0008
	Після	2 (6,5) ^Δ	2 (6,1) ^Δ	0 (0,0)	0,998	0,492
Палички грам (-)	До	10 (32,3)	12 (36,4)	2 (6,25)	0,007	0,003
	Після	2 (6,5) ^Δ	1 (3,0) ^Δ	1 (3,1)	0,532	0,982
Коки грам (+)	До	12 (38,7)	14 (42,4)	3 (9,4)	0,006	0,002
	Після	1 (3,2) ^Δ	1 (3,0) ^Δ	0 (0,0)	0,965	0,988
Коки грам (-)	До	14 (45,2)	13 (39,4)	2 (6,25)	< 0,001	< 0,001
	Після	1 (3,2) ^Δ	1 (3,0) ^Δ	0 (0,0)	0,965	0,988
Диплококи	До	9 (29,0)	12 (36,4)	1 (3,1)	0,003	< 0,001
	Після	1 (3,2) ^Δ	1 (3,0) ^Δ	0 (0,0)	0,965	0,988
«Ключові» клітини	До	9 (29,0)	10 (30,3)	1 (3,1)	0,003	0,002
	Після	0 (0) ^Δ	0 (0) ^Δ	0 (0)	> 0,05	> 0,05
Елементи дріжджеподібного гриба роду <i>Candida</i>	До	23 (74,2)	20 (60,6)	7 (21,9)	< 0,001	0,002
	Після	1 (3,2) ^Δ	1 (3,0) ^Δ	0 (0)	0,965	0,988
Мікроорганізми, морфологічно схожі з <i>Trichomonas vaginalis</i>	До	1 (3,2)	1 (3,0)	0 (0)	0,965	0,988
	Після	0 (0)	0 (0)	0 (0)	> 0,05	> 0,05

Примітка: ^Δ – різниця статистично значуща при порівнянні показників до та після лікування на рівні значущості p < 0,05.

Дані молекулярної діагностики в жінок за групами, абс. ч. (%)

Молекулярна діагностика	До і після лікування	Групи (n = 96)			P ₁₋₃	P ₂₋₃
		I (n = 31)	II (n = 33)	III (n = 32)		
ДНК <i>Lactobacillus</i> spp. (<i>L. crispatus</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. jensenii</i>) (кількісний)	До	3 (9,7)	4 (12,1)	15 (46,9)	< 0,05	0,002
	Після	30 (93,5) ^Δ	31 (93,9) ^Δ	0 (0)	0,982	< 0,05
ДНК <i>Gardnerella vaginalis</i> (кількісний)	До	9 (29,0)	11 (30,3)	2 (6,3)	0,015	0,005
	Після	0 (0) ^Δ	0 (0) ^Δ	0 (0)	> 0,05	> 0,05
ДНК <i>Atopobium vaginae</i> (кількісний)	До	5 (16,1)	6 (18,2)	1 (3,1)	0,068	0,040
	Після	0 (0) ^Δ	0 (0) ^Δ	0 (0)	> 0,05	> 0,05
ДНК <i>Mobiluncus</i> spp. (<i>M. mulieris</i> , <i>M. curtisii</i>) (якісний)	До	7 (22,6)	6 (18,2)	1 (3,1)	0,015	0,040
	Після	0 (0) ^Δ	0 (0) ^Δ	0 (0)	> 0,05	> 0,05
ДНК <i>Bacteroides fragilis</i> (якісний)	До	2 (6,5)	2 (6,1)	0 (0)	> 0,05	> 0,05
	Після	0 (0)	0 (0)	0 (0)	> 0,05	> 0,05
ДНК <i>Megasphaera</i> type 1 (якісний)	До	1 (3,2)	1 (3,0)	0 (0)	> 0,05	> 0,05
	Після	0 (0)	0 (0)	0 (0)	> 0,05	> 0,05

Примітки: ^Δ – різниця статистично значуща при порівнянні показників до та після лікування на рівні значущості p < 0,05; ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота.

инулін (пребіотик) забезпечує додатковий позитивний ефект, сприяючи відновленню нормального біоценозу піхви та посиленню імунного механізму колонізаційної резистентності слизових оболонок організму.

Згідно з даними міжнародних досліджень, для нормоценозу мікробіоти піхви характерне домінування одного виду лактобацил, найчастіше – представників групи *Lactobacillus acidophilus*, зокрема *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* та *L. iners* [24].

На сьогодні взаємодія між мікроорганізмами піхви та організмом хазяїна залишається предметом активних досліджень, оскільки зміна мікробіоти піхви від переважання *Lactobacillus* до більш різноманітного складу, зокрема факультативних анаеробів, асоціюється з розвитком бактеріального вагінозу. Це, своєю чергою, зумовлює підвищену сприйнятливості до урогенітальних інфекцій [25], зокрема вірусу імунodefіциту людини, та передчасні пологи.

У 50,0–55,0% жінок із бактеріальним вагінозом виявляють також і дисбіоз кишечника, що свідчить про єдиний дисбіотичний процес в організмі з переважною локалізацією в статевій або травній системі [26]. Зменшення кількості лактобацил і біфідобактерій погіршує захисні функції організму і підвищує сприйнятливості до умовно-патогенних мікроорганізмів, кількість яких може збільшуватися в понад 1000 разів. Установлено, що зростання кількості умовно-патогенних мікроорганізмів (85,0%) та зниження рівня лактобацил і біфідобактерій (менше ніж 70,0%) у кишечнику асоціюються з підвищенням кількості умовно-патогенних мікроорганізмів у вагінальній мікробіоті в жінок з інфекційно-запальними захворюваннями статевої системи [27]. Це пояснюється здатністю сапрофітів та умовно-патогенних мікроорганізмів проникати в репродуктивні органи внаслідок підвищеної проникності слизової оболонки стінок кишечника, а також у судинне русло.

Сучасні дослідження демонструють, що облигатні анаероби (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* тощо), які населяють травний тракт, можуть бути основними патогенами, що спричиняють запальні процеси в жіночих статевих органах, а

також компонентами коінфікування на тлі наявного інфекційно-запального процесу [28].

Деякі науковці зазначають, що патологічні зміни у вагінальному середовищі часто виникають через утрату або зниження кількості *Lactobacillus* на тлі зростання чисельності інших видів бактерій – переважно *G. vaginalis*, анаеробних грамнегативних паличок, з утворенням летких амінів новою бактеріальною мікробіотою, зниженням продукування молочної кислоти, підвищенням рН піхви понад 4,5 (при нормальному значенні рН піхви жінок репродуктивного віку від 4,0 до 4,5) [29].

Таким чином, ацидофільна мікрофлора є природним мікроекологічним бар'єром на шляху проникнення екзогенних мікроорганізмів до піхви. Тому включення її препаратів до схем лікування вагінітів і вагінозів у вагітних жінок-переселенок та військовослужбовиць сприятиме нормалізації мікробіоценозу піхви.

Стандартні протоколи ведення вагітності в умовах воєнного стану не завжди є достатніми. Вони стикаються з новими викликами, що потребують адаптації медичних підходів. Вивчення порушень мікробіоценозу піхви у вагітних військовослужбовиць і жінок-переселенок із застосуванням сучасних клініко-лабораторних досліджень дозволило не лише глибше зрозуміти патогенетичні механізми цих станів, обґрунтувати та запропонувати ефективні підходи до лікування, але й досягти відновлення нормальної мікрофлори піхви.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження стану мікробіоценозу піхви й подальше лікування вагініту та вагінозу у вагітних продемонструвало, що нормалізація рН піхви після лікування була значно ефективнішою у вагітних військовослужбовиць і жінок-переселенок, у схемах лікування яких, окрім вагінальних таблеток з орнідазолом, неоміцину сульфатом, ністатином, преднізолоном, застосовувався синбіотик – у 90,3% та у 90,9% пацієнток відповідно. У III групі (мешканки м. Києва та Київської області, які не служать у ЗСУ) нормалізація рН піхви спостерігалася лише в 65,6% учасниць.

2. Дані молекулярної діагностики за групами до і після лікування вагітні та вагінозу свідчать, що у вагітних військовослужбовиць і жінок-переселенок корисна мікрофлора *Lactobacillus* spp. відновилися значно ефективніше – з 9,7 до 93,6% у жінок I групи та з 12,1 до 93,9% у II групі, ніж у вагітних III групи – з 46,9 до 68,8%. Патогенна мікрофлора (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*,

Mobiluncus spp., *Bacteroides fragilis*, *Megasphaera* type 1) не виявлялася після лікування в жодній із груп.

3. Застосування препарату нового покоління – синбіотика, що поєднує пробіотик і пребіотик, відкриває нові можливості для ефективного лікування вагітні та вагінозу піхви у вагітних, зокрема військовослужбовиць і тимчасово переміщених жінок.

Відомості про авторів

Коломієць Олена Володимирівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ.
E-mail: doct_helen@ukr.net

ORCID: 0000-0003-4511-1663

Туманова Лариса Євгенівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-4202-943X

Бабаян Віктор Вікторович – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ
ORCID: 0009-0008-7482-7023

Information about the authors

Kolomiets Olena V. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the NAMS of Ukraine”, Kyiv. E-mail: doct_helen@ukr.net

ORCID: 0000-0003-4511-1663

Tumanova Larisa E. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0000-0002-4202-943X

Babayan Victor V. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0009-0008-7482-7023

ПОСИЛАННЯ

- Antipkin YG, Burlaka OV, Verba NA, inventors. Antipkin YG, Burlaka OV, Verba NA, patent holders. Method for the prevention and treatment of reproductive health disorders during the performance of military service duties by women. Patent No 138379; 2019 Nov 25. Ukraine.
- Batsileva O, Astahov V, Puz I. Features of psychological accompaniment of expectant mothers who live in conflict area. Bull Taras Shevchenko National Uni Kyiv. 2018;(1):14-9.
- Burlaka OV, Verba NA, Vagner VO. On the issue of gender-specific medical care for female military personnel in modern conditions. Military Med Ukr. 2019;19(2):61-6.
- Romanenko I, Romanenko I, Muravlyanyk L, Glushchenko V. Peculiarities of the psycho-emotional state of women with the threat of termination of pregnancy, living in the ATO zone. Coll Sci Papers. 2017;40(2):213-7.
- Burlaka OV, Vagner VO. The reproductive health issues of military women in aspects of stress-associated hormonal disorders. Military Med Ukr. 2019;19(4):17-25.
- McGraw K. Gender differences among military combatants: does social support, ostracism, and pain perception influence psychological health? Mil Med. 2016;181(1):80-5. doi: 10.7205/MILMED-D-15-00254.
- Kaczmarek M. Sexually transmitted diseases in the military environment-past and present. Int Rev Armed Forces Med Services. 2014;88:1147-13.
- Zhabchenko IA, Korniets NH, Tertychna-Teliuk SV. Influence of the micronutrient status on the course of pregnancy in women-displaced persons. Health Woman. 2018;10(136):56-60. doi: 10.15574/HW.2018.136.56.
- Chaban OS, Bezsheiko VH, Khaustova OO, Burlaka OV, Ryvak TB, Kyrylyuk SS. Gender-related differences of stress reactions in Ukrainian combatants. Pharmacia. 2018;65(2):3-10.
- Ministry of Defense of Ukraine. On approval of lists of military specialties and staff positions of privates, sergeants and NCOs and tariff lists of positions of the above servicemen [Internet]. 2020. Order No. 317; 07.09.2020. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0927-20#Text>.
- Burlaka O, Chaban O, Bezsheiko V. The relationship between indicators of mental and reproductive health among military servicewomen deployed in the current war zone in eastern Ukraine. In: Material 9th annual conference of the Canadian Institute for Military and Veteran Health Research/CIMVHR FORUM. 2018 Oct 15-17; Regina. Regina: University of Regina; 2017, p. 6.
- Zhuk ST, Shchuravska OD. The course of pregnancy and childbirth in women – forced migrants. Health Woman. 2016;(2):16-9. doi: 10.15574/HW.2016.108.16.
- Braun LA, Kennedy HP, Womack JA, Wilson C. Integrative literature review: U.S. Military women's genitourinary and reproductive health. Mil Med. 2016;181(1):35-49. doi: 10.7205/MILMED-D-15-00242.
- Lytovka SL, Ivanko OM, Kozhokaru AA, Ogorodnichuk IV. Socially dangerous diseases among military personnel as an indicator of the epidemiological situation in the country. Probl Military Health Care. 2015;44(2):226-31.
- Trykhlil VI, Tkachuk SI, Maidaniuk VP. Infectious diseases among military personnel in the ATO area. In: Material All-Ukrainian scientific and practical conference: Infectious diseases in the practice of an internist: Modern aspects. 2016 June 15-16; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2016, p. 196-9.
- Lurin IA, Khomenko IP, Nazarenko OYA, Deynyuk KD. The reproductive and somatic health of servicewomen and those who are in the military area in armed conflict. Reprod Endocrinol. 2019;49:78-83. doi: 10.18370/2309-4117.2019.49.78-83.
- Taran OA, Bulavko OV, Kukuruza IL, Tytarenko NV, Ovcharuk MV, Starovier AV, et al. Modern possibilities of restoring vaginal microbiocenosis. Reprod Health Women. 2024;(74):53-59. doi: 10.30841/2708-8731.3.2024.305500.
- Pandey SA. Combination of candida vulvovaginitis and bacterial vaginosis: Optimization of diagnostics and treatment for the women of genesial age. Reprod Health Woman. 2020;(3):32-5. doi: 10.30841/2708-8731.3.2020.215012.
- Kuznetsova I. Difficulties in therapy of aerobic vaginitis and ways to overcome them. Reprod Health Woman. 2021;(4):30-5. doi: 10.30841/2708-8731.4.2021.238159.
- Krotik E. Features of systemic and local immunity in pregnant women with a history of sexually transmitted infections. Reprod Health of Woman. 2021;(4):70-5. doi: 10.30841/2708-8731.4.2021.238165.
- Mamchur V, Dronov S. Combined drugs in local therapy of infectious vulvovaginitis are a priority area of today. Reprod Health Woman. 2021;(4):83-92. doi: 10.30841/2708-8731.4.2021.238167.
- Mamchur V, Khomiak O. What should be considered when choosing a drug for local therapy of nonspecific vaginitis and bacterial vaginosis. Reprod Health Woman. 2022;(1):18-28. doi: 10.30841/2708-8731.1.2022.258132.
- Laba O, Pyrokhova V. Study of the state of the vaginal microbiota in women with risk and threat of preterm birth. Reprod Health Woman. 2022;(5):39-44. doi: 10.30841/2708-8731.5.2022.265477.
- Pyrokhova V, Laba O. Evaluation of the effectiveness of correction of vagina dysbiosis with the use of vaginal prebiotic complex in women with risk factors of spontaneous premature birth. Reprod Health Woman. 2022;(6):44-9. doi: 10.30841/2708-8731.6.2022.267684.
- Zhabchenko I, Korniets N, Kovalenko T, Tertychna-Teliuk S, Lishchenko I, Bondarenko O. War, stress, pregnancy: how to reconcile problematic issues? Reprod Health Woman. 2023;(1):21-8.
- Bobyrytska V, Lakhno I, Chernyak O. Modern therapy of inflammatory diseases of the female genital sphere with a symptom complex of urethritis and vaginitis. Reprod Health Woman. 2023;(1):64-72.
- Gorbunova O, Zarichanska K, Shcherbinska O, Netskar I, Iarova I. Biocenosis of the vagina and modern approaches to the correction of vaginal dysbiosis (Literature review). Reprod Health Woman. 2023;(5):69-81. doi: 10.30841/2708-8731.5.2023.286772.
- Beniuk V, Hychka N, Kovaluk T, Beniuk S, Oleshko V, Komar V, et al. Modern trends in the treatment of bacterial vaginosis in primigravida in the first half of gestation. Reprod Health of Woman. 2024;(3):88-94. doi: 10.30841/2708-8731.3.2024.306430.
- Artyomenko V, Mnikh L, Domakova N, Suci ID. Vaginal microbiome: modern approaches for correction and/or restoration. Reprod Health Woman. 2024;(6):36-43. doi: 10.30841/2708-8731.6.2024.313541.

Стаття надійшла до редакції 09.04.2025. – Дата першого рішення 14.04.2025. – Стаття подана до друку 22.05.2025

ПОДАННЯ РУКОПISY

Рукопис у журнал «Репродуктивне здоров'я жінки» подається через офіційний сайт журналу, де необхідно зареєструватися, заповнити відповідну форму та діяти далі за інструкцією.

Рукопис та необхідні документи, якими необхідно супроводжувати подання, можна також надіслати за електронною адресою alexandra@professional-event.com. У темі листа необхідно писати «для публікації в журналі «Репродуктивне здоров'я жінки».

*Як виняток, рукопис можна надіслати листом за поштовою адресою редакції:
а/с №4, м. Київ, Україна, 03039.*

Разом з рукописом необхідно надати пакет документів з підписами автора/авторів. Перед поданням рукопису авторам необхідно ознайомитися з «Положенням про рецензування наукових статей в науково-практичному медичному журналі «Репродуктивне здоров'я жінки» та документами з Додатку 1. Автори також заповнюють та підписують документи з Додатку 2 та Додатку 3 до Положення, а також форми щодо Підтвердження авторства та Конфлікту інтересів. Автори також обов'язково підписують останню сторінку рукопису.

Контактна особа редакції: Олександра Попильнюк (тел: +38 (044) 257-27-27).

АВТОРСЬКІ ПРАВА

Автори зберігають за собою права на свої рукописи і надають журналу неексклюзивне право першої публікації. Всі матеріали, опубліковані в журналі «Репродуктивне здоров'я жінки», поширюються на умовах ліцензії Creative Commons Attribution 4.0 International License, яка дозволяє іншим особам без обмежень читати, копіювати, поширювати, роздруковувати повні тексти статей, сканувати їх для індексації, передавати у вигляді програмного забезпечення або використовувати з будь-якою іншою законною метою з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та оригінальну публікацію в цьому журналі.

Автори мають право укладати угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи (збереження в електронному сховищі, публікації у складі монографії) у тому вигляді, в якому вона була опублікована у журналі, за умови присутності посилання на першу публікацію роботи у журналі «Репродуктивне здоров'я жінки». Журнал заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (на особистих, некомерційних сайтах) рукопису роботи, як до подання рукопису до редакції, так і під час редакційного опрацювання рукопису, оскільки це сприяє продуктивній науковій дискусії та позитивно позначається на цитуванні опублікованої роботи.

COPYRIGHT

The authors retain the right to their manuscripts and grant the Journal the non-exclusive right of first publication. All materials published in the Journal «Reproductive Health of Woman» are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, which allows others to read, copy, distribute, print the full text of articles, scan them for indexing, transfer them as software or use them for any other lawful purpose without limitation with mandatory reference to the authors of the original work and the original publication in this Journal.

Authors have the right to enter into agreements for non-exclusive distribution of the work (preservation in electronic storage, publication as part of a monograph etc) in the form in which it was published in the journal, provided the reference to the first publication of the work in the Journal «Reproductive Health of Woman» is present. The Journal encourages authors to post the manuscript of a paper on the Internet (on personal, noncommercial sites), both already submitted to the Editorial Board and undergoing the editorial processing, since this contributes to productive scientific discussion and has a positive effect on the citation of the published paper.

Анамнестичні предиктори ризику розвитку преєклампсії: сучасний погляд на проблему

В. О. Бенюк, В. М. Комар, Т. В. Ковалюк, Л. Д. Ластовецька, О. А. Щерба, О. В. Шаповалюк
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Преєклампсія – це полісистемний синдром, що виникає винятково під час вагітності, та є однією з провідних причин материнської, фетальної та неонатальної захворюваності та смертності. Основним клінічним проявом преєклампсії є гіпертензивний синдром, що виникає в матері *de novo* після 20-го тижня гестації та супроводжується протеїнурією, дисфункцією утероплацентарного комплексу й ураженням органів матері. Лікування преєклампсії є симптоматичним, а єдиним ефективним методом із доведеним клінічним результатом є термінація вагітності – розродження незалежно від терміну гестації. Попри те що різноманітні клініко-анамнестичні фактори пов'язані з підвищеною ймовірністю настання преєклампсії, більшість випадків гіпертензивних розладів під час вагітності виникають у здорових жінок, які народжують уперше, та не мають жодних інших факторів ризику. Цей факт обумовлює потребу в пошуку нових, більш надійних критеріїв прогнозування преєклампсії саме в першовагітних із метою вчасного вжиття профілактичних заходів і зменшення ризику перинатальних ускладнень для матері та плода.

Мета дослідження: дослідити релевантність ключових анамнестичних предикторів ризику розвитку преєклампсії в локальній популяції українських першовагітних жінок на основі даних клінічної практики.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології № 3 НМУ імені О. О. Богомольця – КНП «Київський міський пологовий будинок № 3».

Для виконання поставленої мети на першому етапі дослідження ми провели клініко-статистичний аудит, що включав дані пацієнток, які проходили лікування й розродження у відділенні патології вагітності та фізіологічному акушерському відділенні за період 2018–2023 рр. з акцентом на даних материнського анамнезу для визначення частоти та структури гіпертензивних розладів (форма № 113/о), історій вагітності й пологів (форма № 096/о). Усього було відібрано та проаналізовано 1098 випадків гіпертензивних розладів у вагітних. На наступному етапі проведено ретроспективний аналіз 140 обмінних карт першовагітних жінок та історій вагітності й пологів. До дослідження увійшли 88 випадків преєклампсії. Для порівняння сформовано контрольну групу, що включала 52 історії вагітності та пологів першовагітних жінок із неускладненим перебігом вагітності без гіпертензивного синдрому. Вибір учасниць проводили рандомізовано.

Результати. Частота гіпертензивного синдрому в популяції вагітних неухильно зростає з 8,3% у 2018 р. до 12,2% у 2023 р. Преєклампсія частіше зустрічається в першовагітних (10,1%), у жінок з анамнезом хронічної гіпертензії (5,4%) та в пацієнток, які використовували допоміжні репродуктивні технології (3,8%). У групі першовагітних із преєклампсією переважали молоді жінки віком 20–25 років, з раннім початком менархе до 11 років ($p < 0,05$) (відношення шансів (ВШ) 1,96; 95% довірчий інтервал [1,09–3,52]). Серед жінок із преєклампсією спостерігалось достовірне переважання таких соматичних порушень, як варикозне розширення вен (29,0%; ВШ 4,56; $p < 0,05$), патології серцево-судинної системи (19,4%; ВШ 2,76; $p < 0,05$), сечовивідної системи (17,7%; ВШ 4,00; $p < 0,05$), щитоподібної залози (12,9%; ВШ 4,08; $p < 0,05$), надлишкова маса тіла (24,2%; ВШ 2,32; $p < 0,05$), цукровий діабет (6,5%; ВШ 3,48; $p < 0,05$) та перенесений COVID-19 в анамнезі (41,9%; ВШ 1,83; $p < 0,05$). У структурі гінекологічної патології серед жінок із преєклампсією переважали запальні захворювання жіночих статевих органів (42,1%; ВШ 3,03; $p < 0,05$), порушення менструального циклу (32,9%; ВШ 1,41; $p < 0,05$), кісти яєчників (28,9%; ВШ 2,75; $p < 0,05$), полікістоз яєчників (18,4%; ВШ 2,11; $p < 0,05$), гіперпроліферативні захворювання ендометрія, включно з поліпом (18,4%; ВШ 3,27; $p < 0,05$) та гіперплазією (11,8%; ВШ 4,02; $p < 0,05$).

Висновки. Визначені предиктори слід враховувати під час клінічного оцінювання ризику розвитку преєклампсії в першовагітних для забезпечення раннього виявлення та вжиття профілактичних заходів.

Ключові слова: преєклампсія, ендотеліальна дисфункція, анамнестичні предиктори, першовагітні, гормональний дисбаланс.

Anamnestic predictors of preeclampsia risk: a modern view on the problem

V. O. Beniuk, V. M. Komar, T. V. Kovaliuk, L. D. Lastovetska, O. A. Shcherba, O. V. Shapovaluk

Preeclampsia is a multisystemic syndrome that occurs exclusively during pregnancy and is one of the leading causes of maternal, fetal, and neonatal morbidity and mortality. The primary clinical manifestation of preeclampsia is hypertension, which develops *de novo* in the mother after the 20th week of gestation and is accompanied by proteinuria, uterine and placental complex dysfunction, and maternal organ involvement. Treatment of preeclampsia is symptomatic, with the only proven effective method being pregnancy termination – delivery, regardless of the gestational age. Despite that the various clinical and anamnestic factors are associated with an increased likelihood of preeclampsia, the most cases of hypertensive disorders during pregnancy occur in healthy women who are giving birth for the first time and have no other risk factors. This fact highlights the need to find new, more reliable criteria for predicting preeclampsia, especially in nulliparous women, to facilitate timely preventive measures and reduce the risk of perinatal complications for both the mother and the fetus.

The objective: to investigate the relevance of key anamnestic predictors of the risk of developing preeclampsia in the local population of Ukrainian primigravida women based on clinical practice data.

Materials and methods. The study was conducted at the clinical base of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University – communal non-profit enterprise “Kyiv City Maternity Hospital No. 3”.

To achieve the stated goal, we first conducted a clinical and statistical audit, which included data from patients who underwent treatment and delivery in the Department of Pregnancy Pathology and the Physiological Obstetrics Department between 2018 and 2023. The focus was on maternal history data to determine the frequency and structure of hypertensive disorders (Form No. 113/o) and data from pregnancy and delivery cards (Form No. 096/o). A total of 1,098 cases of hypertensive disorders in pregnant women were selected and analyzed. At the next stage, a retrospective analysis of 140 prenatal cards of nulliparous women and pregnancy and delivery cards was conducted. The study included 88 cases of preeclampsia. For comparison, a control group was formed, consisting of 52 pregnancy and childbirth histories of nulliparous women with uncomplicated pregnancies and no hypertensive syndrome. Participants were randomly selected.

Results. The frequency of hypertensive syndrome in the pregnant population increased from 8.3% in 2018 to 12.2% in 2023. Preeclampsia was more frequent in nulliparous women (10.1%), women with a history of chronic hypertension (5.4%), and in women who had used assisted reproductive technologies (3.8%). In the group of primiparous women with preeclampsia, young persons aged 20–25 years prevailed, also women with an early menarche onset before 11 years ($p < 0.05$) (odds ratio (OR) 1.96; 95% confidence interval [1.09–3.52]). Among women with preeclampsia, there was a significant predominance of somatic disorders, such as varicose veins (29.0%; OR 4.56; $p < 0.05$), cardiovascular system pathologies (19.4%; OR 2.76; $p < 0.05$), urinary system pathologies (17.7%; OR 4.00; $p < 0.05$), thyroid disorders (12.9%; OR 4.08; $p < 0.05$), overweight (24.2%; OR 2.32; $p < 0.05$), diabetes mellitus (6.5%; OR 3.48; $p < 0.05$), and a history of COVID-19 (41.9%; OR 1.83; $p < 0.05$). In the structure of gynecological pathology, inflammatory diseases of the female genital organs (42.1%; OR 3.03; $p < 0.05$), menstrual cycle disorders (32.9%; OR 1.41; $p < 0.05$), ovarian cysts (28.9%; OR 2.75; $p < 0.05$), polycystic ovary syndrome (18.4%; OR 2.11; $p < 0.05$), hyperproliferative endometrial diseases, including polyps (18.4%; OR 3.27; $p < 0.05$), and hyperplasia (11.8%; OR 4.02; $p < 0.05$) were predominant.

Conclusions. The identified predictors should be considered in the clinical assessment of preeclampsia risk in primigravid women to ensure early detection and implementation of preventive measures.

Keywords: preeclampsia, endothelial dysfunction, anamnestic predictors, nulliparous women, hormonal imbalance.

Преєклампсія – це полісистемний синдром, що виникає винятково під час вагітності, та є однією з провідних причин материнської, фетальної і неонатальної захворюваності та смертності [8]. Основним клінічним проявом преєклампсії є гіпертензивний синдром, що виникає в матері *de novo* після 20-го тижня гестації та супроводжується протеїнурією, дисфункцією утеро-плацентарного комплексу й ураженням органів матері [1]. Преєклампсія ускладнює від 2 до 8% вагітностей, щороку спричиняючи більше ніж 50 000 випадків материнської смертності та понад 500 000 перинатальних втрат у світі [2]. Преєклампсія стає причиною передчасних пологів, які трапляються в 30% випадків [15], а також внутрішньоутробної затримки росту плода, що спостерігається в 45% випадків [7, 12, 22]. Це наголошує на важливості її своєчасної діагностики й ефективного ведення. Крім того, преєклампсія підвищує ризик розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, інсульту та тромбоемболії легеневої артерії, а загальна смертність серед жінок перевищує показники загальної популяції в 1,5 раза [27]. Лікування преєклампсії симптоматичне, а єдиним ефективним методом із доведеним клінічним результатом є термінація вагітності – розродження незалежно від терміну гестації [2].

Перша половина вагітності є критичною для розвитку ускладнень, оскільки саме в цей період відбувається плацентарція [5, 7, 26]. Спіральні артерії зазнають значних фізіологічних змін під впливом трофобластичних клітин, які відіграють ключову роль у формуванні плаценти. Ендоваскулярні трофобласти проникають у тканини матки, перебудовуючи структуру та функцію артерій. Правильне ремоделювання перетворює спіральні артерії з вазоконстрикторного типу на вазодилататорний, що забезпечує належний кровотік у плаценті та сприяє розвитку плода [9]. Неповне ремоделювання призводить до гіпоксії, оксидативного стресу, плацентарної недостатності та преєклампсії [12, 14, 18, 21, 23] (рис. 1).

Етіопатогенез преєклампсії є мультифакторіальним, що включає генетичні, імунологічні, ендокринні, материнські та плодові чинники. На сьогодні механізми розвитку гіпертензивних розладів вагітних, зокрема преєклампсії, залишаються недостатньо вивченими, що значно ускладнює можливості прогнозування та розробку нових терапевтичних підходів до профілактики й лікування [10, 16].

Наразі в Україні прогнозування ризику розвитку преєклампсії визначається в більшості випадків винятково на основі клініко-анамнестичних даних. Згідно з чинним Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24.02.2022 р. № 151 «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та в післяпологовому періоді» виділяють фактори високого та помірного ризику преєклампсії [1]. До факторів високого ризику розвитку належать цукровий діабет 1-го та 2-го типів, хронічна гіпертензія в матері, гіпертензивні розлади під час попередніх вагітностей, хронічна хвороба нирок, аутоімунні захворювання (системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром) та багатоплідна вагітність. До складу факторів помірного ризику входять перша вагітність, вік жінки понад 40 років, інтергенетичний інтервал понад 10 років та наявність преєклампсії в сімейному анамнезі. Окрему увагу слід приділити жінкам із високим індексом маси тіла (ІМТ) (≥ 35 кг/м²) при першому зверненні до жіночої консультації. За наявності одного фактору високого ризику або двох факторів помірного ризику показано проведення профілактичних заходів із метою запобігання виникненню преєклампсії у вагітної.

Фактори високого та помірного ризику, зазначені вище, вказані у протоколі менеджменту гіпертензивних розладів під час вагітності Національного інституту здоров'я та удосконалення медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) від 25 липня 2019 р. з оновленням від 17 квітня 2023 р. [13]. Однак скринінг згідно з рекомендаціями

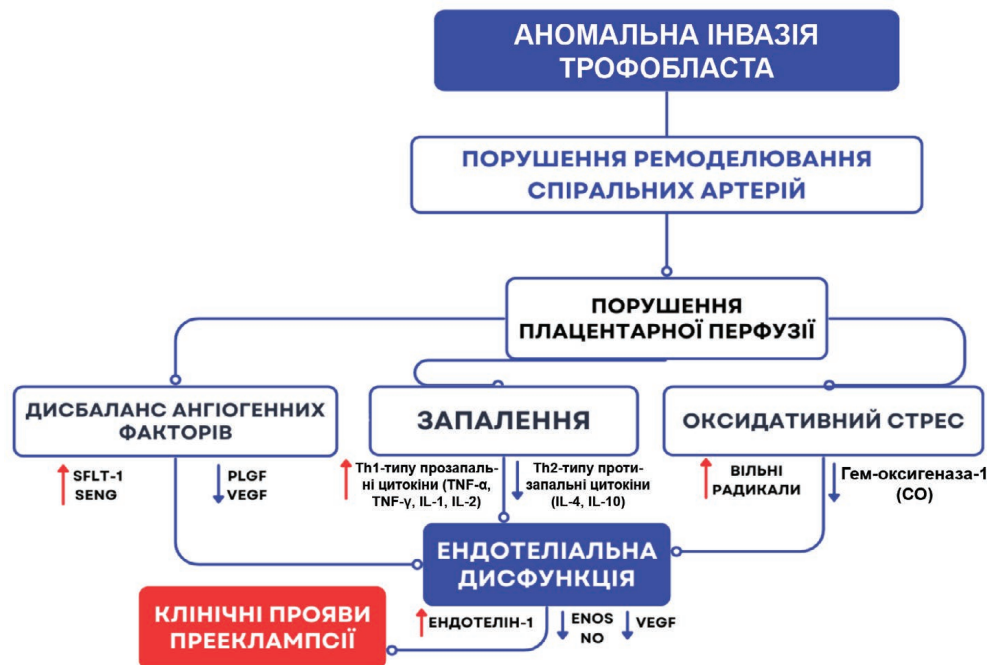


Рис. 1. Ключові ланки патогенезу пreeклямпсії

Примітки: SFLT-1 – розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1; SENG – антиангіогенний фактор; PLGF – плацентарний фактор росту; VEGF – ендотеліальний фактор росту судин; TNF-α – фактор некрозу пухлин альфа; TNF-γ – інтерферон гамма; IL – інтерлейкін; ENOS – ендотеліальна синтаза оксиду азоту; NO – оксид азоту; CO – оксид вуглецю.

NICE, заснований лише на материнських клініко-анамнестичних факторах, демонструє низьку прогностичну цінність, яка зменшується зі збільшенням гестаційного терміну: 41% для пreeклямпсії до 32 тиж., 39% – до 37 тиж. і лише 34% при розвитку пreeклямпсії після 37 тиж. вагітності [25].

Згідно з даними Американського коледжу акушерства і гінекології (ACOG; Practice bulletin No 222, 2020) до факторів ризику належать перша вагітність, багатоплідна вагітність, пreeклямпсія під час попередньої вагітності, догестаційний діабет, гестаційний діабет, тромбофілія, системний червоний вовчак, ІМТ понад 30 кг/м², антифосфоліпідний синдром, вік матері 35 років і більше, застосування допоміжних репродуктивних технологій та обструктивне апное сну [4]. За наявності хоча б одного з факторів ризику вагітним пропонується приймання профілактичної дози аспірину, починаючи з 12-го тижня гестації [3]. У разі застосування зазначеного варіанта скринінгу ризику розвитку пreeклямпсії частота її виявлення є високою: у 94% випадків пreeклямпсія визначається до 32 тиж. вагітності, у 90% – до 37 тиж. та у 89% – після 37 тиж. Попри високу чутливість цього методу, його специфічність залишається низькою, що призводить до високої частоти хибнопозитивних результатів – 64,2% [11].

Хоча різноманітні клініко-анамнестичні фактори пов'язані з підвищеною ймовірністю настання пreeклямпсії, більшість випадків гіпертензивних розладів під час вагітності виникають у здорових жінок, що народжують уперше, та не мають жодних інших факторів ризику [6, 17–19].

Наведений аналіз обумовлює потребу в пошуку нових, інформативних, релевантних критеріїв прогнозу-

вання пreeклямпсії саме в першовагітних із метою вчасного проведення профілактичних заходів і зменшення ризику перинатальних та акушерських ускладнень [20].

Мета дослідження: дослідити релевантність ключових анамнестичних предикторів ризику розвитку пreeклямпсії в локальній популяції українських першовагітних жінок на основі даних клінічної практики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології № 3 НМУ імені О. О. Богомольця – КНП «Київський міський пологовий будинок № 3».

Для виконання поставленої мети на першому етапі дослідження для виявлення клініко-анамнестичних факторів ризику розвитку пreeклямпсії ми провели ретроспективний клініко-статистичний аналіз, що включав дані пацієнток, які проходили лікування та розродження у відділенні патології вагітності та фізіологічному акушерському відділенні КНП «Київський міський пологовий будинок № 3» за період 2018–2023 рр. з акцентом на дані материнського анамнезу для визначення частоти та структури гіпертензивних розладів (форма № 113/о), історій вагітності й пологів (форма № 096/о). Усього ми відібрали й проаналізували 1098 випадків гіпертензивних розладів у вагітних.

Наступний етап включав ретроспективний аналіз 140 обмінних карт першовагітних жінок та історій вагітності й пологів. До дослідження увійшли 88 випадків пreeклямпсії. Для порівняння сформовано контрольну групу, що включала 52 історії вагітності та пологів першовагітних жінок із неускладненим перебігом вагітності без гіпертензивного синдрому. Відбір учасниць проводили рандомізовано.

Таблиця 1

Значення частоти гіпертензивних розладів вагітних, зокрема прееклампсії (за даними архіву) (абс. ч., %)

Роки	Пологів, абс.	Гіпертензивні розлади	По ВПВ	Гіпертензивні розлади
2018	3539	196 (5,5)	1335	111 (8,3)
2019	3594	178 (4,9)	1059	90 (8,5)
2020	3813	205 (5,3)	1138	105 (9,2)
2021	3490	260 (7,4)	1185	109 (9,2)
2022	1983	131 (6,5)	752	88 (11,7)
2023	2048	128 (5,8)	821	100 (12,2)

Примітка: ВПВ – відділення патології вагітності та екстрагенітальної патології.

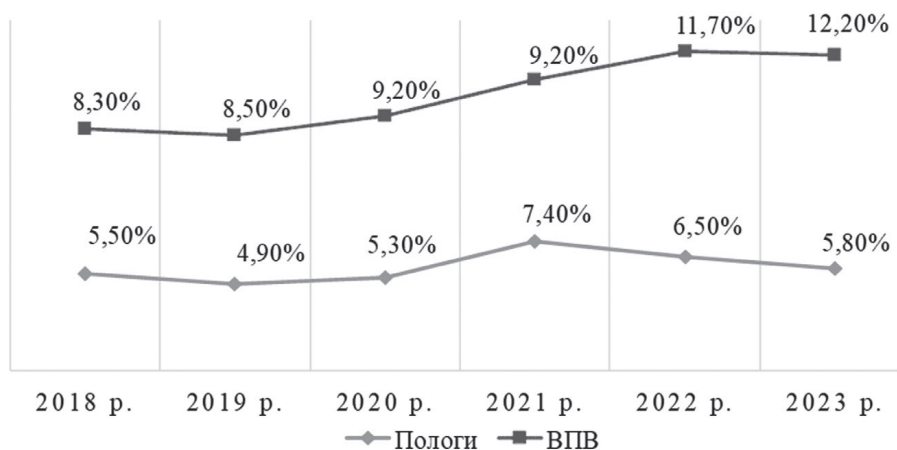


Рис. 2. Динаміка частоти гіпертензивних розладів у вагітних

Критеріями включення були: перша вагітність, вік 18–35 років, одноплідна вагітність та етнічна однорідність. До критеріїв виключення належали такі: повторна або багатоплідна вагітність; вагітність, що настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій, а також декомпенсована соматична патологія у вагітної.

Для статистичної обробки результатів було використано t-тест або тест хі-квадрат для оцінювання достовірності між групами, визначаючи статистичну значущість при $p < 0,05$. Кількісні дані подані у вигляді середнього значення $\pm$ середньоквадратичне відхилення. Для визначення ризику розвитку прееклампсії проводили розрахунок відношення шансів (ВШ), яке дало змогу порівняти шанси розвитку прееклампсії в різних групах. Якщо $ВШ > 1$, це вказує на підвищений ризик, якщо $ВШ < 1$ – на знижений, а $ВШ = 1$ – на відсутність асоціації. Довірчі інтервали (95% ДІ) для ВШ визначали, і якщо не включали в інтервал 1,0, результат вважався статистично значущим. Отримані дані проаналізовано за допомогою R версії 4.0 (мова програмування) та статистичного пакета EZR.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати аналізу частоти гіпертензивних розладів у вагітних за період із 2018 по 2023 рік (табл. 1) демонструють певні коливання в показниках.

Аналіз даних, наведених у табл. 1, показав помітне зростання частоти гіпертензивного синдрому у 2021 р. –

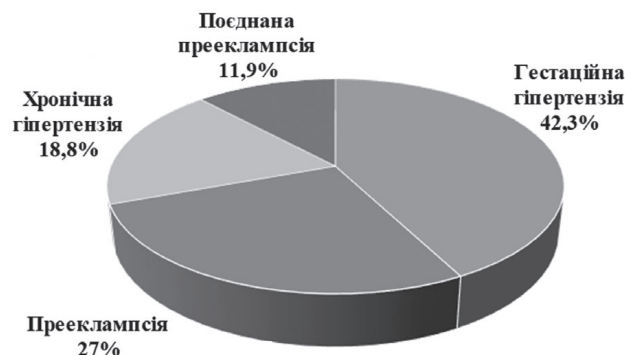


Рис. 3. Структура гіпертензивних розладів вагітних

260 випадків (7,4%). Загальна тенденція свідчить про стабільність показника в межах 4,9–7,4%. Зниження відсотка гіпертензивних розладів у групі пологів може бути обумовлено зменшенням загальної кількості пологів, що стало наслідком розгортання військових дій на території України з 2022 р. Водночас, за даними ВПВ, частота гіпертензивних розладів зростає з 8,3% (111 випадків) у 2018 р. до 12,2% (100 випадків) у 2023 р., що свідчить про зростання гіпертензивного синдрому в популяції вагітних (рис. 2).

Переважаючими формами гіпертензивних розладів у вагітних є: гестаційна гіпертензія – 42,3% (255 вагітних), прееклампсія – 27% (163 вагітні), хронічна (есенціальна) гіпертензія – 18,8% (113 вагітних), а прееклампсія, що нашарувалася на попередню гіпертензію (поєднана прееклампсія), становить 11,9% (72 вагітні) (рис. 3).

Таблиця 2

Розподіл жінок за віком (років) (абс. ч., %)

Вік жінок, років	Значення показника в групах обстежених (n)	
	Група I (пreeкламписі), (n = 88)	Група II (контролю), (n = 52)
20–25	34 (38,6)*	14 (26,9)
26–30	25 (28,4)	26 (50,0)*
31–35	21 (23,9)	9 (17,3)
> 35	8 (9,1)	3 (5,8)

Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

Пreeклампися частіше зустрічається в першовагітних (10,1%), у жінок з анамнезом хронічної гіпертензії (5,4%) та у групі жінок, що використовували допоміжні репродуктивні технології (3,8%). Отримані нами результати узгоджуються з даними дослідження Paré та співавт. (2014), де серед вагомих предикторів пreeкламписі відзначено першу вагітність (скориговане ВПШ 1,73; 95% ДІ [1,26–2,38]) та застосування допоміжних репродуктивних технологій (скориговане ВПШ 1,72; 95% ДІ [1,10–2,68]) [17].

Для виявлення клініко-анамнестичних факторів ризику розвитку пreeкламписі у групі першовагітних ми провели клініко-статистичний аудит 140 обмінних карт вагітних (форма № 113/о), історій вагітностей і пологів (форма № 096/о). Групу I (пreeкламписі) сформували 88 історій вагітності й пологів, які за кількістю випадків за роками розподілені таким чином: 2018 р. – 8 випадків (9,1%), 2019 р. – 10 (11,4%), 2020 р. – 12 (13,6%), 2021 р. – 28 (31,8%), 2022 р. – 16 (18,2%), 2023 р. – 14 (15,9%). Для порівняння було сформовано контрольну групу з 52 історій вагітності та пологів першовагітних жінок, в яких вагітність не ускладнювалася гіпертензивним синдромом (група II (контролю)).

Середній вік вагітних групи I (пreeкламписі) становив $27,8 \pm 5,3$ року, групи II (контролю) – $27,6 \pm 4,1$ року, не маючи достовірних відмінностей ($p > 0,05$). Привертає увагу той факт, що в групі I (пreeкламписі) переважали молоді жінки віком 20–25 років – 34 вагітні (38,6%) (табл. 2).

Під час оцінювання соматичного анамнезу (рис. 4) встановлено, що лише 26 (29,5%) жінок із групи I (пreeкламписі) вважали себе соматично здоровими. Цей показник у II групі учасниць (контролю) достовірно відрізнявся і становив 27 (51,2%) ($p < 0,05$).

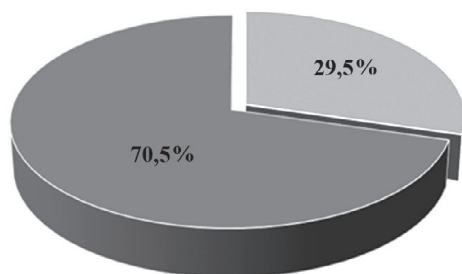
Серед жінок групи I (пreeкламписі) достовірно переважали захворювання серцево-судинної системи – 12 (19,4%) (група II (контролю) – 2 (8,0%), ВПШ 2,76; 95% ДІ [1,70–4,50], $p < 0,05$), серед яких провідна роль належить варикозному розширенню вен – 18 (29,0%) (група II (контролю) – 2 (8,0%), ВПШ 4,56; 95% ДІ [2,15–9,72], $p < 0,05$), захворювання сечовідних шляхів – 11 (17,7%), група II (контролю) – 1 (4,0%), ВПШ 4,00; 95% ДІ [1,77–8,88], $p < 0,05$), щитоподібної залози – 8 (12,9%) (група II (контролю) – 2 (8,0%), ВПШ 4,08; 95% ДІ [1,76–9,44], $p < 0,05$). У кожної четвертої вагітної з групи I (пreeкламписі) спостерігалися метаболічні порушення у вигляді надлишкової маси тіла – 15 (24,2%) (група II (контролю) – 3 (12,0%), ВПШ 2,32; 95% ДІ [1,29–4,16], $p < 0,05$) та цукрового діабету – 4 (6,5%) (група II (контролю) – 0, ВПШ 3,48; 95% ДІ [1,00–12,02], $p < 0,05$). Ми також відзначили, що перенесений COVID-19 в анамнезі асоційований із підвищеним ризиком виникнення гіпертензивних розладів, зокрема у групі I (пreeкламписі) спостерігався у 26 (41,9%) (група II (контролю) – 7 (28,0%), ВПШ 1,83; 95% ДІ [1,06–3,19], $p < 0,05$). Достовірних відмінностей у кількості інших виявлених екстрагенітальних захворювань не відзначено (табл. 3).

Отримані результати частково узгоджуються з даними систематичного огляду та метааналізу Bartsch і співавт. (2016), в якому серед основних клінічних факторів ризику розвитку пreeкламписі виокремлено цукровий діабет (відносний ризик (ВР) 3,7; 95% ДІ [3,1–4,3]) та ожиріння (ІМТ > 30) (ВР 2,8; 95% ДІ [2,6–3,1]) [6]. У нашому дослідженні також зафіксовано вищу частоту метаболічних порушень серед жінок із пreeкламписією, зокрема надлишкову масу тіла (24,2%) та цукровий діабет (6,5%), що підтверджує важливу роль цих предикторів у формуванні гіпертензивних ускладнень вагітності.

Водночас окремі фактори, що мали високе прогностичне значення в нашій когорті, зокрема захво-

Група I (пreeкламписі)

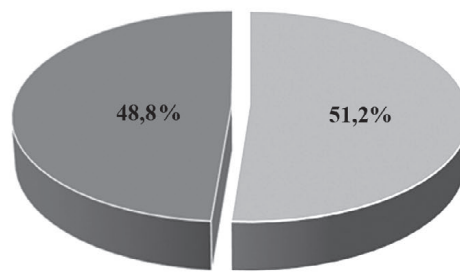
88 першовагітних жінок



- Соматично здорові
- Обтяжений соматичний анамнез

Група II (контролю)

52 першовагітні жінки



- Соматично здорові
- Обтяжений соматичний анамнез

Рис. 4. Соматичний анамнез обстежених вагітних

Таблиця 3

Структура хронічних захворювань в обстежених жінок (абс. ч., %)

Показники	Значення показника в групах обстежених (n)		
	Група I (пreeкламписі) (n = 62)	Група II (контролю) (n = 25)	ВШ (95% ДІ)
Захворювання серцево-судинної системи	12 (19,4)*	2 (8,0)	2,76 [1,70–4,50]
Хвороби очей	8 (12,9)	6 (24,0)	0,47 [0,26–1,09]
Захворювання опорно-рухового апарату	1 (1,6)	1 (4,0)	0,39 [0,17–0,90]
Захворювання щитоподібної залози	8 (12,9)*	2 (8,0)	4,08 [1,76–9,44]
Захворювання сечовивідних шляхів	11 (17,7)*	1 (4,0)	4,00 [1,77–8,88]
Захворювання шлунково-кишкового тракту, печінки й жовчовивідних шляхів	13 (20,9)	3 (12,0)	1,93 [1,11–3,36]
Надлишкова маса тіла	15 (24,2)*	3 (12,0)	2,32 [1,29–4,16]
Цукровий діабет	4 (6,5)*	–	3,48 [1,00–12,02]
Варикозне розширення вен	18 (29,0)*	2 (8,0)	4,56 [2,15–9,72]
Перенесений COVID-19	26 (41,9)*	7 (28,0)	1,83 [1,06–3,19]
Шкідливі звички (куріння)	6 (9,7)	1 (4,0)	2,33 [0,63–8,68]

Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 4

Розподіл жінок за віком менархе (абс. ч., %)

Вік менархе, років	Значення показника в групах обстежених (n)		
	Група I (пreeкламписі) (n = 88)	Група II (контролю) (n = 52)	ВШ (95% ДІ)
До 11	28 (31,8)*	10 (19,2)	1,96 [1,09–3,52]
11–13	34 (38,6)	28 (53,8)*	0,54 [0,27–1,09]
> 13–15	22 (25,0)	12 (23,1)	1,11 [0,48–2,56]
> 15	4 (4,6)	2 (3,9)	1,19 [0,21–6,72]

Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).



Рис. 5. Гінекологічний анамнез обстежених вагітних

рювання сечовивідних шляхів, щитоподібної залози та варикозне розширення вен, не були проаналізовані в огляді Bartsch та співавторів, що може свідчити про специфіку локальної популяції або різницю в підходах до реєстрації супутньої патології. Важливо також відзначити зв'язок між перенесеним COVID-19 та підвищеним ризиком пreeкламписі, який наразі активно вивчається у світовій літературі, проте поки що не включений до більшості систематизованих моделей прогнозування пreeкламписі раннього гестаційного періоду.

Середній вік початку менструацій (табл. 4) у групі I (пreeкламписі) становив $11,9 \pm 1,9$ року, у групі II (контролю) – $12,1 \pm 1,8$ року ($p > 0,05$). Варто за-

значити, що в групі I (пreeкламписі) 28 (31,8%) жінок вказували на ранній початок менархе до 11 років ($p < 0,05$) (ВШ 1,96; 95% ДІ [1,09–3,52]), що дає підстави розглянути раннє менархе як фактор ризику розвитку пreeкламписі. На нашу думку, цей факт пов'язаний із тривалим естрогеновим впливом на організм жінки, що надалі може справляти вплив на ендотеліальну дисфункцію.

Гінекологічно здоровими вважали себе лише 12 (13,6%) вагітних із групи I (пreeкламписі), тоді як серед вагітних групи II (контролю) кількість гінекологічно здорових жінок достовірно відрізнялась і становила 21 (40,4%) ($p < 0,05$) (рис. 5).

Структура гінекологічних захворювань в обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)		
	Група I (пreeкламписі) (n = 76)	Група II (контролю) (n = 31)	ВШ (95% ДІ)
Захворювання шийки матки (CIN)	6 (7,9)	1 (3,2)	2,57 [1,70–4,50]
Синдром полікістозних яєчників	14 (18,4)*	3 (9,7)	2,11 [1,02–4,84]
Порушення менструального циклу	25 (32,9)*	8 (25,8)	1,41 [0,80–2,48]
Альгодисменорея	8 (10,5)	3 (9,7)	1,10 [0,36–3,39]
Гіперплазія ендометрія	9 (11,8)*	1 (3,2)	4,02 [1,77–8,88]
Поліп ендометрія	14 (18,4)*	2 (6,5)	3,27 [1,35–7,96]
Лейоміома матки	10 (13,2)	5 (16,1)	0,79 [0,29–2,17]
Ендометріоз	12 (15,7)*	2 (6,5)	2,72 [0,57–7,85]
Кісти яєчників	22 (28,9)*	4 (12,9)	2,75 [1,26–5,98]
Запальні захворювання органів малого таза	32 (42,1)*	6 (19,3)	3,03 [1,61–5,91]
Інфекції, що передаються статевим шляхом	4 (5,3)	1 (3,2)	1,67 [0,20–14,9]

Примітки: CIN – цервікальна епітеліальна неоплазія; * – статистично достовірні відмінності порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

У структурі гінекологічної захворюваності серед вагітних групи I (пreeкламписі) переважали запальні захворювання жіночих статевих органів – 32 (42,1%) (група II (контролю) – 6 (19,3%), ВШ 3,03; 95% ДІ [1,61–5,91], $p < 0,05$), порушення менструального циклу – 25 (32,9%) (група II (контролю) – 8 (25,8%), ВШ 1,41; 95% ДІ [0,80–2,48], $p < 0,05$), кісти яєчників – 22 (28,9%) (група II (контролю) – 4 (12,9%), ВШ 2,75; 95% ДІ [1,26–5,98], $p < 0,05$), полікістозяєчників – 14 (18,4%) (група II (контролю) – 3 (9,7%), ВШ 2,11; 95% ДІ [1,02–4,84], $p < 0,05$), гіперпроліферативні захворювання ендометрія – поліп ендометрія (14 (18,4%) жінок, група II (контролю) – 2 (6,5%), ВШ 3,27; 95% ДІ [1,35–7,96], $p < 0,05$) та гіперплазія ендометрія (9 (11,8%) жінок, група II (контролю) – 1 (3,2%), ВШ 4,02; 95% ДІ [1,77–8,88], $p < 0,05$) (табл. 5).

Враховуючи високу частоту захворювань органів жіночої репродуктивної системи у групі пreeкламписі, можна припустити, що обтяжений гінекологічний анамнез, зокрема наявність запальних процесів, порушення функцій яєчників і гормонального дисбалансу (гіперандрогенія, гіперестрогенія), можуть бути предикторами ризику розвитку пreeкламписі.

ВИСНОВКИ

Отже, за результатами ретроспективного клініко-статистичного аналізу історії вагітності та пологів, за даними архівного матеріалу, частота гіпертензивного синдрому в популяції вагітних динамічно зростає з 8,3% у 2018 р. до 12,2% у 2023 р. Пreeклампися частіше зустрічається в першовагітних (10,1%), у жінок з анамнезом хронічної гіпертензії (5,4%) та в пацієнток, що використовували допоміжні репродуктивні технології (3,8%).

У групі першовагітних із пreeкламписією переважали молоді жінки віком 20–25 років, з раннім початком менархе до 11 років ($p < 0,05$) (ВШ 1,96). Серед жінок із пreeкламписією спостерігалось достовірне пере-

важання таких соматичних порушень, як варикозне розширення вен (29,0%; ВШ 4,56; $p < 0,05$), патології серцево-судинної системи (19,4%; ВШ 2,76; $p < 0,05$), сечовивідної системи (17,7%; ВШ 4,00; $p < 0,05$), щитоподібної залози (12,9%; ВШ 4,08; $p < 0,05$), надлишкова маса тіла (24,2%; ВШ 2,32; $p < 0,05$), цукровий діабет (6,5%; ВШ 3,48; $p < 0,05$) та перенесений COVID-19 в анамнезі (41,9%; ВШ 1,83; $p < 0,05$). У структурі гінекологічної патології серед жінок із пreeкламписією переважали запальні захворювання жіночих статевих органів (42,1%; ВШ 3,03; $p < 0,05$), порушення менструального циклу (32,9%; ВШ 1,41; $p < 0,05$), кісти яєчників (28,9%; ВШ 2,75; $p < 0,05$), полікістоз яєчників (18,4%; ВШ 2,11; $p < 0,05$), гіперпроліферативні захворювання ендометрія, включно з поліпом (18,4%; ВШ 3,27; $p < 0,05$) та гіперплазією (11,8%; ВШ 4,02; $p < 0,05$).

Визначені предиктори слід враховувати під час клінічного оцінювання ризику розвитку пreeкламписі в першовагітних для забезпечення раннього виявлення та проведення профілактичних заходів.

Переваги та обмеження анамнестичних предикторів пreeкламписі. Використання анамнестичних предикторів для розрахунку ризику розвитку пreeкламписі, з нашого погляду, має такі переваги: це доступний, економічно вигідний та простий метод, який дозволяє швидко оцінити ризик на ранніх етапах вагітності. Такий підхід дає можливість для раннього виявлення жінок із підвищеним ризиком пreeкламписі, що забезпечує своєчасне застосування превентивних заходів. Слід відзначити, що цей підхід враховує індивідуальні особливості пацієнтки, знижує витрати на дорогі обстеження та може застосовуватися в умовах обмежених ресурсів, підвищуючи ефективність профілактики пreeкламписі.

Вагомим недоліком визначення лише анамнестичних предикторів ризику розвитку пreeкламписі є обмежена інформативність амбулаторних карт вагітних, власна необізнаність жінок щодо наявності в них тих

чи інших захворювань та, зрештою, недостатній рівень їх виявлення в Україні загалом, особливо у вагітних, які перебували на окупованих територіях.

Перспективи подальших досліджень. Виявлені особливості материнського соматичного та гінекологічного анамнезу наголошують на необхідності розробки математичної моделі прогнозування, яка враховуватиме комп-

лекс предикторів для оцінювання ризику ускладнень у першовагітних. Інтеграція цих факторів у прогностичну модель дасть змогу удосконалити методи раннього виявлення груп ризику, підвищити ефективність профілактичних заходів і покращити перинатальні результати. Подальші дослідження мають бути спрямовані на формування оптимальних алгоритмів аналізу анамнестичних даних та їхню адаптацію до клінічної практики.

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олексійович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* beniukdoc@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Комар Вікторія Миколаївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0009-0008-7193-1984

Ковалюк Тетяна Володимирівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0001-9339-881X

Ластовецька Лілія Дмитрівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 405-60-33

ORCID: 0000-0002-1085-6457

Щерба Олена Анатоліївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 405-60-33

ORCID: 0000-0002-8776-4403

Шаповалюк Ольга Вікторівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0009-0001-5857-5515

Information about the authors

Beniuk Vasyl O. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* beniukdoc@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Komar Viktoriia M. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0009-0008-7193-1984

Kovaliuk Tetiana V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0001-9339-881X

Lastovetska Lilia D. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33

ORCID: 0000-0002-1085-6457

Shcherba Olena A. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33

ORCID: 0000-0002-8776-4403

Shapovaluk Olha V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0009-0001-5857-5515

ПОСИЛАННЯ

1. Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Hypertensive disorders during pregnancy" [Internet]. 2022. Order No. 151; 2022 Jan 24. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtid/gipertenzyni-roz-lady-y-vagitnyh/>.
2. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: A secondary analysis of the World Health Organization Multi-country Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014;121(1):14-24. doi: 10.1111/1471-0528.12629.
3. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):e44-52. doi: 10.1097/AOG.0000000000002708.
4. Committee Opinion No. 638: First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2015;126(3):e25-7. doi: 10.1097/AOG.0000000000001049.
5. Artyomenko W, Berlinskaya L. Placental syndrome as possible risk factor for preeclampsia development (Literature review). *Health Women*. 2018;132(5):113-7. doi: 10.15574/HW.2018.132.113.
6. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753.
7. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):193-201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
8. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24-43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.
9. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009;30(6):473-82. doi: 10.1016/j.placenta.2009.02.009.
10. Ford JB, Schemann K, Patterson JA, Morris J, Herbert RD, Roberts CL. Triggers for preeclampsia onset: A case-crossover study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016;30(6):555-62. doi: 10.1111/ppe.12316.
11. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237-60. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.
12. Hoffman MK. The great obstetrical syndromes and the placenta. *BJOG*. 2023;130(3):8-15. doi: 10.1111/1471-0528.17613.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: Diagnosis and management [Internet]. United Kingdom: NIHC; 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133?UID=6492325842025481356>.
14. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(14):1690-702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014.
15. Jasovic-Siveska E, Jasovic V. Fetal growth and body proportion during pre-eclamptic pregnancy. *Obstet Gynecol Int J*. 2015;2(3):91-8. doi: 10.15406/ogij.2015.02.00038.
16. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):844-66. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.
17. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):763-70. doi: 10.1097/AOG.0000000000000451.
18. Phoswa WN, Khaliq OP. The role of oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy (preeclampsia).

- sia, gestational hypertension) and metabolic disorder of pregnancy (gestational diabetes mellitus). *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:5581570. doi: 10.1155/2021/5581570.
19. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802.
20. Reddy M, Rolnik DL. Preventing pre-eclampsia and its complications. The continuous textbook of women's medicine series – Obstetrics module, health and risk in pregnancy and childbirth [Internet]. Vol. 2. In: Hanson C, Vousden N, editors. London, UK: Glob Libr Women's Med. College; 2022. doi: 10.3843/GLOWM.416343.
21. Shahid R, Bari MF, Hussain M. Serum biomarkers for the prediction and diagnosis of preeclampsia: A meta-analysis. *J Taibah Univ Med Sci*. 2021;17(1):14-27. doi: 10.1016/j.jtumed.2021.07.003.
22. Sutton EF, Rogan SC, Lopa S, Sharbaugh D, Muldoon MF, Catov JM. Early pregnancy blood pressure elevations and risk for maternal and neonatal morbidity. *Obstet Gynecol*. 2020;136(1):129-39. doi: 10.1097/AOG.0000000000003885.
23. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(2):186-95. doi: 10.1002/uog.19112.
24. US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, et al. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: US Preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2021;326(12):1186-91. doi: 10.1001/jama.2021.14781.
25. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC; Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: Summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2019;366:15119. doi: 10.1136/bmj.15119.
26. Weckman AM, Ngai M, Wright J, McDonald CR, Kain KC. The impact of infection in pregnancy on placental vascular development and adverse birth outcomes. *Front Microbiol*. 2019;10:1924. doi: 10.3389/fmicb.2019.01924.
27. World Health Organization. WHO recommendation: Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia [Internet]. Geneva: WHO; 2011. 38 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548335>.

Стаття надійшла до редакції 21.03.2025. – Дата першого рішення 27.03.2025. – Стаття подана до друку 29.04.2025

Molecular detection of Rubella virus (1E genotype) in clinical sample of pregnant women, and it's related to abortion

T. S. Jassim¹, A. M. M. Al-Fendi², S. T. Hashim³, T. H. Saleh³, B. A. L. Al-Rubaii⁴

¹Department of Plant Biotechnology, College of Biotechnology, Al-Nahrain University, Baghdad, Iraq

²Department of Biotechnology, Institute of Genetic Engineering and Biotechnology for Postgraduate Studies, Baghdad University, Iraq

³Department of Biology, College of Science, Mustansiriyah University, Baghdad, Iraq

⁴Department of Biology, College of Science, University of Baghdad, Iraq

Pregnant women who have rubella may potentially pass the infection on to their unborn offspring. A congenital rubella infection can result in a miscarriage, stillbirth, and congenital rubella syndrome. The only member of the *Togaviridae* family's *Rubivirus* genus, the Rubella virus (RV) is a positive-polarity, single-stranded RNA virus genome surrounded by a lipoprotein envelope with spike-like, hemagglutinin-containing surface projections.

The objective: to determine the *Rubella virus* (1E genotype) in pregnant woman and its relation to spontaneous miscarriage.

Materials and methods. A total of 174 women which visited Al-Elweya Teaching Hospital, Baghdad, Iraq, were screened according to the following criteria: women with a history of spontaneous abortion, women with recurrent pregnancy loss (recurrent miscarriages), and women without pregnancy loss, who were included in the serological control group. The age of the women infected with RV ranged from 17 to 45 years. Two methods were used to detect RV: serological tests (IgM and IgG to RV antigens) and molecular diagnostics (detection of RV strains by reverse transcription polymerase chain reaction).

Results. It was found that 55 women had spontaneous abortions. In the age group 25–29 years, a significant increase ($p \leq 0.05$) in cases of suspected RV infection was determined (33.33%) compared to other groups. In the same age group, a significant increased number of women who had a miscarriage (23.64%) was observed compared to other age groups. IgM and IgG levels to RV antigens were significantly increased ($p \leq 0.01$) in 32.95% of patients in the same age group. In this study, 23 women had recurrent miscarriages. Among women 25–29 years old, recurrent miscarriages occurred in 26.09%. Among all examined patients in 10 women fetal malformations were diagnosed.

Conclusions. The sensitivity, specificity, and accuracy of the enzyme immunoassay test for RV identification were lower than those using the reverse transcription polymerase chain reaction method for RV detection, and total IgM antibody levels were more prevalent in patients who had experienced miscarriage. In addition, this study demonstrated the high incidence of rubella caused by genotype 1E and its association with miscarriage.

Keywords: *Rubella virus*, genotype 1E, miscarriage, reverse transcription polymerase chain reaction.

Молекулярна діагностика виявлення вірусу краснухи (генотип 1Е) у клінічних зразках вагітних жінок і його зв'язок із самовільними викиднями

T. S. Jassim, A. M. M. Al-Fendi, S. T. Hashim, T. H. Saleh, B. A. L. Al-Rubaii

Вагітні, хворі на краснуху, потенційно можуть передавати інфекцію своїй майбутній дитині. Інфікування вірусом краснухи може призвести до викидня, мертвонародження та синдрому вродженої краснухи. Єдиний представник роду *Rubivirus* родини *Togaviridae*, вірус краснухи є одноланцюговим РНК-вірусом із позитивною полярністю, оточений ліпопротеїновою оболонкою з шипоподібними поверхневими виступами, що містять гемаглютинін.

Мета дослідження: визначення вірусу краснухи (генотип 1Е) у вагітних і встановлення його значення у виникненні самовільних викиднів.

Матеріали та методи. Обстежено 174 жінки, які спостерігались в Al-Elweya Teaching Hospital (Багдад, Ірак) за трьома критеріями: жінки, які в анамнезі мали самовільний викидень, жінки зі звичним невиношуванням вагітності (звичні викидні) та жінки без втрат вагітності, які входили до групи серологічного контролю. Вік жінок, інфікованих вірусом краснухи, коливався від 17 до 45 років. Для виявлення вірусу краснухи використовували два методи: серологічні тести (IgM та IgG до антигенів вірусу краснухи) та молекулярну діагностику (виявлення штамів вірусу краснухи за допомогою полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією).

Результати. Встановлено, що у 55 жінок відбувся самовільний викидень. У віковій групі 25–29 років зафіксовано (33,33%) суттєве збільшення ($p \leq 0,05$) випадків підозр на інфікування вірусом краснухи порівняно з іншими групами. У цій же віковій групі спостерігалось вірогідне збільшення кількості жінок, які перенесли викидень (23,64%), порівняно з іншими віковими групами. Рівні IgM та IgG до антигенів вірусу краснухи були значуще підвищеними ($p \leq 0,01$) у 32,95% пацієнток у тій же віковій групі. У цьому дослідженні 23 жінки мали звичне невиношування вагітності (викидні). Серед жінок 25–29 років звичні викидні відбулись у 26,09%. Серед усіх обстежених у 10 пацієнток виявлено вади плода.

Висновки. Чутливість, специфічність і точність тесту імуноферментного аналізу для ідентифікації вірусу краснухи були нижчими, ніж при використанні методу полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією для виявлення вірусу краснухи, а загальний рівень антитіл IgM був більш поширеним у пацієнток, які перенесли викидень. Крім того, це дослідження продемонструвало високу захворюваність на краснуху, спричинену генотипом 1E, та її зв'язок із викиднями.

Ключові слова: вірус краснухи, генотип 1E, викидень, полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією.

The first clinical diagnosis of German measles was authored by a German chemist in 1740 and scientists have later confirmed it [1]. Rubella is a major global disease that causes severe diarrhea. It is known as rubella (rubella, little red measles, or measles) but is highly contagious [2]. Humans are the only reservoir of the virus [3]. The incubation period of the virus is 2–3 weeks. In the postpartum and placental pathway during pregnancy, transmission occurs by air [4]. Up to 50% of rubella cases are early onset [5]. If not in pregnant women, the infection Rubella is relatively harmless and in most scenarios the infection is mild and bodily [6]. Rubella virus (RV) has a slow replication rate, which is reflected in the long latent duration of the virus from 8 to 12 hours [7]. In terms of viral distribution, RV is unable to infect any cell at any given minute, regardless of virus titer [8, 9]. Furthermore, the proportion of cells infected with RV at any given time depends on the cell type [10]. Rubella is an acute infectious disease caused by the German measles virus. It is usually mild. Rubella is transmitted to children and young adults mostly through the respiratory tract. The infection could be asymptomatic or result in a self-limiting disease with symptoms including lymphadenopathy and low-grade fever [11]. Rubella may also be transmitted to unborn children by infected pregnant mothers. Miscarriage, stillbirth, miscarriage, congenital rubella syndrome (CRS), or asymptomatic infection in a baby are all possible outcomes of a congenital rubella infection. Symptoms of CRS include heart, brain, ocular, and auditory defect [12]. Depending on the gestational age of the fetus at the time of infection, the risk of developing a birth defect ranges from 10 to 90%. Rubella infection occurs early in pregnancy, especially during the first 12 weeks, which increases the risk of more serious outcomes. RV is a positive-polarity, single-stranded RNA virus and the sole member of the *Rubivirus* genus of the *Togaviridae* family. The virus causes a mild childhood disease, but is also a potent teratogenic agent when contracted by a pregnant woman [13]. The genetic characterization has identified 2 clades which differ by 8–10% at the level. Clade 1 is divided into 10 genotypes (1a, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1G, 1h, 1i, and 1j), of which 6 are recognized and 4 are provisional (designated by lower case letters). Clade 2 contains 3 genotypes (2A, 2B, and 2C). RV was declared eliminated from the United States in 2005 [14]. This study aimed to determine the *Rubella virus* (1E genotype) and it is related with abortion.

The objective: The present study aimed to determine the *Rubella virus* (1E genotype) and it is related with abortion.

MATERIALS AND METHODS

Collection of specimens: A group of pregnant women who underwent abortion and samples were examined. Total number of samples collected from 174 samples from Al-Elweya Teaching Hospital-Baghdad-Iraq, depending on the following criteria: abortion, recurrent abortion

and serological test. A blood sample was collected from pregnant women who underwent abortion by drawing (3–5 ml) the samples were divided into two parts: EDTA tube for gene expression and plain tube for serological test. The serum obtained by centrifuge plain tube at 5,000 rpm for 5 minutes. The serum kept in the freezer until use. The technique detects the total IgM -RUV EIA to measure quantitatively the level of IgM and depend on a Sandwich ELISA in microplates. Virus RNA Extraction kit used for extraction from the blood. As per the guidelines provided by the manufacturer. Total RNA was conversely translated to cDNA utilizing WizScript™ RT FDMix Kit. The procedure was carried out in a reaction volume of 20 µl according to the manufacturer's instructions. Three main steps were applied to conversion by thermo cycler (step 1: 42 °C for 60 min, step 2: 94 °C for 5 min, and 4 °C for 5 min: one step). The Measurement of RNA concentration and purity carried out by Nino drop device (Eppendorf/Bio photometer plus). In most of the samples, RNA preparation gave an A260/A280 ratio between 1.7 and 2.0, which was considered suitable for viral gene identification.

Gene expression:

RV strains were detected by (RT-PCR)/analytic Jena, and GoTaq *qPCR Master Mix (EVA green) was used. Primers design according to the Primer 3 web version (online at website <https://primer3.ut.ee>). The reaction program of the gene 1E: 95 °C for 5 min/1 cycle, Intervention: 95 °C for 40 sec, Annealing: 57 °C for 40 sec, Extension: 72 °C for 40 sec F: 5-, done. Carry out the scale using 35 cycles and then press 4 °C for 1 cycle. 1E sequence sets F: 5'-TCGTGCAATGTCCACTGA3', R: 5'-CTGGTAACCCCGTGACAC-3'.

Statistical analysis:

The Statistical Analysis System – SAS [13] program was used to detect the effect of difference factors in study parameters. For statistical analysis, the Chi-square test was employed. 1. The system for statistical analysis was (38) Used to determine the effect of different factors in Study parameters. Test T. Pressure between means. Value p for all tests it was considered statistically important if $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The current study showed there were (174) suspected women infected with RV and (55) of them was aborted. The age group (25–29) years recorded (33.33%) in significant increases ($p \leq 0.05$) to other groups. In same group there are a significant increase in aborted women (23.64%) compared to the other age groups. IgM and IgG showed the high significance ($p \leq 0.01$) levels (32.95%) in the same age group. This study obtained (23) recurrent abortion. The age group (25–29) recorded (26.09%) with non-significant differences. From the all suspected women there were (10) women had deformity of fetus, Table 1.

Table 1

Relationship between Age groups and distribution of the study's sample in accordance with the ELISA technique's dedication results

Age (year)	Dedication by ELISA technique					
	Suspected women No (%)	Abortion No (%)	Rubella IgG No (%)	Rubella IgM No (%)	Recurrent abortion No (%)	Deformity of fetus No (%)
17–19	14 (8.05)	6 (10.91)	8 (9.90)	8 (9.90)	2 (8.70)	0 (0.00)
20–24	46 (26.44)	12 (21.82)	23 (26.15)	23 (26.15)	5 (21.74)	2 (20.00)
25–29	58 (33.33)	13 (23.64)	29 (32.95)	29 (32.95)	6 (26.09)	3 (30.00)
30–34	26 (14.94)	11 (20.00)	13 (14.77)	13 (14.77)	4 (17.39)	1 (10.00)
35–39	18 (10.34)	7 (12.73)	9 (16.36)	9 (16.36)	3 (13.04)	2 (20.00)
40–45	12 (6.90)	6 (10.91)	6 (6.82)	6 (6.82)	3 (13.04)	2 (20.00)
Total	174	55	88	88	23	10
Chi-Square- χ^2 (p-value)	18.902** (0.0001)	5.681* (0.0419)	15.256** (0.0003)	15.256** (0.0003)	1.988 NS (0.0836)	1.074 NS (0.277)

Notes: * – Non-significant (NS), $p \leq 0.05$; ** – $p \leq 0.01$.

Table 2

Relationship between Age groups and distribution of the study's sample based on the findings of dedication by RT-PC of RUV (1E strain)

Age (year)	Dedication by RT-PC strain of RUV				
	Suspected women No (%)	Abortion No (%)	1E strains No (%)	Recurrent abortion No (%)	Deformity of fetus No (%)
17–19	14 (8.05)	6 (10.91)	9 (9.18)	2 (8.70)	0 (0.00)
20–24	46 (26.44)	12 (21.82)	24 (24.49)	5 (21.74)	2 (20.00)
25–29	58 (33.33)	13 (23.64)	31 (31.63)	6 (26.09)	3 (30.00)
30–34	26 (14.94)	11 (20.00)	13 (13.27)	4 (17.39)	1 (10.00)
35–39	18 (10.34)	7 (12.73)	13 (13.27)	3 (13.04)	2 (20.00)
40–45	12 (6.90)	6 (10.91)	8 (8.16)	3 (13.04)	2 (20.00)
Total	174	55	98	23	10
Chi-Square- χ^2 (p-value)	18.902** (0.0001)	5.681* (0.0419)	16.027** (0.0001)	1.988 NS (0.0836)	1.074 NS (0.277)

Notes: * – $p \leq 0.05$; ** – $p \leq 0.01$.

The qualitative RT-PCR used to compare and confirm the results of serological tests. Specific primers were used to detection the *Rubella virus* (1E genotype). The results showed more accurate (16.027) in qualitative RT-PCR than Elisa technique (15.256), Table 2.

The amplification plots of qRT-PCR showed the ct values of 1E strain ranged between (15–30). The threshold baseline fixed in (4.5), Fig. 1. The EVA green is a fluorescent dye that intercalated with double strand DNA, so this study conducted the melting curve to confirm there is no primer dimer interaction, Fig. 2.

In this study, 11.26% of women were positive for Antibodies against rubella IgG and IgM with poor postpartum history and the results were similar to those performed previously. By comparing ELISA and RT-PCR. Serological tests used to determine the type of virus take a long time (1 to 2 weeks) and this in turn affects immunocompromised patients [15]. Moreover, up to 50% of infections during pregnancy are subclinical, and many of them go unnoticed. As a consequence, the true incidence of deafness associated with rubella (along with other CRS defects) is probably lower than the estimated incidence, but also in the second and

third trimesters of pregnancy [16]. Using the ELISA test, the seroprevalence of rubella was found in 580 women, 80 of whom were part of the Amritsar district medical community. Rubella IgG seropositivity was 68.8% overall, but it was 80% in women in the medical field. Among women aged 26 to 35, the highest percentage (77.2%) were seropositive the results agree with the women aged more than 30 years are in risk to have cervical abnormalities more than those less in age [17]. Women from lower socioeconomic classes and those living in metropolitan locations showed noticeably higher rates. While women with a history of unfavorable pregnancy outcomes had a higher rate of seropositivity than women with normal obstetric performance, the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). Immunological state and history of prior RV-like infection did not correlate well, according to serological data. Epidemiologists link appearances, novel infections and their spread for a high density of people and animals. The proximity between people and interaction is one of the main factors of urbanization, Urbanisation is increasing lyproblematised as the increasing densities and interconnections are argued to facilitate the rise and proliferation of infectious diseases [18]. But, these

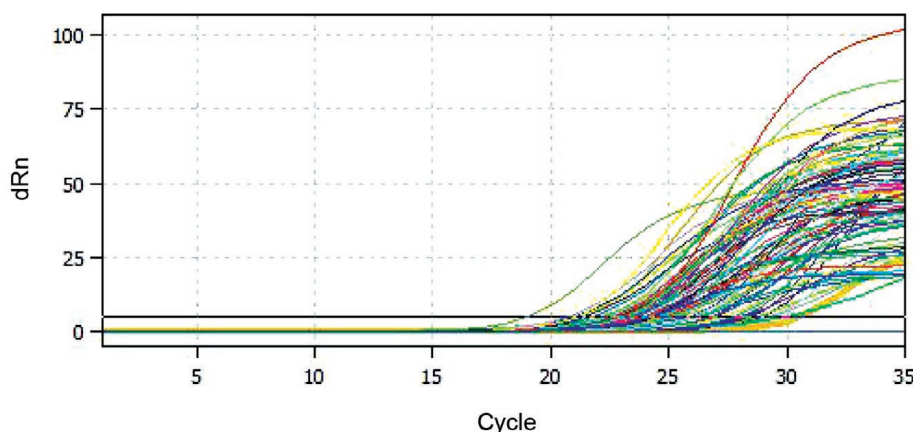


Fig. 1. 1E gene amplification plots by qRT-PCR. Ct values ranged from 17–30 for samples. The picture was shot directly from qTOWER 2.0/2.2, 176, Threshold (4.5) gain Green: 10.0

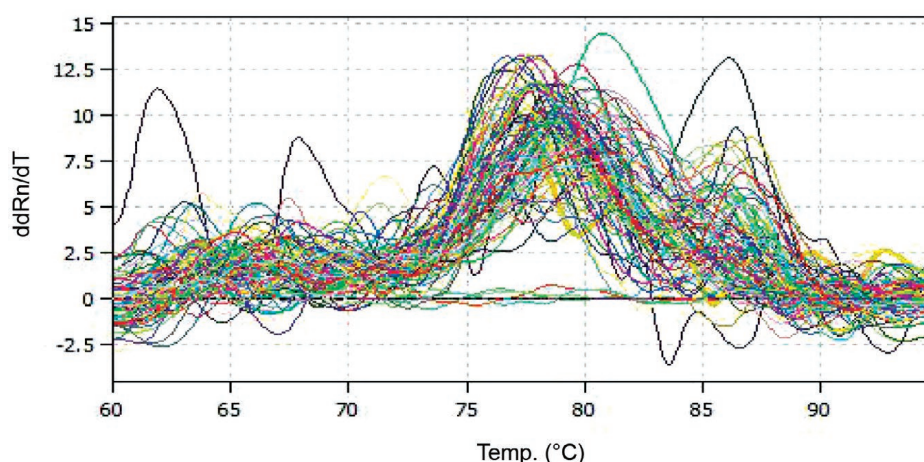


Fig. 2. 1E gene melting curves by RT-PCR Samples included all study groups. Melting temperature ranged from 75 °C to 80 °C, there is no primer dimer in reaction. The photograph was taken directly from qTOWER 2.0/2.2, 176

public health crises, which mainly affected cities, also raised awareness that poor hygiene. The conditions of the poor were also of the rich hence a collective problem [19]. We have noticed during the research that miscarriage may not be the main cause of RV infection. Abortion may be due to a functional or mechanical defect inside the uterus, such as the widening of the vagina, exposure to a specific virus, for example, herpes simplex virus or cytomegalovirus, or infection with a parasite such as *Toxoplasma gondii*, which is transmitted to the uterus in some stages of pregnancy and this is what confirmed [20]. The risk of reproductive failure lies in the first trimester of pregnancy when exposed to infection [21]. During pregnancy due to a weakened immune system, the mother's immunity can reduce the transmission of the virus to the fetus and this was confirmed by [22]. Fetuses of a woman infected during the initial trimester of pregnancy with the virus are 30 to 50%. During pregnancy, it is possible for the virus to be transmitted to the baby through the placenta [23]. As for RV infection during the first trimester of pregnancy, the possibility of miscarriage is low compared to confirmed congenital malformations such as deafness and/or vision loss [24]. In this table, we review the results obtained by searching for the extent of the impact of injury on different age groups and who are the most

vulnerable to it. Through the table below, we find that the ages most affected by miscarriage are between 25–29 years, compared to the rest of the ages. There may be reasons that are far from the main reason we are looking for. However, it becomes clear to us that age has nothing to do with infection and abortion, as all ages are exposed to infection with the virus and abortion if the appropriate conditions are available for that to happen. Although the rates of infection vary. Perhaps among those reasons is the lack of vaccination due to social ignorance, the presence of genetically transmitted diseases, or due to a disease of the era such as diabetes, for example, which is associated with pregnancy. The percentages of women with rubella aged 15–30 years in serum increased with age. This confirms the existence of an elevated risk of infection throughout the childbearing years [25]. In other words, the prevalence of rubella antibodies in tropical Africa among women of reproductive age varies with different countries [26]. The rubella affects children in many developing countries of all ages and the different percentages of women did not acquire antibodies when they reached reproductive age [27]. Measles vaccination may be limited. Restricting vaccination to a specific age group increases the age of infection and thus the incidence of CRS [28]. To avoid this, girls are vaccinated before puberty, as well as women

before or after pregnancy, and the vaccination of infants should precede or accompany it; Vaccine so that the goal is to register age groups [29]. The results that appeared to us according to the age groups most exposed to infection (35–39 years) were more prevalent by (60%) of patients, and this is consistent with a study that showed results that the age group 21–30 years was the most prevalent among (67.9%) of patients, and showed other studies found that (44.5%) of injuries in Iraq were in the age of 21–30 years, (22.7%) of injuries in Kosovo were between 20–25 years of age, and (81.7%) of injuries in China were aged 29.20 years [30]. The age groups ranged from 31 to 40 years and from 11 to 20 years (16.9%) and (13.07%), respectively, (7.8%) of injuries in Greece were older than 35 years, and in Iraq the study showed that the percentage ranged between 17 and 45 years old, younger women are at risk of contracting primary toxoplasmosis, CMV and rubella during pregnancy [31]. Other researchers in the study revealed severe RV infections in Turkey with an average age of (30.7) years [32]. In Iraq the spread of the disease for age groups between (24–29 years) lies for reasons related to weak immune system or exposure to chronic diseases that make women more. It is generally recommended to apply the PCR approach to assess the detection of infected viruses, as this molecular technique is utilized in various fields of microbiology and medicine, as referenced in sources [33–45].

CONCLUSIONS

The current study's results led to the following conclusions: The sensitivity, specificity, and accuracy of the ELISA test for identifying the RV were lower than those of the RT-PCR method, and total IgM antibodies were more common in patients who experienced an aggravation of abortion. Additionally, this study demonstrated the high incidence of rubella infection caused by the 1E genotype and its association with abortion.

Ethical clearance. This research was ethically approved by the Research Ethical Committees of the Ministry of Environmental and Health and the Ministry of Higher Education and Scientific Research, Iraq, and the approval is numbered (N 4,790 dated 27\12\2023).

Acknowledgement. We are grateful to Dr. and labs. assistants in the surgical pathology department of the teaching laboratories Al-Elweya Teaching Hospital-Baghdad-Iraq.

Funding. Self-funding.

Competing interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Authors' contributions. All authors contributed to the study's conception and design. Material preparation, data collection, laboratory investigations, and analysis. All authors reviewed and commented on previous versions of the manuscript and approved the final version.

Information about the authors

Jassim Tabarak Sabah – College of Biotechnology, Al-Nahrain University, Baghdad, Iraq; tel.: +964 772 652 9385. *E-mail:* tabarak.sabah@nahrainuniv.edu.iq

ORCID: 0000-0003-1263-605X

Al-Fendi Ali MR Murad – Institute of Genetic Engineering and Biotechnology for Postgraduate Studies, Baghdad University, Iraq; tel.: +964 783 421 7105. *E-mail:* ali.m@ige.uobaghdad.edu.iq

ORCID: 0000-0002-9264-3964

Hashim Saba Talab – College of Science, Mustansiriyah University, Baghdad, Iraq; tel.: +964 771 204 6033. *E-mail:* dr.sabatalib@uomustansiriyah.edu.iq

ORCID: 0000-0002-3888-7212

Saleh Tahreer Hadi – College of Science, Mustansiriyah University, Baghdad, Iraq; tel.: +964 771 118 7008. *E-mail:* dr.tahreer80@uomustansiriyah.edu.iq

ORCID: 0000-0001-7945-7609

Al-Rubaii Bahaa Abdullah Laftaah – College of Science, University of Baghdad, Iraq; tel.: +964 770 978 0888. *E-mail:* bahaa974@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4546-1815

REFERENCES

- Xu J, Kong J, Lyu B, Wang X, Qian Q, Zhou X, et al. The Capsid Protein of Rubella Virus Antagonizes RNA Interference in Mammalian Cells. *Viruses*. 2021;13(2):154. doi: 10.3390/v13020154.
- Nedeljkovic J, Jovanovic T, Oker-Blom C. Maturation of IgG avidity to individual rubella virus structural proteins. *J Clin Virol*. 2001;22(1):47-54. doi: 10.1016/s1386-6532(01)00161-5.
- Al-Mughales J, Al-Rabia MW. Antenatal Screening for Toxoplasmosis and Rubella in Saudi Arabia: Assessing the Need for Screening. *J Multidiscip Healthc*. 2023;16:3897-905. doi: 10.2147/JMDH.S438895.
- Manga HK, Aminu M, Inabo H. Seroprevalence of Rubella Specific IgG Antibody among Pregnant Women Attending Ante-Natal Clinics in Kaduna Metropolis, Nigeria. *Nigerian J Basic Appl Sci*. 2014;4:63-6.
- Fappani C, Gori M, Bianchi S, Terraneo M, Bilardi E, Colzani D, et al. Differential diagnosis of fever and rash cases negative for measles and rubella to complement surveillance activities. *J Med Virol*. 2023;95(10):e29141. doi: 10.1002/jmv.29141.
- Hyle EP, Rao SR, Bangs AC, Gastañaduy P, Fiebelkorn AP, Hagmann SHF, et al. Clinical Practices for Measles-Mumps-Rubella Vaccination Among US Pediatric International Travelers. *JAMA Pediatr*. 2020;174(2):e194515. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.4515.
- Toptygina A, Grebennikov D, Bocharov G. Prediction of Specific Antibody- and Cell-Mediated Responses Using Baseline Immune Status Parameters of Individuals Received Measles-Mumps-Rubella Vaccine. *Viruses*. 2023;15(2):524. doi: 10.3390/v15020524.
- Sakuragi S, Liao H, Yajima K, Fujiwara S, Nakamura H. Rubella Virus Triggers Type I Interferon Antiviral Response in Cultured Human Neural Cells: Involvement in the Control of Viral Gene Expression and Infectious Progeny Production. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9799. doi: 10.3390/ijms23179799.
- Akib M, Muhiddin HS, Ichsan AM, Maharani RN. mRNA Expression of PITX3 gene in Congenital Cataract Caused by Rubella Virus Infection. *Indian J Foren Med Toxicol*. 2020;14(4):690.
- Bonner KE, Sukerman E, Liko J, Lanzieri TM, Sutton M, DeBess E, et al. Case report: Persistent shedding of a live vaccine-derived rubella virus in a young man with severe combined immunodeficiency and cutaneous granuloma. *Front Immunol*. 2022;13:1075351. doi: 10.3389/fimmu.2022.1075351.
- Andriatahina TN, Ravaoarisoa L, Ranivoson A, Rahajammana V, Randriananahirana Z, Andrianirison J, et al. Epidemic-clinical aspects of congenital rubella syndrome in Madagascar. *Inter J Res Med Sci*. 2020;2:424.
- Wang S, Liang B, Wang W, Li L, Feng N, Zhao Y, et al. Viral vectored vaccines: design, development, preventive and therapeutic applications in human diseases. *Signal Transduction Targeted Ther*. 2023;149.
- Huang Y, Wu R, He J, Xiang Y. Evaluating ChatGPT-4.0's data analytic proficiency in epidemiological studies: A comparative analysis with SAS, SPSS,

- and R. J. Glob Health. 2024;14:04070. doi: 10.7189/jogh.14.04070.
14. Tushabe P, Bakamutumaho B, Eliku JP, Birungi M, Aine F, Namuwulya P, et al. Rubella virus genotype 2B endemicity and related utility of serum-based molecular characterization in Uganda. BMC Res Notes. 2023;16(1):218. doi: 10.1186/s13104-023-06499-5.
 15. Armah NB, Sagoe KW, Nuamah M, Yawson AE, Nartey ET, Essuman VA, et al. Rubella virus IgM and IgG antibodies with avidity in pregnant women and outcomes at a tertiary facility in Ghana. PLoS One. 2022;17(12):e0279733. doi: 10.1371/journal.pone.0279733.
 16. Hiebert J, Saboui M, Frost JR, Zubach V, Laverty M, Severini A. Mumps resurgence in a highly vaccinated population: Insights gained from surveillance in Canada, 2002–2020. Vaccine. 2023;41(25):3728–39. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.04.078.
 17. Masresha B, Shibeshi M, Kaiser R, Luce R, Katsande R, Mihigo R. Congenital Rubella Syndrome in The African Region – Data from Sentinel Surveillance. J Immunol Sci. 2018 Aug 2;Suppl:146–150.
 18. Blader IJ, Coleman BI, Chen CT, Gubbels MJ. Lytic Cycle of Toxoplasma gondii: 15 Years Later. Annu Rev Microbiol. 2015;69:463–85. doi: 10.1146/annurev-micro-091014-104100.
 19. Alirol E, Getaz L, Stoll B, Chappuis F, Loutan L. Urbanisation and infectious diseases in a globalised world. Lancet Infect Dis. 2011;11(2):131–41. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70223-1.
 20. Smith NC, Goulart C, Hayward JA, Kupz A, Miller CM, van Dooren GG. Control of human toxoplasmosis. Int J Parasitol. 2021;51(2–3):95–121. doi: 10.1016/j.ijpara.2020.11.001.
 21. Sen MR, Shukla BN, Tuhina B. Prevalence of Serum Antibodies to TORCH Infection in and Around Varanasi, Northern India. J Clin Diagn Res. 2012;6(9):1483–5. doi: 10.7860/JCDR/2012/4550.2538.
 22. Zhylyka NY, Pedachenko NY, Shcherbinska OS, Gruzjeva TS, Pakharenko 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.
 23. Kijlstra A, Jongert E. Control of the risk of human toxoplasmosis transmitted by meat. Int J Parasitol. 2008;38(12):1359–70. doi: 10.1016/j.ijpara.2008.06.002.
 24. Voordouw B, Rockx B, Jaenisch T, Fraaij P, Mayaud P, Vossen A, et al. Performance of Zika Assays in the Context of Toxoplasma gondii, Parvovirus B19, Rubella Virus, and Cytomegalovirus (TORCH) Diagnostic Assays. Clin Microbiol Rev. 2019;33(1):e00130–18. doi: 10.1128/CMR.00130-18.
 25. Shields BE, Perelygina L, Samimi S, Haun P, Leung T, Abernathy E, et al. Granulomatous Dermatitis Associated With Rubella Virus Infection in an Adult With Immunodeficiency. JAMA Dermatol. 2021;157(7):842–7. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.1577.
 26. Korchynska O, Baloga O. The experience of pregnancy management by suspicion of fetal intrauterine infection in Ukraine and other countries. Reprod Health Woman. 2021;7–8:28–33. doi: 10.30841/2708-8731.7-8.2021.250828.
 27. Sirin MC, Agus N, Yilmaz N, Bayram A, Derici YK, Samlioglu P, et al. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, Rubella virus and Cytomegalovirus among pregnant women and the importance of avidity assays. Saudi Med J. 2017;38(7):727–32. doi: 10.15537/smj.2017.7.18182.
 28. Hill D, Dubey JP. Toxoplasma gondii: transmission, diagnosis and prevention. Clin Microbiol Infect. 2002;8(10):634–40. doi: 10.1046/j.1469-0691.2002.00485.x.
 29. Cutts FT, Vynnycky E. Modelling the incidence of congenital rubella syndrome in developing countries. Int J Epidemiol. 1999;28(6):1176–84. doi: 10.1093/ije/28.6.1176.
 30. Mirambo M, Nyawale H, Michael F, Mamba P, Hassan K, Ali H, et al. The Susceptibility to Rubella Virus Infection among Pregnant Women Attending Antenatal Clinics in Unguja, Zanzibar: The Need to Employ Multiple Strategies to Control Congenital Rubella Syndrome in Tanzania. Inter J Tropical Dis Health. 2023;24:41–8.
 31. Perelygina L, Icenogle J, Sullivan KE. Rubella virus-associated chronic inflammation in primary immunodeficiency diseases. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2020;20(6):574–81. doi: 10.1097/ACI.0000000000000694.
 32. Bouthry E, Perillaud-Dubois C, Lebraud P, Soutière MP, Grangeot-Keros L, Vauloup-Fellous C. Positive predictive value of seroconversion or positive rubella IgM in diagnosis of maternal rubella infection: Seven-years review of French National Reference Laboratory for Rubella. J Clin Virol. 2021;134:104708. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104708.
 33. Al-Jumaily RM, AL-Sheakli II, Muhammed HJ, Al-Rubaii BA. Gene expression of Interleukin-10 and Foxp3 as critical biomarkers in rheumatoid arthritis patients. Biomedicine. 2023;43(4):1183–7. doi: 10.51248/v43i4.3107.
 34. Sabah FS, Noori HZ, Abdul-elah BW, Abdullah Laftaah AL, Rubaii B. Identification of methicillin-resistant strains of Staphylococcus aureus isolated from humans and food sources by Use of mecA 1 and mecA 2 genes in Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE technique). Revis Bionatura. 2022;7(2):44. doi: 10.21931/RB/2022.07.02.44.
 35. Sultan RS, Al Khayali BD, Abdulmajeed GM, Al-Rubaii BA. Exploring small nucleolar RNA host gene 3 as a therapeutic target in breast cancer through metabolic reprogramming. Opera Medica Physiol. 2023;10(4):36–47. doi: 10.24412/2500-2295-2023-4-36-47.
 36. Bassi AG, Al-Rubaii BA. Detection of pyocin S and the effects of lactobacillus acidophilus cell-free supernatants on multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa isolated from patients of Baghdad Hospitals. Journal of Communicable Diseases. 2024;56(1):135–44.
 37. Husain AG, Alrubaii BA. Molecular detection and expression of virulence factor encoding genes of Pseudomonas aeruginosa isolated from clinical samples. Biomedicine. 2023 Nov 9;43(5):1514–9.
 38. Muhsin HY, Al-Humairi RM, Alshareef DQ, Ad'hiah AH. Interleukin-22 is up-regulated in serum of male patients with ankylosing spondylitis. Egypt Rheumatol. 2022;44(4):351–5. doi: 10.1016/j.ejr.2022.07.002.
 39. Bresam S, Alhumairi RM, Hade IM, Al-Rubaii BA. Genetic mutation rs972283 of the KLF14 gene and the incidence of gastric cancer. Biomedicine. 2023;43(4):1256–60. doi: 10.51248/v43i4.3112.
 40. Abdulkaliq AH, Hamed ZN, Hamzah SS, Saleh TH, Al-Rubaii BA. Molecular identification of intracellular survival related Brucella melitensis virulence factors. Biomedicine. 2022;42(4):761–5. doi: 10.51248/v42i4.1642.
 41. Saleh TH, Hashim ST, Abdulrazaq Al-Obaidi RA, Al-Rubaii BA. A biological study of chitinase produced by clinical isolates of pseudomonas aeruginosa and detection of chia responsible gene. Inter J Res Pharm Sci. 2020;11(2):1318–30.
 42. Ibrahim GJ, Laftaah BA. The Efficiency of Certain Amino Acids in Regulating chABC1 Gene Expression in Proteus mirabilis. Iraqi J Sci. 2024;65(9):4983–92. doi: 10.24296/ijsc.2024.65.9.15.
 43. Hamoode RH, Alkubaisy SA, Sattar DA, Hamzah SS, Saleh TH, Al-Rubaii BA. Detection of anti-testicular antibodies among infertile males using indirect immunofluorescent technique. Biomedicine. 2022;42(5):978–82. doi: 10.51248/v42i5.1963.
 44. Hassoon AH. Evaluating the role of mitochondrial DNA quantification in blastocyst transfers potential. AIP Conf Proc. 2022;2386(1):020046. doi: 10.1063/5.0067093.
 45. Abdullah MM, AL-Rubaii BA. Effect of Lactobacillus supernatant on swarming-related gene expression in Proteus mirabilis isolated from urinary tract infections. Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis. 2024;84(4):39–48.

Стаття надійшла до редакції 04.11.2024. – Дата першого рішення 08.11.2024. – Стаття подана до друку 03.12.2024