

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

Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології

Науково-практичний журнал
заснований у 2008 р.

1(27)/2021

ТНМУ, «Укрмедкнига»
Тернопіль – 2021

Редакційна колегія

А. В. Бойчук, О. Є. Федорців, Eva Barg, Н. В. Банадига, Г. А. Павлишин, Т. Ф. Татарчук,
О. Р. Боярчук, С. М. Геряк, Л. М. Маланчук, І. М. Нікітіна, Н. В. Косей, В. І. Пирогова,
О. М. Носенко, І. Б. Венцківська, Dace Rezeberga, Ebert Andreas, А. Я. Сенчук,
Murat Gultekin, Barbara Królak-Olejnik, В. І. Медведь, І. В. Жулкевич

Головний редактор – А. В. Бойчук
Відповідальний секретар – Ю. Б. Якимчук

Свідоцтво про державну реєстрацію: серія КВ № 13686-2660Р

Передплатний індекс: 99879

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт з медицини (додаток до Постанови Президії ВАК України від 27.05.2009 р. № 1-05/2). Перереєстровано 06.03.2015 р. (наказ № 261). Журнал включено до категорії «Б» реєстру наукових фахових видань ВАК України. Наказ МОН України № 612 від 07.05.2019 р., спеціальності: 222 – медицина, 228 – педіатрія.

Журнал представлено в Каталозі періодичних видань України – індекс 99879, на порталі Національної бібліотеки України ім. В. І. Вернадського за адресою www.nbuv.gov.ua.

Журнал індексується в CrossRef, Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory, Index Copernicus, ROAD, BASE (Bielefeld Academic Search Engine).

Відповідальність за зміст, достовірність і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Редакція не несе відповідальності за достовірність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікаціях. При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу «Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології» посилання на журнал обов'язкове.

Рекомендовано до видання вченою радою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 6 від 25.05.2021 р.).

Редагування і коректура
Технічний редактор
Комп'ютерна верстка
Дизайн обкладинки

*Гайда Лілія, Марченко Віта
Демчишин Світлана
Яскілка Зоряна
Кушик Павло*

Підп. до друку 26.05.2021. Формат 60×84/8. Папір офсет. № 1. Гарнітура Arimo.
Друк офсет. Ум. друк. арк. 19,07. Обл.-вид. арк. 24,93. Тираж 600 пр. Зам. № 116.

Видавець і виготівник Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА
Тел.: (0352) 43-49-56; Факс: (0352) 52-41-83
E-mail: journaltdmy@gmail.com

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 7242 від 02.02.2021 р.

©Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 2021.
©«Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології», 2021.

Зміст

Content

Педіатрія

Pediatrics

- Ковальчук Т. А., Боярчук О. Р. ПОКАЗНИКИ ДЕЯКИХ ВІТАМІНІВ ГРУПИ В ТА ГОМОЦИСТЕЇНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ ІЗ КАРДІОГЕННИМИ СИНКОПЕ 5
Kovalchuk T. A., Boyarchuk O. R. VITAMINS B AND HOMOCYSTEINE IN THE SERUM OF CHILDREN WITH CARDIAC SYNCOPE
- Павлишин Г. А., Шульгай А.-М. А. ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ ВІТАМІНОМ D І МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ У ДІТЕЙ ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ З ОЖИРІННЯМ 12
Pavlyshyn H. A., Shulhai A.-M.A. VITAMIN D SUPPLY AND METABOLIC SYNDROME IN OBSESSED ADOLESCENT CHILDREN
- Процайло М. Д., Синицька В. О. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ПОЛОГОВОГО ПІДВИХУ ГОМІЛКИ У НОВОНАРОДЖЕНОГО 20
Protsaylo M. D., Synytska V. O. THE CLINICAL CASE OF LABOUR SUBLUXATION OF A LOWER LEG IN A NEWBORN
- Стоєва Т. В., Решетіло О. В., Весілик Н. Л., Рижикова Т. І., Миронов О. Ю. РОЛЬ ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ БІЛКА ФІЛАГРИНУ ПРИ ПОЄДНАННІ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ ТА БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ 24
Stoieva T. V., Reshetilo O. V., Vesilyk N. L., Ryzhykova T. I., Myronov O. Y. THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM OF FILAGRIN PROTEIN IN THE COMBINATION OF ATOPIC DERMATITIS AND BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Акушерство та гінекологія

Obstetrics and Gynecology

- Булавенко О. В., Остап'юк Л. Р., Рудь В. О. ОПТИМІЗАЦІЯ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПОРОДІЛЛЯМ ІЗ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НА ОСНОВІ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ МОДЕЛІ 30
Bulavenko O. V., Ostapiuk L. R., Rud V. O. OPTIMIZATION OF THE MEDICAL CARE TO WOMEN WITH POSTPARTUM PURULENT-INFLAMMATORY DISEASES ON THE BASIS OF THE PATHOGENETIC MODEL
- Гвоздецька Г. С., Генік Н. І. ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ В ЖІНОК ІЗ РАННІМИ ГЕСТОЗАМИ 36
Hvozdetzka H. S., Henyk N. I. FEATURES OF WOMEN'S PSYCHO-EMOTIONAL STATE WITH EARLY GESTOSIS
- Добрянська В. Ю., Швед М. І., Геряк С. М., Маланчук Л. М. АНТИАРРИТМІЧНА UPSTREAM-ТЕРАПІЯ ЕКСТРАСИСТОЛІЧНОЇ АРИТМІЇ У ВАГІТНИХ ЗІ СТИГМАМИ СПОЛУЧНОТКАНИННОЇ ДИСПЛАЗІЇ 42
Dobryanska V. Yu., Shved M. I., Heryak S. M., Malanchuk L. M. ANTIARRHYTHMIC UPSTREAM THERAPY OF EXTRASYSTOLIC ARRHYTHMIA IN PREGNANT WOMEN WITH STIGMAS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA
- Дорофеева У. С., Бойчук О. Г., Матвійків Н. І. ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАТУСУ ЖІНОК ІЗ НЕПЛІДДАМ У ПІЗНЬОМУ РЕПРОДУКТИВНОМУ ВІЦІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 48
Dorofeyeva U. S., Boichuk O. H., Matviyukiv N. I. THE PECULIARITIES OF THE PSYCHO-EMOTIONAL STATE OF WOMEN WITH INFERTILITY IN THE LATE REPRODUCTIVE AGE (LITERATURE REVIEW)
- Железов Д. М. АНОМАЛЬНА ПЛАЦЕНТАЦІЯ У ВАГІТНИХ ІЗ РУБЦЕМ НА МАТЦІ 55
Zhelezov D. M. ABNORMAL PLACENTATION IN PREGNANT WOMEN WITH A SCAR ON THE UTERUS
- Запорожченко М. Б., Парубіна Д. Ю., Сидоренко А. В. КОРЕЛЯЦІЯ МІЖ КЛІНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ ТА СТАНОМ МІКРОБІОЦЕНОЗУ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ 60
Zaporozhchenko M. B., Parubina D. Yu., Sidorenko A. V. CORRELATION BETWEEN THE CLINICAL COURSE OF UTERINE LEIOMYOMA AND THE STATE OF GENITAL MICROBIOCENOSIS
- Кетова О. М., Громова А. М., Ляховська Т. Ю., Нестеренко Л. А., Талаш В. В. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ СИНДРОМУ ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ У ЖІНОК ПРИ ВАРИКОЗНОМУ РОЗШИРЕННІ ВЕН ОРГАНІВ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ 66
Ketova O. M., Gromova A. M., Lyakhovskaya T. Y., Nesterenko L. A., Talash V. V. MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND REHABILITATION OF CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME IN WOMEN WITH VARICOSE OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM
- Козак Х. В. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ В ЖІНОК ЗАХОДУ УКРАЇНИ ЗАЛЕЖНО ВІД МІСЦЯ ПРОЖИВАННЯ 72
Kozak Kh. V. PECULIARITIES OF THE PERIMENOPAUSAL PERIOD IN WOMEN OF WESTERN UKRAINE DEPENDING ON THE PLACE OF RESIDENCE
- Козира О. С., Медведєв М. В. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ ТА МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОМЕТРІЯ ЯК ПРИЧИННИ БЕЗПЛІДДА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 80
Kozyra O. S., Medvedev M. V. MODERN VIEW ON THE ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND POSSIBILITIES OF DIAGNOSIS OF PATHOLOGY OF THE ENDOMETRIUM AS A CAUSE OF INFERTILITY (LITERATURE REVIEW)

- Лецин Д. В. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК УСПІШНОГО ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЇ ЯЄЧНИКІВ ТЯЖКОГО СТУПЕНЯ В РАНЬНОМУ ТЕРМІНІ ВАГІТНОСТІ (ІСТОРІЯ ХВОРОБИ) 87
Letsyn D. V. SUCCESSFUL TREATMENT OF SEVERE OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME IN EARLY PREGNANCY (CASE REPORT)
- Лоскутова Т. О., Демченко Т. В., Бредихіна О. А. ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС ТА АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ ПРИ РАННІЙ ТА ПІЗНІЙ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ВАГІТНИХ 93
Loskutova T. O., Demchenko T. V., Bredykhina O. A. OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN EARLY AND LATE PREECLAMPSIA OF PREGNANT WOMEN
- Мадуаколам Корнеліус Агоді, Бойчук О. Г. ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ЖІНОК НА ТЛІ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ МАТКИ В ПІЗНЬОМУ РЕПРОДУКТИВНОМУ ВІЦІ 99
Maduacolam Cornelius Agodi, Boichuk O. H. THE PECULIARITIES OF PSYCHO-EMOTIONAL CONDITION OF WOMEN WITH UTERINE HYPERPLASIA IN THE LATE REPRODUCTIVE AGE
- Маркін Л. Б., Дорошенко-Кравчук М. В., Ященко Л. М. ВПРОВАДЖЕННЯ ЕЛАСТОГРАФІЇ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ГІНЕКОЛОГІЇ 104
Markin L. B., Doroshenko-Kravchuk M. V., Yashenko L. M. INTRODUCTION OF ELASTOGRAPHY FOR DIAGNOSIS OF HYPERPLASTIC PROCESSES IN GYNECOLOGY
- Маркін Л. Б., Попович О. І., Попович А. І. ОСОБЛИВОСТІ РЕАЛІЗАЦІЇ «ФЕНОМЕНУ ГІПОТЕНЗИВНОЇ ДІЇ ГЕСТАЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ» У ВАГІТНИХ З ІДІОПАТИЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ 110
Markin L. B., Popovych O. I., Popovych A. I. FEATURES OF REALIZATION OF "PHENOMENON OF HYPOTENSIVE ACTION OF GESTATION PROCESS" IN PREGNANT WOMEN WITH IDIOPATHIC ARTERIAL HYPOTENSION
- Міщенко В. П., Міщенко В. В., Лавриненко Г. Л., Головатюк-Юзефпольська І. Л., Білоусов С. В., Котляренко В. М. ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ АЛГОРИТМУ ПІДГОТОВКИ ДО ВАГІТНОСТІ МАЙБУТНІХ БАТЬКІВ ЗІ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ В АНАМНЕЗІ ЖІНОК 115
Mishchenko V. P., Mishchenko V. V., Lavrinenko H. L., Golovatyuk-Yuzefpolskaya I. L., Belousov S. V., Kotlyarenko V. M. PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF THE ALGORITHM OF PREPARATION FOR PREGNANCY OF FUTURE PARENTS WITH HABITUAL MISCARRIAGE IN ANAMNESIS OF WOMEN
- Невишна Ю. В. ЕФЕКТИВНА ДОПОЛОГОВА ПІДГОТОВКА – ЗАПОРУКА УСПІШНИХ ПОЛОГІВ, ПСИХОЕМОЦІЙНОГО ТА ФІЗИЧНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ 123
Nevyshna Y. V. EFFECTIVE PRENATAL PREPARATION IS THE KEY TO SUCCESSFUL CHILDBIRTH, PSYCHOEMOTIONAL AND PHYSICAL HEALTH OF A WOMAN
- Олексяк О. І., Геряк С. М. ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ) 129
Oleksiak O. I., Heriak S. M. THE FEATURES OF OBSTETRIC COMPLICATIONS DEVELOPMENT IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES (THE LITERATURE REVIEW AND OWN RESEARCH)
- Сенчук А. Я., Чермак В. І., Заболотна А. В., Андрійчук Т. П. РЕЗУЛЬТАТИ ЕХОГРАФІЇ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ ІЗ УСКЛАДНЕНИМ ПЕРЕБІГОМ ГЕСТАЦІЇ 138
Senchuk A. Ya., Chermak V. I., Zabolotna A. V., Andriichuk T. P. RESULTS OF ULTRASOUND OF THE PHETOPLACENTARY COMPLEX IN PREGNANT WOMEN WITH COMPLICATED GESTATION
- Франчук М. О., Франчук О. А., Кумпаненко Я. О., Корда І. В. ВМІСТ ВІТАМІНУ D У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ 144
Franchuk M. O., Franchuk O. A., Kumpanenko Ya. O., Korda I. V. VITAMIN D CONTENT IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM
- Хміль С. В., Франчук У. Я., Маланчук Л. М., Франчук М. В. ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ З ОЦІНКОЮ ПСИХОСОМАТИЧНОГО СТАНУ ЖІНОК 149
Khmil S. V., Franchuk U. Ya., Malanchuk L. M., Franchuk M. V. OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS OF DEGREE OF PREECLAMPSIA DIFFICULTY ON THE BACKGROUND OF METABOLIC SYNDROME WITH ASSESSMENT OF PSYCHOSOMATIC CONDITION OF WOMEN
- Якимчук Ю. Б. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ ОБСТЕЖЕННЯ ЖІНОК ІЗ ВНУТРІШНЬОЕПІТЕЛІАЛЬНОЮ НЕОПЛАЗІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ 154
Yakymchuk Yu. B. CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF RETROSPECTIVE ANALYSIS CHARACTERISTICS EXAMINATION IN WOMEN WITH INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA OF THE CERVIX
- Бойчук А. В., Хлібовська О. І., Шадріна В. С., Якимчук Ю. Б. ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА РОДОРОЗРІШЕННЯ ВАГІТНИХ ЖІНОК, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19 ПРОТЯГОМ ВАГІТНОСТІ 159
Boychuk A. V., Khlibovska O. I., Shadrina V. S., Yakymchuk Yu. B. PREGNANCY AND DELIVERY OF PREGNANT WOMEN WHO HAD COVID-19 DURING PREGNANCY

УДК 612.015.6-06:616.8-009.832:616.1-053.2
DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.12347

©Т. А. Ковальчук, О. Р. Боярчук

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

ПОКАЗНИКИ ДЕЯКИХ ВІТАМІНІВ ГРУПИ В ТА ГОМОЦИСТЕЇНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ ІЗ КАРДІОГЕННИМИ СИНКОПЕ

Мета роботи – вивчити показники вітаміну В6, фолієвої кислоти, вітаміну В12 та гомоцистеїну в сироватці крові дітей із кардіогенними синкопе, визначити їх взаємозв'язки із показниками діяльності серцево-судинної системи.

Матеріали та методи. Обстежено 19 дітей із кардіогенними синкопе та 23 практично здорові дитини віком 8–17 років. Кардіогенні синкопе діагностували з використанням критеріїв Європейської асоціації кардіології (2018). Рівні вітамінів В6, В9, В12 та гомоцистеїну в сироватці крові визначали колориметричним методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи Monobind (США). Усім пацієнтам було проведено холтерівське монітування електрокардіограми та добовий моніторинг артеріального тиску.

Результати дослідження та їх обговорення. Сироваткові рівні вітамінів В6, В9 та В12 у дітей із кардіогенними синкопе не відрізнялися від здорових дітей ($p > 0,05$). Виявлені кореляційні зв'язки між вітаміном В6 та показниками систолічного артеріального тиску в денний період доби ($r = 0,62$), фолієвою кислотою та кількістю епізодів синкопе в анамнезі ($r = -0,49$), вітаміном В12 та середньою добовою тривалістю інтервалу QTc ($r = 0,49$) і показником варіабельності серцевого ритму LF/HF ($r = 0,46$) є свідченням можливої ролі даних вітамінів у патогенезі кардіогенних синкопе ($p < 0,05$). Порівняно з контрольною групою, у дітей із кардіогенними синкопе спостерігався достовірно вищий показник сироваткового гомоцистеїну ($15,30 \pm 1,23$; $7,81 \pm 1,71$ мкмоль/л; $p < 0,05$).

Висновки. Кардіогенні синкопе у дітей характеризуються високими показниками гомоцистеїну на тлі референтних значень вітамінів В6, В9, В12. Поширеність гіпергомоцистеїнемії у групі кардіогенних синкопе становить 72,2 %.

Ключові слова: вітамін В6; фолієва кислота; вітамін В12; гомоцистеїн; кардіогенні синкопе; діти.

ПОКАЗАТЕЛИ НЕКОТОРЫХ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В И ГОМОЦИСТЕИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ С КАРДИОГЕННЫМИ СИНКОПЕ

Цель работы – изучить показатели витамина В6, фолиевой кислоты, витамина В12 и гомоцистеина в сыворотке крови детей с кардиогенным синкопе, определить их взаимосвязи с показателями деятельности сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы. Обследовано 19 детей с кардиогенным синкопе и 23 практически здоровых ребенка в возрасте 8–17 лет. Кардиогенные синкопе диагностировали с использованием критериев Европейской ассоциации кардиологии (2018). Уровни витаминов В6, В9, В12 и гомоцистеина в сыворотке крови определяли колориметрическим методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Monobind (США). Всем пациентам было проведено холтеровское мониторирование электрокардиограммы и суточный мониторинг артериального давления.

Результаты исследования и их обсуждение. Сывороточные уровни витаминов В6, В9 и В12 у детей с кардиогенным синкопе не отличались от здоровых детей ($p > 0,05$). Выявленные корреляционные связи между витамином В6 и показателями систолического артериального давления в дневное время суток ($r = 0,62$), фолиевой кислотой и количеством эпизодов синкопе в анамнезе ($r = -0,49$), витамином В12 и средней суточной продолжительностью интервала QTc ($r = 0,49$) и показателем вариабельности сердечного ритма LF/HF ($r = 0,46$) свидетельствуют о возможной роли данных витаминов в патогенезе кардиогенных синкопе ($p < 0,05$). По сравнению с контрольной группой, у детей с кардиогенным обмороком наблюдался достоверно более высокий показатель сывороточного гомоцистеина ($15,30 \pm 1,23$; $7,81 \pm 1,71$ мкмоль/л; $p < 0,05$).

Выводы. Кардиогенные синкопе у детей характеризуются высокими показателями гомоцистеина на фоне референтных значений витаминов В6, В9, В12. Распространенность гипергомоцистеинемии в группе кардиогенных синкопе составляет 72,2 %.

Ключевые слова: витамин В6; фолиевая кислота; витамин В12; гомоцистеин; кардиогенный обморок; дети.

VITAMINS B AND HOMOCYSTEINE IN THE SERUM OF CHILDREN WITH CARDIAC SYNCOPE

The aim of the study – to investigate vitamin В6, folic acid, vitamin В12 and homocysteine levels in the serum of children with cardiac syncope and to determine their relationships with indicators of cardiovascular system functioning.

Materials and Methods. 19 children with cardiac syncope and 23 practically healthy children aged 8–17 years were examined. Cardiac syncope was diagnosed using criteria of the European Society of Cardiology (2018). Serum vitamins В6, В9, В12 and homocysteine levels were determined by colorimetric enzyme-linked immunosorbent assay using the Monobind test system (USA). 24-hour Holter monitoring and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring were provided for all patients.

Results and Discussion. Serum vitamins В6, В9 and В12 levels in children with cardiac syncope were not differ from healthy children ($p > 0,05$). The correlations between vitamin В6 and systolic blood pressure during day ($r = 0,62$), folic acid and the number of syncope episodes in the anamnesis ($r = -0,49$), vitamin В12 and the average duration of QTc interval ($r = 0,49$), vitamin В12 and the heart rate variability parameter LF/HF ($r = 0,46$) are evidence of possible role of these vitamins in the pathogenesis of cardiac syncope ($p < 0,05$). Compared with the control group, children with cardiac syncope had a significantly higher rate of serum homocysteine ($15,30 \pm 1,23$; $7,81 \pm 1,71$ $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,05$).

Conclusions. Cardiac syncope in children is characterized by high homocysteine level on the background of reference vitamins В6, В9, В12 values. The prevalence of hyperhomocysteinemia is 72.2% in the group of cardiac syncope.

Key words: vitamin В6; folic acid; vitamin В12; homocysteine; cardiac syncope; children.

ВСТУП. Синкопальні стани є доволі поширеною проблемою та виникають приблизно у 50 % населення в цілому. За різними даними, орієнтовно 15–25 % дітей переживають щонайменше один епізод синкопе до досягнення ними дорослого віку [1, 2]. Синкопе можуть спричинити порушення кровообігу чи метаболізму, психіатричних або нейрофізіологічних процесів, зумовлюючи таким чином їх доброякісний чи смертельно небезпечний перебіг. Найнебезпечнішим різновидом синкопе є кардіогенні синкопе (КС), які складають 10 % від усіх синкопальних станів у дітей [3] та виникають внаслідок раптового зниження серцевого викиду, що, в свою чергу, приводить до розвитку мозкової гіперперфузії та непритомності [4]. Тривалі епізоди зниження серцевого викиду можуть призвести до раптової смерті або неврологічних пошкоджень внаслідок тривалої ішемії, що робить розпізнавання цього виду синкопе актуальною та вкрай важливою проблемою сучасної педіатрії [1].

Пошук нових патофізіологічних механізмів розвитку синкопе дозволить не лише краще зрозуміти природу непритомності, але й віднайти значно ефективніші методи лікування даної патології. Так, є обґрунтовані докази впливу на розвиток вазовагальних синкопе таких нейрогормонів, як адреналін, норадреналін та вазопресин [5]. У пацієнтів із синкопе часто спостерігають дефіцит вітаміну D, що зумовлено незрозумілим досі його прямим або ж опосередкованим впливом на розвиток вегетативної дисфункції [6, 7]. До того ж, у дітей із вазовагальними синкопе та синдромом постуральної тахікардії реєструються дефіцит вітамінів групи B та гіпергомоцистеїнемія [8, 9].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчити показники вітаміну B6, фолієвої кислоти, вітаміну B12 та гомоцистеїну в сироватці крові дітей із КС, визначити їх взаємозв'язки із показниками діяльності серцево-судинної системи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Для досягнення мети дослідження обстежено 125 дітей віком 8–17 років із щонайменше одним епізодом синкопе протягом місяця до моменту їх звернення за медичною допомогою. Синкопе діагностували з використанням критеріїв Європейської асоціації кардіології (2018) [10] – наявність транзиторної втрати свідомості, що характеризується раптовим початком, короткою тривалістю та спонтанним повним видужанням. Пацієнти із симптомами транзиторної втрати свідомості в результаті травми голови в даному дослідженні участі не брали. Усім пацієнтам із синкопе проводили ретельний збір скарг та анамнезу (вік на момент першої втрати свідомості; фактори, які передували первинному синкопе; частоту, періодичність, стереотипність та серійність нападів; тригерні фактори; методи, які дозволяють попередити втрату свідомості; клінічні прояви в пресинкопальному, синкопальному та постсинкопальному періодах; параепілептичні феномени; спадкові фактори), фізикальне обстеження, у т.ч. тест активного ортостазу [11], електрокардіографію (ЕКГ) в 12-ти відведеннях, ехокардіографію, електроенцефалографію. За результатами проведених досліджень 125 дітей із синкопе, у 19 із них було діагностовано КС.

Критерії включення у групу КС:

- синкопе виникає під час навантажень або в положенні лежачи;
- типові патологічні зміни на ЕКГ (біфасцикулярна блокада; інші порушення внутрішньошлуночкової про-

відності з тривалістю $QRS > 0,12$ с; атріовентрикулярна блокада II–III ступенів; персистуюча синусова брадикардія або фібриляція передсердь із $ЧСС < 50$ уд/хв; повторні епізоди синоатріальної блокади; паузи синусового ритму більше 3 с в активний період при відсутності фізичних навантажень; пароксизмальна суправентрикулярна або вентрикулярна тахікардія; синдроми преекзитації шлуночків; синдром подовженого або вкороченого інтервалу Q–T; синдром ранньої реполяризації шлуночків; синдром Бругада; аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка з епсилон-хвилями та негативними зубцями T в правих відведеннях; гіпертрофічна кардіоміопатія з гіпертрофією лівого шлуночка) і/або ехокардіограмі (структурні захворювання серця) [10];

– не менше одного епізоду синкопе впродовж останнього місяця;

- нормальна реакція на тест активного ортостазу;
- відсутність іншої очевидної етіології синкопе;
- відсутність супутніх гострих або хронічних захворювань, включаючи артеріальну гіпертензію, надмірну масу або ожиріння, анемію, гіпотиреоз та порушення функції нирок.

До контрольної групи увійшли 23 практично здорові дитини аналогічного віку, які не мали скарг, анамнестичних даних та клінічних ознак, що свідчили б про наявність будь-якого гострого чи хронічного захворювання.

У даному дослідженні респонденти брали участь лише після підписання інформованої згоди дітьми та їх батьками. У роботі дотримані етичні принципи щодо людей, які виступають суб'єктами дослідження, з урахуванням основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, у яких людина виступає їх об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (2007).

Зразки венозної крові у кількості 5 мл були відібрані з передпліччя усіх учасників дослідження у період між 08.00 та 11.00 год. Впродовж наступних 30 хв цілну кров центрифугували зі швидкістю 3000 об/хв протягом 5 хв. Отримані зразки сироватки заморожували до мінус 80 °C та зберігали не більше 20 місяців. Рівні піридоксину (вітамін B6), фолатів, кобаламіну (вітамін B12) та гомоцистеїну в сироватці крові визначали колориметричним методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-системи Monobind (США) у Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Гіпергомоцистеїнемію визначали як сироватковий гомоцистеїн вище 95-го перцентилі відповідно до віку дитини [12].

Усім дітям було проведено холтерівське моніторування ЕКГ (ХМЕКГ) за допомогою триканального добового монітора електрокардіосигналів SDM3 (Україна). Аналіз основних показників ХМЕКГ здійснювали з використанням програмного забезпечення (Ver 8.4.013) після мануального видалення із запису усіх артефактів. Часові характеристики варіабельності серцевого ритму вивчали за допомогою показників SDANN (стандартне відхилення середніх інтервалів RR у всіх 5-хвилинних сегментах запису), RMSSD (стандартне середньоквадратичне відхилення різниці послідовних інтервалів RR), рNN50 (відсоток послідовних інтервалів RR, різниця між

якими перевищує 50 мс). Частотні характеристики варіабельності серцевого ритму оцінювали з використанням TP (загальна потужність спектра у досліджуваному діапазоні), VLF (середнє значення потужності спектра на частоті менше 0,05 Гц), LF (середнє значення спектра низької частоти з потужністю 0,05–0,15 Гц), HF (середнє значення потужності спектра на частоті 0,15–0,4 Гц), LF/HF (співвідношення середніх значень низькочастотного і високочастотного компонентів варіабельності) [13].

Добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) проводили за допомогою осцилометричного монітора ВАТ41-2 (Україна) із використанням манжети відповідного розміру протягом 24 год за умов звичайного функціонування. Для інтерпретації результатів ДМАТ застосовували рекомендації Європейського товариства гіпертензії 2014 року [14].

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою статистичного пакета програми SPSS 12.0 для Windows. Результати вимірювань представлені як середнє арифметичне (M) ± середнє квадратичне відхилення (m). Для порівняння двох незалежних вибірок використовували U-критерій Манна–Уїтні. Зіставлення частотних характеристик якісних показників здійснювали з використанням критерію χ^2 . Для з'ясування зв'язку між досліджуваними показниками проводили кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена. Значимість відмінностей брали за вірогідну при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

У 8 (42,1 %) дітей основної групи було виявлено лише одну типову патологічну зміну на ЕКГ чи ехокардіографії, що приводить до розвитку КС, тоді як у 11 (57,9 %) пацієнтів їх було 2 та більше.

Порушення серцевого ритму та провідності мали місце у 18 (94,7 %) із 19 обстежених дітей та характеризувалися такими змінами: пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія (47,4 %), синдроми преекзитації шлуночків (31,6 %), синоатріальна блокада II ступеня (21,1 %), повна блокада правої ніжки пучка Гіса (10,5 %), біфасцикулярна блокада (5,3 %), атріовентрикулярна блокада II–III ступенів (10,5 %), синдром подовженого інтервалу QT (5,3 %), синдром слабкості синусового вузла (5,3 %), синдром Бругада (5,3 %), синдром ранньої реполяризації шлуночків (5,3 %). В одній дитині (5,3 %) мала місце уроджена вада серця – дефект міжшлуночкової перетинки з легеневою гіпертензією, мітральною та аортальною недостатністю. Жодної достовірної різниці між віком, статтю та індексом маси тіла (ІМТ) у дітей основної та контрольної груп виявлено не було. До того ж, частота серцевих скорочень (ЧСС), рівні систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ), гемоглобіну та еритроцитів у пацієнтів двох груп теж не відрізнялися (табл. 1). Це дозволило виключити вплив факторів віку, статі, надлишкової маси чи ожиріння, артеріальної гіпертензії й анемії на сироваткові показники вітамінів В6 і В12, фолієвої кислоти та гомоцистеїну.

За результатами даного дослідження було встановлено, що у дітей із КС сироваткові рівні вітаміну В6 і В12 та фолієвої кислоти достовірно не відрізняються від таких, що у здорових дітей (табл. 1). Наскільки нам відомо, до сьогодні не було проведено жодних досліджень із вивчення рівнів цих вітамінів у сироватці крові дітей із КС. Втім, окремі дослідження звертають увагу на дефіцит

Таблиця 1. Демографічні, клінічні та біохімічні характеристики обстежених дітей

Характеристики	Група КС (n=19)	Контрольна група (n=23)	p
Вік, роки	13,68±0,64	12,83±0,50	0,105039
Хлоці/дівчата, n	13/6	9/14	0,058500
ІМТ, кг/м ²	20,67±1,37	18,96±0,54	0,854995
Вік на момент першого синкопе, роки	11,84±0,65	–	–
Кількість епізодів синкопе за життя, n	5,37±1,67	–	–
Тривалість останнього епізоду пресинкопе, хв	0,68±0,25	–	–
Тривалість останнього епізоду синкопе, хв	1,47±0,33	–	–
Тривалість останнього епізоду постсинкопе, хв	148,20±52,53	–	–
ЧСС у положенні лежачи, мм рт. ст.	68,32±2,60	72,43±1,27	0,218111
САТ у положенні лежачи, мм рт. ст.	106,60±2,48	107,00±1,12	0,732606
ДАТ у положенні лежачи, мм рт. ст.	66,05±1,69	66,09±1,33	0,987321
Гемоглобін, г/л	138,39±4,89	13,52±1,22	0,424630
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,54±0,20	4,58±0,67	0,662658
Вітамін В6, мкг/л	14,68±1,58	16,11±5,53	0,407945
Фолієва кислота, мкг/л	4,08±0,37	4,71±1,73	0,231970
Вітамін В12, нг/л	393,41±21,92	447,28±22,70	0,159884
Гомоцистеїн, мкмоль/л	15,30±1,23	7,81±1,71	0,000001*
Гіпергомоцистеїнемія, n (%)	13 (72,22)	1 (4,35)	0,000000*

Примітка. * – позначені статистично значимі кореляції ($p < 0,05$).

піридоксину і кобаламіну в крові дітей із вазовагальними синкопе та їх роль у розвитку вегетативної дисфункції [9, 15]. В одному із спостережень у дорослих було показано, що дефіцит вітаміну В12 спостерігається у 33 % пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та не корелює із рівнем гомоцистеїну крові [16]. До того ж, у дорослих із серцевою недостатністю достовірно частіше реєструють дефіцит кобаламіну порівняно зі здоровими [17], а у пацієнтів із фібриляцією передсердь – дефіцит піридоксину [18].

Порівняно з контрольною групою, у дітей із КС спостерігався достовірно вищий показник сироваткового гомоцистеїну. Поширеність гіпергомоцистеїнемії у групі КС склала 72,2 %. Як відомо, гіпергомоцистеїнемія виникає внаслідок порушення обміну гомоцистеїну та пов'язана із різними патологічними станами, включаючи серцево-судинні та нейродегенеративні захворювання [12]. В одному із нещодавніх досліджень були верифіковані достовірно високі рівні гомоцистеїну у дітей із синдромом постуральної тахікардії та висунуто гіпотезу, що гіпергомоцистеїнемія може відігравати роль у розвитку синкопе шляхом підвищеної чутливості барорецепторного рефлексу [8]. Однією із причин гіпергомоцистеїнемії є

недостатній рівень піридоксину, фолатів та кобаламіну, які є кофакторами та кофакторами в метаболізмі гомоцистеїну. Окрім цього, поліморфізм генів, що кодують ферменти, які беруть безпосередню участь у метаболізмі гомоцистеїну, теж впливає на показник гомоцистеїну крові [19]. На додачу, рівень гомоцистеїну зростає з віком та є дещо вищим у хлопців порівняно з дівчатами [19]. У нашому дослідженні показник гомоцистеїну в сироватці крові від віку та статі пацієнтів із КС не залежав (табл. 2).

Кореляційний аналіз основних клінічних показників та сироваткових рівнів вітамінів групи В та гомоцистеїну дозволив виявити такі особливості КС (табл. 2). Сироваткова концентрація фолієвої кислоти обернено пропорційно залежала від віку дітей із КС та кількості епізодів синкопе в анамнезі. Зниження показника вітаміну В6 та зростання гомоцистеїну асоціювалося зі зменшенням САТ у положенні лежачи.

Окрім цього, середня добова тривалість інтервалу QTc, за даними ХМЕКГ, зменшувалася зі зниженням сироваткового рівня вітаміну В12, а зростання сироваткового рівня гомоцистеїну супроводжувалося зменшенням відсотка тривалості епізодів тахікардії за добу в дітей із КС (табл. 3, 4). Окремі наукові праці акцентують увагу

Таблиця 2. Кореляційна матриця основних клінічних показників КС та сироваткових рівнів вітаміну В6, фолієвої кислоти, вітаміну В12 та гомоцистеїну

Показник	Вітамін В6	Фолієва кислота	Вітамін В12	Гомоцистеїн
Вік	0,0943	-0,4990*	-0,1813	0,1268
Стать	0,0681	-0,1590	-0,0454	-0,1817
ІМТ	0,2156	-0,3312	-0,4551	-0,2053
Вік першого синкопе	-0,1562	0,0545	-0,0576	0,3566
Кількість епізодів синкопе за життя	0,1392	-0,4861*	-0,1392	-0,0105
Тривалість останнього епізоду пресинкопе	0,0834	0,0697	0,2228	-0,1246
Тривалість останнього епізоду синкопе	-0,0601	-0,1899	0,0875	0,1962
Тривалість останнього епізоду постсинкопе	-0,1169	0,1357	-0,1817	0,2224
ЧСС у положенні лежачи	0,2226	0,1418	-0,0901	-0,1004
САТ у положенні лежачи	0,6244*	-0,0657	0,0339	-0,6520*
ДАТ у положенні лежачи	0,3442	0,0196	-0,2786	-0,3475

Примітка. * – позначені статистично значимі кореляції (p<0,05).

Таблиця 3. Результати кореляційного аналізу параметрів ХМЕКГ та вітамінів групи В і гомоцистеїну в дітей із КС

Параметр	Вітамін В6	Фолієва кислота	Вітамін В12	Гомоцистеїн
1	2	3	4	5
Середня добова ЧСС	0,3004	-0,1888	-0,1213	-0,2930
Тривалість епізодів тахікардії за добу, %	0,3872	-0,3137	0,0808	-0,4828*
Тривалість епізодів брадикардії за добу, %	0,0737	0,1125	0,3182	-0,0310
Тривалість епізодів аритмії за добу, %	-0,2645	0,2751	-0,0599	0,3210
Середня добова тривалість інтервалу PQ, мс	-0,0363	0,0363	0,3090	0,0181
Середня добова тривалість інтервалу QTc, мс	0,1520	0,3458	0,4880*	-0,2967
SDANN, мс	-0,4166	0,2549	0,2328	0,0808
RMSSD, мс	-0,4093	0,3259	0,0735	0,4436

Продовження табл. 3.

1	2	3	4	5
pNN50, %	-0,4365	0,3825	0,1949	0,2795
TP, мс ²	-0,3308	0,3921	0,0661	0,2867
VLF, мс ²	-0,0098	0,0882	-0,1911	0,1151
LF, мс ²	-0,1042	0,1679	0,0220	0,0232
HF, мс ²	-0,1470	0,0416	-0,0857	0,1519
LF/HF, у. о.	0,3534	0,0098	0,4581*	-0,3386

Примітка. * – позначені статистично значимі кореляції (p<0,05).

Таблиця 4. Кореляційна матриця окремих параметрів ДМАТ та вітамінів групи В і гомоцистеїну в групі КС

Показник	Вітамін В6	Фолієва кислота	Вітамін В12	Гомоцистеїн
Середній САТ день	0,5607*	-0,1738	-0,1583	-0,4624*
Середній ДАТ день	0,3616	-0,2155	-0,0445	-0,3730
Середній САТ ніч	0,0735	-0,3148	-0,3459	-0,1128
Середній ДАТ ніч	0,2539	-0,2622	-0,2351	-0,2903
Вище за ліміт САТ день	0,7792*	-0,0124	0,0966	-0,6794*
Вище за ліміт ДАТ день	0,2426	-0,1389	0,1690	-0,2156
Вище за ліміт САТ ніч	0,2845	-0,0564	-0,0292	-0,4079
Вище за ліміт ДАТ ніч	0,1932	-0,0685	-0,2742	-0,1963
Навант тиском САТ день	0,7464*	-0,0530	-0,0148	-0,6613*
Навант тиском ДАТ день	0,3408	-0,2293	0,0895	-0,3359
Навант тиском САТ ніч	0,3823	-0,2331	-0,1767	-0,3647
Навант тиском ДАТ ніч	0,2263	-0,2226	-0,3210	-0,2140
Площа під гр САТ день	0,5553*	-0,0646	-0,0819	-0,4708*
Площа під гр ДАТ день	0,2066	-0,1423	0,0259	-0,2005
Площа під гр САТ ніч	0,5252*	-0,2825	-0,0796	-0,3335
Площа під гр ДАТ ніч	0,3220	-0,1073	-0,0863	-0,1998

Примітка. * – позначені статистично значимі кореляції (p<0,05).

на тому, що варіабельність серцевого ритму є одним із маркерів одужання у дітей із критичними станами [20]. У нашому дослідженні зниження вітаміну В12 у сироватці крові характеризувалося зниженням показника LF/HF, що є свідченням ймовірного впливу цього вітаміну на дисбаланс симпатичної і парасимпатичної нервової системи та патологічну регуляцію серцевого ритму в дітей із КС [13]. Sucharita S. та ін. показали, що метилмалонова кислота є кращим маркером діагностики дефіциту вітаміну В12 на тканинному рівні, бо, порівняно з кобаламіном, суттєво асоціюється із показниками варіабельності серцевого ритму [21].

ВИСНОВКИ. 1. Порівняно зі здоровими дітьми, у дітей із КС реєструються достовірно вищі показники гомоцистеїну на тлі референтних значень піридоксину, фолієвої

кислоти та кобаламіну. Поширеність гіпергомоцистеїнемії у групі КС становить 72,2 %.

2. Виявлені кореляційні зв'язки між вітаміном В6 та показниками САТ в денний період доби, фолієвою кислотою та кількістю епізодів синкопе в анамнезі, вітаміном В12 та середньою добовою тривалістю інтервалу QTc і показником варіабельності серцевого ритму LF/HF є свідченням можливої ролі даних вітамінів у патогенезі КС.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Дане спостереження виконано вперше у групі дітей із КС із залученням доволі невеликої кількості пацієнтів, а тому подальші дослідження є необхідними. Не менш важливим є і питання вивчення ефективності використання препаратів вітамінів В6, В12 та фолієвої кислоти з метою корекції гіпергомоцистеїнемії у дітей із КС та профілактики повторних епізодів синкопе.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Cannon B. Syncope / B. Cannon, P. Wackel // *Pediatr. Rev.* – 2016. – Vol. 37 (4). – P. 159–168.
2. Scott W. A. Evaluating the child with syncope / W. A. Scott // *Pediatr. Ann.* – 1991. – Vol. 20 (7). – P. 350–351.
3. Mohanty S. Clinico-etiological profile of pediatric syncope: a single center experience / S. Mohanty, C. P. R. Kumar, S. M. Kaku // *Indian Pediatr.* – 2021. – Vol. 58 (2). – P. 134–136.
4. The evaluation and management of pediatric syncope / B. A. Jeffrey, M. Willis, H. Lancaster [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2016. – Vol. 55. – P. 6–13.
5. Neurohormones in the pathophysiology of vasovagal syncope in adults / D. G. Benditt, J. G. van Dijk, D. Krishnappa [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2020. – Vol. 7. – P. 76.
6. Vitamin D deficiency and vasovagal syncope in children and adolescents / Q. Zhang, Y. Sun, C. Zhang [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2021. – Vol. 9. – P. 575923.
7. Kovalchuk T. The role of vitamin D deficiency in the origin of vasovagal syncope in childhood / T. Kovalchuk, O. Boyarchuk // *Int. J. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 16 (3). – P. 231–236.
8. Plasma homocysteine level in children with postural tachycardia syndrome / Y. Li, B. He, H. Li [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2018. – Vol. 6. – P. 375.
9. Pektas, A. Serum vitamin B-12 in children presenting with vasovagal syncope / A. Pektas, R. Koken, H. B. Koca // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 27 (1). – P. 176–181.
10. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope / M. Brignole, A. Moya, F. J. de Lange [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39 (21). – P. 1883–1948.
11. Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1 / H. Tanaka, Y. Fujita, Y. Takenaka [et al.] // *Pediatrics international.* – 2009. – Vol. 51 (1). – P. 169–179.
12. Total homocysteine, folate, and cobalamin, and their relation to genetic polymorphisms, lifestyle and body mass index in healthy children and adolescents / M. Huemer, K. Vonblon, M. Födinger [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2006. – Vol. 60 (6). – P. 764–769.
13. Бережний В. В. Застосування визначення варіабельності серцевого ритму у дітей / В. В. Бережний, І. В. Романкевич // *Современная педиатрия.* – 2015. – № 1 (65). – С. 87–91.
14. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / G. Parati, G. Stergiou, E. O'Brien [et al.] // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32 (7). – P. 1359–1366.
15. Ковальчук Т. А. Особливості профілю вітаміну В6 у дітей та підлітків із вазовагальними синкопе / Т. А. Ковальчук // *Сучасна педіатрія. Україна.* – 2020. – № 4 (108). – С. 61–66.
16. The predictive value of vitamin B12 concentrations and hyperhomocysteinaemia for cardiovascular disease / M. G. van Oijen, R. J. Laheij, J. B. Jansen, F. W. Verheugt // *Neth. Heart J.* – 2007. – Vol. 15 (9). P. 291–294.
17. Methylmalonic acid and vitamin B12 in patients with heart failure / K. Polytarchou, Y. Dimitroglou, D. Varvarousis [et al.] // *Hellenic J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 61 (5). – P. 330–337.
18. Hyperhomocysteinemia and vitamin B6 deficiency: new risk markers for nonvalvular atrial fibrillation? / R. Marcucci, I. Betti, E. Cecchi [et al.] // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 148 (3). – P. 456–461.
19. Homocysteine metabolism in children and adolescents: influence of age on plasma biomarkers and correspondent genotype interactions / H. Caldeira-Araújo, R. Ramos, C. Florindo [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11 (3). – P. 646.
20. Heart rate variability as a marker of recovery from critical illness in children / L. E. Marsillio, T. Manghi, M. S. Carroll [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14 (5). – P. e0215930.
21. Plasma vitamin B12, methylmalonic acid and heart rate variability in healthy young Indian adults / S. Sucharita, S. Sowmya, T. Thomas [et al.] // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2013. – Vol. 83 (3). – P. 147–153.

REFERENCES

1. Cannon, B., & Wackel, P. (2016). Syncope. *Pediatr. Rev.*, 37 (4), 159-168. DOI: 10.1542/pir.2014-0109.
2. Scott, W.A. (1991). Evaluating the child with syncope. *Pediatr. Ann.*, 20 (7), 350-351. DOI: 10.3928/0090-4481-19910701-08.
3. Mohanty, S., Kumar, C.P.R., & Kaku, S.M. (2021). Clinico-etiological profile of pediatric syncope: a single center experience. *Indian Pediatr.*, 58 (2), 134-136.
4. Anderson, J.B., Willis, M., Lancaster, H., Leonard, K., & Thomas, C. (2016). The evaluation and management of pediatric syncope. *Pediatr. Neurol.*, 55, 6-13. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.10.018.
5. Benditt, D.G., van Dijk, J.G., Krishnappa, D., Adkisson, W.O., & Sakaguchi, S. (2020). Neurohormones in the pathophysiology of vasovagal syncope in adults. *Front. Cardiovasc. Med.*, 7, 76. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00076.
6. Zhang, Q., Sun, Y., Zhang, C., Qi, J., & Du, J. (2021). Vitamin D deficiency and vasovagal syncope in children and adolescents. *Front. Pediatr.*, 9, 575923. DOI: 10.3389/fped.2021.575923.
7. Kovalchuk, T., & Boyarchuk, O. (2020). The role of vitamin D deficiency in the origin of vasovagal syncope in childhood. *Int. J. Endocrinol.*, 16 (3), 231-236. DOI: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205272.
8. Li, Y., He, B., Li, H., Zhang, Q., Tang, C., Du, J., & Jin, H. (2018). Plasma homocysteine level in children with postural tachycardia syndrome. *Front. Pediatr.*, 6, 375. DOI: 10.3389/fped.2018.00375.
9. Pektas, A., Koken, R., & Koca, H.B. (2018). Serum vitamin B-12 in children presenting with vasovagal syncope. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 27 (1), 176-181. DOI: 10.6133/apjcn.022017.17.
10. Brignole, M., Moya, A., de Lange, F.J., Deharo, J.C., Elliott, P.M., Fanciulli, A., ..., & van Dijk, J.G. (2018). 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur. Heart J.*, 39 (21), 1883-1948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy037.
11. Tanaka, H., Fujita, Y., Takenaka, Y., Kajiwara, S., Masutani, S., Ishizaki, Y., ..., & Honda, K. (2009). Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. *Pediatr. Int.*, 51 (1), 169-179. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2008.02783.x.
12. Huemer, M., Vonblon, K., Födinger, M., Krumpholz, R., Hubmann, M., Ulmer, H., & Simma, B. (2006). Total homocysteine, folate, and cobalamin, and their relation to genetic polymorphisms, lifestyle and body mass index in healthy children and adolescents. *Pediatr. Res.*, 60 (6), 764-769. DOI: 10.1203/01.pdr.0000246099.39469.18.
13. Berezhnoy, V.V., & Romankevych, I.V. (2015). Zastosuvannia vyznachennia variabelnosti sertsevoho rytmu u ditei [Using heart rate variability study in children]. *Sovremennaya pedyatriya – Modern Pediatrics*, 1 (65), 87-91. DOI 10.15574/SP.2015.65.87 [in Ukrainian].
14. Parati, G., Stergiou, G., O'Brien, E., Asmar, R., Beilin, L., Bilo, G., ..., & Zhang, Y. (2014). European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens.*, 32 (7), 1359-1366.

15. Kovalchuk, T.A. (2020). Osoblyvosti profilu vitaminu B6 u ditei ta pidlitkiv iz vazovahalnymy syncope [Features of vitamin B6 profile in children and adolescents with vasovagal syncope]. *Suchasna pediatriia. Ukraina – Modern Pediatrics. Ukraine*, 4 (108), 61-66. DOI 10.15574/SP.2020.108.61 [in Ukrainian].
16. van Oijen, M.G., Laheij, R.J., Jansen, J.B., & Verheugt, F.W. (2007). The predictive value of vitamin B12 concentrations and hyperhomocysteinaemia for cardiovascular disease. *Neth. Heart J.*, 15 (9), 291-294. DOI: 10.1007/BF03086002.
17. Polytarchou, K., Dimitroglou, Y., Varvarousis, D., Christodoulis, N., Psachoulia, C., Pantziou, C., ..., & Manolis, A.S. (2020). Methylmalonic acid and vitamin B12 in patients with heart failure. *Hellenic J. Cardiol.*, 61 (5), 330-337. DOI: 10.1016/j.hjc.2019.10.010.
18. Marcucci, R., Betti, I., Cecchi, E., Poli, D., Giusti, B., Fedi, S., ..., & Prisco, D. (2004). Hyperhomocysteinemia and vitamin B6 deficiency: new risk markers for nonvalvular atrial fibrillation? *Am. Heart J.*, 148 (3), 456-461. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.03.017.
19. Caldeira-Araújo, H., Ramos, R., Florindo, C., Rivera, I., Castro, R., & Tavares de Almeida, I. (2019). Homocysteine metabolism in children and adolescents: influence of age on plasma biomarkers and correspondent genotype interactions. *Nutrients*, 11 (3), 646. DOI: 10.3390/nu11030646.
20. Marsillio, L.E., Manghi, T., Carroll, M.S., Balmert, L.C., & Wainwright, M.S. (2019). Heart rate variability as a marker of recovery from critical illness in children. *PLoS One*, 14 (5), e0215930. DOI: 10.1371/journal.pone.0215930.
21. Sucharita, S., Sowmya, S., Thomas, T., Kurpad, A.V., & Vaz, M. (2013). Plasma vitamin B12, methylmalonic acid and heart rate variability in healthy young Indian adults. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 83 (3), 147-153.

Отримано 14.04.21

Прийнято до друку 17.05.21

Електронна адреса для листування: tetianakovalchuk@gmail.com

©Г. А. Павлишин, А.-М. А. Шульгай

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

ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ ВІТАМІНОМ D І МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ У ДІТЕЙ ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ З ОЖИРІННЯМ

Мета дослідження – провести аналіз наукових публікацій, які висвітлюють стан забезпеченості вітаміном D та його взаємозв'язки з розвитком метаболічного синдрому в дітей підліткового віку.

Матеріали та методи. Проведено аналіз публікацій баз даних Web of Science, SpringerOpen, Structure (NCBI), HINARI, PudMed, Scopus, які описують стан забезпеченості вітаміном D дітей залежно від індексу маси тіла і його взаємозв'язки з показниками антропометрії, вуглеводного та ліпідного обмінів.

Результати дослідження та їх обговорення. Ожиріння та дефіцит вітаміну D сприяють зростанню розвитку критеріїв метаболічного синдрому в дітей підліткового віку. Важливими чинниками розвитку дефіциту вітаміну D та метаболічного синдрому є низький дохід на члена сім'ї, недостатнє вживання молока, харчових продуктів, збагачених вітаміном D, низька фізична активність, недостатнє перебування на відкритому повітрі, тривале проведення часу за комп'ютером, гаджетами. Забезпеченість вітаміном D у підлітків з ожирінням характеризується прямими кореляційними зв'язками з рівнем у сироватці крові ліпопротеїнів високої щільності та зворотними кореляційними зв'язками з окружністю талії, рівнем тригліцеридів, глікемії, артеріальної гіпертензії.

Висновки. Дефіцит вітаміну D пов'язаний із чинниками ризику метаболічного синдрому в дітей з ожирінням. Поширеність дефіциту вітаміну D серед дітей підліткового віку залежить від багатьох чинників, які вважаються такими, що відіграють важливу роль у підвищенні ризиків розвитку метаболічного синдрому. Встановлення механізмів взаємозв'язку дефіциту вітаміну D з чинниками ризику метаболічного синдрому в дітей з ожирінням дозволять розробити нові підходи, направлені на зниження ризиків ожиріння, метаболічного синдрому та пов'язаних із ними серцево-судинних захворювань.

Ключові слова: вітамін D; дефіцит; ожиріння; метаболічний синдром.

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ

Цель исследования – провести анализ научных публикаций, освещающих состояние обеспеченности витамином D и его взаимосвязи с развитием метаболіческого синдрома у детей подросткового возраста.

Материалы и методы. Анализ публикаций баз данных Web of Science, SpringerOpen, Structure (NCBI), HINARI, PudMed, Scopus, которые описывают состояние обеспеченности витамином D детей в зависимости от индекса массы тела и его взаимосвязи с показателями антропометрии, углеводного и липидного обменов.

Результаты исследования и их обсуждение. Ожирение и дефицит витамина D способствуют росту развития критериев метаболіческого синдрома у детей подросткового возраста. Важными факторами развития дефицита витамина D и метаболіческого синдрома являются низкий доход на члена семьи, недостаточное употребление молока, пищевых продуктов, обогащенных витамином D, низкая физическая активность, недостаточное пребывание на открытом воздухе, длительное времяпровождение за компьютером, гаджетами. Обеспеченность витамином D у подростков с ожирением характеризуется прямыми корреляционными связями с уровнем в сыворотке крови липопротеинов высокой плотности и обратными корреляционными связями с окружностью талии, уровнем триглицеридов, гликемии, артериальной гипертензии.

Выводы. Дефицит витамина D связан с факторами риска метаболіческого синдрома у детей с ожирением. Распространенность дефицита витамина D среди детей подросткового возраста зависит от многих факторов, которые играют важную роль в повышенных рисках развития метаболіческого синдрома. Установление механизмов взаимосвязи дефицита витамина D с факторами риска метаболіческого синдрома у детей с ожирением позволит разработать новые подходы, направленные на снижение рисков ожирения, метаболіческого синдрома и связанных с ними сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: витамин D; дефицит; ожирение; метаболіческий синдром.

VITAMIN D SUPPLY AND METABOLIC SYNDROME IN OBSESSED ADOLESCENT CHILDREN

The aim of the study – to analyze the data of scientific publications that highlight the state of vitamin D supply and its relationship with the development of metabolic syndrome in adolescents.

Materials and Methods. The analysis of Web of Science, SpringerOpen, Structure (NCBI), HINARI, PudMed, Scopus data, which describe the state of vitamin D supply of children depending on body mass index and its relationship with anthropometry, carbohydrate and lipid metabolism.

Results and Discussion. Obesity and vitamin D deficiency contribute to the development of metabolic syndrome criteria in adolescents. Important factors in the development of vitamin D deficiency and metabolic syndrome are low income per family member, insufficient consumption of milk, foods fortified with vitamin D, low physical activity, insufficient exposure to the outdoors, prolonged spending time at the computer, gadgets. Vitamin D supplementation in obese adolescents is characterized by direct correlations with serum levels of high-density lipoprotein and inverse correlations with waist circumference, triglycerides, glycemia, and hypertension.

Conclusions. Vitamin D deficiency is associated with risk factors for metabolic syndrome in obese children. The prevalence of vitamin D deficiency among adolescents depends on many factors that are thought to play an important role in the increased

risk of developing metabolic syndrome. Establishing mechanisms for the relationship between vitamin D deficiency and metabolic risk factors in obese children will allow the development of new approaches to reduce the risk of obesity, metabolic syndrome and related cardiovascular disease.

Key words: vitamin D; deficiency; obesity; metabolic syndrome.

ВСТУП. Пандемічна поширеність ожиріння серед дітей негативно впливає на стан здоров'я, сприяє розвитку захворювань, знижує якість життя [1]. За даними ВООЗ, у Європі 20 % дітей страждають від надмірної маси тіла та ожиріння [2]. Згідно з прогнозованими розрахунками, до 2025 року на Європейському континенті число дітей з ожирінням у віці від 5 до 18 років збільшиться до 5 млн, а з надмірною масою тіла – до 21 млн [2, 3]. За даними досліджень NHANES 2016 року, в США у 18,5 % дитячого населення виявлено ожиріння, а серед підлітків віком 16–19 років ожиріння визначалося у 20,5 % [4]. В Україні показник поширеності ожиріння серед дитячого населення складає 13,4 на тисячу дитячого населення, а серед дітей віком 15–17 років – 29,39 % [5]. Ожиріння належить до основного чинника ризику розвитку метаболічного синдрому та пов'язаних із ним серцево-судинних захворювань [6]. Вважається, що надмірна маса тіла та ожиріння є передумовою для розвитку критеріїв метаболічного синдрому, зокрема гіперглікемії, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії [7]. Доведено, що внаслідок метаболічних порушень розвивається зниження чутливості тканин до інсуліну і розвивається інсулінорезистентність, яка супроводжується інсулінемією та призводить до розладів, які асоціюються з цукровим діабетом 2 типу [8].

В останні роки у зв'язку зі встановленням плейотропних властивостей вітаміну D широко вивчається його зв'язок із процесами життєдіяльності та функціональною активністю багатьох органів [9]. Раніше проведеними дослідженнями доведено вплив метаболітів вітаміну D на клітинну диференціацію, апоптоз, регуляцію імунологічних процесів, ліпідний та вуглеводний обмін [10]. Встановлено вплив вітаміну D на чинники розвитку серцево-судинних захворювань у дітей з ожирінням [11], морфологічний стан β -клітин підшлункової залози та їхню функціональну активність [12]. Доведено, що метаболіти вітаміну D відіграють важливу роль у захисті β -клітин підшлункової залози від патологічного апоптозу та сприяють їх регенераторним процесам [13].

Проведеними епідеміологічними дослідженнями встановлено низький рівень забезпеченості населення вітаміном D як в Україні [14], так і в цілому світі [15]. Серед дітей особливо низькі його рівні визначаються у підлітковому віці [16].

Для практичної медицини важливим є встановлення кардіометаболічних порушень у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від рівня забезпеченості вітаміном D і визначення ролі та місця вітаміну D у механізмах розвитку серцево-судинних і метаболічних ризиків. Метааналіз проспективних досліджень показав, що при наявності високого дефіциту вітаміну D ризик серцево-судинних захворювань може зростати на 83 % (OR=1,83; 95 % ДІ: 1,19–2,80) [17]. Результати проведеного Фрамінгемського дослідження вказують, що в осіб з дефіцитом вітаміну D, при 25(OH)D у сироватці крові <15 нг/мл, з більшою ймовірністю виникали ускладнення серцево-судинної патології порівняно з особами з рівнем

забезпеченості 25(OH)D більше 15 нг/мл (OR=1,62; 95 % ДІ 1,11–2,36) [18]. Дослідники наголошують, що кожне збільшення на 10 нг/мл у сироватці крові кальцидіолу сприяє зниженню смертності на 14 % (OR=0,86; ДІ 0,82–0,91) [18].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – провести аналіз літературних джерел, які висвітлюють стан забезпеченості вітаміном D та його взаємозв'язки з розвитком метаболічного синдрому в дітей підліткового віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проведено аналіз публікацій баз даних Web of Science, SpringerOpen, Structure (NCBI), HINARI, PubMed, Scopus, які описують стан забезпеченості вітаміном D дітей залежно від індексу маси тіла та його взаємозв'язки з показниками антропометрії, вуглеводного та ліпідного обміну.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. На сьогодні досягнуто значних успіхів у вивченні метаболізму вітаміну D в організмі, механізмів і шляхів реалізації його біологічних ефектів [19]. Внаслідок детальних наукових досліджень біологічних властивостей та структури вітаміну D виділено декілька його форм, з яких для організму людини найважливішими вважаються ергокальциферол (вітамін D₂) та холекальциферол (вітамін D₃) [19]. Доведено, що обидва види вітаміну D є жиророзчинними формами, які всмоктуються в тонкій кишці разом із жирами [20].

Ергокальциферол та холекальциферол, які надійшли в кров'яне русло, самі по собі біологічно інертні [20, 21]. Для їх активації та перетворення в активну форму в організмі вони проходять процеси гідроксилювання, в результаті яких утворюються активні гормональні метаболіти: найбільш активний метаболіт (або D-гормон) 1,25(OH)₂D – кальцитриол (або 1,25-дигідроксивітамін D), та менш активний 24,25(OH)₂D (секакальцифедіол) [20].

Активна гормональна форма вітаміну D 1,25(OH)₂D взаємодіє з органами-мішенями, клітини яких містять специфічні вітамін D рецептори (VDR) [19–21]. Рецептори вітаміну D належать до сімейства трансактивних регуляторних факторів транскрипції, подібні до рецепторів стероїдних та тиреоїдних гормонів, що підтверджує функціонування вітаміну D як гормону [22]. Внаслідок взаємодії кальцидіолу з VDR можуть виникати багато ефектів, які впливають на різні біологічні процеси організму [19]. Вплив та активація VDR можуть відбуватися за допомогою геномних або не геномних механізмів [19, 20]. Суть геномного механізму полягає в тому, що в ділянці ядра кальцитриол зв'язується VDR, внаслідок чого утворюється гетеродимер з рецептором ретиноїда X (RXR), що сприяє тому, що активні форми вітаміну D викликають зміни транскрипції на рівні всього геному [22]. В результаті такої геномної активації настає біосинтез нових молекул мРНК і трансляція відповідних білків, які беруть участь у фізіологічній відповіді. Геномні механізми активації VDR мають вплив на рівень гормонів, фактор росту, рівень запалення, білки мітохондрій, гомеостаз кальцію [23].

Проведеними дослідженнями встановлено, що забезпеченість вітаміном D залежить від індексу маси тіла і в основному є подібною у більшості країн. Так, аналізом забезпеченості вітаміном D серед дітей підліткового віку України встановлено, що при нормальній масі тіла достатній рівень вітаміну D визначався у 15,00 % дітей, недостатність – у 28,33 %, дефіцит – у 56,67 %. При надлишковій масі тіла достатній рівень визначався у 6,67 %, недостатність – у 23,33 %, дефіцит – у 70,00 %. При ожирінні достатній рівень забезпеченості мав місце у 3,95 % осіб, недостатність – у 18,42 %, дефіцит – у 77,63 % [24–26].

Вважається, що збільшення жирової тканини негативно впливає на забезпеченість вітаміну D та активність його метаболітів, сприяючи розвитку дефіцитних станів, внаслідок яких розвиваються поглиблення метаболічних розладів та пов'язаних із ними ускладнень [27]. Надмірне накопичення в організмі людини жирової тканини характеризується негативним впливом на перебіг метаболічних процесів, сприяє зниженню активності 1α -гідроксилази, що призводить до накопичення неактивних форм та погіршення біодоступності вітаміну D [27]. Вважається, що при збільшенні маси жиру на 1 % виникає зниження рівня кальцидіолу в сироватці крові на $(1,1 \pm 0,55)$ нмоль/л [27]. З іншого боку, доведено, що метаболізм вітаміну D та синтез 25(OH)D порушуються у зв'язку з формуванням при ожирінні стеатозу печінки [20]. При цьому причиною гіповітамінозу D може служити факт порушення синтезу 25(OH)D внаслідок впливу на VDR високих рівнів лептину та інтерлейкіну-6, зниження чутливості при стимуляції ліполізу катехоламінами та натрійуретичним пептидом [27].

Низькі показники рівня забезпеченості вітаміном D у дітей з нормальною масою тіла та ожирінням і значну його поширеність реєстрували у більшості країн світу. Згідно з даними дослідження NHANES, середні рівні 25(OH)D серед підлітків США у віці 12–15 років становили 24,7 (23,9–25,6) нг/мл, а у віці 16–19 років – 24,9 (23,5–26,3) нг/мл [28]. Поширеність дефіциту вітаміну D серед підлітків США з нормальною масою тіла визначалася у 21 % (20–22 %) дітей, з надмірною масою тіла – у 29 % (27–31 %), з ожирінням – у 34 % (32–36 %), з важким ожирінням – у 49 % (45–53 %) [28]. Серед підлітків Італії середній рівень 25(OH)D у сироватці крові визначався на рівні 20,0 (3,2–69,6) нг/мл, причому серед них у 49,9 % – недостатність, а в 32,3 % – дефіцит вітаміну D [29]. Поширеність дефіциту вітаміну D серед підлітків Канади при рівні 25(OH)D менше 12 нг/мл складала 6,0 %, менше 16 нг/мл – 19,0 %, а близько 70 % мали більше 20 нг/мл [30]. Серед іспанських дітей підліткового віку достатньою забезпеченість вітаміном D визначалася у 34,7 % випадків, недостатність – 45,0 %, дефіцит – 20,3 % [31].

Порівняльною характеристикою забезпеченості вітаміном D встановлено, що в Україні у дівчат з нормальною масою тіла середні показники рівня 25(OH)D становили 18,55 (11,95–22,55) нг/мл, а у хлопців 17,90 (12,16–24,94) нг/мл. При надмірній масі тіла у сироватці крові рівень кальцидіолу у дівчат – 15,89 (10,26–17,30) нг/мл та у хлопців – 13,90 (10,26–21,28) нг/мл, а при ожирінні у дівчат – 11,85 (9,36–14,97) нг/мл та хлопців – 13,09 (9,44–17,37) нг/мл. За частотою проявів дефіцит вітаміну D частіше виявлявся у хлопців, порівняно з дівчатами [26].

Деяко іншою поширеність визначалася серед жителів арабських країн, де дефіцит вітаміну D серед хлопців складав 30,1 %, а серед дівчат – 69,2 % [32]. У Канаді середній рівень 25(OH)D меншим також визначався серед дівчат, поширеність дефіциту вітаміну D серед дівчат становила 30 %, а серед хлопців – 20 % [30].

У підлітків Італії, які проживали у місті, рівень 25(OH)D становив 48,0 (10,8–174,7) нмоль/л, а в сільських жителів – 50,7 (8,1–144,8) нмоль/л ($p=0,481$) [29].

Існує ряд чинників, які пов'язані як із розвитком ожиріння, критеріїв метаболічного синдрому, так і дефіциту вітаміну D. Серед останніх визначалися: дохід на члена сім'ї з показником відносного ризику $RR=2,50$ (95 % ДІ 1,42–4,40; $Se=0,714$; $Sp=0,615$); вживання молока до 1 склянки на добу, $RR=2,50$ (95 % ДІ 1,42–4,40; $Se=0,714$; $Sp=0,610$); вживання добавок вітаміну D (або риб'ячого жиру з вітаміном D), $RR=2,50$ (95 % ДІ 1,42–4,40; $Se=0,714$; $Sp=0,615$); фізична активність менше 2 год на тиждень, $RR=1,68$ (95 % ДІ 1,04–2,56; $Se=0,627$; $Sp=0,581$) [24, 26, 33]. Також до суттєвих чинників ризику належить пасивний відпочинок, який пов'язаний із роботою за комп'ютером, комп'ютерними іграми, гаджетами та переглядом телевізійних передач із показником відносного ризику $RR=2,47$ (95 % ДІ 1,55–3,93; $Se=0,712$; $Sp=0,634$) [24, 26, 33].

При цьому дослідники встановили, що рівень 25(OH)D характеризувався прямими кореляційними зв'язками з доходом на члена сім'ї ($r=0,406$), вживанням молока ($r=0,374$), фізичною активністю ($r=0,575$), вживанням добавок вітаміну D (або риб'ячого жиру з вітаміном D) ($r=0,299$), тривалістю перебування дітей на відкритому повітрі ($r=0,248$) та зворотними кореляційними зв'язками з тривалістю роботи за комп'ютером, переглядом телепередач ($r=-0,318$) [33].

На зв'язках рівня забезпечення вітаміну D з зазначеними вище чинниками наголошував ряд дослідників у різні періоди [19]. Зокрема, в США у підлітків із вживанням молока до 1 склянки пов'язують 28 (22–33) % розвитку дефіциту вітаміну D, з тривалістю роботи за комп'ютером більше 4 год – 32 (26–38) %, з фізичними навантаженнями менше 2 год на тиждень – 25 (21–29) % [33].

Згідно з критеріями IDF (2007), абдомінальне ожиріння вважається основним компонентом метаболічного синдрому, який має максимальну кореляцію з іншими його проявами [2].

Антропометричні параметри характеризувалися тісними кореляційними зв'язками з вмістом у крові кальцидіолу. Численні дослідження вказують на зворотні кореляційні зв'язки рівня в сироватці крові 25(OH)D з окружністю талії. При цьому наявні також повідомлення щодо зниження ІМТ у дітей з ожирінням при досягненні достатнього рівня вітаміну D [34].

На сьогодні доведено, що в дітей з ожирінням відбувається секвестрація вітаміну D у жировій тканині і знижується біодоступність 25(OH)D [35]. В умовах дефіциту вітаміну D активуються процеси ліпогенезу та пригнічується ліполіз, що призводить до збільшення кількості жирової тканини [19], розвитку гіпертрофії адипоцитів, нетипового відкладання жиру, гіпоксії й хронічного стресу [19–21]. Також вважається, що позитивний ефект кальцидіолу при ожирінні пов'язаний із заміною зрілих адипоцитів новими, чутливими до інсуліну клітинами [19, 20].

Дослідники встановили залежність вираженості дисліпідемії, а також ліпідних маркерів, які є критеріями розвитку метаболічного синдрому, від забезпеченості вітаміном D. Дефіцит вітаміну D супроводжується гіпоальфапротеїнемією ($p < 0,05$) та збільшенням вмісту тригліцеридів ($p < 0,05$), а також холестеринліпопротеїнів низької щільності, що сприяє зростанню серцево-судинних ризиків. Згідно з даними літератури, саме проатерогенні впливи ліпідів вважаються одними із важливих факторів, які сприяють розвитку артеріальної гіпертензії [36]. Активний метаболіт вітаміну D кальцитриол через вплив на ренін-ангіотензинову систему характеризується здатністю регулювати артеріальний тиск [37]. Також вітамін D впливає на рецептори клітин ендотелію, кардіоміоцитів, гладких м'язових клітин судинної стінки. Наявність VDR в ендотелії кровеносних судин сприяє тому, що кальцитриол може впливати на констрикційні та дилатаційні процеси, тим самим регулювати просвіт та органний кровотік, а також впливати на функцію гладком'язових клітин судинної стінки [38, 39]. Метаболіти вітаміну D мають здатність впливати на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему шляхом зниження її активності та синтезу реніну [20]. Тобто збільшення кількості метаболіту вітаміну D кальцитриолу впливає на зниження активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, внаслідок чого може відбуватися зниження артеріального тиску. На взаємозв'язок вітамін D статусу та артеріальної гіпертензії вказують результати метааналізів, згідно з якими встановлено зворотний зв'язок між кількістю у крові $25(\text{OH})\text{D}$ та систолічним і діастолічним артеріальним тиском [40].

Отже, вітамін D характеризується також взаємозв'язком зі ще одним із критеріїв метаболічного синдрому згідно з IDF, – артеріальною гіпертензією.

Важливе значення як клініцисти, так і експериментатори надають ролі вітаміну D в процесах метаболізму вуглеводів [19, 21, 41]. Встановлено, що $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ здатний впливати на морфологічний стан β -клітин підшлункової залози та їхню функціональну активність [41]. Експериментальними дослідженнями доведено, що серед усіх острівцевих клітин підшлункової залози лише β -клітини, які продукують інсулін, мають у своїх ядрах VDR [41]. Про зв'язок рівня $25(\text{OH})\text{D}$ з обміном вуглеводів свідчать отримані дослідниками дані досліджень пацієнтів з глюкозотолерантністю, де за результатами регресійного аналізу встановлено достовірні кореляційні зв'язки між рівнем $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові та чутливістю до інсуліну ($p = 0,0007$) і рівнем глюкози крові натще ($p = 0,027$) [42]. За результатами метааналізу встановлено, що в осіб при рівні $25(\text{OH})\text{D}$ у крові менше 14 нг/мл на 43 % частіше розвивається діабет 2 типу порівняно з рівнем $25(\text{OH})\text{D} > 25$ нг/мл [43]. Біологічні ефекти вітаміну D при цьому пов'язані з експресією VDR [20].

Метаболіти вітаміну D взаємопов'язані із кальбіндином, який відіграє важливу роль у захисті β -клітин підшлункової залози від патологічного апоптозу [20, 28]. До керованих вітаміном D білків, які беруть участь у регуляції вуглеводного обміну, належить субстрат рецептора інсуліну (IRS1), індукований фактор росту (IGF) [42]. Відомими властивостями метаболіту вітаміну D кальцитриолу є вплив на проліферацію та диференціацію клітин [42]. При взаємодії з VDR β -клітин підшлункової залози він може

впливати не тільки на їхню функціональну активність, але і на регенераторні процеси [19, 20].

Таким чином, метаболіти вітаміну D беруть участь у здійсненні процесів захисту β -клітин від апоптозу та можуть регулювати їх кількість, яка необхідна для забезпечення метаболічних процесів [43].

В основі патогенезу порушення вуглеводного обміну при надмірній масі тіла та ожирінні, метаболічному синдромі лежить не лише порушення функції β -клітин підшлункової залози, але і зниження чутливості тканин до інсуліну та системне запалення [44]. Існують докази, що, окрім геномного, вплив $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на функціональну активність β -клітин підшлункової залози може бути опосередкованим через механізми зміни кальцієвих потоків. Дослідники наголошують, що процеси секреції інсуліну залежать від кальцію, а тому зміни потоку кальцію можуть негативно впливати на секреторну функцію β -клітин [44].

Вплив вітаміну D на резистентність до інсуліну також може відбуватися двома шляхами [45]. Пряма дія полягає у стимуляції експресії рецептора інсуліну, а опосередкована – у регулюванні позаклітинного кальцію, за допомогою якого в чутливих до інсуліну тканинах забезпечується його внутрішньоклітинна дія. Також багато досліджень присвячено впливу вітаміну D на системне запалення, яке пов'язують із цукровим діабетом 2 типу [44]. Вітамін D має здатність знижувати регуляцію активації NF- κ B, що є важливим регуляторним геном, який кодує протизапальні цитокіни, пов'язані з резистентністю до інсуліну [46].

Епідеміологічними дослідженнями встановлено, що показник відносного ризику гіперглікемії у розвитку дисбалансу метаболізму в дітей з ожирінням та дефіцитом вітаміну D становив $RR = 5,26$ (95 % ДІ 1,64–16,87; $Se = 0,870$; $Sp = 0,504$) [26, 33].

Отже, процеси регуляції вуглеводного метаболізму мають безпосередній зв'язок із вітаміном D статусом, метаболіти якого пов'язані як з продукцією інсуліну, так і його участю в засвоєнні глюкози.

Дослідники відзначають різну поширеність метаболічного синдрому серед дітей підліткового віку. У більшості публікацій відмічається, що поширеність метаболічного синдрому знаходиться в широких межах від 0,2 до 38,9 % [47]. У системному огляді 85 досліджень з участю дітей медіана поширеності метаболічного синдрому склала 3,3 % (діапазон 0–19,2 %), у підлітків з надмірною масою тіла – 11,9 % (діапазон 2,8–29,3 %), а серед дітей з ожирінням – 29,2 % (діапазон 10–66 %) [48]. В інших дослідженнях у підлітків з дефіцитом вітаміну D та ожирінням у 64,4 % випадків визначався метаболічний синдром, а при надмірній масі тіла та дефіциті вітаміну D – у 26,2 % випадків [26].

ВИСНОВКИ. 1. Дефіцит вітаміну D пов'язаний із чинниками ризику метаболічного синдрому в дітей з ожирінням. Поширеність дефіциту вітаміну D серед дітей підліткового віку залежить від таких чинників, як низька фізична активність, короткотривале перебування дітей на відкритому повітрі, довготривалі перегляди телепередач і пасивні відпочинки за комп'ютером та гаджетами, вживання малої кількості молока і великої кількості безалкогольних газованих напоїв, які також вважаються такими, що відіграють важливу роль у підвищених ризиках розвитку метаболічного синдрому.

2. Встановлення механізмів взаємозв'язку дефіциту вітаміну D з чинниками ризику метаболічного синдрому в дітей з ожирінням дозволить розробити нові підходи, направлені на зниження ризиків ожиріння, метаболічного синдрому та пов'язаних із ними серцево-судинних захворювань.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зелінська Н. Б. Ожиріння в дітей: визначення, лікування, профілактика. Клінічні практичні настанови Ендокринологічного Товариства. Частина 2 / Н. Б. Зелінська // Український журнал дитячої ендокринології. – 2018. – № 1. – С. 65–76.
2. Зелінська Н. Б. Ожиріння та метаболічний синдром у дітей / Н. Б. Зелінська // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2013. – № 4. – С. 62–72.
3. Draft final report of the commission on ending childhood obesity / G. Alleyne, S. Nishtar, Y. C. Chan Hon [et al.]. – Geneva, Switzerland : World Health Organization, 2015. – 52 p.
4. Prevalence of obesity and severe obesity in us children, 1999–2016 / A. C. Skinner, S. N. Ravanbakht, J. A. Skelton [et al.] // *Pediatrics*. – 2018. – Vol. 141 (3). – e20173459.
5. Заболотна І. Е. Ожиріння та надмірна маса тіла в дітей, критерії діагностики та статистика поширеності / І. Е. Заболотна, Л. В. Яценко // Клінічна та профілактична медицина. – 2019. – Vol. 8 (2). – С. 36–46.
6. Behalf of the strong kids research team. risk factors for overweight/obesity in preschool children: an ecological approach / D. A. Dev, B. A. McBride, B. H. Fiese [et al.] // *Child Obes.* – 2013. – Vol. 9 (5). – P. 399–408.
7. Chung S. T. Cardiometabolic risk in obese children / S. T. Chung, A. U. Onuzuruike, S. N. Magge // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2018. – Vol. 1411 (1). – P. 166–83.
8. Metabolic profiles in obese children and adolescents with insulin resistance / M. Kostovski, V. Simeonovski, K. Mironska [et al.] // *Open Access Maced. J. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 6 (3). – P. 511–518.
9. Vitamin D: a pleiotropic hormone / A. Verstuyf, G. Carmeliet, R. Bouillon, C. Mathieu // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 78 (2). – P. 140–145.
10. Lai Y. H. The pleiotropic effect of vitamin D / Y. H. Lai, T. C. Fang // *ISRN Nephrol.* – 2013. – Vol. 2013. – 898125.
11. Vitamin D deficiency associated with markers of cardiovascular disease in children with obesity / M. Censani, H. T. Hammad, P. J. Christos, T. Schumaker // *Glob Pediatr Health.* – 2018. – Vol. 5. – 2333794X17751773.
12. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function / H. Wolden-Kirk, L. Overbergh, H. T. Christesen [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 347 (1-2). – P. 106–120.
13. Vitamin D and pancreas: The role of sunshine vitamin in the pathogenesis of diabetes mellitus and pancreatic cancer / B. Altieri, W. B. Grant, S. Della Casa [et al.] // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2017. – Vol. 57 (16). – P. 3472–3488.
14. Стан забезпечення вітаміном D населення Західного регіону України / В. І. Паньків, В. В. Поворознюк, І. В. Паньків [та ін.] // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2019. – № 3. – С. 268–371.
15. Spiro A. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe / A. Spiro, J. L. Buttriss // *Nutr. Bull.* – 2014. – Vol. 39 (4). – P. 322–350.
16. Vitamin D in the healthy European paediatric population / C. Braegger, C. Campoy, V. Colomb [et al.] //

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.
Вважаємо доцільним провести в Україні дослідження, направлене на розробку способу профілактики метаболічних порушень у дітей з ожирінням та дефіцитом вітаміну D.

- J. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2013. – Vol. 56 (6). – P. 692–701.
17. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis / M. B. Elamin, N. O. Abu Elnour, K. B. Elamin [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96 (7). – P. 1931–1942.
18. Lim K. Vitamin D and Calcimimetics in Cardiovascular Disease / K. Lim, T. Hamano, R. Thadhani // *Semin. Nephrol.* – 2018. – Vol. 38 (3). – P. 251–266.
19. Holik M. F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention / M. F. Holik // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2017. – Vol. 18 (2). – P. 153–165.
20. Pike J. W. Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone / J. W. Pike // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2017. – Vol. 46 (4). – P. 815–843.
21. Поворознюк В. В. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку / В. В. Поворознюк, Н. І. Балацька // Біль. Суглоби. Хребет. – 2012. – № 4 (8). – С. 5–11.
22. Rochel N. Structural aspects of Vitamin D endocrinology / N. Rochel, F. Molnar // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 453. – P. 22–35.
23. Carlberg C. Molecular endocrinology of vitamin D on the epigenome level / C. Carlberg // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 453. – P. 14–21.
24. Shulhai A.-M. Peculiarities of the prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in overweight and obese adolescents in Ukraine / A.-M. Shulhai, H. A. Pavlyshyn, O. M. Shulhai // *Arch. Balk Med. Union.* – 2019. – Vol. 54 (1). – P. 57–63.
25. Shulhai A. M. Relation of carbohydrate exchange markers with vitamin D status in adolescents with overweight and obesity / A.-M. Shulhai, H. A. Pavlyshyn, O. M. Shulhai // *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* – 2019. – Vol. 25 (4). – P. 169–176.
26. Shulhai A.-M. Metabolic disorders in adolescents with overweight and obesity / A.-M. Shulhai, H. Pavlyshyn, O. Shulhai. – A. Mazur ed. // XXXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego; 2019 Sep. 05-07; Rzeszow, Poland. – Rzeszow : Grupa Medica; 2019. – P. 147.
27. Cheng L. The convergence of two epidemics: vitamin D deficiency in obese school-aged children / L. Cheng // *J. Pediatr. Nurs.* – 2018. – Vol. 38. – 20N6.
28. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population / J. P. Reis, D. von Mühlen, E. R. Miller 3rd [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 124 (3). – 371n9.
29. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study / F. Vierucci, M. Del Pistoia, M. Fanos [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 172 (12). – P. 1607–1617.
30. Overweight and obesity are associated with lower vitamin D status in Canadian children and adolescents / L. S. Greene-Finestone, D. Garriguet, S. Brooks [et al.] // *Paediatr. Child Health.* – 2017. – Vol. 22 (8). – 438d44.

31. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children / T. Dura-Trave, F. Gallinas-Victoriano, M. J. Chueca-Guindulain, S. Berrade-Zubiri // *Nutr. Diabetes*. – 2017. – Vol. 7 (3). – e248.
32. Prevalence of vitamin D deficiency and its associated factors in three regions of Saudi Arabia / I. M. Kaddam, A. M. Al-Shaikh, B. A. Abaalkhail [et al.] // *Saudi Med J*. – 2017. – Vol. 38 (4). – 381n90.
33. Turer C. Prevalence of Vitamin D deficiency among overweight and obese US children / C. Turer, H. Lin, G. Flores // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 131 (1). – P. 152–161.
34. Datta S. The dependency of vitamin d status on anthropometric data / S. Datta, M. Pal, A. DE // *Malays. J. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 21 (3). – P. 54–61.
35. Vanlint S. Vitamin D and obesity / S. Vanlint // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5 (3). – P. 949–956.
36. Moore C. E. Elevated systolic blood pressure of children in the United States is associated with low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations related to body mass index: National Health and Examination Survey 2007-2010 / C. E. Moore, Y. Liu // *Nutr Res*. – 2017. – Vol. 38. – P. 64–70.
37. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial / C. J. McMullan, L. Borgi, G. C. Curhan [et al.] // *J. Hypertens*. – 2017. – Vol. 35 (4). – P. 822–829.
38. Vitamin D and atherosclerosis / A. R. Menezes, M. C. Lamb, C. J. Lavie, J. J. DiNicolantonio // *Curr. Opin. Cardiol*. – 2014. – Vol. 29 (6). – P. 571–577.
39. Lavie C. J. Vitamin D and cardiovascular health / C. J. Lavie, J. J. Dinicolantonio, R. V. Milani // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – P. 2404–2406.
40. Pelham C. J. Vitamin D controls resistance artery function through regulation of perivascular adipose tissue hypoxia and inflammation / C. J. Pelham, E. M. Drews, D. K. Agrawal // *J. Mol. Cell Cardiol*. – 2016. – Vol. 98. – P. 1110.
41. Комісаренко Ю. І. Вітамін D та його роль у регуляції метаболічних розладів при цукровому діабеті / Ю. І. Комісаренко // *Ліки України*. – 2013. – Vol. 4. – P. 51–54.
42. Holick M. Vitamin D – Effects on Skeletal and Extraskeletal Health and the Need for Supplementation / M. Holick // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5 (1). – P. 111–148.
43. Mitri J. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review / J. Mitri, M. D. Muraru, A. G. Pittas // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 65. – P. 1005–1015.
44. Vitamin D and type 2 diabetes / P. Lips, M. Eekhoff, N. van Schoor [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 173. – 280o85.
45. Wimalawansa S. J. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome / S. J. Wimalawansa // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 175. – P. 177–189.
46. Jung U. J. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease / U. J. Jung, M. S. Choi // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15 (4). – 6184o223.
47. Al-Hamad D. Metabolic syndrome in children and adolescents / D. Al-Hamad, V. Raman // *Transl Pediatr*. – 2017. – Vol. 6 (4). – P. 397–407.
48. Variations in the prevalence of metabolic syndrome in adolescents according to different criteria used for diagnosis: which definition should be chosen for this age group? / G. M. Agudelo, G. Bedoya, A. Estrada [et al.] // *Metab. Syndr. Relat. Disord*. – 2014. – Vol. 12. – P. 202–209.

REFERENCES

1. Zelinska, N.B. (2018). Ozhyrinnia v ditei: vyznachennia, likuvannia, profilaktyka. Klinichni praktychni nastanovy Endokrynolohichnoho Tovarystva Chastyna 2 [Obesity in children: identification, treatment, prevention. Clinical practice guidelines of Endocrine Society. Part 1]. *Ukrainskyi zhurnal dytiachoi endokrynolohii – Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology*, 1, 65-76 [in Ukrainian].
2. Zelinska, N.B. (2013). Ozhyrinnia ta metabolichniy syndrom u ditei [Obesity and metabolic syndrome in children]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokryna khirurgiia – Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, 4, 62-72 [in Ukrainian].
3. Alleyne, G., Nishtar, S., Chan Hon Yee, C., Radcliffe, P., Clark, H., et al. (2015). *Draft final report of the commission on ending childhood obesity*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
4. Skinner, A.C., Ravanbakht, S.N., Skelton, J.A., Perrin, E.M., & Armstrong, S.C. (2018). Prevalence of obesity and severe obesity in us children, 1999-2016. *Pediatrics*, 141 (3), e20173459. DOI: 10.1542/peds.2017-3459.
5. Zabolotna, I.E., & Yashchenko, L.V. (2019). Ozhyrinnia ta nadmirna masa tila v ditei, kryterii diahnozyky ta statystyka poshyrenosti [Obesity and overweight among children, diagnostic criteria and statistics of prevalence]. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna – Clinical and Preventive Medicine*, 8 (2), 36-46 [in Ukrainian].
6. Dev, D.A., McBride, B.A., Fiese, B.H., Jones, B.L., & Cho, H. (2013). Behalf of the strong kids research team. Risk factors for overweight/obesity in preschool children: an ecological approach. *Child Obes.*, 9 (5), 399–408. DOI: 10.1089/chi.2012.0150.
7. Chung, S.T., Onuzuruike, A.U., & Magge, S.N. (2018). Cardiometabolic risk in obese children. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1411 (1), 166-183. DOI: 10.1111/nyas.13602.
8. Kostovski, M., Simeonovski, V., Mironska, K., Tasic, V., & Gucev, Z. (2018). Metabolic profiles in obese children and adolescents with insulin resistance. *Open Access Maced. J. Med. Sci.*, 6 (3), 511-518. DOI: 10.3889/oamjms.2018.097.
9. Verstuyf, A., Carmeliet, G., Bouillon, R., & Mathieu, C. (2010). Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int.*, 78 (2), 140-145. DOI: 10.1038/ki.2010.17
10. Lai, Y.H., & Fang, T.C. (2013). The pleiotropic effect of vitamin D. *ISRN Nephrol.*, 2013, 898125. DOI: 10.5402/2013/898125.
11. Censani, M., Hammad, H.T., Christos, P.J., & Schumaker, T. (2018). Vitamin D deficiency associated with markers of cardiovascular disease in children with obesity. *Glob. Pediatr. Health.*, 5, 2333794X17751773. DOI: 10.1177/2333794X17751773.
12. Wolden-Kirk, H., Overbergh, L., Christesen, H.T., Brusgaard, K., & Mathieu, C. (2011). Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol. Cell Endocrinol.*, 347 (1-2), 106-120. DOI: 10.1016/j.mce.2011.08.016.
13. Altieri, B., Grant, W.B., Della Casa, S., Orio, F., Pontecorvi, A., Colao, A., et al. (2017). Vitamin D and pancreas: The role of

sunshine vitamin in the pathogenesis of diabetes mellitus and pancreatic cancer. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.*, 57 (16), 3472-88. DOI: 10.1080/10408398.2015.1136922.

14. Pankiv, V.I., Povoroznyuk, V.V., Pankiv, I.V., Boiko, V.I., & Hluhovska, S.V. (2019). Stan zabezpechennia vitaminom D naseleennia Zakhidnoho rehionu Ukrainy [Vitamin D status in the population of the Western region of Ukraine]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal – International Journal of Endocrinology*, 3, 268-271. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.15.3.2019.172115> [in Ukrainian].

15. Spiro, A., & Buttriss, J.L. (2014). Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.*, 39 (4), 322-350. DOI: 10.1111/mbu.12108.

16. Braegger, C., Campoy, C., Colomb, V., Decsi, T., Domellof, M., Fewtrell, M., et al. (2013). Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 56 (6), 692-701. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31828f3c05.

17. Elamin, M.B., Abu Elnour, N.O., Elamin, K.B., Fatourechi, M.M., Alkatib, A.A., & Almandoz, J.P., et al. (2011). Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96 (7), 1931-1942.

18. Lim, K., Hamano, T., & Thadhani, R. (2018). Vitamin D and Calcimimetics in Cardiovascular Disease. *Semin Nephrol.*, 38 (3), 251-266.

19. Holik, M.F. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 18 (2), 153-165. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1.

20. Pike, J.W., & Christakos, S. (2017). Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 46 (4), 815-843. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.001.

21. Povoroznyuk, V.V., & Balatska, N.I. (2012). Defitsyt vitaminu D u naseleennia Ukrainy ta faktory ryzyku yoho rozvytku [Vitamin D deficiency in the population of Ukraine and risk factors for its development]. *Bil. Suhloby. Khrebet – Pain. Joints. Spine*, 4 (8), 5-11 [in Ukrainian].

22. Rochel, N., & Molnar, F. (2017). Structural aspects of Vitamin D endocrinology. *Mol. Cell Endocrinol.*, 453, 22-35. DOI: 10.1016/j.mce.2017.02.046.

23. Carlberg, C. (2017). Molecular endocrinology of vitamin D on the epigenome level. *Mol. Cell Endocrinol.*, 453, 14-21. DOI: 10.1016/j.mce.2017.03.016.

24. Shulhai, A.-M., Pavlyshyn, H.A., & Shulhai, O.M. (2019). Peculiarities of the prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in overweight and obese adolescents in Ukraine. *Arch. Balk Med. Union.*, 54 (1), 57-63. DOI: 10.31688/ABMU.2019.54.1.08.

25. Shulhai, A.M., Pavlyshyn, H., & Shulhai, O. (2019). Relation of carbohydrate exchange markers with vitamin D status in adolescents with overweight and obesity. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.*, 25 (4), 169-176. DOI: 10.5114/pedm.2019.89640.

26. Shulhai, A.-M., Pavlyshyn, H., & Shulhai, O. (2019). Metabolic disorders in adolescents with overweight and obesity. XXXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego; In: Mazur A, ed. Rzeszow, Poland. Rzeszow: Grupa Medica; 2019.

27. Cheng, L. (2018). The convergence of two epidemics: vitamin D deficiency in obese school-aged children. *J. Pediatr. Nurs.*, 38, 20N6. DOI: 10.1016/j.pedn.2017.10.005.

28. Reis, J.P., von Mühlen, D., Miller, E.R. 3rd, Michos, E.D., & Appel, L.J. (2009). Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*, 124 (3), 371n9. doi: 10.1542/peds.2009-0213.

29. Vierucci, F., Del Pistoia, M., Fanos, M., Gori, M., Carlone,

G., Erba P, & Saggese, G. (2013). Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur. J. Pediatr.*, 172 (12), 1607-1617. DOI: 10.1007/s00431-013-2119-z.

30. Greene-Finestone, L.S., Garriguet, D., Brooks, S., Langlois, K., & Whiting, S.J. (2017). Overweight and obesity are associated with lower vitamin D status in Canadian children and adolescents. *Paediatr Child Health*, 22 (8), 438d44. DOI: 10.1093/pch/pxx116.

31. Dura-Trave, T., Gallinas-Victoriano, F., Chueca-Guindulain, M.J., & Berrade-Zubiri, S. (2017). Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutr. Diabetes.*, 7 (3), e248. DOI: 10.1038/nutd.2016.50.

32. Kaddam, I.M., Al-Shaikh, A.M., Abaalkhail, B.A., Asseri, K.S., Al-Saleh, Y.M., Al-Qarni, A.A., ... & Mukhtar, A.M. (2017). Prevalence of vitamin D deficiency and its associated factors in three regions of Saudi Arabia. *Saudi Med. J.*, 38 (4), 381n90. DOI: 10.15537/smj.2017.4.18753.

33. Turer, C., Lin, H., & Flores, G. (2013). Prevalence of Vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics*, 131 (1), 152-161.

34. Datta, S., Pal, M., & DE, A. (2014). The dependency of vitamin d status on anthropometric data. *Malays J. Med. Sci.*, 21 (3), 54-61.

35. Vanlint, S. (2013). Vitamin D and obesity. *Nutrients.*, 5 (3), 949-956. DOI: 10.3390/nu5030949.

36. Moore, C.E., & Liu, Y. (2017). Elevated systolic blood pressure of children in the United States is associated with low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations related to body mass index: National Health and Examination Survey 2007-2010. *Nutr. Res.*, 38, 64□70.

37. McMullan, C.J., Borgi, L., Curhan, G.C., Fisher, N., & Forman, J.P. (2017). The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *J. Hypertens*, 35 (4), 822-829. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001220.

38. Menezes, A.R., Lamb, M.C., Lavie, C.J., & DiNicolantonio, J.J. (2014). Vitamin D and atherosclerosis. *Curr. Opin. Cardiol.*, 29 (6), 571-577.

39. Lavie, C.J., Dinicolantonio, J.J., & Milani, R.V. (2013). Vitamin D and cardiovascular health. *Circulation*, 128, 2404-2406.

40. Pelham, C.J., Drews, E.M., & Agrawal, D.K. (2016). Vitamin D controls resistance artery function through regulation of perivascular adipose tissue hypoxia and inflammation. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 98, 1110. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.06.067.

41. Komisarenko, Yu.I. (2013). Vitamin D ta yoho rol u rehuliacii metabolichnykh rozladiv pry tsukrovomu diabeti [Vitamin D and its role in the regulation of metabolic disorders in diabetes]. *Liky Ukrainy – Medicines of Ukraine*, 4, 51-54 [in Ukrainian].

42. Holick, M. (2013). Vitamin D – effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 5 (1), 111-148.

43. Mitri, J., Muraru, M.D., & Pittas, A.G. (2011). Vitamin D and type 2 diabetes: A systematic review. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 65, 1005-1015. DOI: 10.1038/ejcn.2011.118.

44. Lips, P., Eekhoff, M., van Schoor, N., Oosterwerff, M., de Jongh, R., Krul-Poel, Y., et al. (2017). Vitamin D and type 2 diabetes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 173, 280o85. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.021.

45. Wimalawansa, S.J. (2018). Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 175, 177-189.

46. Jung, U.J., & Choi, M.S. (2014). Obesity and its metabolic

complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 15 (4), 6184o223. DOI: 10.3390/ijms15046184.

47. Al-Hamad, D., & Raman, V. (2017). Metabolic syndrome in children and adolescents. *Transl. Pediatr.*, 6 (4), 397-407. DOI: 10.21037/tp.2017.10.02.

48. Agudelo, G.M., Bedoya, G., Estrada, A., Patiño, F.A., Muñoz, A.M., & Velásquez, C.M. (2014). Variations in the prevalence of metabolic syndrome in adolescents according to different criteria used for diagnosis: which definition should be chosen for this age group? *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 12, 202-209. DOI: 10.1089/met.2013.0127.

Отримано 25.03.21

Прийнято до друку 22.04.21

Електронна адреса для листування: shulhai_aa@tdmu.edu.ua

©М. Д. Процайло, В. О. Синицька

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

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ПОЛОГОВОГО ПІДВИВИХУ ГОМІЛКИ У НОВОНАРОДЖЕНОГО

Описано рідкісне диспластичне ураження колінного суглоба у новонародженого, а саме сагітальну рекурвацію в поєднанні з внутрішньоутробним підвивихом кісток гомілки. Наявність глибокого пролежня стегна вказує на те, що ця хвороба внутрішньоутробна і дитина народилася уже з вираженою деформацією колінка. Причина цих диспластичних змін не відома. Є думка про те, що гени, які формують «пташине коліно», присутні в людей, але вони блоковані, перебувають у «сплячому стані» і проявляються при певних обставинах. Очевидно, обтяжений акушерський анамнез у матері був головним чинником таких диспластичних змін у колінному суглобі. Здійснено закрите вправлення пологового підвивиху кісток правої гомілки. Вісь ніжки відновилася, появилось згинання в колінному суглобі, але при розгинанні вивих гомілки відновлювався. З метою запобігання рецидиву вивиху кінцівку після вправлення було зафіксовано лонгетною шиною в положенні згинання колінного суглоба під прямим кутом.

Ключові слова: підвивих гомілки; рекурвація; дисплазія; новонароджений.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РОДОВОГО ПОДВИВИХА ГОЛЕНИ У НОВОРОЖДЕННОГО

Описан случай редкостного диспластического поражения коленного сустава у новорожденного, а именно сагитальной рекурвации в сочетании с внутриутробным подвывихом костей голени. Наличие глубокого пролежня на бедре указывает на то, что эта болезнь внутриутробная и ребенок родился с выраженной деформацией колена. Причина этих диспластических изменений не известна. Предполагают, что гены, ответственные за эти изменения, «птичье колено», присутствуют у человека в заблокированном, «спящем состоянии» и проявляются при определенных состояниях в виде атавизма. Возможно, таким пусковым механизмом, был отягощенный акушерский анамнез матери. Произведено закрытое вправление подвывиха костей голени в коленном суставе. Ось конечности возобновилась полностью. С целью предупреждения рецидива вывиха, конечность после вправлений была фиксирована лонгетной шиной в положении сгибания в суставе под прямым углом.

Ключевые слова: подвывих голени; рекурвация; дисплазия; новорожденный.

THE CLINICAL CASE OF LABOUR SUBLUXATION OF A LOWER LEG IN A NEWBORN

A rare dysplastic lesion of the knee joint in a newborn has been described, namely sagittal recursion in combination with intrauterine subluxation of the lower leg. The presence of deep bedsores of the thigh indicates that this disease is in utero and the child was born with a pronounced deformity of the knee. The cause of these dysplastic changes is unknown. It is thought that the genes that make up the "bird's knee" are present in humans, but they are blocked, in a "sleeping state" and manifested under certain circumstances. Obviously, a burdensome obstetric history in the mother was a major factor in such dysplastic changes in the knee joint. A closed repositioning of the subluxation of the bones of the right leg was performed. The axis of the leg was restored, there was flexion in the knee joint, but when stretching the dislocation of the leg was restored. In order to prevent recurrence of dislocation, the limb after fixation was fixed with a splint in the position of bending the knee joint at right angles.

Key words: subluxation of the lower leg; recurrence; dysplasia; newborn.

Відповідно до даних літератури, патологічні зміни колінного суглоба мають такі форми: диспластичні (вивих, підвивих), дистензійні (внаслідок дисбалансу тону мускулатури), деструктивні (руйнування епіфізів кісток). Диспластична хвороба характеризується стадійністю перебігу, в основі якої лежать генетично детерміновані аномалії. Клінічна реалізація диспластичної хвороби колінного суглоба багатогранна і проявляється у вигляді змін осі кінцівки. Сагітальна деаксація – рекурвація в колінному суглобі «пташине коліно». Фронтальна деаксація – вальгусні, варусні деформації. Горизонтальна деаксація – торсія у колінному суглобі [1, 2].

Наше клінічне спостереження. Дівчинці 2 дні. Пологи п'яті на фоні сольового діатезу, дисфункції плаценти, сильного маловоддя, передчасного розриву плодових оболонок. Народилася в головному передлежанні. Тривалість пологів: 1 період – 6 год 30 хв, безводний період – 6 год. Навколоплідні води чисті. Оцінка за шкалою Апгар

8/8 балів. Маса при народженні 3300 г. Довжина 51 см. Обвід голови – 36 см, грудної клітки – 35 см.

Попередні вагітності мали місце у 2002, 2004, 2008 та 2012 рр. Шкідливі звички та несприятливі фактори батьки заперечують. Батько вважає себе здоровим.

Стан здоров'я матері. Акушерський анамнез обтяжений. Вік 36 років. Погано бачить: міопія обох очей. Із дитинства хворіє на сечокам'яну хворобу. Мала чотири напади ниркової коліки. Під час УЗД перед пологами виявлено опущення нирок, наявність дрібних вкраплень у мисочках нирок – пісок. Під час пологів, на фоні анемії, спостережено сильні носові кровотечі. Тонус мускулатури знижений. Перерозгинання ліктьових та плечових суглобів великих пальців обох рук – синдром дисплазії сполучної тканини. Стопи сплюснені.

На час огляду загальний стан дитини відносно задовільний, періодично неспокійний. Періоральний ціаноз, акроціаноз. Обвід голови – 34 см, грудної клітки – 33 см

маса тіла – 3350 г (+ 60,0 г). Температура тіла нормальна. Характер вигодовування змішаний, із переважанням грудного молока. Ссе самостійно. Динаміка маси тіла позитивна. Підшкірно-жирова клітковина розвинена задовільно, тургор та еластичність тканин нормальні. Неврологічний та соматичний статус у межах норми.

Правий колінний суглоб деформований, вісь кінцівки змінена. Гомілка розігнута в колінному суглобі на 30 градусів. Активне згинання в колінному суглобі відсутнє. Над верхнім полюсом правого надколінника глибока поперечна шкірна складка стегна довжиною до 3 см, глибиною 1 см. У глибині складки шкіра мацерована, із поодинокими фібринозними нашаруваннями – пролежень. Активне розгинання правого колінного суглоба утруднене, викликає пружний спротив. Розладів кровопостачання та іннервації гомілки й стопи правої ніжки немає (рис. 1).

На порівняльній боковій рентгенограмі колінних суглобів (рис. 2) виявлено зміщення кісток правої гомілки допереду, наявність дефекту м'яких тканин над колінком справа (пролежень).

Клінічний діагноз. Уроджена вада розвитку кістково-м'язової системи: внутрішньоутробний диспластичний передній підвивих правої гомілки. Синдром дихальних розладів, ДН – 1 ст. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія новонародженого, 1 стадія, синдром церебральної збудливості, гострий період.

Здійснено закрите вправлення пологового підвивиху кісток правої гомілки. Вісь ніжки відновилася, появилось згинання в колінному суглобі, але при розгинанні вивих гомілки відновлювався. З метою запобігання рецидиву вивиху кінцівку після вправлення було зафіксовано лонгетною алюмінієвою шиною в

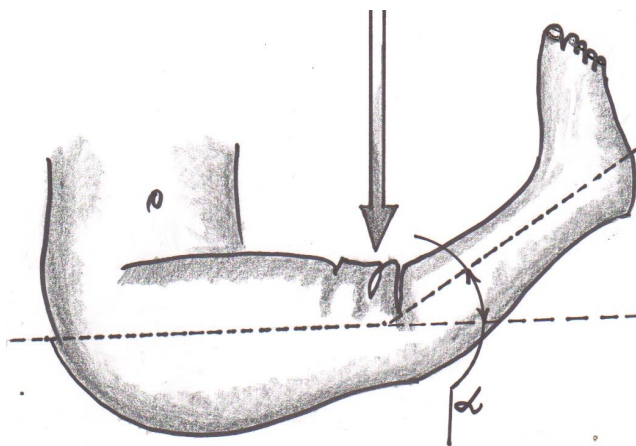


Рис. 1. Сагітальна деаксація – рекурвація в правому колінному суглобі під кутом 30 градусів, «пташине коліно». Передній підвивих кісток правої гомілки. Множинні пролежні (вказано стрілкою).

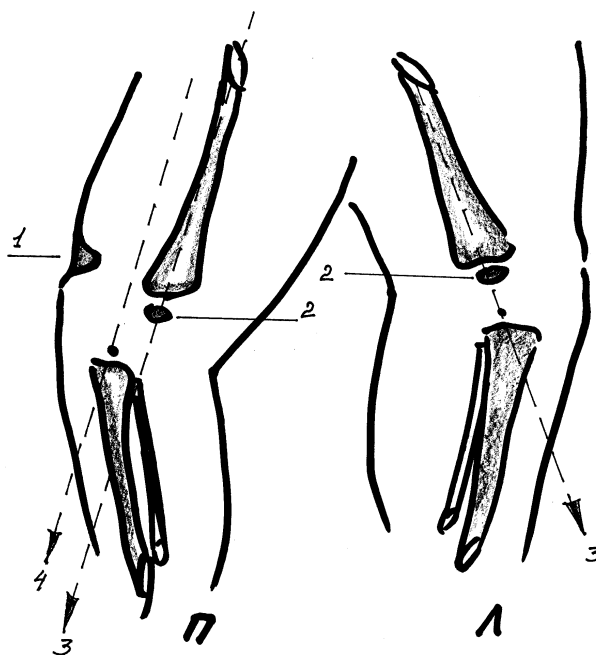


Рис. 2. На порівняльній боковій рентгенограмі колінних суглобів має місце зміщення (підвивих) обох кісток правої гомілки вперед: 1 – пролежень на правому стегні; 2 – дистальний епіфіз стегна; 3 – вісь стегнової кістки; 4 – вісь зміщених кісток правої гомілки.

положенні згинання колінного суглоба під прямим кутом (рис. 3).

На порівняльній боковій рентгенограмі колінних суглобів (рис. 4) виявлено нормальне співвідношення кісток – вивих вправився. Через тиждень із моменту вправлення вісь ніжки стала правильна, рухи в колінному суглобі відновилися в повному обсязі, пролежень на стегні загоївся. Рекомендовано рентгенологічне обстеження колінного та кульшових суглобів через 1 місяць.

Відповідно до даних літератури, своєчасна діагностика і лікування дозволяють усунути рекурвацію коліна в ранньому періоді. У такому випадку функцію колінного суглоба буде відновлено назавжди і рецидив захворю-

вання виключений. Якщо не лікувати, то в процесі росту дитини виникають грубі анатомічні зміни з вираженими розладами ходи [3–5].

У нашому випадку мало місце рідкісне диспластичне ураження колінного суглоба, а саме сагітальна рекурвація в поєднанні з внутрішньоутробним підвивихом кісток гомілки.

Вважають, що дисфункція колінного суглоба зумовлена також м'язовим компонентом. У нормальному стані м'язи стегна відповідають за його згинання та розгинання до певної межі, при рекурвації вони виконують функцію тільки надмірного розгинання [4, 5].

Наявність глибокого пролежня стегна вказує на те, що ця хвороба внутрішньоутробна і дитина на-

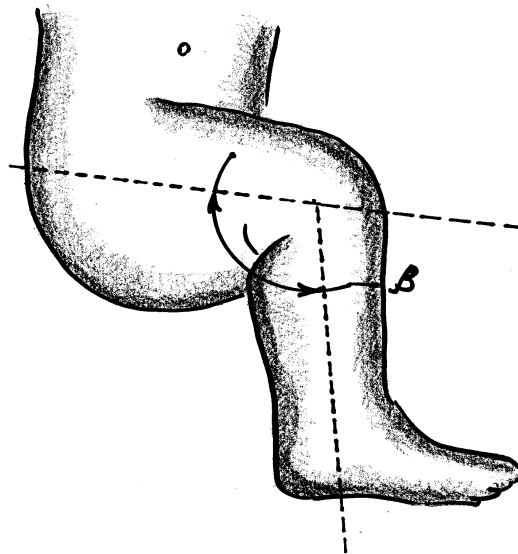


Рис. 3. Стан колінного суглоба після закритого вправлення підвивиху кісток правої гомілки. Відновилися згинальні рухи в колінному суглобі. Пунктиром відображено нормальні осі кінцівки.

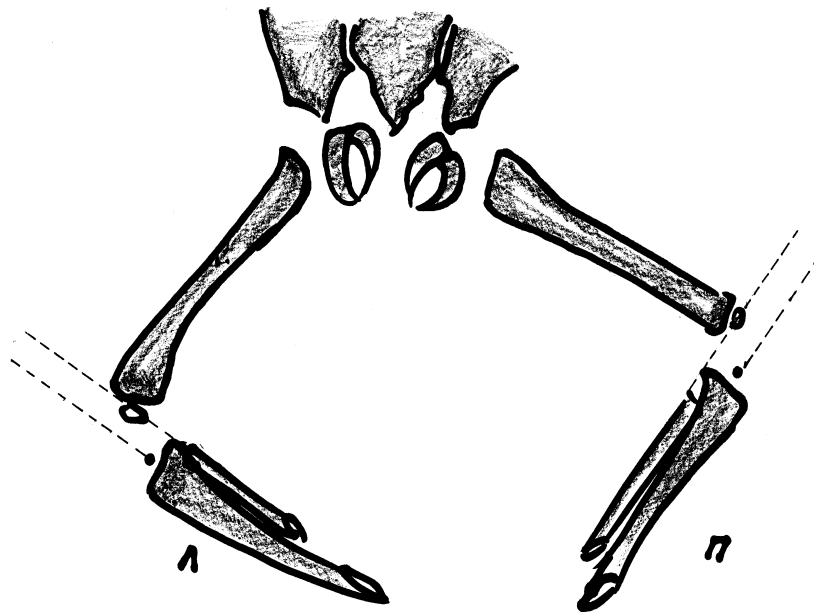


Рис. 4. Порівняльна бокова рентгенограма колінних суглобів після закритого вправлення підвивиху в правому колінному суглобі. Співвідношення суглобових поверхонь (пунктирні лінії) колінних суглобів ідентичні.

родилася уже з вираженою деформацією колінка. Причина цих диспластичних змін не відома. Є думка про те, що гени, які формують «пташине коліно», присутні в людей, але вони блоковані, перебувають у «сплячому стані» і проявляються при певних обставинах, їх можна назвати атавізмами [6] (рис. 5).

Очевидно, обтяжений акушерський анамнез у матері був головним чинником таких диспластичних змін у колінному суглобі. Можливо, в процесі росту дитини проявляться інші диспластичні зміни, тому дівчинка підлягає обов'язковому поглибленому диспансерному спостереженню.

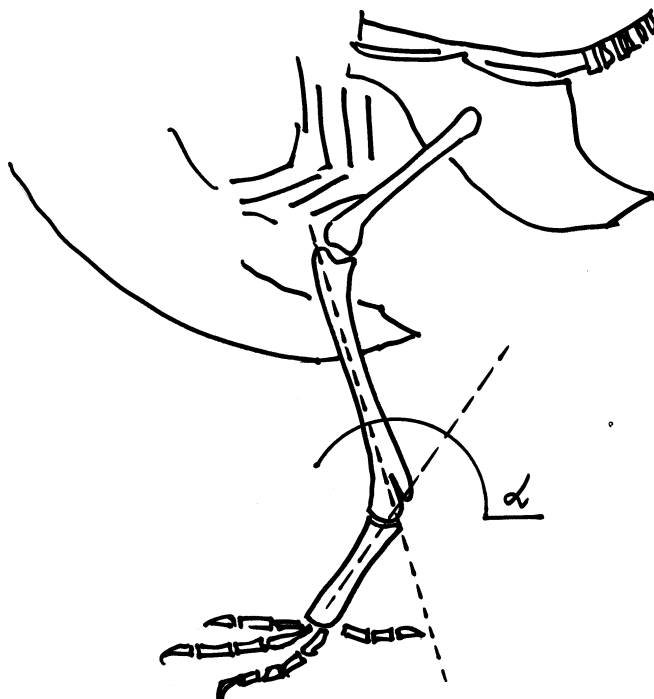


Рис. 5. Схематичне зображення лапи голуба, «пташине коліно». Характерний згин лапки – сагітальна рекурвація.

ВИСНОВКИ. 1. Внутрішньоутробні вивихи у новонароджених підлягають негайному вправленню.

2. Такі вивихи є нестабільними, мають схильність до релюксації, тому фіксація суглоба в положенні корекції обов'язкова.

3. У процесі росту дитини, можливо, проявляться інші диспластичні зміни, тому дівчинка підлягає обов'язковому поглибленому диспансерному спостереженню.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бобир М. А. Прояви і лікування рекурвації коліна, причини розвитку / М. А. Бобир [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу : spina.ru/inf/states/3294.
2. Рекурвація коліна [Електронний ресурс]. – Режим доступу : ru.m.wikipedia.org/wiki.
3. Рекурвація колінного суглоба [Електронний ресурс]. – Режим доступу : drdonghoon.com/ru.

4. URL: jewelautismcentre.com/jewel-blog/genu-recurvatum.
5. URL: radiopaedia.org/articles/genu-recurvatum.
6. Воронич Г. Помилка природи чи примха еволюції – 2019 / Г. Воронич [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу : www.naturalis.inf.ua.

REFERENCES

1. Bobyr, M. A. (2019). Proiavy i likuvannya rekurvatsii kolina, prychnyny rozvytku [Manifestations and treatment of knee recurrence, causes of development]. Retrieved from: spina.ru/inf/states/3294 [in Russian].
2. Rekurvatsiya kolena [Knee recurvation]. Retrieved from: ru.m.wikipedia.org/wiki [in Russian].
3. Rekurvatsiya kolennogo sustava [Knee recurvation]. Retrieved from: drdonghoon.com/ru [in Russian].

4. Retrieved from: jewelautismcentre.com/jewel-blog/genu-recurvatum.
5. Retrieved from: radiopaedia.org/articles/genu-recurvatum.
6. Voronich, H. (2019). Pomylka pryrody chy prymkha evoliutsii – 2019 [The mistake of nature or the whim of evolution – 2019]. Retrieved from: www.naturalis.inf.ua [in Ukrainian].

Отримано 18.02.21

Прийнято до друку 24.03.21

Електронна адреса для листування: protsaylo@tdmu.edu.ua

©Т. В. Стоєва, О. В. Решетіло, Н. Л. Весілик, Т. І. Рижикова, О. Ю. Миронов
Одеський національний медичний університет

РОЛЬ ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ БІЛКА ФІЛАГРИНУ ПРИ ПОЄДНАННІ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ ТА БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

Мета дослідження – вивчити особливості поєданого перебігу atopічного дерматиту (АД) і бронхіальної астми (БА) у дітей за умов генетичного поліморфізму білка філагрину.

Матеріали та методи. Вивчено перебіг філагриносочіюваного atopічного дерматиту та супутньої бронхіальної астми у дітей віком від 3 до 12 років (n=51), сформовано репрезентативні групи: діти з atopічним дерматитом (n=31) та діти з atopічним дерматитом та супутньою бронхіальною астмою /БА (n=20). Поліморфізм гена філагрину визначали, досліджуючи букальний епітелій за методом Делапорта. Сенсibiliзацію до алергенів встановлювали на основі рівня специфічних IgE. Вплив захворювання на якість життя (ЯЖ) дітей проводили за допомогою опитувальника CDLQI (індекс якості життя дитини при дерматологічних захворюваннях).

Результати дослідження та їх обговорення. В обстежених дітей найчастіше ((78,4±5,76) %) при поєднанні АД і БА спостерігали варіант поліморфізму R501X, варіант із делецією 2282del4 реєстрували в (7,8±3,76) %, а компаундну гетерозиготність – у (13,7±4,81) % пацієнтів. Продемонстровано асоціативний зв'язок поліморфізму філагрину із тяжким перебігом АД у дітей (54,9±6,97) % ($\chi^2=16,2$, $p<0,05$). Достеменною різницею за молекулярними характеристиками гена філагрину в групах порівняння не встановлено. В обох групах спостерігали ранню маніфестацію atopічного дерматиту. Встановлено, що в обох групах переважала полісенсibiliзація до епідермальних, грибкових алергенів та Dermatofagoideus; харчову сенсibiliзацію в групі АД спостерігали частіше, тоді як у групі АД/БА переважала пилоквова сенсibiliзація. Оцінюючи медико-соціальні характеристики перебігу захворювання, встановлено, що середній бал якості життя в групі АД склав 20,4±2,1, а в групі АД/БА – 25,6±1,9, це свідчить про значний вплив коморбідної патології на самосприйняття дитини.

Висновки. Рання маніфестація atopічного маршу в дітей з поліморфізмом у гені білка філагрину потребує вживання заходів задля відновлення епідермального бар'єра шкіри, що запобігатиме транскутанному проникненню алергенів і ранній сенсibiliзації організму.

Ключові слова: діти; atopічний дерматит; бронхіальна астма; філагрин.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА БЕЛКА ФИЛАГРИНА ПРИ СОЧЕТАНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Цель исследования – изучить особенности сочетанного течения atopического дерматита и бронхиальной астмы у детей в условиях генетического полиморфизма белка филлагрина.

Материалы и методы. Изучено течение филлагриносочетанного АД и сопутствующей бронхиальной астмы у детей 3–12 лет (n=51), сформированы репрезентативные группы: дети с atopическим дерматитом (n=31) и дети с atopическим дерматитом и сочетанной бронхиальной астмой (n=20). Полиморфизм гена филлагрина выявляли, исследуя букальный эпителий по методу Делапорта. Сенсibiliзацию к аллергенам определяли на основании уровня специфических IgE. Изучение влияния заболевания на качество жизни (КЖ) детей проводили с помощью опросника CDLQI (индекс качества жизни ребенка при дерматологических заболеваниях).

Результаты исследования и их обсуждение. У обследованных детей чаще всего ((78,4±5,76) %) при сочетании АД и БА наблюдали вариант полиморфизма R501X, вариант с делецией 2282del4 регистрировали (7,8±3,76) %, а компаундную гетерозиготность – у (13,7±4,81) % пациентов. Продемонстрировано ассоциативную связь полиморфизма филлагрина с тяжелым течением АД у детей ((54,9±6,97) % ($\chi^2=16,2$, $p<0,05$). Истинного различия по молекулярным характеристикам гена филлагрина в группах сравнения не установлено. В обеих группах наблюдали раннюю манифестацию atopического дерматита. Установлено, что в обеих группах преобладала полисенсibiliзация к эпидермальным, грибковым аллергенам и Dermatofagoideus; пищевую сенсibiliзацию в группе АД наблюдали чаще, в противовес в группе АД/БА преобладала пыльцевая сенсibiliзация. Оценивая медико-социальные характеристики течения заболевания, установлено, что средний балл качества жизни в группе АД составил 20,4±2,1, а в группе АД/БА 25,6±1,9, это свидетельствует о значительном влиянии коморбидной патологии на самовосприятие ребенка.

Выводы. Ранняя манифестация atopического марша у детей с полиморфизмом в гене белка филлагрина требует принятия мер для восстановления эпидермального барьера кожи, что предотвратит транскутанное проникновение аллергенов и раннюю сенсibiliзацию организма.

Ключевые слова: дети; atopический дерматит; бронхиальная астма; филлагрин.

THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM OF FILAGRIN PROTEIN IN THE COMBINATION OF ATOPIC DERMATITIS AND BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

The aim of the study – to investigate the features of the combined course of atopic dermatitis and bronchial asthma of children under the conditions of genetic polymorphism of the protein filagrin.

Materials and Methods. The course of filagrin-associated AD and comorbid bronchial asthma of children 3–12 years (n=51) was studied, representative groups were formed: children with atopic dermatitis (n=31), and children with atopic dermatitis and comorbid bronchial asthma AD/BA n=20). Filagrin gene polymorphism was determined by examining the buccal epithelium by the Delaport method. Sensitization to allergens was adopted on the basis of the level of specific Ig E. The impact of the disease

on the quality of life (QOL) of children was performed using the CDLQI questionnaire (index of quality of life of the child at dermatological diseases).

Results and Discussion. Examination of children who most often had combining AD and asthma (78.4±5.76) % showed there was a variant of polymorphism R501X, a variant with a deletion of 2282del4 was registered in (7.8±3.76) %, and compound heterozygosity – in (13.7±4.81) % of patients. The associative connection of filagrin polymorphism with severe AD of children was demonstrated in children (54.9±6.97) % ($\chi^2 = 16.2$, $p < 0.05$). No significant difference in the molecular characteristics of the filagrin gene in the comparison groups was found. Early manifestation of atopic dermatitis was observed in both groups. It was found that in both groups polysensitization to epidermal, fungal allergens, and Dermatofagoideus prevailed; food sensitization in the AD group was more common, in contrast, in the AD/BA group was dominated by pollen sensitization. Assessing the medical and social characteristics of the disease, the average quality of life in the group of AD was (20.4±2.1), and in the group of AD/BA (25.6±1.9), which indicates a significant impact of comorbid pathology on the child's self-perception.

Conclusions. Early manifestation of atopic march of children with polymorphism in the filagrin protein gene requires measures to restore the epidermal barrier of the skin, which will prevent transcutaneous penetration of allergens and early sensitization of the body.

Key words: children; atopic dermatitis; bronchial asthma; filagrin.

ВСТУП. Поширеність алергічних захворювань неухильно збільшується у всьому світі, при цьому зберігається тенденція до зростання складності й тяжкості алергічних процесів у дитячому віці.

Останнім часом досягнуті значні успіхи в розумінні патофізіології алергії завдяки застосуванню молекулярної діагностики, імунофенотипування, тканинної інженерії та вивченню епідермальних наноструктур. Саме ці дослідження продемонстрували, що в основі алергічних процесів лежать складні гетерогенні патофізіологічні механізми, що охоплюють різні фенотипи і ендотипи патології, що визначають розвиток і подальший прогноз захворювання.

Особливе місце в структурі алергічних захворювань займає атопічний дерматит (АД), який є одним із найпоширеніших запальних захворювань шкіри і спостерігається в дитячому віці з частотою 15–20 %. Почавшись часто вже в ранньому віці, захворювання має не тільки виражені клінічні прояви, а й істотно позначається на якості життя дитини.

Хоча на сьогодні досить глибоко вивчено етіопатогенетичні механізми, що характеризують розвиток алергічної патології, остаточно не розкритими залишаються питання значущості неімунних механізмів у патофізіології та розвитку атопічного маршу (АМ).

Наразі доведена роль генетично детермінованих порушень, які створюють імунопатофізіологічну платформу для реалізації атопії, гіперчутливості до алергенів й неспецифічних подразників, гіперпродукції медіаторів запалення при алергічних станах [1]. Утім наведених патогенетичних аспектів недостатньо для повного пояснення особливостей запальних процесів у шкірі, що відбуваються при АД та прогресуванні атопічного маршу. Ймовірно, саме порушення на молекулярному рівні лежать в основі неспроможності епідермісу забезпечувати бар'єрну функцію й запобігати транскутантному проникненню алергенів, що зрештою формує умови для формування хронічного запального процесу в шкірі та бронхах.

На сьогодні оприлюднено дані щодо участі 26 генів у розвитку запалення при атопії. Для більшості з них позначений зв'язок з тим чи іншим алергічним станом [2]. За рекомендаціями інструкції з геномних та епігенетичних досліджень GWAS (genome-wide association studies), гени, що асоційовані з алергічними хворобами, прийнято поділяти на дві групи: гени шкірного бар'єру та гени імунної відповіді. У деяких пацієнтів з алергопатологією

обидва напрямки перетинаються, тим самим ініціюючи ланцюг запалення, який відповідатиме за розвиток певних клінічних нозоформ – АД, бронхіальна астма (БА), алергічний риніт (АР) – або їх поєднання [3–5].

У групі генів шкірного бар'єру особливе місце посідає ген білка філагринку (*filament aggregating protein – FLG*), який відповідає за регуляцію епідермального гомеостазу [6]. Саме завдяки білку філагринку формується білково-ліпідна структура рогового шару, відбувається диференціація кератиноцитів, створюється бар'єр, що перешкоджає втраті вологи і потраплянню алергенів і мікроорганізмів [7]. *FLG* – продукт протеолітично зміненого профілагрину, попередника, що містить 324 множинні філагринові одиниці та знаходиться в кератогалінових гранулах. Доведено, що саме проміжний філаментасоційований білок поєднує волокна кератину в епідермісі. За умов алергічного процесу кератиноцити порушеного бар'єру виділяють імунні ад'юванти, що активують дозрівання клітин Лангерганса або дендритних клітин, а також впливають на їх здатність скеровувати поляризацію «наївних» Th-лімфоцитів і, відповідно, впливати на характер Th-відповіді. Ключові структурні білки верхнього шару епідермісу, що беруть участь в зроговінні, закодовані на хромосомі 1q21, саме в цьому локусі знайдений ген, що кодує філагрин [8, 9]. Тому поліморфізм у гені *FLG* є найважливішим генетичним чинником розвитку АД, а ймовірно і атопічного маршу взагалі [10] через доведену роль мутації гена *FLG* на рівні 1q21, що зумовлює порушення синтезу філагрину, індукуючи при цьому розвиток не лише АД, але й бронхіальної астми [1, 11]. Триває пошук становлення ролі дефектів білка філагрину в сприянні розвитку БА у дітей [8].

Наразі триває активне вивчення поліморфізму гена *FLG* і на сьогодні вже описано більше 40 мутацій, що специфічні для різних популяцій та рас [12, 13]. Найпоширенішими виявилися мутації у третьому екзоні – 2282del4 і R501X. При цьому в європейських регіонах найчастіше реєструють варіанти: R501X, 2282del4, S3247X, 3702delG, R2447X, а в азіатських країнах – 3321delA (Східна Азія) та Q2417X (Тайвань та Китай). Цікаво, що у РФ серед пацієнтів з АД із різною частотою описується поліморфізм R501X, 2282del4, S3247X, R2447X, а от носіїв мутації 3702delG взагалі не виявлено [14, 15]. Наведені дані виразно демонструють різницю в популяційній генетиці *FLG* між Європою та Азією [16].

За розповсюдженістю мутації в гені *FLG* на хромосомі 1q21 спостерігають у 50–60 % європейців, які страждають від АД. Водночас, за даними вітчизняних досліджень, мутації R501X та 2282del4 в гені *FLG* простежують лише у 20,6 % хворих на АД, що вочевидь не відображає реальної ситуації, але свідчить про недостатнє залучення молекулярно-генетичного аналізу в діагностиці АД [17].

Відкритим залишається питання про роль варіантів поліморфізму *FLG* у розвитку atopічного маршу. За існуючими даними, мутації *FLG* (R501X та 2282del4 – відповідають за співіснування АД, алергічного риніту, бронхіальної астми, однонуклеотидний поліморфізм SNPs – АД і бронхіальної астми, поліморфізм rs11204981 – бронхіальної астми [18–20].

Зосередження на проблемі у дитячій популяції показало, що нині, на жаль, бракує досліджень, присвячених вивченню ролі поліморфізму *FLG* при алергопатології у дітей. З нечисленних опублікованих даних випливає, що при АД у дітей зі східних країн мутацію *FLG* 2282del4 реєструють з частотою 12,62 %. У дитячій популяції українців поліморфізм *FLG* rs11204981 описаний у дітей, хворих на бронхіальну астму, при цьому 5 % пацієнтів мають мінорну алель, 27 % – гетерозиготну алель та 67 % – мажорну алель [18, 21].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчити особливості поєднаного перебігу atopічного дерматиту і бронхіальної астми у дітей за умов генетичного поліморфізму білка філагрину.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У дослідження було залучено та обстежено 51 дитину з atopічним дерматитом віком від 3 до 12 років. Пацієнтів поділено на репрезентативні за віком і статтю групи. Першу групу склали діти з atopічним дерматитом, другу – діти з atopічним дерматитом та супутньою бронхіальною астмою. Діагноз atopічного дерматиту та бронхіальної астми встановлені відповідно до чинних вітчизняних та міжнародних настанов. Задля визначення поліморфізму гена *FLG* R501XAA та 2282de4AA при АД у дітей досліджували букальний епітелій. Виділення та очищення ДНК із букальних клітин проводили за методом Делапорта (1983). З метою оцінки якості життя дітей використовували опитувальники на основі CDLQI (індекс якості життя дитини при дерматологічних захворюваннях); для дітей віком від 3 до 7 років; для дітей віком від 7 до 12 років. Алергологічні тести проводили за методиками *in vitro* для визначення рівня специфічних IgE.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

В обстежених дітей найчастіше при АД спостерігали варіант поліморфізму R501X – (78,4±5,76) %, що збігається з результатами, представленими при обстеженні дорослих із АД. При цьому варіант із делецією 2282del4 реєстрували у (7,8±3,76) %, а компаундну гетерозиготність – у (13,7±4,81) % пацієнтів. Варіанти розподілу алельних варіантів *FLG* в обстежених дітей наведено в таблиці 1.

Як видно з наведених у таблиці 1 результатів, варіанти поліморфізму гена *FLG* у дівчаток та хлопчиків розподілилися майже однаково: в обох групах переважала мутація R501XAA. Незначне збільшення мутації 2282del4del спостерігали у хлопчиків, у той час як комбінований варіант був представлений з однаковою частотою, незалежно від гендерної ознаки.

З огляду на концепцію atopічного маршу особливу увагу приділяли вивченню супутніх алергічних захворювань, у структурі яких перше місце посідала бронхіальна астма. Достеменною різниці за нозологіями алергічної природи залежно від віку не встановлено (p>0,05). Проте варто зазначити, що у дітей старшої групи алергічний риніт та БА спостерігали частіше, що вказувало на реалізацію АМ (табл. 2).

Рівень маркерів алергічного запалення не зазнавав істотного впливу за умов прогресування АМ, при цьому в загальній когорті еозинофілію задокументовано у (14,6±3,74) %, підвищення сироваткової концентрації IgE – в (61,8±5,2) % дітей.

Вивчення особливостей перебігу АД за умов генетичного поліморфізму *FLG* продемонструвало асоціативний зв'язок із тяжким перебігом захворювання у (54,9±6,97) % дітей ($\chi^2=16,2$, p<0,05). Аналізуючи характер захворювання залежно від варіанта поліморфізму *FLG*, встановлено обтяження перебігу АД за наявності R501XAA 2282del4 або R501XAA 2282del4del у (50,0±4,9) %, а при комбінації вказаних мутацій тяжкий перебіг виявлено більш ніж у 70 % пацієнтів. Перебіг середньої тяжкості діагностовано при R501XAA 2282del4del у (25,0±4,3) % дітей, при R501XAA 2282del4 – в (32,5±4,8) %. Необхідно зазначити, що легкий перебіг АД за умов комбінації R501XAA і 2282del4del не реєстрували в жодному з випадків.

При вивченні особливостей поліморфізму гена філагрину в групах порівняння достеменною різниці не встановлено. В обох групах спостерігали ранню

Таблиця 1. Гендерний розподіл алельних варіантів *FLG* у дітей

Генотип	R501XAA 2282de4AA	R501XAA 2282del4AA	R501X AA 2282del4del	R501X AA 2282del4del
Дівчатка, %	57,9±6,6	28,0±6,0	8,8±3,7	5,3±2,9
Хлопчики, %	51,9±6,8	33,3±6,4	7,4±3,6	7,4±3,6

Таблиця 2. Спектр супутньої патології алергічної природи у дітей з atopічним дерматитом за наявності поліморфізму в гені *FLG*

Супутня патологія	Пацієнти з АД (n=51)	
	n	M±m, %
Харчова алергія	18	35,3±6,7
Бронхіальна астма	20	38,0±6,8
Алергічний риніт	3	5,7±3,2
Інші алергічні захворювання	11	20,9±5,7

маніфестацію atopічного дерматиту ((80,6±7,2) % в групі АД та (80±8,9) % в групі АД/БА). При вивченні спектра сенсibilізації встановлено, що в групі АД/БА сенсibilізовано до епідермальних алергенів (70±10,3) % пацієнтів, а в групі АД (51,7±6,6) % ($p>0,05$). Гіперчутливість до пилоквих алергенів достеменно частіше спостерігали в групі АД/БА ((95±4,9 % проти (38,8±8,0) % в групі АД, $p<0,05$). Це, очевидно, відображає значущість інгаляційних алергенів у реалізації алергічного запалення дихальних шляхів. Хоча й не було встановлено статистичної достовірності, сенсibilізацію до грибкових алергенів частіше реєстрували в групі АД/БА ((80,0±8,9) % на противагу (51,7±6,6) % в групі АД, $p>0,05$. Харчову алергію достеменно частіше спостерігали у пацієнтів групи АД ($p<0,05$). Зменшення ролі харчових алергенів у пацієнтів групи АД/БА, напевно, пов'язано з тривалими елімінаційними заходами, що сприяли зниженню рівня сенсibilізації. Значимість кліщів домашнього пилу в спектрі сенсibilізації була вищою в групі АД/БА, хоча статистична достовірність не доведена ($p>0,05$).

Це показує, що антигенний вплив через ушкоджену шкіру є достатнім, щоб викликати системне (Th2) алергічне запалення у різних системах, та може допомогти пояснити розвиток АМ, в якому АД є найбільш раннім atopічним проявом. Крім того, це підкреслює важливість шкірної сенсibilізації алергенами, навіть якщо алергічне запалення відбувається у віддалених органах.

При визначенні впливу поліморфізму FLG на клінічний перебіг АД було встановлено наявність асоціативного зв'язку з такими показниками: раннім дебютом захворювання $\chi^2=33,2$, переважно тяжким перебігом $\chi^2=16,2$, вираженою сухістю шкіри $\chi^2=22,6$, переважною сенсibilізацією до грибів $\chi^2=10,6$ та кліщів домашнього пилу $\chi^2=12,2$, порушенням мікробіому шкіри $\chi^2=7,8$.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Mechanisms of the development of allergy (MeDALL): introducing novel concepts in allergy phenotypes / J. M. Anto, J. Bousquet, M. Akdis [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 139 (2). – P. 388–399.
2. Kabesch M. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy / M. Kabesch, J. Tost // *Semin. Immunopathol.* – 2020. – Vol. 42 (1). – P. 43–60.
3. Levin J. Atopic Dermatitis and the stratum corneum. Part 2: Other structural and functional characteristics of the stratum corneum barrier in atopic skin / J. Levin, S. F. Friedlander, J. Q. Del Rosso // *J. Clin. Aesthet Dermatol.* – 2013. – Vol. 6 (11). – P. 49–54.
4. Eczema severity in preadolescent children and its relation to sex, filaggrin mutations, asthma, rhinitis, aggravating factors and topical treatment: a report from the BAMSE birth cohort / N. Ballardini, I. Kull, C. Soderhall [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 168 (3). – P. 588–594.
5. Liang Y. The genetics and epigenetics of atopic dermatitis–filaggrin and other polymorphisms / Y. Liang, C. Chang, Q. Lu // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 51 (3). – P. 315–328.
6. Portelli M. A. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association / M. A. Portelli, E. Hodge, I. Sayers // *Clin. Exp. Allergy.* – 2015. – Vol. 45 (1). – P. 21–31.
7. McAleer M. A. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease / M. A. McAleer, A. D. Irvine // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131 (2). – P. 280–291.

З урахуванням важливості індексу якості життя як критерію стану здоров'я та для оцінки індивідуальної реакції дитини на хворобу досліджували цей показник в обох групах дослідження. Більшість хворих зазнавала суттєвого впливу захворювання на якість життя, так у групі АД це встановлено в (54,8±6,8) %, а в групі АД/БА – у (95,0±4,9) % пацієнтів. Середній бал ЯЖ у групі АД склав 20,4±2,1, а в групі АД/БА – 25,6±1,9, що свідчить про суттєвий вплив поєднаних алергічних процесів на суб'єктивне сприйняття дитиною тяжкості свого стану та обмежень у життєдіяльності.

ВИСНОВКИ. 1. Поліморфізм гена філаггину може слугувати інформативним маркером для прогнозування розвитку бронхіальної астми у дітей з АД.

2. Гіперчутливість шкіри за умов генетично детермінованого дефіциту дериватів FLG супроводжується підвищеною сухістю шкіри через транскутанну втрату вологи в роговому шарі шкіри, що впливає на бар'єрні функції, та призводить до надмірного проникнення алергенів, формування сенсibilізації та АМ із трансформацією в поєднану алергопатологію АД, АР, БА.

3. Рання маніфестація atopічного маршу за умов генетичного поліморфізму R501XAA та 2282de4AA у дітей з філаггриноасоційованим atopічним дерматитом потребує відновлення епідермального бар'єру шкіри для запобігання транскутанному проникненню алергенів та ранньої сенсibilізації організму для профілактики виникнення БА.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Вивчення особливостей перебігу бронхіальної астми за умов дефекту білка філаггину є перспективним напрямком подальших досліджень, що дозволить визначити прогностичні критерії перебігу філаггринасоційованої бронхіальної астми у дітей та розробити диференційовані профілактично-лікувальні алгоритми.

8. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии / Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Баранов, А. А. Кубанова [и др.] // *Вопросы современной педиатрии.* – 2016. – № 15 (3). – С. 279–294.

9. Волосовец А. П. Роль филлагрина в аллергологии детского возраста / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов, Е. В. Павлик // *Здоровье ребенка.* – 2013. – № 2. – С. 12–15.

10. Lodén M. Treatments improving skin barrier function / M. Lodén // *Curr. Probl. Dermatol.* – 2016. – Vol. 49. – P. 112–122.

11. Беш Л. В. Атопічні дерматити у дітей: аналіз діагностичних і тактичних помилок / Л. В. Беш // *Здоров'я України.* – 2013. – Алергологія : тематичний номер. – С. 52–53.

12. Mutations in the gene filaggrin in patients with atopic dermatitis as a risk factor for the severity of the disease / I. I. Balabolkin, I. A. Larkova, V. A. Bulgakova [et al.] // *Allergy.* – 2016. – Vol. 71 (S102). – P. 300–301.

13. Калюжная Л. Д. Разнообразие топической терапии атопического дерматита как фактор преодоления кортикостероидов / Л. Д. Калюжная // *Клиническая иммунология. Алергология. Инфектология.* – 2014. – № 8 (77). – С. 19–23.

14. Atopic eczema and fracture risk in adults: A population-based cohort study / K. E. Lowe, J. Zein, U. Hatipoglu, A. Attaway // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 145 (2). – P. 563–571.

15. Dennin M. Filaggrin and childhood eczema / M. Dennin, P. A. Lio // *Arch. Dis. Child.* – 2017. – Vol. 102 (12). – P. 1101–1102.

16. Kim K. H. Overview of atopic dermatitis / K. H. Kim // *Asia Pac. Allergy.* – 2013. – Vol. 3 (2). – P. 79–87.

17. Association between P478S polymorphism of the filaggrin gene & atopic dermatitis / S.-Y. Kim, S. W. Yang, H.-L. Kim [et al.] // *Indian J. Med. Res.* – 2013. – Vol. 138 (6). – P. 922–927.

18. Зуева М. И. Мутации R501X и 2282del4 гена FLG у больных аллергодерматозами [Електронний ресурс] / М. И. Зуева // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. – 2011. – Вип. 13, № 947. – С. 93–97. – (Серія «Біологія»). – Режим доступу : http://nbuv.gov.ua/UJRN/VKhb_2011_947_13_16.

REFERENCES

1. Anto, J.M., Bousquet, J., Akdis, M., Auffray, C., Keil, T., Momas, I., ..., & Xu, C.J. (2017). Mechanisms of the development of allergy (MeDALL): introducing novel concepts in allergy phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 139 (2), 388-399. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.12.940

2. Kabesch, M., & Tost, J. (2020). Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin. Immunopathol.*, 42 (1), 43-60. DOI: 10.1007/s00281-019-00777-w.

3. Levin, J., Friedlander, S.F., & Del Rosso, J.Q. (2013). Atopic dermatitis and the stratum corneum. Part 2: Other structural and functional characteristics of the stratum corneum barrier in atopic skin. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.*, 6 (11), 49-54.

4. Ballardini, N., Kull, I., Söderhäll, C., Lilja, G., Wickman, M., & Wahlgren, C.F. (2013). Eczema severity in preadolescent children and its relation to sex, filaggrin mutations, asthma, rhinitis, aggravating factors and topical treatment: a report from the BAMSE birth cohort. *Br. J. Dermatol.*, 168 (3), 588-594. DOI: 10.1111/bjd.12196.

5. Liang, Y., Chang, C., & Lu, Q. (2016). The genetics and epigenetics of atopic dermatitis–filaggrin and other polymorphisms. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 51 (3), 315-328. DOI: 10.1007/s12016-015-8508-5.

6. Portelli, M.A., Hodge, E., & Sayers, I. (2015). Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin. Exp. Allergy*, 45 (1), 21-31. DOI: 10.1111/cea.12327.

7. McAleer, M.A., & Irvine, A.D. (2013). The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 131 (2), 280-291. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.668.

8. Namazova-Baranova, L.S., Baranov, A.A., Kubanova, A.A., Ilina, N.I., Kurbacheva, O.M., Vishneva, E.A., ..., & Voznesenskaya, N.I. (2016). Atopic dermatitis in children: current clinical guidelines for diagnosis and therapy. *Curr. Pediatrics*, 15 (3), 279-294. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1566>.

9. Volosovets, A.P., Krivopustov, S.P., & Pavlik, Ye.V. (2013). Rol fillagrina v allergologii detskogo vozrasta [The role of phillagrin in allergology of children]. *Zdorovy rebenka – Child Health*, 2, 12-15 [in Russian].

10. Lodén, M. (2016). Treatments improving skin barrier function. *Curr. Probl. Dermatol.*, 49, 112-122. DOI: 10.1159/000441586.

11. Besh, L.V. (2013). Atopichni dermatyty u ditei: analiz diahnostychnykh i taktynykh pomylok [Atopic dermatitis in children: analysis of diagnostic and tactical errors]. *Zdorovia*

19. Дитятковський В. О. Атопічний марш у педіатрії: генотип-асоційовані механізми. Частина 1. Генотип-асоційовані механізми хвороб атопічного маршу в дітей [Електронний ресурс] / В. О. Дитятковський // Здоров'я дитини. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 498–504. – Режим доступу : http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2017_12_4_14 DOI: 10.22141/2224-0551.12.4.2017.107632.

20. Функціональне значення однонуклеотидного поліморфізму (rs11204981) в гені філагрину (FLG) для лікування бронхіальної астми у дітей з атопічним дерматитом / О. П. Волосовець, В. Є. Досенко, С. П. Кривопустов [та ін.] // Здоров'я ребенка. – 2015. – № 1 (60). – С. 14–18.

21. Correlation of age-of-onset of atopic dermatitis with filaggrin loss-of-function variant status / S. P. Smieszek, S. Welsh, C. Xiao [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 2721.

Ukrainy. Tematychnyi nomer, alerholohiia – Health of Ukraine. Thematic Issue, Allergology., 52-53 [in Ukrainian].

12. Balabolkin, I.I., Larkova, I.A., Bulgakova, V.A., Pinelis, V.G., Gusar, V.A., & Janin, I.S. (2016). Mutations in the gene filaggrin in patients with atopic dermatitis as a risk factor for the severity of the disease. *Allergy*, 71 (S102), 300-301. Retrieved from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.12974>.

13. Kalyuzhnaya, L.D. (2014). Raznoobraziye topicheskoy terapii atopicheskogo dermatita kak faktor preodoleniya kortikofobii [Variety of topical therapy for atopic dermatitis as a factor in overcoming corticophobia]. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya – Clinical Immunology. Allergology. Infectology*, 8 (77), 19-23 [in Russian].

14. Lowe, K.E., Zein, J., Hatipoglu, U., & Attaway, A. (2020). Atopic eczema and fracture risk in adults: A population-based cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 145 (2), 563-571. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.09.015.

15. Dennin, M., & Lio, P.A. (2017). Filaggrin and childhood eczema. *Arch. Dis. Child.*, 102 (12), 1101-1102. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313010.

16. Kim, K.H. (2013). Overview of atopic dermatitis. *Asia Pac. Allergy*, 3 (2), 79-87. DOI: <https://doi.org/10.5415/apallergy.2013.3.2.79>.

17. Kim, S.Y., Yang, S.W., Kim, H.L., Kim, S.H., Kim, S.J., Park, S.M., ..., & Um, J.Y. (2013). Association between P478S polymorphism of the filaggrin gene & atopic dermatitis. *Indian J. Med. Res.*, 138 (6), 922-927.

18. Zuyeva, M.I. (2011). Mutatsii R501X i 2282del4 gena FLG u bolnykh allergodermatozami [R501X and 2282del4 mutations of FLG gene in allergodermatoses patients]. *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu imeni V. N. Karazina. Seriya: Biologiya – Bulletin of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series: Biology*, 13 (947), 93-97. Retrieved from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VKhb_2011_947_13_16 [in Russian].

19. Dytiatkovskiy, V.O. (2017). Atopichnyi marsh u pediatrii: henotyp-asotsiiiovani mekhanizmy. Chastyna 1. Henotyp-asotsiiiovani mekhanizmy khvorob atopichnoho marshu v ditei [Atopic march in pediatrics: genotype-associated mechanisms. Part 1. Genotype-associated mechanisms of the atopic march in children]. *Zdorovia dytyny – Child Health*, 12 (4), 498-504. Retrieved from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2017_12_4_14. DOI: 10.22141/2224-0551.12.4.2017.107632 [in Ukrainian].

20. Volosovets, O.P., Dosenko, V.Ye., Kryvopustov, S.P., Pavlyk, O.V., Yemets, O.V., & Stroi, D.O. (2015). Funktsionalne znachennia ondonukleotydnogo polimorfizmu (rs11204981) v

heni filahhrinu (FLG) dlia likuvannia bronkhialnoi astmy u ditei z atopichnym dermatyтом [Functional significance of single-nucleotide polymorphism (rs11204981) in filaggrin (flg) gene for the treatment of bronchial asthma in children with atopic dermatitis]. *Zdorovye rebenka – Child Health*, 1 (60), 14-18 [in Ukrainian].

21. Smieszek, S.P., Welsh, S., Xiao, C., Wang, J., Polymeropoulos, C., Birznieks, G., & Polymeropoulos, M.H. (2020). Correlation of age-of-onset of atopic dermatitis with filaggrin loss-of-function variant status. *Sci. Rep.*, 10 (1), 2721. DOI: 10.1038/s41598-020-59627-7.

Отримано 02.03.21

Прийнято до друку 08.04.21

Електронна адреса для листування: natalyvesilyk@ukr.net

©О. В. Булашенко, Л. Р. Остап'юк, В. О. Рудь

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

ОПТИМІЗАЦІЯ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПОРОДІЛЛЯМ ІЗ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НА ОСНОВІ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ МОДЕЛІ

Мета дослідження – застосування патогенетичної діагностично-лікувальної моделі при гнійно-запальних захворюваннях та сепсисі в рамках методу флуоресцентної спектроскопії.

Матеріали і методи. Сироватка крові осіб основної групи – 40 вагітних жінок, 180 породілей із післяпологовим ендометритом і 15 хворих на сепсис та контрольної – 40 здорових жінок із неускладненим перебігом післяпологового періоду. Методи дослідження: клінічні, лабораторні, біохімічні, інструментальні, метод флуоресцентної спектроскопії, математично-статистичні.

Результати дослідження та їх обговорення. У здорових людей спектри флуоресценції сироватки крові (СК) мають вигляд лямбдоподібних кривих з λ_{max} в області 330,1–335,1 нм, що відповідають нормальному свіченню сироваткового альбуміну людини. При гнійно-запальних захворюваннях частина його зв'язуючих центрів блокується токсинами, тому в СК є наявні два типи молекул альбуміну: «нормальні» та «патологічні». Для вагітних жінок інтенсивність флуоресценції СК зростає не більше ніж на 30 % порівняно з характеристиками 20 % розчину альбуміну, величини яких взято за еталон. Для породілей контрольної групи не було виявлено зсуву λ_{max} . Інтенсивність флуоресценції перебуває в межах більше 0,81 відносних одиниць (в. о.) порівняно з ІФ 20 % донорського альбуміну. Для породілей із післяпологовими ендометритами зафіксовано зниження інтенсивності флуоресценції СК нижче 0,81 в. о., а в особливо тяжких випадках – плавний довгохвильовий зсув спектра флуоресценції. Для хворих на сепсис характерне зниження інтенсивності флуоресценції на 70–80 % від норми. В особливо тяжких випадках характерною є поява другого піку в довгохвильовій області.

Висновки. Запропоновано патогенетичну модель виникнення гнійно-запальних захворювань та сепсису. Обґрунтовано її ефективність на основі дослідження спектрально-флуоресцентних характеристик сироватки крові хворих із гнійно-запальними захворюваннями та сепсисом. Запропоновано використання розчину альбуміну в комплексному лікуванні післяпологових гнійно-запальних захворювань та сепсису.

Ключові слова: гнійно-запальні захворювання; сепсис; патогенетична модель; метод флуоресцентної спектроскопії.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ РОЖЕНИЦАМ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА ОСНОВЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Цель работы – применение патогенетической диагностически-лечебной модели при гнойно-воспалительных заболеваниях и сепсисе в рамках метода флуоресцентной спектроскопии.

Материалы и методы. Сыворотка крови лиц основной группы – 40 беременных женщин, 180 рожениц с послеродовым эндометритом и 15 больных сепсисом и контрольной – 40 здоровых женщин с неосложненным течением послеродового периода. Методы исследования: клинические, лабораторные, биохимические, инструментальные, метод флуоресцентной спектроскопии, математико-статистические.

Результаты исследования и их обсуждение. У здоровых людей спектры флуоресценции сыворотки крови (СК) имеют вид лямбдоподобных кривых с λ_{max} в области 330,1–335,1 нм и соответствуют нормальному свечению сывороточного альбумина человека. При гнойно-воспалительных заболеваниях часть его связывающих центров блокируется токсинами, поэтому в СК имеются два типа молекул альбумина: «нормальные» и «патологические». Для беременных женщин интенсивность флуоресценции СК растет не более чем на 30 % по сравнению с характеристиками 20 % раствора альбумина, величина которого есть эталоном. Для рожениц контрольной группы не было выявлено смещения λ_{max} . Интенсивность флуоресценции находится в пределах более 0,81 о. е. по сравнению с ІФ 20 % донорского альбумина. Для рожениц с послеродовым эндометритом зафиксировано снижение интенсивности флуоресценции СК ниже 0,81 о. е., а в особо тяжелых случаях – плавный длинноволновой сдвиг спектра флуоресценции. Для больных сепсисом характерно снижение интенсивности флуоресценции на 70–80 % от нормы. В особо тяжелых случаях характерно появление второго пика в длинноволновой области.

Выводы. Предложено патогенетическую модель возникновения гнойно-воспалительных заболеваний и сепсиса. Обосновано ее эффективность на основе исследования спектрально-флуоресцентных характеристик сыворотки крови больных с гнойно-воспалительными заболеваниями и сепсисом. Предложено использование раствора альбумина в комплексном лечении послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний и сепсиса.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные заболевания; сепсис; патогенетическая модель; метод флуоресцентной спектроскопии.

OPTIMIZATION OF THE MEDICAL CARE TO WOMEN WITH POSTPARTUM PURULENT-INFLAMMATORY DISEASES ON THE BASIS OF THE PATHOGENETIC MODEL

The aim of the study – to use the pathogenetic diagnostic and treatment model for purulent-inflammatory diseases and sepsis within the method of fluorescence spectroscopy.

Materials and Methods. Blood serum (BS) of the patients of the main group – 40 pregnant women, 180 women with postpartum endometritis and 15 patients with sepsis and control group – 40 healthy women with uncomplicated postpartum period. Research methods: clinical, laboratory, biochemical, instrumental, method of fluorescence spectroscopy, mathematical and statistical.

Results and Discussion. In healthy people the fluorescence spectra of BS have the form of lambda-like curves with λ_{max} in the range of 330.1–335.1 nm, corresponding to the normal glow of human serum albumin. In patients with purulent-inflammatory diseases part of its binding centers are blocked by toxins, so there are two types of albumin molecules in the BS: "normal" and "pathological". For pregnant women, the fluorescence intensity of BS increases by no more than 30 % compared with the characteristics of 20 % albumin solution, the values of which were taken as a standard. Shift of λ_{max} was not detected for women in the control group. The fluorescence intensity is in the range of more than 0.81 relative units (r.u.) compared to IF of 20 % donor albumin. For women with postpartum endometritis, a decrease in the fluorescence intensity of the BS below 0.81 r.u. and in particularly severe cases – a smooth long-wave shift of the fluorescence spectrum were detected. For patients with sepsis the decrease in fluorescence intensity by 70–80 % of normal was detected. In particularly severe cases, second peak appeared in the long-wave region.

Conclusions. The pathogenetic model of purulent-inflammatory diseases and sepsis was proposed. Its effectiveness was substantiated on the basis of research of spectral-fluorescent characteristics of blood serum of patients with purulent-inflammatory diseases and sepsis. The use of albumin solution in the complex treatment of postpartum purulent-inflammatory diseases and sepsis was proposed.

Key words: purulent-inflammatory diseases; sepsis; pathogenetic model; method of fluorescence spectroscopy.

ВСТУП. Питання якості надання медичної допомоги в акушерській практиці є ключовим компонентом збереження репродуктивного здоров'я жінок. Адже воно уособлює збереження генофонду нації та забезпечує збереження належного стану здоров'я майбутніх поколінь. Тим не менше, сучасні передові медичні технології не завжди здатні забезпечити оптимальні умови для цього. За останні 25 років уже тричі змінювалося саме визначення сепсису і септичного шоку; кожні чотири роки йде оновлення міжнародного протоколу інтенсивної терапії при участі десятків провідних організацій і експертів [1]. Таким чином, актуальність проблеми очевидна і вимагає від лікарів усіх спеціальностей сучасних знань щодо раннього виявлення і своєчасної, ранньої цілеспрямованої терапії сепсису і септичного шоку в акушерстві [2].

Сучасні світові тенденції свідчать про постійне зростання поширеності абдомінального розродження [3–6]. Зокрема, частота кесаревого розтину в Україні в середньому становить 24 % і більше, а в деяких приватних установах може сягати і 80 % [7]. Частота виникнення ускладнень у ранньому післяопераційному періоді та в більш віддалені терміни перебуває в межах від 10 до 65 % і на даний час не має тенденції до зниження [8, 9]. Можливими ускладненнями після кесаревого розтину можуть бути нагноєння післяопераційного шва, гематоми різної локалізації, перитоніт та сепсис [10, 11]. В той же час, за даними літератури [12, 13], кровотечі та інфекційно-запальні захворювання після оперативного розродження є основними причинами материнської смертності.

Крім того, післяпологові ускладнення у віддаленій перспективі, за даними авторів [14], можуть стати причиною вторинного безпліддя у 4,3 % випадків. Вітчизняні вчені (А. В. Бойчук і співавт., 2019) стверджують, що одним із ключових факторів успішного настання вагітності є стан ендометрія [15] в період вікна імплантації. Також хронічний ендометрит є фоном для розвитку поліпів ендометрія, що мають негативний вплив на фертильність. Хронічний ендометрит сприяє розвитку локальної гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку, що може бути причиною зниження їх фертильності, та підвищує ризик виникнення онкозахворювань [16, 17].

Ключовим моментом для ефективного лікування гнійно-запальних захворювань та сепсису є використання сучасних діагностичних методів, забезпечення індивідуального підходу та надання якісної медичної допомоги відповідно до сучасних принципів персоналістичної медицини.

З метою покращення якості діагностики актуальним є розширення сучасного арсеналу діагностичних методів та пошук нових можливостей на стику різних наук. Перспективним на цьому етапі є використання фізичних методів дослідження. У нас є свій успішний досвід використання методу флуоресцентної спектроскопії (МФС) [18–20] для діагностики гнійно-запальних захворювань і сепсису, в тому числі й в акушерській практиці [21–23].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – застосування патогенетичної діагностично-лікувальної моделі при гнійно-запальних захворюваннях та сепсисі в рамках методу флуоресцентної спектроскопії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Клінічною базою дослідження було гінекологічне відділення № 2 Вінницького міського клінічного пологового будинку № 2. Експериментальною базою дослідження була лабораторія люмінесценції кафедри експериментальної фізики Львівського національного університету імені Івана Франка. Термін проведення дослідження – 2015–2019 роки.

Дослідження проводили з використанням оптичних монохроматорів МДР-2 та МДР-12. Об'єктами дослідження були проби СК осіб основної та контрольної груп. Основні групи дослідження становили 40 вагітних жінок, 180 породілей із післяпологовими гнійно-запальними захворюваннями та 15 хворих на сепсис. Контрольну групу становили 40 здорових породілей із неускладненим перебігом післяпологового періоду.

Збудження СК проводили світлом із довжиною хвилі 280 нм, що відповідає області оптимального збудження свічення триптофанового амінокислотного залишку сироваткового альбуміну людини.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, біохімічні, інструментальні, МФС, математично-статистичні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Перш ніж перейти до обговорення результатів дослідження СК хворих із гнійно-септичними ускладненнями в рамках МФС, коротко зупинимось на основній ідеї патогенетичної концепції діагностично-лікувальної моделі гнійно-запальних захворювань та сепсису. Вона ґрунтується на тому, що при захворюваннях, які супроводжуються ендогенною інтоксикацією, частина молекул альбуміну в крові хворих заблокована токсинами. У результаті в їх крові є наявні два типи молекул альбуміну: нормальні та заблоковані токсинами (патологічні).

Молекули альбуміну мають здатність до комплексоутворення. При захворюваннях, які супроводжуються

ендогенною інтоксикацією, частина його зв'язуючих центрів стає заблокованою токсинами. У результаті ці молекули альбуміну втрачають здатність виконувати свої основні функції, а саме транспортну та детоксикаційну. І хоча загальна концентрація альбуміну в організмі може перебувати в межах норми, його реальна «ефективна» концентрація при цьому може значно знижуватися. Слід відзначити, що визначення «ефективної» концентрації альбуміну неможливо провести сучасними загальноприйнятими методами діагностики, які в даний час широко застосовуються в лабораторіях закладів охорони здоров'я. Враховуючи патогенетичні зміни молекул альбуміну при ендогенній інтоксикації, ефективним моментом патогенетичного лікування є використання в комплексній терапії інфузій розчину альбуміну з метою поповнення запасу повноцінного альбуміну в крові хворих для забезпечення виконання його основних життєвих функцій. В той же час інфузія розчину альбуміну погіршує синтез ендогенного альбуміну в організмі людини. Однак без цієї інфузії при наявності вираженої ендогенної інтоксикації організм самостійно не зможе її подолати.

Основними показниками, які ми вивчали в рамках МФС, були величини інтенсивності флуоресценції (IF) та положення максимумів флуоресценції (λ_{\max}). Ключовою тезою діагностики, управління лікувальним процесом в рамках МФС та його корекції на основі запропонованої патогенетичної моделі є обстеження жінок у динаміці під час вагітності, при пологах та в післяпологовому періоді з метою вивчення та чіткого моніторингу спектрально-флуоресцентних характеристик СК. У здорових людей спектри флуоресценції СК мають вигляд лямбдоподібних кривих із λ_{\max} в області 330,1–335,1 нм залежно від віку. Це відповідає нормальному свіченню сироваткового альбуміну людини. Для породілей контрольної групи практично не було виявлено помітного зсуву λ_{\max} (величина цього показника коливалася в межах 330–337 нм). Інтенсивність же флуоресценції перебувала в межах 0,81–1,12 в. о. порівняно з IF 20 % донорського альбуміну, величину якого було взято за еталон. Для вагітних жінок можливе зростання інтенсивності флуоресценції їх СК на 30 % порівняно з IF 20 % розчину альбуміну. Слід відзначити, що при вагітності в жінок має місце фізіологічне збільшення об'єму циркулюючої крові, а рівень білків у ній майже не змінюється. За рахунок цього виникає фізіологічна гіпопротеїнемія, а також зменшується взаємне концентраційне гасіння люмінесценції молекул альбуміну. Тому й зростає інтенсивність флуоресценції СК. У післяпологовому періоді, ймовірно, явища відносної гіпопротеїнемії можуть утримуватися, що спричиняє підвищення IF у деяких породілей до 1,11 в. о.

При дослідженні спектрально-флуоресцентних характеристик СК породілей з післяпологовими ендометритами зафіксовано зниження інтенсивності флуоресценції, а в особливо тяжких випадках – плавний довгохвильовий зсув положення максимуму λ_{\max} . Отримані результати досліджень у динаміці належним чином корелюють зі станом хворих, а саме: при його покращенні відбувалося підвищення інтенсивності флуоресценції та короткохвильовий зсув смуги флуоресценції. При погіршенні стану – зниження інтенсивності та довгохвильовий зсув λ_{\max} . Ця ознака є прогностично несприятливою, що вимагає негайного призначення адекватного лікування після її

виявлення, оскільки такі зміни спектрів флуоресценції СК є індикатором загрози щодо виникнення септичних станів у породілей.

У хворих на сепсис характерне зниження інтенсивності флуоресценції на 70–80 % від норми. А в особливо тяжких випадках характерною є поява другого піку в довгохвильовій області, що зумовлений в основному вкладом «патологічних» молекул альбуміну.

На рисунку 1 представлено результати дослідження спектрів флуоресценції СК донора та хворої на тяжкий сепсис.

Видно, що у хворих такого типу (крива 1) інтенсивність їх флуоресценції може знижуватися на 70 %, а довгохвильовий зсув спектрів флуоресценції СК може сягати 40 нм, що якісно узгоджується з даними дослідження *in vitro* [24] (розведення сироватки крові центрифугованими та нецентрифугованими посівами бактерійної культури). В той же час в області ≈ 335 нм інтенсивність свічення, зумовлена вкладом в основному повноцінних молекул альбуміну, є дуже малою. Слід відзначити, що у тяжкому септичному стані існує гранична концентрація повноцінного альбуміну X^* , яка забезпечує життєдіяльність пацієнтів. Отже, крива 1 на рисунку 1 відповідає $X \geq X^*$. При зменшенні X (зокрема, X менше X^*) може відбутися *exitus letalis*. В цьому полягає нова першопринципна концепція сепсису в рамках запропонованої нами патогенетичної моделі.

На рисунку 2 представлено результати досліджень у динаміці спектрів флуоресценції СК породіллі з післяпологим ендометритом та хворої на сепсис. У породіллі був обтяжений соматичний анамнез (перенесений плеврит у 2013 р., сечокам'яна хвороба), обтяжений гінекологічний анамнез (хронічний аднексит). При пологах безводний період становив 6 год 30 хв. У післяпологовому періоді було виявлено анемію, протеїнурію, III ступінь чистоти піхви, розширення порожнини матки за даними УЗД. Слід відзначити, що у неї були наявні фактори ризику виникнення післяпологового ендометриту. У даної

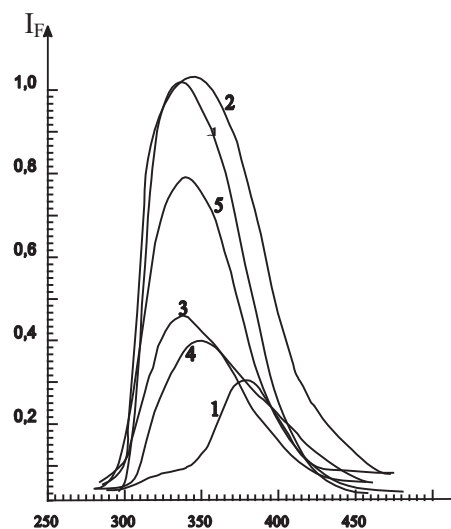


Рис.1. Спектри флуоресценції сироватки крові хворої на сепсис: 1 – 28.12.; 2 – 04.01.; 3 – 12.02.; 4 – 19.03.; 5 – 04.06. та СК донора (Д). (340 нм – «нормальний пік», 380 нм – «септичний пік»).

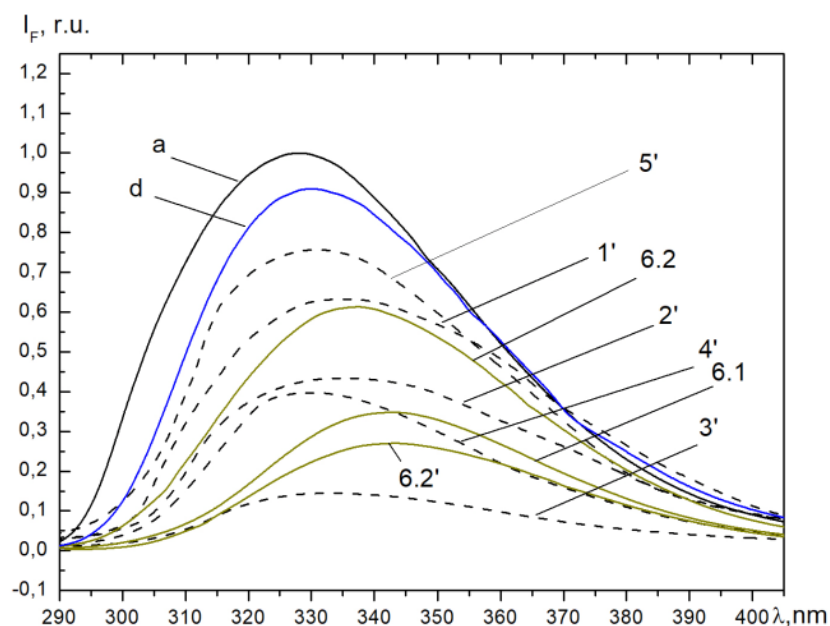


Рис. 2. Спектри флуоресценції сироватки крові породіллі з ендометритом в динаміці (6.1 – 14.02.2015; 6.2 – 17.02.2015, 6.2' – 17.02.2015), породіллі з неускладненим перебігом післяпологового періоду (2), хворої на сепсис (1', 2', 3', 4', 5') та 20 % донорського альбуміну (а) ($\lambda_{30} = 280$ нм).

пацієнтки було виявлено значне зниження інтенсивності флуоресценції до 0,35 в. о. та помітний довгохвильовий зсув смуги флуоресценції. Після проведення мануальної вакуум-аспірації стінок порожнини матки, антибактеріальної та утеротонічної терапії стан хворої покращився. Після корекції лікування в наступному експерименті було зафіксовано помітне зростання IF СК цієї пацієнтки до 0,6 в. о. та нівелювання довгохвильового зсуву смуги флуоресценції. Слід особливо відзначити, що у випадку відтермінування мануальної вакуум-аспірації стінок порожнини матки на певний час стан пацієнтки погіршився б (крива 6.2') і значно наблизився б до стану хворої на сепсис (крива 3'). У цьому полягає особлива роль МФС в управлінні лікувальним процесом. Без отримання кривої 6.1 можна було б відтермінувати своєчасне проведення ефективних лікувальних втручань і тим самим сприяти прогресуванню тяжкості стану пацієнтки аж до септичного стану. Таким чином, виявлені зміни спектрально-флуоресцентних характеристик СК хворих на сепсис мають попередній доманіфестний характер: їх фіксують за 24–48 год до появи очевидних клінічно-лабораторних ознак суттєвої зміни загальносоматичного статусу хворих.

Слід відзначити, що при належному рівні лікування хворих на ендометрит (навіть у тяжкій формі) септичний стан практично недосяжний, якщо його зародження вчасно виявити в рамках МФС. При корекції лікувальної тактики можна було б призначити інфузії 20 % розчину альбуміну по 100–150 мл одноразово. При відсутності можливості контролю стану хворих у рамках МФС слід при погіршенні їх стану використовувати інфузії 20 % розчину альбуміну в їх комплексному лікуванні аж до покращення стану пацієнтки. У випадку, якщо через певні причини не зафіксувати процес зародження септичного

стану, він може розвиватись за одним сценарієм (рис. 2) або навіть за значно складнішим сценарієм (рис. 1). У країнах із низьким рівнем розвитку при неналежному лікуванні через можливий недостатній рівень знань та відсутність належних діагностичних можливостей у принципі септичні стани можуть виникати досить часто. У цьому випадку найбільш реальною перешкодою для їх виникнення можуть бути інфузії 20 % розчину альбуміну, якщо своєчасно їх призначити.

ВИСНОВКИ. Запропоновано патогенетичну концепцію діагностично-лікувальної моделі гнійно-запальних захворювань та сепсису і дано нове визначення сепсису, що логічно впливає з даної моделі. Вивчено спектрально-флуоресцентні характеристики сироватки крові вагітних жінок, породілей із неускладненим перебігом післяпологового періоду та хворих із післяпологовими ендометритами і сепсисом. Знання і розуміння цих закономірностей на основі запропонованої нами патогенетичної концепції дозволяють слідкувати за станом здоров'я жінок за допомогою МФС та при виникненні відхилень від норми корегувати лікувальний процес.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Рекомендовано використовувати метод флуоресцентної спектроскопії у практичній діяльності закладів охорони здоров'я для діагностики гнійно-запальних захворювань та сепсису в акушерсько-гінекологічній практиці. При цьому актуальним є створення банку даних спектрально-флуоресцентних характеристик СК жінок і здійснення моніторингу змін їх спектрів флуоресценції СК при вагітності та в післяпологовому періоді. Такий підхід дозволить вчасно виявляти у кожній пацієнтки відхилення від норми. Це є кроком до впровадження моделей персоналістичної медицини в медичній практиці.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Barton J. R. Severe sepsis and septic shock in pregnancy / J. R. Barton, B. M. Sibai // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 120 (3). – P. 689–706.
- Гржимальський Є. В. Сепсис в акушерстві та гінекології / Є. В. Гржимальський // *Медицина періопераційна.* – 2018. – Т. 2, № 1. – С. 13–21.
- Огородник А. О. Кесарів розтин: віддалені наслідки – «ніші» післяопераційного рубця / А. О. Огородник, Ю. В. Давидова, Л. П. Бутенко // *Перинатологія і педіатрія.* – 2018. – № 1 (73). – С. 54–56.
- Зростання частоти кесаревого розтину, як проблема сучасного акушерства / К. В. Тарасенко, А. М. Громова, В. М. Шафарчук, Л. А. Нестеренко // *Український журнал медицини, біології та спорту.* – 2019. – № 5 (21). – С. 197–201.
- Кесарево сечення. Проблеми абдоминального акушерства : рук. для лікарів / В. І. Краснопольський [и др.] ; под. ред. В. І. Краснопольського. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : СИМК, 2018. – С. 224.
- Intervention thresholds and cesarean section rates: a time – trends analysis / A. Rose, E. A. Raja, S. Bhattacharya, M. Black // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2018. – Vol. 97 (10). – P. 1257–1266.
- Порівняльний аналіз ускладнень післяопераційного періоду при кесаревому розтині за М. STARK та модифікованою методикою / І. З. Гладчук, Ю. В. Герман, Т. А. Лунько, Д. О. Григурко // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* – 2020. – № 2. – С. 69–75.
- Вакалюк Л. М. Клінічно непрогнозовані результати кесаревого розтину / Л. М. Вакалюк // *Ліки України.* – 2014. – № 2 (19). – С. 19–20.
- Analysis of emergency obstetric hysterectomy: the change of indications and the application of intraoperative interventions (in Chinese) / J. Chen, H. Cui, Q. Na [et al.] // *Zhonghua Fn. Chan. Ke. Za. Zhi.* – 2015. – Vol. 50 (3). – P. 177–182.
- Skin preparation for prevention of surgical site infection after cesarean delivery: a randomized trail / I. M. Ngai, A. Van Arsdale, S. Govindappagari [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 126 (6). – P. 1251–1257.
- Maiwald M. Skin preparation for prevention of surgical site infection after cesarean delivery: a randomized trail / M. Maiwald // *Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 129 (4). – P. 750–751.
- Белокрынская Т. Е. Профилактика септических осложнений в акушерстве: рекомендации МЗ РФ и ВОЗ 2015 г. / Т. Е. Белокрынская, Н. И. Фролова // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2016. – № 3. – С. 79–83.
- Комбинированное лечение послеродовых кровотечений при кесаревом сечении с применением управляемой баллонной тампонады / С. В. Баринев, Я. Г. Жуковский, В. Т. Долгих [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2015. – № 1. – С. 32–38.
- Дорофеева У. С. Сучасні погляди на непліддя жінок старшого репродуктивного віку (огляд літератури) / У. С. Дорофеева, О. Г. Бойчук // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* – 2020. – № 1. – С. 74–79.
- Роль інфекційних збудників у жінок дітородного віку з гіперпластичними процесами ендометрія / А. В. Бойчук, Т. В. Верещагіна, В. С. Шадріна [та ін.] // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* – 2020. – № 1. – С. 56–61.
- Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age / N. Y. Gorban, T. D. Zadorozhna, I. V. Vovk, I. V. Zhulkevych // *Вісник наукових досліджень.* – 2019. – № 2. – С. 47–52.
- Поліпи ендометрія в жінок репродуктивного віку – сучасний етіопатогенетичний погляд на проблему (огляд літератури) / І. М. Нікітіна, К. В. Микитин, Н. В. Калашник [та ін.] // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* – 2020. – № 2. – С. 111–118.
- Пат. № 76953 Україна А61В 17/00 G01N 33/48, G01N 21/64 Спосіб ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень за допомогою методу флуоресцентної спектроскопії / Герич І. Д., Булашенко О. В., Остап'юк Л. Р., Волошиновський А. С., Мягкота С. В.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет. – № 201207441; заявл. 19.06.2012; опубл. 25.01.2013, Бюл. № 2.
- Herych I. Spectral-fluorescent properties of serum as a reliable marker for early diagnosis of sepsis / I. Herych, O. Bulavenko, L. Ostapiuk // *J. Gynecol. Obstetrics.* – 2014. – Vol. 2 (5). – P. 71–74.
- Ostapiuk L. Diagnostic and therapeutic model of sepsis and purulent-inflammatory diseases / L. Ostapiuk // *Int. J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 10. 577–595.
- Обґрунтування доцільності застосування методу флуоресцентної спектроскопії в комплексній діагностиці післяпологового ендометриту / О. В. Булашенко, Л. Р. Остап'юк, В. О. Рудь [та ін.] // *Здоров'я жінчини.* – 2016. – № 3 (109). – С. 71–75.
- Пат. України Метод ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень після пологів за допомогою методу флуоресцентної спектроскопії / Булашенко, О., Остап'юк, Л., Рудь, В., Волошиновський, А. С., Малуй, Т. С.; заявник та патентовласник Нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова. – 2019.
- Prognostic model of the development of postpartum purulent-inflammatory diseases / O. Bulavenko, L. Ostapiuk, A. Voloshinovskii [et al.] // *Int. J. Clin. Med.* – 2020. – № 11. – P. 32–42.
- Модельовання змін сироватки крові при різних захворюваннях та лікувальних заходах / О. В. Булашенко, І. Д. Герич, Л. Р. Остап'юк [та ін.] // *Biomedical and biosocial anthropology.* – 2013. – Т. 20. – С. 8–14.

REFERENCES

- Barton, J.R., & Sibai, B.M. (2012). Severe sepsis and septic shock in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 120 (3), 689-706. DOI: 10.1097/aog.0b013e318263a52d.
- Grizhimalsky, E.V. (2018). Sepsys v akusherstvi ta hinekolohii [Sepsis in obstetrics and gynaecology]. *Medytsyna perioperatsiina – J. Perioperative Med.*, 2 (1) 1-27. DOI: 10.31636/prmd.v2i1.2 [in Ukrainian].
- Ohorodnyk, A.O., Davydova, Yu.V., & Butenko, L.P. (2018). Kesariv roztytn: viddaleni naslidky – «nishi» pisliaoperatsiinoho rubtsia [Caesarean section: long-term consequences – «niches» of the postoperative scar]. *Pernatolohiia i pediatria – Perinatology and Pediatrics*, 1 (73), 54-56 [in Ukrainian].
- Tarasenko, K.V., Hromova, A.M., Shafarchuk, V.M., & Nesterenko, L.A. (2019). Zrostannia chastoty kesarevoho roztytnu, yak problema suchasnoho akusherstva [Increasing the frequency of cesarean section, as a problem of modern obstetrics]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu – Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 5 (21), 197-201 [in Ukrainian].
- Krasnopolskiy, V.I. (Ed.). (2018). *Kesarevo secheniye. Problemy abdominalnogo akusherstva: ruk. dlya vrachey*

[Caesarean section. Problems of abdominal obstetrics: a guide for doctors]. 3rd ed., rev. and add. Moscow: Special Publishing House of Medical Books [in Russian].

6. Rose, A., Raja, E.A., Bhattacharya, S., & Black, M. (2018). Intervention thresholds and cesarean section rates: a time – trends analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 97 (10), 1257-1266. DOI: 10.1111/aogs.13409.
7. Hladchuk, I.Z., Herman, Yu.V., Lunko, T.A., & Hryhurko, D.O. (2020). Porivnialnyi analiz uskladnen pisliaoperatsiinoho periodu pry kesarevomu roztynu za M. STARK ta modyfikovanou metodykoiu [Comparative analysis of complications of the postoperative period in caesarean section according to m. Stark and modified methodology]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii – Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 2, 69-75. DOI: 618.5-089.888.61-048.77-06-084 [in Ukrainian].
8. Vakalyuk, L.M. (2014). Klinichno neproghnozovani rezultaty kesarevoho roztynu [Clinically unpredictable results of cesarean section]. *Liky Ukrainy – Medicines of Ukraine*, 2 (19), 19-20 [in Ukrainian].
9. Chen, J., Cui, H., Na, Q., Li, Q., & Liu, C. (2015). Analysis of emergency obstetric hysterectomy: the change of indications and the application of intraoperative interventions (in Chinese). *Zhonghua Fn. Chan. Ke. Za. Zhi.*, 50 (3), 177-182.
10. Ngai, I.M., VanArsdale, A., Govindappagari, S., Judge, N.E., Neto, N.K., Bernstein, J., & Bernstein, P.S. (2015.) Skin preparation for prevention of surgical site infection after cesarean delivery: a randomized trail. *Obstet. Gynecol.*, 126 (6), 1251-1257. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001118.
11. Maiwald, M. (2017). Skin preparation for prevention of surgical site infection after cesarean delivery: a randomized trail. *Obstet. Gynecol.*, 129 (4), 750-751. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001956.
12. Belokrinskaya, T.Ye., & Frolova, N.I. (2016). Profilaktika septicheskikh oslozhneniy v akusherstve: rekomendatsii MZ RF i VOZ 2015 g. [Prevention of septic complications in obstetrics: recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation and WHO 2015]. *Rossiyskiy vestnik akusher-ginekologa – Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*, 3, 79-83 [in Russian].
13. Barinov, S.V., Zhukovskiy, Ya.G., Dolgikh, V.T., Medyanikova, I.V., Rogova, Ye.V., Razdobedina, I.N., ..., & Makkoveyeva, Ye.S. (2015). Kombinirovannoye lecheniye poslerodovnykh krvotocheniy pri kesarevom sechenii s primeneniym upravlyayemoy ballonnoy tamponady [Combined treatment of postpartum hemorrhage during caesarean section using controlled balloon tamponade]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 1, 32-38 [in Russian].
14. Dorofeeva, U.S., & Boychuk, O.G. (2020). Suchasni pohliady na nepliddia zhinok starshoho reproduktyvnoho viku (ohliad literatury) [Modern views on infertility in older women of reproductive age (literature review)]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii – Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 1, 74-79 [in Ukrainian].
15. Boychuk, A.V., Vereshchagina, T.V., Shadrina, V.S., Khlbovska, O.I., & Koptyukh, V.I. (2020). Rol infektsiynykh zbudnykiv u zhinok ditorodnoho viku z hiperplastychnymy protsesamy endometrii [The role of infectious agents in women of childbearing age with endometrial hyperplastic processes]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii – Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 1, 56-61. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11484> [in Ukrainian].
16. Gorban, N.Y., Zadorozhna, T.D., Vovk, I.B., & Zhulkevych, I.V. (2019). Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bull. of Sci. Res.*, 2, 47-52 DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2019.2.10267>.
17. Nikitina, I.M., Mykytyn, K.V., Kalashnyk, N.V., Babar, T.V., Ikonopystseva, N.A., & Kopytsya, T.V. (2020). Rol infektsiynykh zbudnykiv u zhinok ditorodnoho viku z hiperplastychnymy protsesamy endometrii [Endometrial polyps in women of reproductive age - a modern etiopathogenetic view of the problem (literature review)]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii – Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 2, 111-118. DOI: 10.11603/24116-4944.2020.2.11848 [in Ukrainian].
18. Herych, I.D., Bulavenko, O.V., Ostapiuk, L.R., Voloshynovskiy, A.S., Miahkota, S.V. (2013). Pat. № 76953 Ukraina A61V 17/00 G01N 33/48, G01N 21/64 Sposib rannoi diahnozyky hniino-septychnykh uskladnen za dopomohoiu metodu fluorestsentnoi spektroskopii [Pat. № 76953 Ukraine A61B 17/00 G01N 33/48, G01N 21/64 A method for early diagnosis of purulent-septic complications using the method of fluorescence spectroscopy]; zaiavnyk ta patentovlasnyk Vinnytskyi natsionalnyi medychnyi universytet. – № 201207441; zaiavl. 19.06. 2012; opubl. 25.01.2013, Biul. № 2 [in Ukrainian].
19. Herych, I., Bulavenko, O., & Ostapiuk, L. (2014). Spectral-fluorescent properties of serum as a reliable marker for early diagnosis of sepsis. *J. Gynecol. Obstet.*, 2 (5), 71-74. DOI: 10.11648/j.gjo.20140205.11.
20. Ostapiuk, L. (2019). Diagnostic and therapeutic model of sepsis and purulent-inflammatory diseases. *Int. J. Clin. Med.*, 10, 577-595. DOI: <https://doi.org/10.4236/ijcm.2019.1011047>.
21. Bulavenko, O.V., Ostapiuk, L.R., Rud, V.O., & Voloshynovskiy, A.S. (2016). Obhruntuvannia dotsilnosti zastosuвання методу флуоресцентної спектросkopії в комплексній діагностиці післяполовового ендометриу [Rationale of the method of fluorescence spectroscopy in complex diagnosis of postpartum endometritis]. *Zdorovye zhenshchiny – Woman's Health*, 3 (109), 71-75 [in Ukrainian].
22. Bulavenko, O., Ostapiuk, L., Rud, V., Voloshinovskii, A.S., & Malui, T.S. (2019). Pat. Ukrainy Metod rannoi diahnozyky hniino-septychnykh uskladnen pislia polohiv za dopomohoiu metodu fluorestsentnoi spektroskopii [Method of early diagnosis of postpartum purulent-septic complications using the method of fluorescence spectroscopy]; zaiavnyk ta patentovlasnyk Nats. med. un-t im. M. I. Pyrohova. 2019 [in Ukrainian].
23. Bulavenko, O., Ostapiuk, L., Voloshinovskii, A., Rud, V., Malui, T., & Rud, O. (2020). A prognostic model of the development of postpartum purulent-inflammatory diseases. *Int. J. Clin. Med.*, 11, 32-42. DOI: <https://doi.org/10.4236/ijcm.2020.112004>.
24. Bulavenko, O.V., Herych, I.D., Ostapiuk, L.R., Vashchuk V.V., Voloshynovskiy, A.S., & Myahkota, S.V. (2013). Modeliuvannia zmin syrovatky krovi pry riznykh zakhvoriuvanniakh ta likuvalnykh zakhodakh [Modeling changes in serum for different diseases and medical events]. *Biomedical and biosocial anthropology – Biomedical and Biosocial Anthropology*, 20, 8-14 [in Ukrainian].

Отримано 23.03.21

Прийнято до друку 27.04.21

Електронна адреса для листування: lesya_ost@ukr.net

©Г. С. Гвоздецька, Н. І. Генік

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ В ЖІНОК ІЗ РАННІМИ ГЕСТОЗАМИ

Мета дослідження – визначити роль особливостей психоемоційного стану вагітних жінок у розвитку проявів раннього гестозу різного ступеня тяжкості у першому триместрі вагітності.

Матеріали та методи. Обстежено 105 жінок, з них 85 – із симптомами раннього гестозу: 36 жінок із проявами легкого ступеня, 32 – середнього, 17 – тяжкого та 20 – із фізіологічним перебігом першого триместру вагітності. Для вивчення психоемоційного стану вагітних використовували тест Спілберґера–Ханіна з метою оцінки рівня тривожності та адаптований тест – опитувальник «Рівень суб'єктивного контролю Дж. Роттера» в адаптації Е. Ф. Бажина. Статистичну обробку проводили за допомогою програм Statistica 6.0 і Microsoft Excel 5.0.

Результати дослідження та їх обговорення. При визначенні факторів ризику виникнення ранніх гестозів анкетно-опитувальним методом встановлено, що у більшості обстежених спостерігали різноманітні фактори ризику: низький матеріальний статус – 91,5 %, проживання в екологічно забруднених зонах – 76,4 %, наявність конфліктних ситуацій у побуті, сім'ї та на роботі – 73,8 %, ранні гестози в анамнезі – 98,8 %. При розподілі величини стресогенного навантаження у 24,7 % вагітних виявлено низький рівень стресогенних навантажень, в 41,2 % – помірний, у 34,1 % – високий. У 11,8 % вагітних із ранніми гестозами встановлено високу стресостійкість, у 29,4 % – середню, в 58,8 % – низьку. У жінок із ранніми гестозами спостерігали високий рівень стресогенного навантаження поряд із низьким або помірним рівнем стресостійкості. Із 78,8 % жінок із ранніми гестозами до V функціонального класу віднесено 38,8 %, до IV – 40,0 % вагітних, які характеризуються низьким рівнем функціональних можливостей психічної адаптації та дуже високим – тривожності, різким ослабленням фізичної та психічної витривалості. Дані жінки і склали групу ризику. У контрольній групі до даної категорії віднесено 20,0 % вагітних. Стан рівня функціональних можливостей психічної адаптації у 80,0 % жінок контрольної групи можна вважати за норму. Серед вагітних із проявами раннього гестозу до цієї категорії віднесено тільки 21,2 % жінок, що показало високий ступінь вірогідності розбіжностей ($p < 0,001$).

Висновки. Розвиток хронічного психоемоційного стресу призводить до розвитку ознак ранніх гестозів, а визначення особливостей психоемоційного стану жінок із ранніми гестозами дає можливість розробити своєчасні заходи щодо попередження їх розвитку.

Ключові слова: ранні гестози; психоемоційний стан; стресостійкість; тривожність; психічна адаптація; стрес.

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С РАННИМИ ГЕСТОЗАМИ

Цель исследования – определить роль особенностей психоэмоционального состояния беременных для развития раннего гестоза разной степени тяжести в первом триместре беременности.

Материалы и методы. Обследовано 105 беременных женщин: 85 – с симптомами раннего гестоза, 20 – с физиологическим течением первого триместра беременности. Для изучения психоэмоционального состояния беременных использовали тест Спилберґера–Ханіна и адаптированный тест – опросник «Уровень субъективного контроля Дж. Роттера» в адаптации Э. Ф. Бажина. Статистическая обработка проводилась с помощью программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 5.0.

Результаты исследования и их обсуждение. При определении факторов риска развития ранних гестозов анкетно-опросниковым методом определено, что у большинства исследованных наблюдались разные факторы риска: низкий материальный статус – 91,5 %, проживание на экологически загрязнённых участках – 76,4 %, присутствие конфликтных ситуаций в обществе, семье и на работе – 73,8 %, ранние гестозы в анамнезе – 98,8 %. При распределении величины стрессогенной нагрузки у 24,7 % беременных определён низкий уровень стрессогенных нагрузок, у 41,2 % – умеренный, у 34,1 % – высокий. У 11,8 % беременных с ранними гестозами определено высокую стрессостойкость, у 29,4 % – умеренную, у 58,8 % – низкую. У женщин с ранними гестозами наблюдали высокий уровень стрессогенной нагрузки вместе с низким или умеренным уровнем стрессостойкости. Из 78,8 % женщин с ранними гестозами к V функциональному классу отнесено 38,8 %, к IV – 40,0 % беременных, что характеризуется низким уровнем функциональных возможностей психической адаптации, очень высоким – тревожности, резким ослаблением физической и психической устойчивости. Эти беременные составили группу риска. В контрольной группе к данной категории отнесено 20,0 % беременных. Уровень функциональных возможностей психической адаптации у 80,0 % женщин контрольной группы можно считать нормой. Среди беременных с проявлениями раннего гестоза к этой категории отнесено только 21,2 % женщин, что составило высокий степень вероятности расхождения ($p < 0,001$).

Выводы. Развитие хронического психоэмоционального стресса приводит к развитию признаков ранних гестозов, а определение особенностей психоэмоционального статуса беременных с ранними гестозами даёт возможность разработать своевременные мероприятия для предупреждения их развития.

Ключевые слова: ранние гестозы; психоэмоциональное состояние; стрессостойкость; тревожность; психическая адаптация; стресс.

FEATURES OF WOMEN'S PSYCHO-EMOTIONAL STATE WITH EARLY GESTOSIS

The aim of the study – to determine the role of the features of the psycho-emotional state of pregnant women in the development of early gestosis manifestations of varying severity in the first trimester of pregnancy.

Materials and Methods. 105 women were examined, 85 of them were with symptoms of early preeclampsia, and 20 with the physiological course of the first trimester of pregnancy. To study the psycho-emotional state of pregnant women, we used the Spielberg-Khanin test to assess the level of anxiety and an adapted test – the questionnaire "The level of subjective control of J. Rotter" in the adaptation of E. F. Bazhin. Statistical processing was performed using Statistica 6.0 and Microsoft Excel 5.0

Results and Discussion. The risk factors for early preeclampsia were determined by questionnaire. It was found out that in most of the surveyed there were various risk factors: low financial status – 91.5 %, living in polluted areas – 76.4 %, the presence of conflict situations in everyday life, family and at work – 73.8 %, early gestosis in the anamnesis – 98.8 %. The distribution of the stress load in 24.7 % of pregnant women revealed a low level of stress load, in 41.2 % – moderate, in 34.1 % – high. 11.8 % of pregnant women with early preeclampsia have high stress resistance, 29.4 % – medium, 58.8 % – low. Women with early preeclampsia have a high level of stress along with low or moderate levels of stress resistance. 78.8 % of women with early preeclampsia, 38.8 % belong to the functional class V, and IV – 40.0 % of pregnant women, who are characterized by a low level of functional capacity for mental adaptation, very high – anxiety, a sharp decrease in physical and mental endurance. These women were "at risk". In the control group, 20.0 % of pregnant women were included in this category. The state of the level of functional capabilities of mental adaptation in 80.0 % of women in the control group can be considered normal. Among pregnant women with early gestosis, only 21.2 % of women were included in this category, which showed a high degree of probability of discrepancies ($p < 0.001$).

Conclusions. The development of chronic psycho-emotional stress disrupts their functioning and leads to the development of early preeclampsia signs and determining the characteristics of the psycho-emotional state of women with early preeclampsia makes it possible to develop timely measures to prevent their development.

Key words: early gestosis; psychoemotional state; stress resistance; anxiety; mental adaptation; stress.

ВСТУП. У багатьох жінок ускладненням на початкових термінах вагітності є ранні гестози, причина яких досі недостатньо вивчена. Ранній гестоз – це патологічний стан вагітності, що пов'язаний із розвитком плідного яйця або його елементів і характеризується різноманітністю симптомів. В умовах сьогодення частота ранніх гестозів спостерігається у 60–80 % вагітних, а необхідність у госпіталізації та проведенні спеціального лікування виникає у 12–17,8 % вагітних [1, 17, 18].

За даними статистики, від нудоти та блювання різного ступеня тяжкості страждають до 90 % вагітних жінок. Симптоми раннього гестозу, як правило, проявляються з 4–9 тижня вагітності, досягаючи максимуму на 7–12 тижні, й стихають до 16 тижня вагітності [2–5]. У 20–30 % вагітних жінок симптоми раннього гестозу спостерігаються довше, можливо, аж до пологів, а в 1–2 % вагітних розвивається надмірне блювання, ускладненнями якого є дегідратація, порушення харчування та обміну речовин [3, 6, 7]. Необхідно відзначити, що у 35 % вагітних клінічні прояви раннього гестозу хоч і не призводять до госпіталізації, але значно погіршують якість життя, працездатність, сприяють виникненню думки про переривання вагітності, відмови від наступних вагітностей та ускладнюють сімейні відносини [8, 13, 15, 19, 21]. Блювання вагітних не має тенденції до зниження і становить від 8,5 до 13,5 % від усіх вагітностей. Високий відсоток даної патології зумовлений дією стресових подразників, які посилюють механізми дезадаптації в процесі розвитку вагітності.

На даний час відсутнє систематизоване уявлення про етіопатогенез розвитку ранніх гестозів. У літературі описано більше 30 теорій виникнення даної нозології. Загальновизнаною вважають нервово-рефлекторну та психогенну теорії патогенезу блювання вагітних. Велике значення має дослідження впливу психоемоційного стресу на перебіг вагітності та пологів.

У стресовому стані адаптаційні механізми перебувають у стадії напруги, що призводить до виникнення різноманітних порушень гомеостазу та розвитку патологічних станів, тому потрібно проводити діагностику та корекцію

психофізіологічного та психологічного статусу вагітних. Стан нейрогуморальних адаптаційних систем визначає перебіг та ускладнення вагітності і пов'язаний як із порушенням психоемоційного стану жінок, так із особливостями психоемоційного реагування. Психологічний статус вагітної жінки безпосередньо може спричинити розвиток раннього гестозу. Ступінь впливу даного фактора на фізичний стан жінки визначається її внутрішнім настроєм на вагітність і рівнем соціокультурного розвитку. Доведено, що блювання вагітних середнього та тяжкого ступенів частіше розвивається на фоні хронічного психологічного стресу, психосоматичних розладів, депресій.

Психологічний та фізичний стан маюча прямо пропорційно пов'язаний зі зміною психоемоційного стану вагітної. Різноманітні гінекологічні та екстрагенітальні захворювання, психоемоційна нестабільність можуть впливати на функціональний стан систем, що забезпечують адаптацію організму до вагітності. Вегетативна нервова система є однією із регуляторних систем забезпечення адаптаційних реакцій у відповідь на вплив стресогенних факторів, що реалізується за рахунок збалансованої взаємодії симпатичної та парасимпатичної ланок [9, 12, 15, 20]. Згідно з науковими дослідженнями, тривожність, що усвідомлюється вагітними, є головною межею між фізіологічним та патологічним перебігом вагітності, високий рівень тривожності та депресії впливає на внутрішньоутробний стан плода. Відчуття страху призводить до збільшення випадків ранніх гестозів тяжкого ступеня.

У формуванні адаптаційно-захисних реакцій домінуюча роль належить серотонінергічній та симпатико-адреналовій системам. Вплив стресу призводить до активації стресореалізуючої системи, що проявляється збільшенням синтезу катехоламінів і підвищенням їх вмісту в біологічних рідинах (крові та сечі). При фізіологічному перебігу вагітності зміни синтезу катехоламінів є адекватною реакцією організму [10, 16, 20]. Порушення функціонування активності симпатико-адреналової системи відбувається тоді, коли вагітність діє як надмірний подразник. Нейрогуморальні реакції, що лежать в основі

процесів адаптації, є фізіологічним підґрунтям емоційного стресу, який певною мірою визначається індивідуальними особливостями вагітної жінки.

У сучасній літературі не знайдено досліджень щодо визначення індивідуальних психологічних характеристик жінок із проявами раннього гестозу, що робить дослідження актуальним та необхідним як із практичної, так і з теоретичної точок зору.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – визначити роль особливостей психоемоційного стану вагітних жінок у розвитку проявів раннього гестозу різного ступеня тяжкості у першому триместрі вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. На базі Комунального некомерційного підприємства «Івано-Франківський міський клінічний перинатальний центр» проведено обстеження 105 жінок, із них 85 (основна група) – із симптомами раннього гестозу та 20 – з фізіологічним перебігом першого триместру вагітності.

Для вивчення психоемоційного стану вагітних використовували тест Спілбергера–Ханіна з метою оцінки рівня тривожності. Даний тест складається із двох підшкал: особистісної та ситуативної (реактивної) тривожності; крім того, застосовували адаптований тест – опитувальник «Рівень суб'єктивного контролю Дж. Роттера» в адаптації Е. Ф. Бажина [11, 14].

Статистичну обробку результатів досліджень проводили із застосуванням методів варіаційної статистики за допомогою програм Statistica 6.0 і Microsoft Excel 5.0. На основі кількісних даних вираховували середню арифметичну величину, середнє стандартне відхилення. За допомогою комп'ютерних програм в Microsoft Excel 5.0 для категорійних даних проведено розрахунок відносних величин, їх похибок. Достовірність різниці перевіряли за критерієм Хі квадрат. Різницю між величинами, що порівнювались, вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Обстежено 105 жінок, з них 85 (основна група) – із проявами раннього гестозу: група А – 36 жінок із

проявами легкого ступеня, група Б – 32 жінки – середнього ступеня, група В – 17 жінок – тяжкого ступеня, а 20 жінок (контрольна група) із фізіологічним перебігом першого триместру вагітності.

При визначенні факторів ризику виникнення ранніх гестозів анкетно-опитувальним методом встановлено, що у більшості обстежених спостерігали медико-біологічні та соціально-економічні фактори ризику: низький матеріальний статус – 91,5 %, проживання в екологічно забруднених зонах – 76,4 %, наявність конфліктних ситуацій у побуті, сім'ї та на роботі – 73,8 %, ранні гестози в анамнезі – 98,8 %.

Аналіз частотних характеристик факторів ризику в жінок із ранніми гестозами показав, що при розподілі величини стресогенного навантаження відповідно до запропонованої шкали у 21 (24,7 %) вагітної виявлено низький рівень стресогенних навантажень, у 35 (41,2 %) – помірний, у 29 (34,1 %) – високий.

При аналізі особистісної та реактивної тривожності виявлено, що рівень особистісної тривожності у жінок основної групи достовірно не відрізнявся від даного показника у контрольній групі, а рівень реактивної тривожності у вагітних основної групи був вищим ($p < 0,05$) та залежав від ступеня тяжкості гестозу. Дані обстеження подано у таблиці 1.

Значне стресогенне навантаження, яке може сприяти виникненню хронічного психоемоційного стресу, спостерігали майже у 64 (75,3 %) обстежених жінок. Для встановлення рівня стресостійкості було визначено тривожність, емоційність, адаптивність у вагітних із ранніми гестозами порівняно із показниками у вагітних контрольної групи. Дані обстеження подано в таблиці 2.

Отже, у вагітних із ранніми гестозами залежно від ступеня тяжкості зменшується адаптивність, підвищується тривожність на фоні підвищеної емоційності.

Для уточнення ролі стресогенних факторів у формуванні передумов розвитку ранніх гестозів вивчали особливості психоемоційного стану обстежених залежно від їхньої стресостійкості.

Таблиця 1. Оцінка особистісної (ОТ) та реактивної (РТ) тривожності жінок за шкалою Спілбергера–Ханіна

Групи жінок	Показники	Середні значення	Низька тривожність <35 балів	Середня тривожність 35–45 балів	Висока тривожність >45 балів
Група А, n=36	ОТ	41,3±1,3	12 (33,3 %)	18 (50 %)	6 (16,7 %)
	РТ	57,3±1,6	6 (16,7 %)	18 (50 %)	12 (33,3 %)
Група Б, n=32	ОТ	42,6±1,4	9 (28,1 %)	12 (37,5 %)	11 (34,4 %)
	РТ	54,2±1,2	6 (18,8 %)	14 (43,7 %)	12 (37,5 %)
Група В, n=17	ОТ	43,7±1,1	5 (29,4 %)	6 (35,3 %)	6 (35,3 %)
	РТ	54,1±1,2	2 (11,7 %)	4 (23,6 %)	11 (64,7 %)
Контрольна група, n=20	ОТ	38,6±1,1	5 (25 %)	6 (30 %)	9 (45 %)
	РТ	37,2±1,2	10 (50 %)	6 (30 %)	4 (20 %)

Таблиця 2. Показники стресостійкості в обстежених вагітних (бали)

Показник	Основна група, n=85			Контрольна група, n=20
	група А, n=36	група Б, n=32	група В, n=17	
Тривожність	15	19	22	10
Емоційність	17	21	26	11
Адаптивність	18	15	11	27

У 10 (11,8 %) вагітних із ранніми гестозами встановлено високу стресостійкість, у 25 (29,4 %) – середню, в 50 (58,8 %) – низьку. Отримані дані свідчать про наявність стресогенних порушень в обстежених вагітних.

Показники особливостей психоемоційного стану обстежених жінок залежно від рівня їхньої стресостійкості наведено в таблиці 3.

Отримані результати свідчать про зниження рівня стресостійкості, яке збігається зі зменшенням адаптивності, підвищенням рівня емоційності та тривожності.

Можна стверджувати, що у жінок із ранніми гестозами спостерігали високий рівень стресогенного навантаження поряд із низьким або помірним рівнем стресостійкості, що реально обґрунтовує можливість виникнення хронічного психоемоційного стресу при даній нозології.

Визначення психологічного стану обстежених жінок дало можливість встановити відхилення від норми, які характеризуються наявністю нервово-психологічного напруження і хронічної втоми як ознак виснаження внутрішніх ресурсів організму за рахунок їх постійної та неефективної мобілізації, зниження працездатності, наявності дезорганізації поведінки. Встановлені негативні зсуви досліджених показників взаємопов'язані та створюють єдиний синдром, що включає специфічні прояви психологічного неблагополуччя, який характеризується підсиленням процесів виснаження внутрішніх ресурсів і погіршенням фонового функціонального стану. Значить виникають певні особисті деформації, що опосередковують розвиток соматичних відхилень. Для вивчення стану адаптаційних можливостей організму був проведений порівняльний аналіз показників рівня функціональних можливостей психічної адаптації в обстежених вагітних. Дані наведено в таблиці 4.

За даними таблиці 4, 18 (21,1 %) жінок із ранніми гестозами віднесено до V функціонального класу, до IV – 16 (18,8 %) вагітних, які характеризуються низьким рівнем функціональних можливостей психологічної адаптації, дуже високим – тривожності, різким ослабленням фізичної та психологічної витривалості. Дані жінки і склали групу ризику. У контрольній групі до даної категорії віднесено

20,0 % вагітних. Стан рівня функціональних можливостей психологічної адаптації у 80,0 % жінок контрольної групи можна вважати за норму. Серед вагітних із проявами раннього гестозу до цієї категорії віднесено тільки 11 (12,9 %) жінок, що показало високий ступінь вірогідності розбіжностей ($p < 0,001$). Крім того, більшість жінок із тяжким та середнім ступенем перебігу раннього гестозу віднесені до V та IV функціональних класів.

Аналізуючи вищенаведені дані, можемо зробити висновок, що більшість «неадапованих» жінок, які були виявлені серед обстежених із ранніми гестозами, порівняно з вагітними контрольної групи, пов'язані із дією на організм стресогенних факторів, одним із яких є наявність будь-якої патології вагітності, зокрема раннього гестозу.

Достовірність даного припущення підтверджують результати аналізу адаптивних можливостей організму, що були визначені за методикою кольорового вибору.

Частина обстежених вагітних із ранніми гестозами була умовно здоровою та віднесена, за даними тесту Люшера, до класу адаптованих. Це ті вагітні, які володіли достатніми компенсаторно-приспосувальними механізмами. Проте у 58 жінок із проявами раннього гестозу тест Люшера виявив порушення адаптивних можливостей організму, і їх віднесено до класу неадапованих.

Отже, із проведених досліджень випливає, що синдром психологічного неблагополуччя, який виявлений у обстежених вагітних, є не тільки супутнім фактором, а й відображає процес формування порушень адаптаційних можливостей організму жінки під час вагітності, що підтверджено даними про різноманітні його прояви у різних групах обстежених вагітних. Отримані дані вказують на послідовність його розвитку від перехідної до повністю сформованої стадії. Перехідна стадія проявляється неадекватним емоційним реагуванням на ситуацію, а сформована вказує на виражені від'ємні наслідки особистісної дезадаптації. Це проявляється стійким виснаженням психофізіологічних ресурсів, деструктивною поведінкою, погіршенням фонового функціонального стану. Тяжкість змін психічної сфери відповідає тяжкості соматичних порушень у регуляції адаптації до вагітності.

Таблиця 3. Особливості психоемоційного стану обстежених вагітних із ранніми гестозами залежно від рівня стресостійкості (M±m)

Індекс стресостійкості (Ic)	n	Адаптивність	Тривожність	Емоційність
Високий	10	98,3±10,4	23,8±7,7	35,0±6,1
Середній	25	(50,1±9,7)*	(52,4±8,9)*	44,1±5,9
Низький	50	(35,2±8,9)*	(60,6±7,8)*	(65,4±6,7)*

Примітка. * – вірогідність різниці відносно показника у вагітних із високим показником стресостійкості ($p < 0,05$).

Таблиця 4. Показники рівня функціональних можливостей організму обстежених вагітних, абс. ч. (%)

Група обстежених вагітних	n	Функціональний клас				
		V	IV	III	II	I
Здорові	20	1 (5,0)	3 (15,0)	7 (35,0)	5 (25,0)	4 (20,0)
Група Б	32	6 (18,8)*	8 (25)*	10 (31,3)*	5 (15,6)*	3(9,3)*
Група В	17	10 (58,8)*	4 (23,5)*	2 (11,8)*	1 (5,9)*	0*

Примітка. * – різниця вірогідна відносно показників у здорових жінок.

ВИСНОВКИ. 1. Психоемоційний статус вагітних визначає адекватний стан нейрогуморальних адаптаційних систем. Розвиток хронічного психоемоційного стресу порушує їх функціонування і призводить до розвитку ознак ранніх гестозів.

2. Особливістю вагітних із ранніми гестозами є емотивна, тривожна, циклотимічна та збудлива

акцентуації характеру, які викликають психічні виснаження.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Важливий науково-прикладний інтерес являє собою визначення особливостей психоемоційного стану жінок із ранніми гестозами, що дає можливість розробити своєчасні заходи щодо попередження розвитку даної патології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: nausea and vomiting of pregnancy // *Obstet. Gynaecol.* – 2014. – P. 23–54.

2. Гайдуков С. Н. Очерки акушерской патологии / С. Н. Гайдуков. – СПб. : СПбГПМА, 2002. – С. 18–34.

3. Гестозы: руководство для врачей / Б. М. Венцовский, В. Н. Запорожан, А. Я. Сенчук, Б. Г. Скачко. – М. : МИА, 2005. – С. 32–65.

4. Ebrahimi N. Optimal management of nausea and vomiting of pregnancy // N. Ebrahimi, C. Maltepe, A. Einarson // *Int. J. Womens Health.* – 2010. – Vol. 2. – P. 69–87.

5. Lee N. M. Nausea and vomiting of pregnancy // N. M. Lee, S. Saha // *Gastroenterol. Clin. North.Am.* – 2011. – Vol. 40 (2). – P. 124–131.

6. Linseth G. Nausea and vomiting in late pregnancy // G. Linseth, P. Vari // *Health Care Women Int.* – 2005. – Vol. 26 (5). – P. 53–65.

7. Recurrence risk of hyperemesis gravidarum // M. S. Fejzo, K. W. Macgibbon, R. Romero [et. al.] // *J. Midwifery Womens Health.* – 2011. – Vol. 56 (2). – P. 32–41.

8. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum // I. Kocak, Y. Akcan, C. Ustun [et al.] // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2017. – Vol. 66 (3). – P. 143–150.

9. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS5570: randomized controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine // A. Szegedi, R. Kohner, A. Dienel, M. Kieser // *BMJ.* – 2005. – Vol. 330 (7490). – P. 503–504.

10. Янута С. М. Особливості адаптації вагітних до дії хронічного психоемоційного стресу / С. М. Янута, В. П. Присяжнюк // *Вісник наукових досліджень.* – 2006. – № 2. – С. 87.

11. Сборник психологических тестов. Часть I : пособие / сост. Е. Е. Миронова. – Мн. : Женский институт ЭНВИЛА, 2005. – С. 2–75.

12. Бенюк В. О. Стан вегетативної нервової системи в першому триместрі вагітності у жінок із ранніми гестозами /

В. О. Бенюк, Т. В. Ковалюк // *Таврический медико-биологический вестник.* – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 2 (58). – С. 5–23.

13. Божук О. А. Психоемоційний стан вагітних в аспекті їх медико-психологічного супроводу / О. А. Божук // *Медична психологія.* – 2014. – № 9 (4). – С. 5–12.

14. Плотник В. О. Дослідження стану стрес-реалізуючих систем у вагітних із невиношуванням / В. О. Плотник // *Запорожский медицинский журнал.* – 2013. – № 3. – С. 6–54.

15. Камінський В. В. Вегетативні та психосоматичні розлади у жінок під час вагітності / В. В. Камінський, Н. І. Генік, Р. Р. Ткачук // *Сімейна медицина.* – 2018. – № 3. – С. 129–137.

16. Корнієнко В. Г. Особливості психоемоційного стану вагітних із загрозою передчасних пологів / В. Г. Корнієнко // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* – 2015. – № 2. – С. 112–113.

17. Prenatal anxiety and depression, fetal programming and placental function / V. Glover, K. J. O'Donnell, T. G. O'Connor [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2015. – Vol. 61. – P. 3–4.

18. Socio-economic status influences the relationship between obesity and antenatal depression: data from a prospective cohort study / E. Molyneaux, D. Pasupathy, L. Kenny [et al.] // *J. Affect Disord.* – 2016. – Vol. 202. – P. 7–124.

19. Physical activity and self-esteem during pregnancy / P. C. Santos, M. P. Ferreira, R. J. Teixeira [et al.] // *Int. J. Psychol. Neurosci.* – 2016. – Vol. 2 (6). – P. 112–136.

20. Якимчук Н. В. Поширеність різних типів психологічної доміанти під час вагітності високого акушерського та перинатального ризику. Особливості акушерських ускладнень із урахуванням психосоматичних взаємозв'язків / Н. В. Якимчук // *Здоровье женщины.* – 2018. – № 8. – С. 70–74.

21. Вишневская Е. Е. Влияние психического состояния беременной на развитие раннего токсикоза / Е. Е. Вишневская // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2014. – Т. 63, № 2. – С. 78–83.

REFERENCES

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2014). ACOG practice bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet. Gynaecol.*, 23-54.

2. Gaidukov, S.N. (2002). *Ocherki akusherskoy patologii [Essays on obstetric pathology]*. Saint Petersburg: SPbGPMA [in Russian].

3. Ventuskovsky, B.M., Zaporozhan, V.N., Senchuk, A.Y., & Skachko, B.G. (2005). *Gestozy: rukovodstvo dlya vrachey [Gestosis: a guide for doctors]*. Moscow: MIA [in Russian].

4. Ebrahimi, N., Maltepe, C., & Einarson, A. (2010). Optimal management of nausea and vomiting of pregnancy. *Int. J. Womens Health*, 2, 69-87. DOI:10.2147/ijwh.s6794

5. Lee, N.M., & Saha, S. (2011). Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, 40 (2), 124-131. DOI:10.1016/j.gtc.2011.03.009.

6. Linseth, G., & Vari, P. (2005). Nausea and vomiting

in late pregnancy. *Health Care Women Int.*, 26 (5), 53-65. DOI:10.1080/07399330590933926.

7. Fejzo, M.S., Macgibbon, K.W., Romero, R., Goodwin, T.M., & Mullin, P.M. (2011). Recurrence risk of hyperemesis gravidarum. *J. Midwifery Womens Health*, 56 (2), 32-41. DOI:10.1111/j.1542-2011.2010.00019.x.

8. Koçak, I., Akcan, Y., Üstün, C., Demirel, C., Cengiz, L., & Yanik, F.F. (2017). Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 66, 143-150. DOI:10.1097/00006254-200004000-00004.

9. Szegedi, A., Kohner, R., Dienel, A., & Kieser, M. (2005). Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS5570: randomized controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ*, 330 (7490), 503-504. DOI:10.1136/bmj.38356.655266.82.

10. Yanuta, S.M., & Prysiazhniuk, V.P. (2006). Osoblyvosti adaptatsii vahitnykh do dii khronichnoho psykhoemotsiinoho stresu [Features of adaptation of pregnant women to the action of chronic psycho-emotional stress]. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bulletin of Scientific Research*, 2, 87 [in Ukrainian].
11. Meronova, E. (Comp.). (2005). *Sbornik psikhologicheskikh testov. Chast I: Posobiye [Collection of psychological tests. Part I: Manual]*. Minsk: Zhenskiy institut ENVILA [in Russian].
12. Beniuk, V.O., & Kovaliuk TV. (2012). Stan vehetatyvnoi nervovoi systemy v pershomu trymestri vahitnosti u zhinok iz rannimy hestozamy [The state of the autonomic nervous system in the first trimester of pregnant women with early preeclampsia]. *Tavrycheskyy medyko-byolohycheskyy vestnyk – Tauric Medical and Biological Bulletin*, 15 (2 Part 2), 5-23 [in Ukrainian].
13. Bozhuk, O.A. (2014). Pykhoemotsiinyi stan vahitnykh v aspekti yikh medyko-psykholohichnoho suprovodu [Psycho-emotional state of pregnant women in terms of their medical and psychological support]. *Medychna psykholohiia – Medical Psychology*, 9 (4), 5-12 [in Ukrainian].
14. Plotnik, V.O. (2013). Doslidzhennia stanu stres-realizuyuchykh system u vahitnykh iz nevyynoshuvanniam [Study of the state of stress-implementing systems of pregnant women with miscarriage]. *Zaporozhskyi medytsynskyi zhurnal – Zaporozhye Medical Journal*, 3, 6-54 [in Ukrainian].
15. Kaminsky, V.V., Henik, N.I., & Tkachuk, R.R. (2018). Vehetatyvni ta psykhosomatychni rozlady u zhinok pid chas vahitnosti [Autonomic and psychosomatic disorders during womens' pregnancy]. *Simeina medytsyna – Family Medicine*, 3, 129-137 [in Ukrainian].
16. Kornienko, V.G. (2015). Osoblyvosti psykhoemotsiinoho stanu vahitnykh iz zahrozoiu peredchasnykh polohiv [Features of psycho-emotional state of pregnant women with the threat of premature birth]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii – Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 2, 112-113 [in Ukrainian].
17. Glover, V., O'Donnell, K.J., O'Connor, T.G., Ramchandani, P.G., & Carson, L.E. (2015). Prenatal anxiety and depression, fetal programming and placental function. *Psychoneuroendocrinology*, 61, 3-4.
18. Molyneaux, E., Pasupathy, D., Kenny, L.C., McCowan, L.M., North, R.A., Dekker, G.A., ..., & Howard, L.M. (2016). Socio-economic status influences the relationship between obesity and antenatal depression: data from a prospective cohort study. *J. Affect Disord.*, 202, 7-124. DOI:10.1016/j.jad.2016.05.061.
19. Santos, P.C., Ferreira, M.P., Teixeira, R.J., Couto, M., Abreu, S., & Montenegro, N. (2016). Physical activity and self-esteem during pregnancy. *Int. J. Psychol. Neurosci.*, 2 (6), 112-136.
20. Yakimchuk, N.V. (2018). Poshyrenist riznykh typiv psykholohichnoi dominanty pid chas vahitnosti vysokoho akusherskoho ta perynatalnoho ryzyku. Osoblyvosti akusherskykh uskladnen iz urakhuvanniam psykhosomatychnykh vzaiemozviazkiv [Prevalence of different types of psychological dominance during pregnancy of high obstetric and perinatal risk. Features of obstetric complications, taking into account the psychosomatic relationships]. *Zdorovye zhenshchiny – Woman's Health*, 8, 70-74 [in Ukrainian].
21. Vishnevskaya, E.E. (2014). Vlianiye psikhicheskogo sostoyaniya beremennoy na razvitiye rannego toksikoza [The influence of the mental state of a pregnant woman on the development of early toxicosis]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney – J. of Obstet. and Women's Dis.*, 63 (2), 78-83 [in Russian].

Отримано 17.03.21

Прийнято до друку 20.04.21

Електронна адреса для листування: gvozdetka_0310@ukr.net

©В. Ю. Добрянська, М. І. Швед, С. М. Геряк, Л. М. Маланчук
Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

АНТИАРИТМІЧНА UPSTREAM-ТЕРАПІЯ ЕКСТРАСИСТОЛІЧНОЇ АРИТМІЇ У ВАГІТНИХ ЗІ СТИГМАМИ СПОЛУЧНОТКАНИННОЇ ДИСПЛАЗІЇ

Мета дослідження – знизити частоту акушерських ускладнень, пов'язаних із порушеннями серцево-судинної діяльності та ритму серця в жінок з недиференційованою сполучнотканинною дисплазією (НДСТ) шляхом включення до складу протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу.

Матеріали та методи. Обстежено 58 вагітних, в яких діагностовано від 2 до 8 окремих ознак НДСТ, у тому числі пролапс мітрального клапана (ПМК) із та без частоті екстрасистолії, і 14 вагітних групи контролю. Для передпологової підготовки вагітних із НДСТ і профілактики акушерських ускладнень у дослідній групі застосовано метаболічну підтримку шляхом внутрішньовенного вливання 4,2 г L-аргініну та 2,0 г L-карнітину.

Результати дослідження та їх обговорення. У вагітних із ПМК та екстрасистолічною аритмією на фоні НДСТ у вихідному стані спостерігали порушення ремоделювання серця з розвитком помірної систоло-діастолічної дисфункції міокарда. У них достовірно частіше діагностували невиношування вагітності, пізній гестоз, плацентарну дисфункцію, аномалії пологової діяльності, пологовий травматизм, післяпологові кровотечі тощо. Ехоструктурні аномалії серця виступали предикторами розвитку аритмій. Під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину в групі пацієнток із ПМК відбувалось суттєве зменшення частоти шлуночкової або змішаної екстрасистолії (на 90,6 і 77,8 %), а при суправентрикулярній екстрасистолії антиаритмічний ефект спостерігали лише в 37,5 % пацієнток, що обґрунтувало додаткове застосування небівололу.

Висновок. У вагітних із ПМК та екстрасистолічною аритмією на фоні НДСТ у вихідному стані спостерігають порушення ремоделювання серця з розвитком помірної систоло-діастолічної дисфункції міокарда, що є тригером ускладненого перебігу вагітності й пологів, а застосування в них комплексної терапії з включенням L-аргініну і L-карнітину приводить до достовірного покращення параметрів центральної кардіогемодинаміки, що супроводжується суттєвим зменшенням частоти розвитку екстрасистолічної аритмії та ускладнень вагітності.

Ключові слова: вагітність; недиференційована сполучнотканинна дисплазія; пролапс мітрального клапана; екстрасистолія; систоло-діастолічна дисфункція; аргінін; карнітин.

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ UPSTREAM-ТЕРАПИЯ ЭКСТРАСИСТОЛИЧЕСКОЙ АРИТМИИ У БЕРЕМЕННЫХ СО СТИГМАМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ

Цель исследования – снизить частоту акушерских осложнений, связанных с нарушениями сердечно-сосудистой деятельности и ритма сердца у женщин с недифференцированной соединительнотканной дисплазией (НДСТ), путем включения в состав протокольной программы лечения карнитин-аргининового комплекса.

Материалы и методы. Обследовано 58 беременных, у которых диагностировано от 2 до 8 отдельных признаков НДСТ, в том числе пролапс митрального клапана (ПМК) с и без частой экстрасистолии, и 14 беременных группы контроля. Для предородовой подготовки беременных с НДСТ и профилактики акушерских осложнений в исследовательской группе применено метаболитическую поддержку путем внутривенного вливания 4,2 г L-аргинина и 2,0 г L-карнитина.

Результаты исследования и их обсуждение. У беременных с ПМК и экстрасистолической аритмией на фоне НДСТ в исходном состоянии наблюдали нарушения ремоделирования сердца с развитием умеренной систоло-диастолической дисфункции миокарда. У них достоверно чаще диагностировали невынашивание беременности, поздний гестоз, плацентарную дисфункцию, аномалии родовой деятельности, родовой травматизм, послеродовые кровотечения и др. Эхоструктурные аномалии сердца выступали в качестве предикторов развития аритмий. Под влиянием комплексного лечения с включением L-аргинина и L-карнитина в группе пациенток с ПМК происходило существенное уменьшение частоты желудочковой или смешанной экстрасистолии (на 90,6 и 77,8 %), а при суправентрикулярной экстрасистолии антиаритмический эффект наблюдали лишь в 37,5 % пациенток, что обосновывало дополнительное применение небиволлола.

Вывод. У беременных с ПМК и экстрасистолической аритмией на фоне НДСТ в исходном состоянии наблюдают нарушения ремоделирования сердца с развитием умеренной систоло-диастолической дисфункции миокарда, что является триггером осложненного течения беременности и родов, а применение у них комплексной терапии с включением L-аргинина и L-карнитина приводит к достоверному улучшению параметров центральной кардиогемодинамики, что сопровождается существенным уменьшением частоты развития экстрасистолической аритмии и осложнений беременности.

Ключевые слова: беременность; недифференцированная соединительнотканная дисплазия; пролапс митрального клапана; экстрасистолия; систоло-диастолическая дисфункция; аргинин; карнитин.

ANTIARRHYTHMIC UPSTREAM THERAPY OF EXTRASYSTOLIC ARRHYTHMIA IN PREGNANT WOMEN WITH STIGMAS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

The aim of the study – to reduce the incidence of obstetric complications associated with cardiovascular disorders in women with UCTD by including in the protocol treatment program carnitine-arginine complex.

Materials and Methods. There were examined 58 pregnant women with diagnosed 2–8 separate signs of UCTD, including mitral valve prolapse (MVP) with and without frequent extrasystoles, and 14 pregnant women of control group. Metabolic support

by intravenous infusion of 4.2 g of L-arginine and 2.0 g of L-carnitine once per day by 5 days was used for prenatal care of pregnant women with UCTD for prevention of obstetric complications.

Results and Discussion. There are violations of morpho-functional parameters of the heart with the development of moderate systolic-diastolic myocardial dysfunction and endothelial microvascular dysfunction in pregnant women with MVP and extrasystolic arrhythmia on the background of UCTD in the initial state. They were significantly more often diagnosed with miscarriage, late preeclampsia, placental dysfunction, birth defects, birth trauma, postpartum hemorrhage and more. Echostructural abnormalities of the heart acted as predictors of arrhythmias, that associated with more pronounced disorders of intracardiac hemodynamics. There was a significant reduction in the incidence of arrhythmias in the group of patients with MVP and frequent ventricular or mixed extrasystoles – by 90.6 % and 77.8 %, respectively under the influence of complex drug treatment with the inclusion of L-arginine and L-carnitine. In the group of pregnant women with supraventricular arrhythmias, the antiarrhythmic effect was observed in only 37.5 % of patients, which justified the additional use of nebivolol hydrochloride at a dose of 2.5 mg/day. At the same time, such a comprehensive treatment in pregnant women with MVP and arrhythmia on the background of UCTD contributed to the restoration of the studied indicators of endothelial function of microvessels.

Conclusion. In pregnant women with MVP and extrasystolic arrhythmia on the background of UCTD in the initial state there are violations of morpho-functional parameters of the heart with the development of moderate systolic-diastolic myocardial dysfunction and endothelial microvascular dysfunction, which are triggers of complicated pregnancy and childbirth. The inclusion of L-arginine and L-carnitine led to a significant improvement in the parameters of central cardiohemodynamics and restoration of endothelial function of microvessels, that accompanied by a significant reduction in the incidence of extrasystolic arrhythmia and pregnancy complications.

Key words: pregnancy; undifferentiated connective tissue dysplasia; mitral valve prolapse; extrasystole; systolic-diastolic dysfunction; arginine; carnitine.

ВСТУП. Сьогодні, як і раніше, аномалії пологової діяльності є основним джерелом оперативних розроджень, акушерської і перинатальної травматизації, маткових кровотеч [1–3]. Однією з причин цих порушень можуть бути природжені та набуті аномалії розвитку сполучної тканини (СТ), що впливає на функціональний стан вагітної матки [4]. Частота діагностики проявів недиференційованої сполучнотканинної дисплазії (НДСТ) серед жінок репродуктивного віку досягає 33,1 % [5, 6]. Найбільш розповсюдженими з них, які ускладнюють перебіг вагітності, є недиференційовані дисплазії СТ, такі, як вегето-судинні дистонії, структурні аномалії серця (пролапси мітрального або аортального клапана), венозні варикозні процеси, пролапси геніталій тощо [7, 8]. При цьому поширеність пролапсу мітрального клапана (ПМК) дещо переважає у пацієнтів жіночої статі, а враховуючи його негативний вплив на скоротливу здатність міокарда та часте поєднання з порушеннями ритму серця і провідності, можна передбачити їх несприятливий вплив на перебіг вагітності, пологів у жінок та розвиток самого плода [9].

Вказані механізми розвитку фенотипових проявів дисплазії СТ у вагітних та їх тригерного впливу на розвиток ante- і перинатальних ускладнень передбачають можливість медикаментозного впливу на ці патологічні процеси метаболічної та цитопротекторної терапії [10, 11]. Найбільш перспективними і фізіологічними метаболічними препаратами виявились L-карнітин і L-аргінін, які володіють антигіпоксичною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною та дезінтоксикаційною активністю [12–14], а також відіграють важливу роль в енергетичному обміні в міокарді за рахунок перенесення вільних жирних кислот із цитозолу всередину мітохондрій, забезпечуючи біодоступність високоенергетичного субстрату для окисного метаболізму в кардіоміоциті [9, 15], що позитивно впливає на метаболізм і функцію лівого шлуночка [16, 17]. Наведені вище факти стали обґрунтуванням для дослідження клінічної ефективності та можливості корекції аргінін-карнітиновим комплексом таких проявів сполучнотканинної дисплазії, як аритмії на фоні систоло-діастолічної дисфункції.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – знизити частоту акушерських ускладнень, пов'язаних із порушеннями серцево-судинної діяльності та ритму серця в жінок з недиференційованою сполучнотканинною дисплазією шляхом включення до складу протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Робота ґрунтується на результатах комплексного обстеження 58 вагітних, в яких діагностовано від 2 до 8 окремих ознак недиференційованої сполучнотканинної дисплазії, в тому числі ПМК із та без частоті екстрасистолії. Вік пацієнток – від 19 до 30 (у середньому 21,9±2,8) років. Групу контролю становили 14 здорових вагітних того ж віку і терміну вагітності. У всіх жінок для ідентифікації синдрому НДСТ використовували Міжнародну фенотипову шкалу М. Gleszbi (1989), для визначення клінічної значимості сукупності ознак НДСТ у межах середнього і важкого ступенів дисплазії – оцінювальну таблицю Л. Н. Фоміної (2000).

Дослідження передбачало: 1) загальноклінічне та лабораторно-біохімічне обстеження; 2) анкетування за розробленою анкетною для виявлення фенотипових маркерів сполучнотканинної дисплазії і стигм дизембріогенезу, різних спадкових захворювань; 3) ЕКГ-дослідження у 12 загальноприйнятих відведеннях; 4) холтерівське моніторування ЕКГ за допомогою програмно-апаратного комплексу «DiaCard» («Сольвейг», Україна); 5) ЕхоКГ-дослідження в М-, В- і Д-режимах на апараті «Toshiba istyle SSA-580A»; 6) ультразвукове дослідження, що включало фето- і плацентометрію, біофізичне тестування, доплерометрію гемодинаміки в системі матка – плацента – плід, оцінку судин матки на предмет варикозної трансформації маткових та внутрішніх клубових вен, вимірювання товщини стінок матки, шийки матки на початку і протягом пологів проводили сканером «Sonoskope-30» («Kranzbuhler», Німеччина); 7) кардіотокографію плода, яку виконували апаратом «Fetacare» («Kranzbuhler», Німеччина).

Для передпологової підготовки вагітних із НДСТ і профілактики акушерських ускладнень, пов'язаних з порушеннями серцево-судинної діяльності в дослідній групі, в яку включили 38 вагітних, було застосовано метаболіч-

ну підтримку шляхом призначення, окрім стандартного протокольного лікування, курсу додаткових 5 внутрішньовенних вливань 4,2 г L-аргініну та 2,0 г L-карнітину у формі розчину для інфузій по 100 мл один раз на добу. До контрольної групи ввійшли 20 пацієнок зі стандартним веденням жінок із НДСТ перед пологами.

Оцінку клінічної та антиаритмічної ефективності терапії проводили за клініко-інструментальними даними через 10–15 днів лікування, повторне комплексне обстеження – при терміні вагітності 36 тижнів і через добу після пологів.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою пакета статистичних програм SPSS «Statistica v18» та програми «Microsoft Excel-2013». Для оцінки даних використовували непараметричні методи статистики – U-тест Манна-Уїтні для порівняння показників у двох групах ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. При ретроспективному аналізі обстежених вагітних у них діагностовано частоту НДСТ на рівні 29,3 %, що, в цілому, відповідає популяційній поширеності НДСТ в Україні [5]. До факторів акушерського ризику належали такі характерні для НДСТ конституціональні особливості, як астенична статура з дефіцитом маси тіла (ВР 5,57; ДІ 4,01–7,67; $p < 0,05$), маса тіла менше 55 кг перед вагітністю (ВР 2,4; ДІ 1,48–3,64; $p < 0,05$). Серед перигестаційних факторів часто виявляли такі патологічні стани, які вважають «асоційованими» з НДСТ, як пролапс мітрального клапана, артеріальна гіпотонія, вегето-судинна дистонія, варикозна хвороба, міопія, схильність до частих простудних захворювань, дискінезія жовчовивідних шляхів, хронічна патологія органів сечовиділення. У репродуктивному анамнезі встановлено високу частоту передчасних пологів (ВР 4,43; ДІ 1,87–10,52; $p < 0,05$), загрози викидня (ВР 1,88; ДІ 1,07–3,31; $p < 0,05$), перинатальних втрат (ВР 1,57; ДІ 5,13–16,58; $p < 0,05$), маткових кровотеч після пологів і викиднів (ВР 3,05; ДІ 2,03–4,55; $p < 0,05$), що статистично підтверджує патологічний вплив НДСТ на перебіг вагітності та пологів.

Через природні шляхи народили 79,3 % жінок із НДСТ, а висока частота кесаревих розтинів (20,7 %, у тому числі 14 % за екстремними показаннями – кровотеча при передчасному відшаруванні нормально розміщеної плаценти, передлежання плаценти, а також поперечне/косе положення плода та 9 % – через диспропорцію таза і голівки, розгинальне вставлення голівки, аномалію положової діяльності) вдвічі вища, ніж у контролі, що дозволяє вважати осіб із НДСТ групою ризику для оперативного розродження, та проведення ургентних кесаревих розтинів у зв'язку з патологічним перебігом пологів.

Таким чином, результати проведеного ретроспективного дослідження дозволили дійти висновку, що наявність ознак НДСТ є фактором акушерського ризику і передумовою спадкового характеру щодо розвитку аномалій положової діяльності.

Ще одним специфічним фактором ризику і загрози розвитку патологічного перебігу вагітності та пологів у обстежених була наявність у них ПМК у поєднанні з частою екстрасистолією. Так, при порівняльному аналізі фенотипових маркерів сполучнотканинної дисплазії і стигм дизембріогенезу в хворих з ПМК із та без екстрасистолії було виявлено, що як фенотипові маркери

аритмогенезу в жінок із ПМК слід розглядати: зріст > 180 см, гіпермобільність суглобів (ГС), підвищену розтяжність шкіри, ознаки зап'ястка (ОЗ) та великого пальця (ОВП), варикоз ($p < 0,001$). Також відмічено, що ОЗ, ОВП та ГС мають позитивні кореляційні зв'язки (r від 0,19 до 0,25, $p < 0,05$) з такими характеристиками ПМК, як ступінь пролабування передньої стулки мітрального клапана, наявність міксоматозної дегенерації стулок, мітральної регургітації та двохстулкового пролабування, які певним чином і визначають тяжкість та особливості перебігу ПМК у вагітних.

Серед пацієнок цієї групи було 32 (55,2 %) вагітних із ПМК і частою шлуночковою екстрасистолією, 18 (31,0 %) – із частою суправентрикулярною екстрасистолією та 8 (13,8 %) пацієнок із комбінованими аритміями – часта шлуночкова та суправентрикулярна екстрасистолія. У вагітних із ПМК і частою шлуночковою екстрасистолією величина медіани добової кількості екстрасистолії становила 870,0 і за 1 год дослідження – 38,4 відповідно. Майже в половині (49,1 %) цих пацієнок реєстрували парні та групові екстрасистоли (величина медіани добової кількості парних та групових шлуночкових екстрасистол – 37,5). У свою чергу, в пацієнок із частою суправентрикулярною екстрасистолією величина медіани добової кількості екстрасистолії становила 956,0, а за 1 год дослідження – 42,8 відповідно. У 68,0 % пацієнтів із частою суправентрикулярною екстрасистолією протягом доби спостерігали епізоди синусової тахікардії (медіана добової кількості епізодів – 2,0, максимальна тривалість епізодів – 12 с).

Результати проведеного ЕхоКГ-дослідження (табл. 1) засвідчили, що у пацієнок із ПМК і екстрасистолією, на відміну від вагітних без аритмії, спостерігали достовірне збільшення величини кінцево-систолического розміру лівого шлуночка (КСР) та його індексу (ІКСР) (35,1 проти 30,8 мм і 18,9 проти 16,7 мм/м² відповідно, $p < 0,05$), товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТМЗС) (9,7 проти 8,9 мм, $p < 0,05$), товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП) (9,8 проти 8,8 мм, $p < 0,001$), відносної товщини міокарда (ВТМ) (0,39 проти 0,35, $p < 0,05$), величини розміру правого шлуночка (ПШ) (33,0 проти 29,0 мм, $p < 0,05$), індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) (114,8 проти 96,5 г/м², $p < 0,05$). Одночасно з порушенням ремоделювання порожнин серця відмічали порушення його функціонального стану: сповільнення часу раннього діастолічного наповнення (Тдес) та ізовольметричного розслаблення міокарда (IVRT), зменшення величини фракції викиду (ФВ), швидкості циркулярного скорочення волокон міокарда (V_{cs}) і співвідношення ліве передсердя/праве передсердя (1,2 проти 1,3, $p < 0,05$). Таким чином, наявність екстрасистолії у вагітних із ПМК асоціюється з більш вираженими порушеннями внутрішньосерцевої гемодинаміки, а саме з ознаками початкового структурно-геометричного ремоделювання стінок і камер серця з тенденцією до формування дилатації шлуночків та передсердь, погіршенням контрактильних і релаксаційних властивостей міокарда. У свою чергу, аналіз стану клапанного апарату у вагітних із ПМК та екстрасистолією, порівняно з пацієнтками з ПМК без аритмії, виявив достовірне збільшення товщини стулок мітрального клапана (1,5 проти 1,0 мм, $p < 0,05$), частоти реєстрації випадків аномальних хорд лівого шлуночка (45,3 проти 28,3 %, $p < 0,05$) і правого шлуночка (26,2 проти 9,4 %, $p < 0,001$). Імовірно, зазначені зміни ехоструктурних

Таблиця 1. Динаміка морфофункціональних показників серця під впливом запропонованих програм лікування у вагітних із пролапсом мітрального клапана та екстрасистолею (M±m)

Показники та їх референтні значення		До лікування	10-та доба лікування	Після пологів	p ₁	p ₂	p ₃
КДОлш, мл (156,4±1,4)	1	151,5±1,3	157,4±1,3*	163,6±1,2*	<0,05	<0,05	<0,05
	2	152,3±1,5	153,5±1,4	153,5±1,4	>0,05	>0,05	>0,05
КСОлш, мл (81,3±3,8)	1	87,6±2,3	82,5±2,2	81,9±2,4*	<0,05	>0,05	<0,05
	2	87,9±2,1	87,4±2,2	89,4±2,4	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ, % (61,8±0,3)	1	59,1±0,4	62,8±0,2*	62,5±0,3*	<0,05	>0,05	<0,05
	2	59,4 ±0,4	57,9±0,4	58,8±0,4	>0,05	>0,05	>0,05
IVRT, мс (88,5±2,1)	1	84,2±1,4	88,9±1,4*	89,8±1,3	<0,05	>0,05	<0,05
	2	85,6±1,8	84,3±1,4	86,7±2,1	>0,05	>0,05	>0,05
DT, мс (196,4±4,7)	1	180,8±5,6	186,4±5,3	215,6±4,1*	>0,05	<0,05	<0,05
	2	179,5±4,4	180,6±4,6	184,6±4,2	>0,05	>0,05	>0,05
E, см/с (45,67±1,7)	1	54,4±1,6	48,1±1,2 *	45,8±1,7*	<0,05	>0,05	<0,05
	2	53,7±1,3	52,6±1,3	49,9±1,4	>0,05	>0,05	>0,05
A, см/с (36,8±1,1)	1	41,5±1,2	37,3±1,2 *	37,4±1,1*	<0,05	>0,05	<0,05
	2	41,8±1,3	41,9±1,1	42,7±1,2	>0,05	>0,05	>0,05
E/A (1,23±0,04)	1	1,31±0,05	1,29±0,03	1,19±0,02*	>0,05	<0,05	<0,05
	2	1,29±0,05	1,30±0,06	1,08±0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Примітки:

- 1, 2 – відповідно, показники у вагітних дослідної (n=38) та контрольної (n=20) груп.
- p₁, p₂, p₃ – відповідно, достовірність різниці між параметрами у вагітних до та через 10 днів лікування, через 10 днів після пологів та між хворими до лікування і після пологів.
- * – показники достовірно відрізняються від аналогічних у вагітних контрольної групи.

аномалій серця можна розглядати як структурні предиктори розвитку аритмій у хворих із ПМК.

Для уточнення даного припущення було проведено оцінку ефективності кардіопротекторного й антиаритмічного впливу карнітин-аргінінового комплексу у вагітних із ПМК та екстрасистолічною аритмією. У процесі дослідження встановлено, що під впливом такого лікування відбувалось суттєве зменшення частоти порушень ритму і провідності вже на другу-третю добу спостереження, але в пацієнтів цієї групи достовірно більшою залишалась частота синусової тахікардії. Такий результат можна пояснити додатковим зниженням систоличного і діастолічного артеріального тиску в результаті покращення мікроциркуляції під впливом L-аргініну. Разом із тим, зауважимо, що після завершення курсу запропонованого лікування (8–10 доби) частота порушень ритму у вагітних дослідної групи достовірно знижувалась і була меншою порівняно з контрольною групою (p<0,05). При цьому найкращий ефект від комплексного лікування отримали в групі пацієнток із ПМК та частою шлуночковою екстрасистолею або зі змішаною екстрасистолічною аритмією. Частота реєстрації екстрасистолії знизилась, відповідно, на 90,6 та 77,8 %, медіана добової кількості екстрасистол у вагітних цих груп становила 284 і за 1 год дослідження – 7,4. У групі вагітних із суправентрикулярною екстрасистолею антиаритмічний ефект спостерігали лише в 37,5 % пацієнток, що обґрунтовувало додаткове застосування небіволулу гідрохлориду в дозі 2,5 мг/добу.

Результати ЕхоКГ-дослідження засвідчили, що у вихідному стані у вагітних дослідної та контрольної груп вони статистично не відрізнялися, але суттєво відрізнялися від аналогічних у здорових людей (референтні значення). При цьому зауважимо, що у вихідному стані

у вагітних із ПМК діагностували систолічну та діастолічну дисфункцію ЛШ, на що вказували збільшення показників КДОлш, E, A, E/A та зменшення КСОлш, ФВ, IVRT, DT. Скоротлива функція лівого шлуночка у вагітних із ПМК та частою екстрасистолею помірно знижувалась – у середньому на 3,8 %. Під впливом проведеної стандартної терапії до 10-ї доби у вагітних контрольної групи несуттєво зростали показники КДОлш, IVRT, DT, A та, відповідно, знижувались такі показники інтракардіальної гемодинаміки, як E, E/A, ФВ. Тобто у вагітних цієї групи поступово формувались ознаки діастолічної дисфункції, переважно за релаксаційним типом, про що свідчили результати ехокардіографічного дослідження у післяпологовий період. Отримані дані свідчили про недостатню гемодинамічну ефективність стандартної терапії у вагітних із частою екстрасистолею на фоні ПМК.

У вагітних дослідної групи, яким до стандартної терапії додавали курс лікування аргінін-карнітиновим комплексом, при повторному обстеженні (на 10-ту добу) відмічено достовірне збільшення ФВ та IVRT, а також зменшення КДОлш, показників E та A. Зміни решти показників гемодинаміки були несуттєвими порівняно з вихідними даними, проте відмічали тенденцію до зменшення проявів післяекстрасистоличного ремоделювання серця. Одночасно відмічено збереження досягнутого терапевтичного ефекту і в післяпологовий період. Так, у породілей після застосованої терапії достовірно зростали показники IVRT, DT, КДОлш та ФВ і знижувались КСОлш, E, A, E/A порівняно з вихідними значеннями. Таким чином, додавання до стандартного медикаментозного супроводу вагітних лікування аргініном та карнітином сприяло зменшенню розмірів лівих камер серця, проявів післяаритмічного ремоделювання ЛШ, що в кінцевому результаті проявлялося

достовірним зростанням ФВ (у середньому на 3,5 %), покращенням скоротливості міокарда та зменшенням діастолічної дисфункції.

Таким чином, отримані результати комплексного дослідження клініко-функціонального стану вагітних з фенотиповими ознаками НДСТ, ПМК та екстрасистолічною аритмією дозволяють зробити висновок, що у більшості випадків дана патологія перебігала на фоні помірно вираженої серцевої недостатності, що супроводжувалось суттєвим погіршенням акушерської ситуації в цих вагітних. При застосуванні стандартного медикаментозного супроводу у вагітних контрольної групи не відмічено суттєвого зменшення частоти порушень ритму та покращення інотропної здатності міокарда. Резистентними до стандартного лікування залишались суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистолі, що обґрунтовувало застосування додаткової антиаритмічної терапії. Водночас у вагітних із ПМК та екстрасистолічною аритмією дослідної групи, в комплексне лікування яких додатково включали L-аргінін та L-карнітин, уже через 2–3 доби спостереження відмічено суттєве зменшення частоти порушень ритму і покращення скоротливої здатності міокарда.

Отриманого позитивного результату впливу запропонованого лікування на інотропну функцію серця та достовірного зниження частоти і вираження екстрасистолічних аритмій, на нашу думку, досягнуто саме за рахунок кардіо-метаболічного впливу L-карнітину, який, за даними багатьох дослідників, відіграє важливу роль в енергетичному обміні в міокарді за рахунок перенесення вільних жирних кислот із цитозолу всередину мітохондрій і тим самим забезпечує біодоступність високоенергетичного субстрату для окисного метаболізму в кардіоміоциті [16, 18]. Крім того, полегшуючи окисдацію довголанцюгових жирних кислот та модулюючи співвідношення КоА до КоА-SH, сполука бере участь у зв'язуванні ацильних залишків у пероксисомах і мітохондріях та позитивно впливає на обмін амінокислот, асимілюючи масив вільнорадикальних сполук, що забезпечує стабілізацію органел і клітинних мембран та попереджує накопичення в цитоплазмі кардіоміоцитів ефірів жирних кислот, які можуть призводити до виникнення фатальних шлуночкових аритмій [9, 17]. Клінічного ефекту L-аргініну досягають завдяки його антигіпоксичній, антиоксидантній

та мембраностабілізуючій активності, але основна його фізіологічна роль – це регуляція функціонального стану мікросудин та забезпечення відповідного рівня мікроциркуляції органів і тканин організму [14].

Загалом, завдяки комплексному застосуванню комбінованої медикаментозної терапії з включенням L-аргініну і L-карнітину у вагітних із ПМК та екстрасистолічною аритмією на фоні НДСТ, досягнуто достовірного покращення параметрів центральної та периферичної кардіогемодинаміки, що супроводжувалось суттєвим зменшенням частоти розвитку та вираження екстрасистолічної аритмії.

ВИСНОВКИ. 1. У вагітних із ПМК та екстрасистолічною аритмією на фоні НДСТ у вихідному стані спостерігають порушення морфофункціональних параметрів серця з розвитком помірної систоло-діастолічної дисфункції міокарда.

2. Ремоделювання серця у даних коморбідних вагітних приводило до розвитку ускладненого перебігу вагітності та пологів: у них достовірно частіше діагностували невиношування вагітності (істмікоцервікальну недостатність, мимовільні викидні, передчасні пологи), пізній гестоз, плацентарну дисфункцію, передчасний розрив плодових оболонок, аномалії розміщення і прикріплення плаценти, аномалії пологової діяльності, пологовий травматизм, післяпологові кровотечі.

3. Застосування комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну і L-карнітину у вагітних із ПМК та екстрасистолічною аритмією на фоні НДСТ приводило до достовірного покращення параметрів центральної кардіогемодинаміки, що супроводжувалось суттєвим зменшенням частоти розвитку і вираження екстрасистолічної аритмії.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Таку структурно-функціональну аномалію серця, як пролапс мітрального та аортального клапанів, що часто поєднується з порушеннями ритму серця і провідності, пов'язують з ремоделюванням порожнин серця і розвитком систоло-діастолічної дисфункції міокарда, які можуть стати тригерами аритмій. Дана концепція передбачає дослідження безпосередніх патогенетичних механізмів розвитку аритмії та розробку адекватних програм їх лікування і профілактики.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вплив дисплазії сполучної тканини та варикозної хвороби нижніх кінцівок у вагітних на виникнення перинатальних та акушерських ускладнень / Ю. П. Вдовиченко, О. М. Іщак, Б. М. Бегош, Т. В. Івасенко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2013. – № 2. – С. 79–82.
2. Газазян М. Г. Особенности течения беременности и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани / М. Г. Газазян // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 1. – С. 121–126.
3. Faiz S. A. Pregnancy and valvular heart disease / S. A. Faiz, A. A. Al-Meshari, B. G. Sporrang // Saudi Med. J. – 2016. – Vol. 24 (10). – P. 1098–1101.
4. Jana N. Pregnancy in association with mitral valve prolapse / N. Jana, K. Vasishtha, B. Khunnu // Asia Oceania J. Obstet. Gynaecol. – 2017. – Vol. 19 (1). – P. 61–65.
5. Tang L. C. Pregnancy in patients with mitral valve prolapse / L. C. Tang, S. Y. Chan, V. C. Wong // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2015. – Vol. 23 (3). – P. 217–221.
6. Назаренко Л. Г. Дисплазия сполучної тканини: роль в патології людини і проблемах гестаційного періоду (огляд) / Л. Г. Назаренко // Жіночий лікар. – 2010. – № 1. – С. 42–48.
7. Kucharczyk-Petryka E. Mitral valve prolapse at pregnancy: is it a real clinical problem? / E. Kucharczyk-Petryka, A. Mamcarz, W. Braksator // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2016. – Vol. 114 (5). – P. 1084–1088.
8. Artal R. Transient ischemic attack: a complication of mitral valve prolapse in pregnancy / R. Artal, J. S. Greenspoon, S. Rutherford // Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 71 (6). – P. 1028–1030.
9. Швед М. І. Вплив кардіопротекторної метаболічної терапії на виникнення порушень ритму та провідності у хворих на інфаркт міокарда із метаболічним синдромом / М. І. Швед, М. Пельо // Аритмологія. – 2018. – № 2 (26). – С. 58–59.
10. Макаручук О. М. Недиференційована дисплазія сполучної тканини як фактор імовірних гестаційних ускладнень / О. М. Макаручук, О. М. Римарчук, Л. В. Дрогомирецький //

Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2015. – № 2. – С. 18–20.

11. Вибір оптимальної комбінації метаболічних препаратів для лікування пацієнтів з кардіоваскулярною патологією / М. М. Селюк, М. М. Козачок, І. М. Льовкін, О. В. Селюк // Семейная медицина. – 2017. – № 2 (70). – С. 60–64.

12. Astashkin E. I. Role of L-carnitine in energy metabolism cardiomyocytes and treatment of diseases of cardiovascular system / E. I. Astashkin, M. G. Glezer // *Cardiol. Cardiovasc. Surg.* – 2012. – Vol. 6 (2). – P. 58–65.

13. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / J. DiNicolantonio, C. Lavie, H. Fares [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2013. – Vol. 88 (6). – P. 544–551.

14. L-arginine attenuates lymphocyte activation and oxidized LDL antibody levels in patients undergoing

angioplasty / J. George, S. B. Shmuel, A. Roth [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2004. – Vol. 174 (2). – P. 323–327.

15. Доброхотова Ю. Э. Прегравидажная подготовка и ведение беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани / Ю. Э. Доброхотова, Е. И. Боровкова // Гинекология. – 2017. – № 19 (5). – С. 44–49.

16. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia / A. Shug, J. Thomsen, J. Folts [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1998. – Vol. 187 (1). – P. 25–33.

17. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects / P. Rizzon, G. Biasco, M. Di Biase [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1989. – Vol. 10 (6). – P. 502–508.

18. Opie L. H. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium / L. H. Opie // *Am. Heart J.* – 1979. – Vol. 97 (3). – P. 375–388.

REFERENCES

1. Vdovychenko, Yu.P., Ishchak, O.M., Behosh, B.M., & Ivasenko, T.V. (2013). Vplyv dysplazii spoluchnoi tkanyny ta vazyknozhnoy khvoroby nyzhnikh kintsivok u vahitnykh na vynykennia perynatalnykh ta akusherskykh uskladnen [Influence connective tissue dysplasia and varicose veins of lower extremities disease in prenatal in appearance perinatal and obstetric complications]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii – Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 2, 79-82 [in Ukrainian].

2. Gazazyan, M.G. (2017). Osobennosti techeniya beremennosti i rodov u patsiyentok s displaziyei soyedinitelnoy tkani [Features of the course of pregnancy and childbirth in patients with connective tissue dysplasia]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 1, 121-126 [in Russian].

3. Faiz, S.A., Al-Meshari, A.A., & Sporrang, B.G. (2016). Pregnancy and valvular heart disease. *Saudi Med. J.*, 24 (10), 1098-1101.

4. Jana, N., Vasishta, K., & Khunnu, B. (2017). Pregnancy in association with mitral valve prolapse. *Asia Oceania J. Obstet. Gynaecol.*, 19 (1), 61-65.

5. Tang, L.C., Chan, S.Y., & Wong, V.C. (2015). Pregnancy in patients with mitral valve prolapse. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 23 (3), 217-221.

6. Nazarenko, L.H. (2010). Dysplazii spoluchnoi tkanyny: rol v patolohii liudyny i problemakh hestatsiinoho periodu (ohliad) [Connective tissue dysplasia: a role in human pathology and problems of the gestational period (review)]. *Zhinochyi likar – Female Doctor*, 1, 42-48 [in Ukrainian].

7. Kucharczyk-Petryka, E., Mamcarz, A., & Braksator, W. (2016). Mitral valve prolapse at pregnancy: is it a real clinical problem? *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 114 (5), 1084-1088.

8. Artal, R., Greenspoon, J.S., & Rutherford, S. (2016). Transient ischemic attack: a complication of mitral valve prolapse in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 71 (6), 1028-1030.

9. Shved, M.I., & Pelo, M. (2018). Vplyv kardioprotekturnoi metabolichnoi terapii na vynykennia porushen rytmu ta providnosti u khvorykh na infarkt miokarda iz metabolichnym syndromom [Influence of cardioprotective metabolic therapy on the occurrence of rhythm and conduction disorders in patients with myocardial infarction with metabolic syndrome]. *Arytmolohiia – Arrhythmology*, 2 (26), 58-59 [in Ukrainian].

10. Makarchuk, O.M., Rymarchuk, O.M., & Drohomiretskyi, L.V. (2015). Nedyferentsiiovana dysplazii spoluchnoi tkanyny

yak faktor imovirnykh hestatsiinykh uskladnen [Undifferentiated connective tissue dysplasia as a factor of probable gestational complications]. *Akusherstvo. Hinekologhiia. Henetyka – Obstetrics. Gynecology. Genetics*, 2, 18-20 [in Ukrainian].

11. Seliuk, M.M., Kozachok, M.M., Lyovkin, I.M., & Seliuk, O.V. (2017). Vybir optymalnoi kombinatsii metabolichnykh preparativ dlia likuvannia patsiyentiv z kardiovaskularnoiu patolohiieiu [Optimal combinations of metabolic drugs for the treatment of cardiovascular disorders]. *Semeynaya medytsyna – Family Medicine*, 2 (70), 60-64 [in Ukrainian].

12. Astashkin, E.I., & Glezer, M.G. (2012). Role of L-carnitine in energy metabolism cardiomyocytes and treatment of diseases of cardiovascular system. *Cardiol. Cardiovasc. Surg.*, 6 (2), 58-65.

13. DiNicolantonio, J.J., Lavie, C.J., Fares, H., Menezes, A.R., & O'Keefe, J.H. (2013). L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.*, 88 (6), 544-551. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.02.007.

14. George, J., Shmuel, S.B., Roth, A., Herz, I., Izraelov, S., Deutsch, V., ..., & Miller, H. (2004). L-arginine attenuates lymphocyte activation and oxidized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty. *Atherosclerosis*, 174 (2), 323-327. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.01.025.

15. Dobrokhotova, Yu.E., & Borovkova, Ye.I. (2017). Pregravidarnaya podgotovka i vedeniye beremennosti u patsiyentok s displaziyei soyedinitelnoy tkani [Pregravid preparation and management of pregnancy in patients with connective tissue dysplasia]. *Ginekologiya – Gynecology*, 19 (5), 44-49 [in Russian].

16. Shug, A.L., Thomsen, J.H., Folts, J.D., Bittar, N., Klein, M.I., Koke, J.R., & Huth, P.J. (1998). Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia. *Arch. Biochem. Biophys.*, 187 (1), 25-33. DOI: 10.1016/0003-9861(78)90003-6.

17. Rizzon, P., Biasco, G., Di Biase, M., Boscia, F., Rizzo, U., Minafra, F., ..., & Bagiella, E. (1989). High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. *Eur. Heart J.*, 10 (6), 502-508. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059519.

18. Opie, L.H. (1979). Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. *Am. Heart J.*, 97 (3), 375-388. DOI: 10.1016/0002-8703(79)90440-x.

Отримано 28.04.21

Прийнято до друку 14.05.21

Електронна адреса для листування: dobrianska@tdmu.edu.ua

©У. С. Дорофеева, О. Г. Бойчук, Н. І. Матвійків

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАТУСУ ЖІНОК ІЗ НЕПЛІДДЯМ У ПІЗНЬОМУ РЕПРОДУКТИВНОМУ ВІЦІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Негативний вплив складної соціально-економічної ситуації на процеси народжуваності та ранньої неонатальної захворюваності й смертності вимагає більшої уваги до вивчення ролі психологічних факторів у вирішенні демографічних проблем. Саме медико-психологічний аспект покращення репродуктивного здоров'я є одним із найбільш актуальних завдань сучасної науки, а власне психологічна сторона цієї проблеми заслуговує пильного та всестороннього наукового дослідження.

Мета дослідження – проаналізувати вплив психологічних чинників на психоемоційний статус жінок із непліддям. Можемо констатувати, що науковий інтерес до проблеми непліддя за останні роки значно зріс. Однак однозначних фактів про співвідношення психічного і соматичного в акушерсько-гінекологічній практиці не існує. У сучасному суспільстві вагітність перебігає на фоні хронічного стресу, що поглиблюється соціальними конфліктами, екологічними та технологічними катастрофами, а не тільки гінекологічними та соматичними проблемами, тому й заслуговує на увагу концепція генезу гестаційних ускладнень як хвороби дезадаптації, а власне психологічна сторона цієї проблеми потребує пильного та всестороннього наукового дослідження. Без сумніву, вплив психологічних чинників на психоемоційний статус жінок пізнього репродуктивного віку з непліддям вагомий. З'ясовано спільні психологічні прояви психоемоційного стану жінок із непліддям: підвищена вразливість, тривожність, нестійкість психоемоційних переживань. Проте визначено, що в одних групах є потреба у зовнішніх переживаннях, зменшенні маскулітного впливу і прийнятті своєї жіночності, а в інших є потреба в підтримці, у формуванні проявів асертивної поведінки, підвищенні самооцінки і проектуванні оптимістичної картини світу. Серед психологічних чинників виокремлено такі: стресові переживання, конфліктність у поведінці партнерів, спосіб прийняття ситуації непліддя та готовність до її корекції. Тому метою нашої роботи було провести аналіз впливу психологічних чинників на психоемоційний статус жінок із непліддям.

Ключові слова: непліддя; психоемоційний статус; репродуктивна система; психоемоційні порушення; психотерапевтична корекція.

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Негативное влияние сложной социально-экономической ситуации на процессы рождаемости и ранней неонатальной заболеваемости и смертности требует большего внимания к изучению роли психологических факторов в решении демографических проблем. Именно медико-психологический аспект улучшения репродуктивного здоровья является одним из наиболее актуальных задач современной науки, а собственно психологическая сторона этой проблемы заслуживает пристального и всестороннего научного исследования.

Цель исследования – проанализировать влияние психологических факторов на психозэмоциональный статус женщин с бесплодием. Можем констатировать, что научный интерес к проблеме бесплодия в последние годы значительно вырос. Однако однозначных фактов о соотношении психического и соматического в акушерско-гинекологической практике не существует. В современном обществе беременность протекает на фоне хронического стресса, углубляется социальными конфликтами, экологическими и технологическими катастрофами, а не только гинекологическими и соматическими проблемами, поэтому и заслуживает внимания концепция генеза гестационных осложнений как болезни дезадаптации, а собственно психологическая сторона этой проблемы требует пристального и всестороннего научного исследования. Несомненно влияние психологических факторов на психозэмоциональный статус женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием имеет вес. Выяснено общие психологические проявления психозэмоционального состояния женщин с бесплодием: повышенная впечатлительность, тревожность, неустойчивость психозэмоциональных переживаний. Однако установлено, что в одних группах есть потребность во внешних переживаниях, уменьшении маскулинного влияния и принятии своей женственности, а в других есть потребность в поддержке, в формировании проявлений асертивности поведения, повышении самооценки и проектировании оптимистической картины мира. Среди психологических факторов выделены следующие: стрессовые переживания, конфликтность в поведении партнеров, способ принятия ситуации бесплодия и готовность к ее коррекции. Поэтому целью нашей работы было проанализировать влияние психологических факторов на психозэмоциональный статус женщин с бесплодием.

Ключевые слова: бесплодие; психозэмоциональный статус; репродуктивная система; психозэмоциональные нарушения; психотерапевтическая коррекция.

THE PECULIARITIES OF THE PSYCHO-EMOTIONAL STATE OF WOMEN WITH INFERTILITY IN THE LATE REPRODUCTIVE AGE (LITERATURE REVIEW)

The negative impact of the difficult socioeconomic situation on the birth rate and early neonatal morbidity and mortality requires paying more attention to the study of the role of psychological factors in solving demographic problems. The medico-psychological aspect of the improvement of reproductive health is one of the most topical objectives of the contemporary science and the psychological side of this problem deserves thorough and comprehensive scientific research.

The aim of the study – to analyze the influence of psychological factors on the psycho-emotional status of women with infertility. We can state that the scientific interest in the problem of infertility has grown significantly in recent years. However, there

are no unambiguous facts about the relationship between the mental and the somatic in obstetric and gynecological practice. In modern society, pregnant women experience chronic stress, which is deepened by social conflicts, environmental and technological disasters, and not only gynaecological and somatic problems. Therefore, the concept of the genesis of gestational complications as maladjustment disorder, deserves attention, and the psychological aspect of the problem needs a comprehensive scientific research. The influence of psychological factors on the psycho-emotional state of women with infertility in the late reproductive age is undoubtedly significant. We have identified the common psychological manifestations of the psycho-emotional state of women with infertility: increased vulnerability, anxiety, instability of psycho-emotional sensations. Yet we have found that some groups need more external sensations and experience, the reduction of masculine influence and acceptance of their femininity while others require more support, the development of assertive behavior, an increase in self-esteem and the projection of an optimistic worldview. Among the psychological factors, we have singled out the following: stress, conflict behavior of partners, the way of perceiving the situation of infertility and readiness to improve it. Therefore, the aim of our work was to analyze the influence of psychological factors on the psycho-emotional status of women with infertility.

Key words: infertility; psycho-emotional state; reproductive system; psycho-emotional disorders; psychotherapeutic correction.

ВСТУП. У сучасних умовах проблема лікування непліддя набуває не тільки медичного, соціально-демографічного, а й економічного значення. Проблема жіночого непліддя давно вийшла за рамки суто медичної компетентності та часто має психологічний характер. Непліддя як медико-соціальна проблема перебуває в полі зору багатьох як вітчизняних, так і зарубіжних учених, однак і досі відсутні комплексні медико-психологічні дослідження жінок із непліддям. Існуючі напрацювання, які стосуються репродуктивних порушень, мають скоріше констатуючий й описовий характер і не містять глибинних механізмів їх подолання [30, 34, 36–38].

Сучасні дослідження підтверджують значний вплив психологічного фактора на репродуктивні функції жінки. Непліддя належить до числа тих патологічних станів, які можуть суттєво впливати на психоемоційний статус, викликаючи стан хронічного стресу. Саме урахування психоемоційного статусу жінок із непліддям, кваліфікована його корекція приносять позитивні результати і в покращенні клінічної картини здоров'я жінок у цілому [25, 26, 28, 33].

Можемо констатувати, що науковий інтерес до проблеми непліддя за останні роки значно зріс. Серед актуальних, досі не вирішених проблем, дослідники виділяють: ускладнення діагностичного процесу при «нез'ясованій етіології»; дослідження порушень емоційної сфери і сексуальних розладів при неплідному шлюбі; шляхи покращення якості партнерів неплідного шлюбу. Однак однозначних фактів про співвідношення психічного і соматичного в акушерсько-гінекологічній практиці не існує [2, 8, 15, 18].

Останні роки відзначаються певними успіхами у вивченні психологічного стану пацієнток, які страждають від непліддя. Результати низки робіт підтверджують вплив непліддя на психічну сферу жінок – формування таких розладів, як: тривожна депресія, іпохондрія, сенситивні ідеї ставлення та конверсійні синдроми [11, 13, 14, 24]. За даними Ж. Р. Гарданової (2008), у роботі, що присвячена психічним розладам у жінок із непліддям у програмі ДРТ, переважають тривожні, соматоформні, конверсійні розлади, а також розлади адаптації. Є роботи акушерів-гінекологів, що присвячені вивченню соціально-психологічних аспектів даної проблеми, в яких описані психоемоційні реакції пацієнток і психологічні фактори, що погіршують прогноз лікування непліддя [1, 4, 20, 23].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – проаналізувати вплив психологічних чинників на психоемоційний статус жінок із непліддям.

Щоб зрозуміти психоемоційний статус жінок із непліддям, варто розглянути причини та особливості репродуктивного статусу жінок із непліддям. Перинатальна психологія виокремлює дві групи жінок (А та Б), що мають різні особливості репродуктивного статусу [17, 18, 27, 39]. До групи А входять жінки, які мають порушення репродуктивної функції здебільшого гормонального походження, непліддя чи складнощі з зачаттям, загрозу переривання вагітності та невиношування, порушення внутрішньо-утробного розвитку дитини з мінімальним ризиком для здоров'я жінки. Їм властиві такі психологічні особливості: емоційна нестійкість, схильність до гіперстенічного реагування; схильність до змін настрою; хворобливе ставлення до невдач з накопичуванням негативних емоцій та їх бурхливим виявленням; схильність до формування надцінних ідей, що проявляється в надцінності вагітності, своєї репродуктивної функції; викривлення жіночої ідентичності (підсилення маскулітних якостей та послаблення жіночності, відторгнення власної жіночності); зниження рівня соціальної адаптації, відсутність гнучкості у взаємодії; конфліктні стосунки з матір'ю, що проявляються у некритичній ідеалізації та недиференційованому уявленні про стосунки з нею; незадоволення собою, завищена самооцінка тощо.

До групи Б належать жінки, які мають захворювання соматичного характеру, що впливають на успішність реалізації репродуктивної функції та одночасно загрожують здоров'ю жінки. Для жінок цієї групи характерні такі психологічні особливості: емоційна нестійкість, схильність до гіпостенічного реагування, схильність до зниженого настрою, дратівливість, зниження загальної активності, схильність до депресій, залежність від оточення, пошук зовнішньої допомоги, нормальна жіноча ідентичність, підсилення жіночності; тривожні, залежні, симбіотичні стосунки з матір'ю; невпевненість у собі, занижена самооцінка, почуття провини; довірливість, некритичність стосовно інших; невпевненість у власній материнській компетентності; підвищена відповідальність; підвищена важливість дитини; підвищена тривожність із переважно вираженою соматичною (функціональною) складовою; невротизація за типом «втеча у хворобу»; аутоагресія, частіше пригнічена, ризик суїциду.

Також, на нашу думку, на емоційний статус жінки із непліддям впливає приналежність до певного типу. В науковій літературі виокремлені певні типи жінок, які страждають від непліддя. Перший тип – незрілі, чуттєві, перебірливі жінки стосовно чоловіка і схильні до функ-

ціональних розладів; другий тип – агресивно-домінантні жінки, які не визнають свою жіночність; третій тип – жінки з материнською роллю, які переносять свій материнський інстинкт на чоловіка; четвертий тип – жінки, які присвятили себе кар'єрі або іншим інтересам.

Є й інші типології жінок з непліддям: 1) незрілі, чуттєві, перебірливі жінки, по-дитячому примхливі стосовно чоловіка і схильні до функціональних розладів; 2) агресивно-домінуючі жінки, які не визнають свою жіночність; 3) жінки із закладеною роллю матері, які переносять свій материнський інстинкт на чоловіка; 4) жінки, які присвятили себе кар'єрі та іншим інтересам.

Як вважає Phillips T. J. et al., жінок, які страждають від непліддя, в міру вираження і стійкості їх опору зачаттю можна поділити на три основні групи. До першої групи належать жінки, в яких супротив вагітності є досить поверховим і непліддя може припинитися самовільно під впливом ентузіазму під час дослідження і на ранніх етапах лікування. Цю групу складають приблизно 35 % жінок, які страждають від непліддя. До другої групи входять жінки із більш стійкою «блокадою» зачаття, яка відбувається в результаті деякої зовнішньої стресової ситуації, що відчувається як несприятлива для материнства (напружені стосунки в сім'ї, так зване «кар'єрне» непліддя) [32, 35].

Правильно підібрані рекомендації та зміна способу життя можуть сприяти виникненню вагітності. До третьої групи входять жінки, непліддя яких виникло в результаті глибокої та тривалої психосоматичної напруги, пов'язаної з наявністю психогенних стресів. Таким жінкам можна допомогти позбутися від своїх страхів та установок за допомогою психоаналітичних методів [22].

Таким чином, незважаючи на спільні психологічні прояви психоемоційного стану жінок із непліддям: підвищену вразливість, тривожність, нестійкість психоемоційних переживань і т. д., домінуюча лінія в обох групах простежується дещо відмінна. В одних групах є потреба у зовнішніх переживаннях, зменшенні маскулітного впливу і прийнятті своєї жіночності, а в інших є потреба у підтримці, формуванні проявів асертивної поведінки, підвищенні самооцінки і проектуванні оптимістичної картини світу.

Серед зарубіжних дослідників побутує думка (L. W. Cox), що «непоояснюване» непліддя може бути пов'язане з конфліктним дитинством, різними соціальними чинниками, невдалими взаєминами в сім'ї, страхом перед вагітністю, пологами і післяродовими психозами, назрілими суперечностями професійної самореалізації і кар'єрним ростом [21].

Супутнім наслідком проблеми є і соціально-психологічне неблагополуччя, яке розглядається в роботах Л. В. Анохіна і, на думку автора, проявляється зниженням інтересу до навколишніх подій і розвитком комплексу неповноцінності. Важливою є описана автором психосоціальна характеристика осіб, які страждають від непліддя невизначеної етіології. Так, жінкам притаманні душевні особистісні страждання, зниження загальної активності і працездатності, душевна черствість, антисоціальна поведінка шлюбних партнерів, порушення психоемоційної сфери і сексуальні розлади подружжя.

Супутніми ознаками є підвищена невротизація, почуття провини, тривожність, невротизація, перепади настрою. Тривале непліддя створює велику нервово-психологічну напругу, що часто призводить до розлучень.

Аналіз наукових джерел засвідчує, що на тлі патогенетичних чинників ризику неплідного шлюбу, як правило, виникають порушення емоційної сфери і сексуальні розлади, при цьому не виявлено різниці в психологічному статусі жінок із різними причинами непліддя.

Díaz M. G. аналізує емоційну та сексуальну сферу жінок із непліддям невизначеної етіології та виявила високу частоту різних відхилень. У 71,4 % жінок відзначено емоційну лабільність, почуття неповноцінності, самотності, зміни емоційного стану в дні попередньої менструації («синдром очікування вагітності»). Зниження або відсутність лібідо спостережено у 52,4 % хворих, рідкість або відсутність оргазму в 61,9 %. Непліддя призвело до порушень міжособистісних стосунків, відчуття нестабільності сімейного становища, а повторні шлюби в групі обстежуваних відзначаються у 5 разів частіше, ніж у контрольній (17,9 та 3,3 % відповідно) [16, 22, 31].

Терещин А. Т., оцінюючи психоемоційний стан жінок, стверджує, що порушення емоційного стану виявлено у 92 % опитаних жінок, у 53,3 % – хронічні та у 14 % – стресові ситуації. Більш ніж у половини пацієнтів психотравматичні ситуації виявилися багатофакторними і тривали від 1 до 10 років. Підвищений рівень загальних захворювань спостерігали у 69 % хворих [15].

Однозначних даних про співвідношення психічного та соматичного в акушерсько-гінекологічній практиці не існує. Незважаючи на переконливі дані про наявність психологічних особливостей подружжя в безплідному шлюбі, до цього часу не вирішено питання про те, що в даній патології первинне: чи призвела відсутність дітей до психологічного розладу, чи ці розлади викликали порушення репродуктивної функції [3, 9, 10].

Вивчено вплив стресу на фізіологічні процеси. Хронічний вплив стресу супроводжується зниженням активності імунoglobуліну, може спровокувати розлади бар'єрної функції імунної системи та призвести до соматичної хвороби. Стрес може викликати гормональні та вегетативні прояви, наприклад порушення циклу, реакцію страху чи емоційну напругу, що підтверджує наявність взаємовпливу психологічних та фізіологічних процесів.

Разом з тим, показано, що в більшості випадків стрес є результатом неплідності, а не його причиною. Дж. Шенкер відзначає, що не більше 5 % жінок страждають від непліддя в результаті стресу. Тим не менше, у багатьох подружніх пар відзначається виражений стресовий стан у зв'язку з непліддям. Більшість сімейних пар демонструють відчуття деякої соціальної ізоляції від сімей, які мають дітей, а болючість діагностичних та лікувальних процедур негативно впливає на емоційний стан [19].

М. Г. Оганесян (1997) вивчала патофізіологічні аспекти порушень репродуктивної функції після впливу стресу при землетрусі у Вірменії 1988 року. У результаті стресу в значній частині обстежених подружніх пар виникли порушення копулятивної та репродуктивної функції, а також сексуальної поведінки. Вплив психологічного стану, зумовленого непліддям, на результат лікування визнається практично всіма дослідниками [8, 12, 15]. Реакція на непліддя незалежно від того, жіноче воно чи чоловіче, сильніше виражена у жінок [6, 18]. Вік і тривалість шлюбу не впливають на стійкість стресу.

Найбільше сильне відчуття депресії у жінок виражається на 2–3-й роки після виявлення непліддя, а через 3–4 роки починається адаптація до непліддя. Відзначено, що жінки з ідіопатичним непліддям мають більший оптимізм, на відміну від пацієнок, непліддя яких зумовлено захворюванням, що потребує хірургічного лікування [9].

Визнано вплив вторинних емоційних порушень, що виникають внаслідок тривалого непліддя, на ефективність лікування та необхідність їх корекції. Т. Voegtline К. М. підкреслює необхідність усунення емоційних та сексуальних порушень на початку лікування, оскільки вони можуть бути одним із факторів. Авторка наводить поетапну схему терапії, яка включає аутогенне тренування, гіпнотерапію, седативну терапію. У результаті лікування суттєве поліпшення загального стану спостерігали у 94 % жінок, 45,2 % відзначили поліпшення стосунків у сім'ї та на роботі, завагітніли 19 % хворих [40].

Часто психосоматичні проблеми непліддя пояснюються символічним проявом несвідомих конфліктів, які не запам'ятовуються, або тілесними проявами «дитячих» тривог і страхів, зокрема тих, які виникли внаслідок надто раннього психологічного розриву з матір'ю. А також індивідуальний стереотип емоційного реагування людини і впливу емоцій, що придушуються, на ту чи іншу систему організму. Саме тому корекція психоемоційного стану жінок із непліддям підлягає комплексній терапії. Однак психотерапія, без сумніву, є вагомим і результативним інструментом.

У психотерапії безпосередньо задіяні психотерапевтичні засоби (емпатія, акцептація, сугестія, виражені вербально і невербально), а також створення за допомогою лікаря психотерапевтично дієвого середовища. Є різні види класифікації методів психотерапії. За Б. Михайловим (2002), методи психотерапії поділяються на класичні: сугестивні (сугестія, гіпнотерапія, самоаналізування, самоаналіз, аутотренінг, емоційно-стресова терапія, плацебо-терапія); раціональна терапія (психоаналіз, поведінкова терапія); психоаналіз; поведінкова терапія; групова психотерапія; синтетичні; неокласичні методи; опосередкована психотерапія.

Безумовно, вибір методу, як інструменту психотерапевтичного впливу, належить психотерапевту, але вважаємо, що гештальт-терапія, яка є синтетичним методом, заснована К. Гольштейном, є найбільш дієвим методом і може зняти незавершені переживання, які зумовлені болісним лікуванням, втраченими надіями, розпачем від втрат і розчаруваннями. Щодо форми проведення психотерапевтичних занять, то поряд з індивідуальними сеансами позитивний вплив мають групові форми або сама групова психотерапія. Групові динаміка, яка моделюється тренером-психотерапевтом, спрямована на усвідомлення власних переживань через колективне несвідоме, проектування життєвої перспективи через вирішення травматичних ситуацій у групі. Роль тренера зводиться до ролі фасилітатора, тьютора, який спрямовує ту чи іншу ситуацію у правильне русло.

Психосоматичні проблеми непліддя у жінок та сексуальні порушення як у жінок, так і у чоловіків успішно можна лікувати за допомогою символдрами. У більшості практичних випадків із застосуванням даного методу пси-

хотерапії відзначалося, що поряд із полегшенням симптоматики та позитивними змінами у сімейних і особистісних стосунках мало місце також просування у лікуванні, яке підтверджувалося об'єктивними показниками.

У дослідженні Е. В. Лохина, Т. С. Качалина було встановлено, що, враховуючи психодіагностичний, психокорекційний та психотерапевтичний потенціали проєктивних методів, їх варто застосовувати з метою виявлення динаміки емоційних станів під час планування вагітності. Можливе комплексне використання проєктивних малюнкових і стандартизованих вербальних методів психодіагностики. Найбільш ефективним у роботі психолога з майбутніми мамами є аналіз проєктивних тематичних малюнків «Я і моя дитина», «Я до вагітності, під час і після вагітності», «Як я уявляю свої пологи», «Малюнок сім'ї» та ін.

Використання потенціалу проєктивних методик у поєднанні з психотерапевтичними методами дає позитивні результати при психологічному супроводі та корекції психоемоційного статусу жінок із непліддям. Головними завданнями такої роботи є: формування психологічної готовності жінки до вагітності; зниження рівня стресу та тривожності у зв'язку із непліддям; формування довірливого ставлення до свого тіла та вагітності як природного процесу; акумуляція позитивних емоцій; позитивне налаштування на усвідомлене та відповідальне материнство. Вважаємо, що поєднання зазначеної психологічної програми і відповідних медикаментозних рекомендацій може бути ефективним при корекції психоемоційного статусу жінок із непліддям [7, 8].

Камінський В. В. (2018) зазначає, що пацієнткам із непліддям рекомендована психотерапевтична корекція, яка орієнтована на допомогу в пошуку рішень проблемної ситуації, покращення якості життя, визначення мети в житті, формування позитивного ставлення до майбутнього. Протягом психотерапії вирішується ряд завдань: вивчення особистості, виявлення сутності проблеми (збір інформації), визначення наявності ресурсів у пацієнта для вирішення проблем, формулювання цілей, створення алгоритму досягнення мети, навчання методик, спрямованих на зняття напруження, тривоги, дратівливості [2, 3, 5].

ВИСНОВКИ. Підсумовуючи сказане, можна відзначити, що спеціальних психотерапевтичних методів при лікуванні непліддя не існує, а наявні дані в основному стосуються проблем корекції психічних порушень, вторинних стосовно непліддя. Описано випадки вдалого лікування непліддя психоаналітичними методами. За останні роки розроблено різні методики психологічної корекції та лікування психічних розладів при неплідді: комбінацію гормональної терапії та психотерапії; проведення психотерапевтичних занять; методи психічної та м'язової релаксації; сімейну психотерапію, музикотерапію; метод позитивної психотерапії Н. Пезешкіана; рекомендацію усиновлення дітей безплідними пацієнтками.

Однак чіткого диференційованого підходу до оцінки психологічного стану жінок, які страждають від непліддя, залежно від характеру, тривалості та особливостей перебігу захворювання немає.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Генік Н. І. Модифікація програми прекоцепційної підготовки на етапі планування вагітності із врахуванням психоемоційного стану жінок / Н. І. Генік, Н. В. Якимчук // Сімейна медицина. – 2018. – № 5 (79). – С. 128–131.
2. Генік Н. І. Вивчення психологічної готовності до материнства в системі психопрофілактичної роботи по підготовці вагітної жінки до пологів / Н. І. Генік, Н. В. Якимчук, Р. В. Нестерак // Психосоматична медицина – шляхи розвитку: тези регіональної наук.-практ. конф. – Ів.-Франківськ, 2012.
3. Добряков И. В. Ретроспективное определение особенностей психологического компонента гестационной доминанты / И. В. Добряков // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2014. – № 2. – С. 71–75.
4. Особенности изменений структуры психоэмоциональной сферы у женщин по триместрам беременности / С. И. Знаменская, А. Г. Киселев, Е. А. Шаповалова, И. М. Максимова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, Вип. 6. – С. 30–35.
5. Вегетативні та психосоматичні розлади у жінок під час вагітності / В. В. Камінський, Н. І. Генік, Р. Р. Ткачук [та ін.] // Сімейна медицина. – 2018. – № 3 (77). – С. 129–137.
6. Литвиненко Н. В. Вегетативний та психоемоційний статус жінок у динаміці вагітності / Н. В. Литвиненко, Т. Й. Пурденко, Л. Й. Островська // Сімейна медицина. – 2015. – № 3 (59). – С. 51–53.
7. Лохина Е. В. Влияние медико-психологической подготовки к родам по программе «Счастливое материнство» на психоэмоциональное состояние женщин в период беременности / Е. В. Лохина, Т. С. Качалина // Медицинский альманах. – 2013. – № 2 (26). – С. 199–202.
8. Никифорова Т. В. Использование стандартизированных шкал при оценке эффективности когнитивной психотерапии во время беременности у депрессивных пациентов с потерей плода в анамнезе / Т. В. Никифорова, Л. А. Агаркова, Е. Д. Счастней // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1 (6). – С. 932–936.
9. Сюсюка В. Г. Оцінка параметрів вегетативного балансу та активності регуляторних систем у вагітних з врахуванням їх психоемоційного стану / В. Г. Сюсюка // Перинатологія і педіатрія. – 2017. – № 2 (70). – С. 64–68.
10. Сюсюка В. Г. Оцінка впливу програми медико-психологічної корекції психоемоційної дезадаптації у вагітних на перинатальні наслідки їх розродження / В. Г. Сюсюка // Перинатологія і педіатрія. – 2016. – № 3 (67). – С. 43–48.
11. Проблема потери беременности – диагностика, ведение беременности, лечение и прогнозы на современном этапе развития акушерства (обзор литературы) / А. М. Торчинов, М. М. Умаханова, Г. Л. Доронин [и др.] // Лечащий врач. – 2013. – № 9. – С. 85–91.
12. Филинов А. Г. Кардиоритмограмма в оценке вегетативной нервной системы в различные сроки нормально протекающей беременности / А. Г. Филинов // Медицинский альманах. – 2016. – № 5 (45). – С. 55–58.
13. Филиппова Г. Г. Пренатальный стресс: усиление риска при современных технологиях ведения беременности и лечения бесплодия / Г. Г. Филиппова // Психологические проблемы современной семьи: сб. тезисов междунар. науч. конф. (30 сент. – 4 окт. 2015 г.). – Москва – Звенигород, 2015. – С. 418–426.
14. Allaire A. D. Placenta apoptosis in preeclampsia / A. D. Allaire // Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 96 (2). – P. 271–276.
15. Ananth C. V. Ischemic placental disease: a unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption / C. V. Ananth // Semin. Perinatol. – 2014. – Vol. 38 (3). – P. 131–132.
16. Anderson G. Postpartum depression: psychoneuro-immunological underpinnings and treatment / G. Anderson, M. Maes // Neuropsychiatr. Dis. Treat. – 2013. – Vol. 9. – P. 277.
17. Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies / E. Bartsch, K. E. Medcalf, A. L. Park, J. G. Ray // BMJ. – 2016. – Vol. 353. – i1753.
18. Borderline personality disorder in the perinatal period: early infant and maternal outcomes / G. Blankley, M. Galbally, M. Snellen [et al.] // Australas Psychiatry. – 2015. – Vol. 23 (6). – P. 688–692.
19. Anxiety and depressed mood in obese pregnant women: a prospective controlled cohort study / A. F. Bogaerts, R. Devlieger, E. Nuyts [et al.] // Obes. Facts. – 2013. – Vol. 6 (2). – P. 152–164.
20. Differential mortality rates in major and subthreshold depression: a meta-analysis of studies that measured both / P. Cuijpers, N. Vogelzangs, J. Twisk [et al.] // Br. J. Psychiatry. – 2013. – Vol. 202 (1). – P. 22–27.
21. Physical activity in pregnant women with Class III obesity: A qualitative exploration of attitudes and behaviours / F. C. Denison, Z. Weir, H. Carver [et al.] // Midwifery. – 2015. – Vol. 31 (12). – P. 1163–1167.
22. Díaz M. G. Breastfeeding: an emotional instinct / M. G. Díaz // Breastfeed. Med. – 2013. – Vol. 8. – P. 191–197.
23. Maternal anxiety during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and metaanalysis of prospective cohort studies / X. X. Ding, Y. L. Wu, S. J. Xu [et al.] // J. Affect. Disord. – 2014. – Vol. 159. – P. 103–110.
24. Maternal depression, antidepressant use in pregnancy and Apgar scores in infants / H. M. Jensen, R. Grøn, O. Lidgaard [et al.] // Br. J. Psychiatry. – 2013. – Vol. 202 (5). – P. 347–351.
25. Plasma, salivary and urinary cortisol levels following physiological and stress doses of hydrocortisone in normal volunteers / C. Jung, S. Greco, H. H. T. Nguyen [et al.] // BMC. Endocr. Disord. – 2014. – Vol. 14 (1). – P. 61–80.
26. Effect of maternal anxiety and music on fetal movements and fetal heart rate patterns / H. Kafali, A. Derbent, E. Keskin, S. Simavli // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2011. – Vol. 24 (3). – P. 461–464.
27. Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF-alpha and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features / D. Karlovic, A. Serretti, N. Vrkic [et al.] // Psychiatry Res. – 2012. – Vol. 198 (1). – P. 74–80.
28. Placental dysfunction underlies increased risk of fetal growth restriction and stillbirth in advanced maternal age women / S. C. Lean, A. E. P. Heazell, M. R. Dilworth [et al.] // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 9677.
29. Childbirth and mental disorders / K. L. Leight, E. M. Fitelson, C. A. Weston, K. L. Wisner // Int. Rev. Psychiatry. – 2010. – Vol. 22 (5). – P. 453–471.
30. Lewis A. J. Prenatal maternal mental health and fetal growth restriction: a systematic review / A. J. Lewis, E. Austin, M. Galbally // J. Dev. Orig. Health Dis. – 2016. – Vol. 7 (4). – P. 416–428.
31. Lewis A. J. Depression in pregnancy and child development: understanding the mechanisms of transmission. Psychopharmacology and pregnancy: treatment efficacy, risks, and guidelines / A. J. Lewis, M. Galbally, M. Snellen, A. Lewis Eds. – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014. – P. 47–65.
32. Preeclamptic placenta release factors that damage neurons: implications for foetal programming of disease / H. Scott, T. J. Phillips, G. C. Stuart [et al.] // Neuronal Signal. – 2018. – Vol. 2 (4). – NS20180139.

33. Shelton M. M. Relationships among prenatal depression, plasma cortisol, and inflammatory cytokines / M. M. Shelton, D. L. Schminkey, M. W. Groer // *Biol. Res. Nurs.* – 2014. – Vol. 17 (3). – P. 295–302.

34. Shereshevsky P. M. Psychological aspects of a first pregnancy and early postnatal adaptation / P. M. Shereshevsky, L. J. Yarrow. – New Jersey: Raven Pr., 1973. – 391 p.

35. Sircar M. Pathogenesis of preeclampsia / M. Sircar, R. Thadhani, S. A. Karumanchi // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2015. – Vol. 24 (2). – P. 131–138.

36. Parental depressive and anxiety symptoms during pregnancy and attention problems in children: a cross-cohort consistency study / T. Van Batenburg-Eddes, M. J. Brion, J. Henrichs [et al.] // *J. Child Psychol. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 54 (5). – P. 591–600.

37. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms / B. R. H. Van den Bergh, E. J. H. Mulder, M. Mennes, V. Glover // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2005. – Vol. 29 (2). – P. 237–258.

38. Van Lieshout R. J. Pre-pregnancy and pregnancy obesity and neurodevelopmental outcomes in offspring: a systematic review / R. J. Van Lieshout, V. H. Taylor, M. H. Boyle // *Obes. Rev.* – 2011. – Vol. 12 (5). – P. e548–e559.

39. Verloren S. Pre-eclampsia is primarily a placental disorder: FOR: Preeclampsia is primarily a placental disorder / S. Verloren // *BJOG.* – 2017. – Vol. 124 (11). – P. 1762.

40. Concurrent levels of maternal salivary cortisol are unrelated to self-reported psychological measures in low-risk pregnant women / K. M. Voegtline, K. A. Costigan, K. T. Kivlighan [et al.] // *Arch. Womens Ment Health.* – 2013. – Vol. 16 (2). – P. 101–108.

REFERENCES

1. Henyk, N.I., & Yakymchuk, N.V. (2018). Modyfikatsiia prohramy prekontseptsiinoi pidhotovky na etapi planuvannia vahitnosti iz vrakhuvanniam psykhoemotsiinoho stanu zhinko [Modification of the pre-conceptual treatment program at the stage of pregnancy planning regarding the psychoemotional state of women]. *Simeina medytsyna – Family Medicine*, 5 (79), 128-131 [in Ukrainian].

2. Henyk, N.I., Yakymchuk, N.V., & Nesterak, R.V. (2012). Vychennia psykholohichnoi hotovnosti do materynstva v systemi psykhoprofilaktychnoi roboty po pidhotovtsi vahitnoi zhinky do polohiv [Study of psychological readiness for motherhood in the system of psychoprophylactic work to prepare a pregnant woman for childbirth]. Proceedings of: *Rehionalnoi nauk.-prakt. konf. «Psykhosomatychna medytsyna – shliakhy rozvytku» – Regional Scientific Practical Conference "Psychosomatic medicine – ways of development"*. Ivano-Frankivsk [in Ukrainian].

3. Dobryakov, I.V. (2014). Retrospektivnoye opredeleniye osobennostey psikhologicheskogo komponenta gestatsionnoy dominanty [Retrospective determination of the features of the psychological component of gestational dominance]. *Voprosy psikhicheskogo zdorovya detey i podrostkov – Mental Health Issues in Children and Adolescents*, 2, 71-75 [in Russian].

4. Znamenskaya, S.I., Kiselev, A.G., Shapovalova, Ye.A., & Maksimova, I.M. (2012). Osobennosti izmeneniy struktury psykhoemotsionalnoy sfery u zhenshchin po trimestram beremennosti [The peculiarities of changes in the structure of psychoemotional sphere in women during the trimesters of pregnancy]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney – J. Obstet. Women's Dis.*, LXI, 6, 30-35 [in Russian].

5. Kaminskiy, V.V., Genyk, N.I., Tkachuk, R.R., Herych, P.R., & Strimbitskiy, V.V. (2018). Vehetativni ta psykhosomatychni rozlady u zhinko pid chas vahitnosti [Autonomic and psychosomatic disorders in women during pregnancy]. *Simeina medytsyna – Family Medicine*, 3 (77), 129-137 [in Ukrainian].

6. Lytvynenko, N.V., Purdenko, T.Y., & Ostrovskaya, L.Y. (2015). Vehetativnyi ta psykhoemotsiyniy status zhinko u dynamitsi vahitnosti [Vegetative and psycho-emotional status of women in the course of pregnancy]. *Simeina medytsyna – Family Medicine*, 3 (59), 51-53 [in Ukrainian].

7. Lokhina, Ye.V., & Kachalina, T.S. (2013). Vliyaniye mediko-psikhologicheskoy podgotovki k rodam po programme «Schastlivoye materinstvo» na psikhosomatsionalnoye sostoyaniye zhenshchin v period beremennosti [The influence of medical and psychological preparation for childbirth under the program

"Happy Motherhood" on the psycho-emotional state of women during pregnancy]. *Meditsinskiy almanakh – Medical Almanac*, 2 (26), 199-202 [in Russian].

8. Nikiforova, T.V., Agarkova, L.A., & Schastnyy, Ye.D. (2015). Ispolzovaniye standartizirovannykh shkal pri otsenke effektivnosti kognitivnoy psikhoterapii vo vremya beremennosti u depressivnykh patsiyentov s poterey ploda v anamneze [The use of standardized scales when evaluating the effectiveness of cognitive psychotherapy during pregnancy, depressed patients with loss of the fetus in history]. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya – Advances Curr. Nat. Sci.*, 1 (6), 932-936 [in Russian].

9. Syusyuka, V.G. (2017). Otsinka parametriv vehetativnoho balansu ta aktyvnosti rehuliruyemykh sistem u vahitnykh z urakhuvanniam yikh psykhoemotsiinoho stanu [Parameters estimation of vegetative balance and activity of regulatory systems of pregnant women in view of their psychoemotional state]. *Perinatolohiia i pediatriia – Perinatology and Pediatrics*, 2 (70), 64-68. DOI: 10.15574/pp.2017.70.64 [in Russian].

10. Syusyuka, V.G. (2016). Otsinka vplyvu prohramy mediko-psykholohichnoi korektsii psykhoemotsiinoi dezadaptatsii u vahitnykh na perynatalni naslidky yikh rozrodzhennia [Estimation of influence of introduced program of medical and psychological correction of psychoemotional disadaptation of pregnant women on perinatal consequences of their delivery]. *Perinatolohiia i pediatriia – Perinatology and Pediatrics*, 3 (67), 43-48 DOI: 10.15574/PP.2016.67.43 [in Ukrainian].

11. Torchinov, A.M., Umakhanova, M.M., Doronin, G.L., Dzhonboboieva, G.N., & Ron, M.G. (2013). Problema poteri beremennosti – diagnostika, vedeniye beremennosti, lecheniye i prognozy na sovremennom etape razvitiya akusherstva (obzor literatury) [Problem of pregnancy loss: diagnostics, pregnancy observation, treatment and forecasting at the modern stage of development of midwifery (literature review)]. *Lechashchiy vrach – Attending Physician*, 9, 85-91 [in Russian].

12. Filinov, A.G. (2016). Kardioritmogramma v otsenke vegetativnoy nervnoy sistemy v razlichnyye sroki normalno protekayushchey beremennosti [Cardiorhythmogramme in evaluation of vegetative nervous system within different terms of normal course of pregnancy]. *Meditsinskiy almanakh – Medical Almanac*, 5 (45), 55-58 [in Russian].

13. Filippova, G.G. (2015). Prenatalnyy stress: usileniye riska pri sovremennykh tekhnologiyakh vedeniya beremennosti

i lecheniya besplodiya [Prenatal stress: increased risk with modern technologies of pregnancy management and infertility treatment]. Proceedings of the International Scientific Conference: «Psikhologicheskiye problemy sovremennoy semi» – "Psychological Problems of the Modern Families". Moscow – Zvenigorod (pp. 418-426) [in Russian].

14. Allaire, A.D. (2014). Placenta apoptosis in preeclampsia. *Obstet. Gynecol.*, 96 (2), 271-276. DOI: 10.1016/s0029-7844(00)00895-4.

15. Ananth, C.V. (2014). Ischemic placental disease: a unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption. *Semin. Perinatol.*, 38 (3), 131-132. DOI: 10.1053/j.semper.2014.03.001.

16. Anderson, G., & Maes, M. (2013). Postpartum depression: psychoneuroimmunological underpinnings and treatment. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 9, 277. DOI: 10.2147/NDT.S25320.

17. Bartsch, E., Medcalf, K.E., Park, A.L., & Ray, J.G. (2016). Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*, 353, i1753. DOI: 10.1136/bmj.i1753.

18. Blankley, G., Galbally, M., Snellen, M., Power, J., & Lewis, A.J. (2015). Borderline personality disorder in the perinatal period: early infant and maternal outcomes. *Australas Psychiatry*, 23 (6), 688-692. DOI: 10.1177/1039856215590254.

19. Bogaerts, A.F., Devlieger, R., Nuyts, E., Witters, I., Gyselaers, W., Guelinckx, I., & Van den Bergh, B.R.H. (2013). Anxiety and depressed mood in obese pregnant women: a prospective controlled cohort study. *Obes. Facts.*, 6 (2), 152-164. DOI: 10.1159/000346315.

20. Cuijpers, P., Vogelzangs, N., Twisk, J., Kleiboer, A., Li, J., & Penninx, B.W. (2013). Differential mortality rates in major and subthreshold depression: a meta-analysis of studies that measured both. *Br. J. Psychiatry*, 202 (1), 22-27. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.112169.

21. Denison, F.C., Weir, Z., Carver, H., Norman, J.E., & Reynolds, R.M. (2015). Physical activity in pregnant women with Class III obesity: A qualitative exploration of attitudes and behaviours. *Midwifery*, 31 (12), 1163-1167. DOI: 10.1016/j.midw.2015.08.006.

22. Díaz, M.G. (2013). Breastfeeding: an emotional instinct. *Breastfeed. Med.*, 8, 191-197. DOI: 10.1089/bfm.2012.0079.

23. Ding, X.X., Wu, Y.L., Xu, S.J., Zhu, R.-P., Jia, X.-M., Zhang, S.-F., ... & Tao, F.-B. (2014). Maternal anxiety during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and metaanalysis of prospective cohort studies. *J. Affect. Disord.*, 159, 103-110. DOI: 10.1016/j.jad.2014.02.027.

24. Jensen, H.M., Grøn, R., Lidgaard, O., Pedersen, L.H., Andersen, P.K., Kessing, L.V. (2013). Maternal depression, antidepressant use in pregnancy and Apgar scores in infants. *Br. J. Psychiatry*, 202 (5), 347-351. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.115931.

25. Jung, C., Greco, S., Nguyen, H.H.T., Ho, J.T., Lewis, J.G., Torpy, D.J., & Inder, W.J. (2014). Plasma, salivary and urinary cortisol levels following physiological and stress doses of hydrocortisone in normal volunteers. *BMC Endocr. Disord.*, 14 (1), 61-80. DOI: 10.1186/1472-6823-14-91.

26. Kafali, H., Derbent, A., Keskin, E., & Simavli, S. (2011). Effect of maternal anxiety and music on fetal movements and fetal heart rate patterns. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 24 (3), 461-464. DOI: 10.3109/14767058.2010.501122.

27. Karlovic, D., Serretti, A., Vrkic, N., Martinac, M., & Marčinko, D. (2012). Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF-alpha and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. *Psychiatry Res.*, 198 (1), 74-80. DOI: 10.1016/j.psychres.2011.12.007.

28. Lean, S.C., Heazell, A.E.P., Dilworth, M.R., Mills, T.A., & Jones, R.L. (2017). Placental dysfunction underlies increased risk of fetal growth restriction and stillbirth in advanced maternal age women. *Sci. Rep.*, 7 (1), 9677. DOI: 10.1038/s41598-017-09814-w.

29. Leight, K.L., Fitelson, E.M., Weston, C.A., & Wisner, K.L. (2010). Childbirth and mental disorders. *Int. Rev. Psychiatry*, 22 (5), 453-471. DOI: 10.3109/09540261.2010.514600.

30. Lewis, A.J., Austin, E., & Galbally, M. (2016). Prenatal maternal mental health and fetal growth restriction: a systematic review. *J. Dev. Orig. Health Dis.*, 7 (4), 416-428. DOI: 10.1017/S2040174416000076.

31. Lewis, A.J. (2014). *Depression in pregnancy and child development: understanding the mechanisms of transmission*. In: Psychopharmacology and pregnancy: treatment efficacy, risks, and guidelines. M. Galbally, M. Snellen, A. Lewis (Ed.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. pp. 47-65. Retrieved from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-54562-7_5.

32. Scott, H., Phillips, T.J., Stuart, G.C., Rogers, M.F., Steinkraus, B.R., Grant, S., & Case, C.P. (2018). Preeclamptic placenta release factors that damage neurons: implications for foetal programming of disease. *Neuronal Signal.*, 2 (4), NS20180139. DOI: 10.1042/NS20180139.

33. Shelton, M.M., Schminkey, D.L., & Groer, M.W. (2014). Relationships among prenatal depression, plasma cortisol, and inflammatory cytokines. *Biol. Res. Nurs.*, 17 (3), 295-302.

34. Shereshevsky, P.M., & Yarrow, L.J. (1973). *Psychological aspects of a first pregnancy and early postnatal adaptation*. New Jersey: Raven Pr.

35. Sircar, M., Thadhani, R., & Karumanchi, S.A. (2015). Pathogenesis of preeclampsia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 24 (2), 131-138. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000105.

36. VanBatenburg-Eddes, T., Brion, M.J., Henrichs, J., Jaddoe, V.W., Hofman, A., Verhulst, F.C., ... & Tiemeier, H. (2013). Parental depressive and anxiety symptoms during pregnancy and attention problems in children: a crosscohort consistency study. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 54 (5), 591-600. DOI: 10.1111/jcpp.12023.

37. Van den Bergh, B.R.H., Mulder, E.J.H., Mennes, M., & Glover, V. (2005). Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 29 (2), 237-258.

38. Van Lieshout, R.J., Taylor, V.H., & Boyle, M.H. (2011). Pre-pregnancy and pregnancy obesity and neurodevelopmental outcomes in offspring: a systematic review. *Obes. Rev.*, 12 (5), e548-e559. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00850.x.

39. Verlohren, S. (2017). Pre-eclampsia is primarily a placental disorder: FOR: Preeclampsia is primarily a placental disorder. *BJOG*, 124 (11), 1762. DOI: 10.1111/1471-0528.14615.

40. Voegtline, K.M., Costigan, K.A., Kivlighan, K.T., Laudenslager, M.L., Henderson, J.L., & DiPietro, J.A. (2013). Concurrent levels of maternal salivary cortisol are unrelated to self-reported psychological measures in low-risk pregnant women. *Arch. Womens Ment Health*, 16 (2), 101-108. DOI: 10.1007/s00737-012-0321-z.

Отримано 26.02.21

Прийнято до друку 30.03.21

Електронна адреса для листування: dus@intersono.ua

УДК 618.36-007.1:618.14-003.92
DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.12355

©Д. М. Железов

Одеський національний медичний університет

АНОМАЛЬНА ПЛАЦЕНТАЦІЯ У ВАГІТНИХ ІЗ РУБЦЕМ НА МАТЦІ

Мета дослідження – оцінка частоти аномальної плацентациї у вагітних із рубцем на матці.

Матеріали та методи. Дослідження виконано на базі Одеського обласного перинатального центру впродовж 2016–2020 рр. Обстежено 435 жінок із рубцем на матці, в тому числі 118 (27,1 %) – із двома та більше рубцями. Середній вік обстежених склав (33,3±1,2) року. Аналізували частоту виявлення аномалій плацентациї на пренатальному етапі. Всім пацієнткам під час вагітності у термін 20 тижнів було проведено трансвагінальне ультразвукове дослідження за допомогою сканера експертного класу Accuvix V20 Prestige (Samsung Medison, Республіка Корея). Додатково проводили доплерометричне дослідження кровотоку по маткових артеріях. Статистичний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення Statistica 13.0 (TIBCO, США).

Результати дослідження та їх обговорення. У всіх обстежених вагітних із часу виконання оперативного втручання минуло більше 2 років. Рубець після консервативної міомектомії (КМЕ) був у 109 (25,1 %) жінок. Середній термін після виконання КМ Е склав (2,7±0,2) року. Найбільш часто реєструвалися фундальні (28, або 25,7 %) та корпоральні (73, або 66,9 %) розрізи. Частим явищем були аномалії прикріплення плаценти – у 70,3 %, причому в структурі ураження переважало низьке розташування плаценти – 163 випадки, або 53,3 %. Placenta accrete зареєстрована у 131, або 42,8 %. Казуїстикою були випадки placenta increta (2,6 %) та placenta previa (1,3 %). При оцінці частоти ускладнень у жінок із рубцем на матці встановлено, що у першому триместрі вагітності загроза переривання вагітності виникала у 20,4 % вагітних, ранній гестоз – у 50,3 %, анемія вагітних – у 64,1 %. Затримку росту плода реєстрували у 69,6 % вагітних. У третьому триместрі прояви дисфункції плаценти реєстрували у 72,1 %, прееклампсії – у 66,8 %, анемії вагітних – у 73,6 %. За літературними даними, поширеність аналогічних ускладнень у жінок без носійства рубця є втричі меншою. У 103 (25,9 %) жінок вдавалися до оперативного розродження, в решти пологи відбулися per via naturales.

Висновки. Найчастішою причиною утворення рубця на матці є КР (74,9 %). Рубець після консервативної міомектомії був у 109 (25,1 %) жінок. Середній термін після виконання КМЕ склав (2,7±0,2) року. На відміну від жінок після КР, у яких розріз завжди локалізувався у нижньому сегменті матки, у пацієток із рубцем на матці після КМЕ його локалізація відповідала первинній локалізації видаленого міоматозного вузла. Найбільш часто реєстрували фундальні (28, або 25,7 %) та корпоральні (73, або 66,9 %) розрізи. Частим явищем були аномалії прикріплення плаценти – у 70,3 % жінок, причому в структурі ураження переважало низьке розташування плаценти – 163 (53,3 %). Placenta accrete зареєстрована у 42,8 % вагітних, placenta increta – у 2,6 % та placenta previa – у 1,3 %.

Ключові слова: рубець на матці; плацентация; діагностика; прогнозування.

АНОМАЛЬНАЯ ПЛАЦЕНТАЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С РУБЦОМ НА МАТКЕ

Цель исследования – оценка частоты аномальной плацентации у беременных с рубцом на матке.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе Одесского областного перинатального центра в течение 2016–2020 гг. Обследовано 435 женщин с рубцом на матке, в том числе 118 (27,1 %) – с двумя и более рубцами. Средний возраст обследованных составил (33,3±1,2) года. Анализировали частоту выявления аномалий плацентации на пренатальном этапе. Всем пациенткам во время беременности в сроке 20 недель было проведено трансвагинальное ультразвуковое исследование с помощью сканера экспертного класса Accuvix V20 Prestige (Samsung Medison, Южная Корея). Дополнительно проводили доплерометрическое исследование кровотока по маточным артериям. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Statistica 13.0 (TIBCO, США).

Результаты исследования и их обсуждение. У всех обследованных беременных с момента выполнения оперативного вмешательства прошло более 2 лет. Рубец после консервативной миомэктомии (КМЭ) был у 109 (25,1 %) женщин. Средний срок после выполнения КМЭ составил (2,7±0,2) года. Наиболее часто регистрировались фундальные (28, или 25,7 %) и корпоральные (73, или 66,9 %) разрезы. Частым явлением были аномалии прикрепления плаценты – у 70,3 %, причем в структуре поражения преобладало низкое расположение плаценты – 163 случая, или 53,3 %. Placenta accrete зарегистрирована в 131, или 42,8 %. Казуистикой были случаи placenta increta (2,6 %) и placenta previa (1,3 %). При оценке частоты осложнений у женщин с рубцом на матке установлено, что в первом триместре беременности угроза прерывания беременности возникала у 20,4 % беременных, ранний гестоз – у 50,3 %, анемия беременных – у 64,1 %. Задержка роста плода регистрировалась у 69,6 % беременных. В третьем триместре проявления дисфункции плаценты регистрировались у 72,1 %, преэклампсии – у 66,8 %, анемии беременных – у 73,6 %. По литературным данным, распространенность аналогичных осложнений у женщин без носительства рубца втрое меньше. У 103 (25,9 %) женщин прибегали к оперативному родоразрешению, у остальных роды произошли per via naturales.

Выводы. Наиболее частой причиной образования рубца на матке является КС (74,9 %). Рубец после консервативной миомэктомии был у 109 (25,1 %) женщин. Средний срок после выполнения КМЭ составил (2,7±0,2) года. В отличие от женщин после КС, у которых разрез всегда локализовался в нижнем сегменте матки, у пациенток с рубцом на матке после КМЭ его локализация отвечала первичной локализации удаленного миоматозного узла. Наиболее часто регистрировались фундальные (28, или 25,7 %) и корпоральные (73, или 66,9 %) разрезы. Частым явлением были аномалии прикрепления плаценты – в 70,3 % женщин, причем в структуре поражения преобладало низкое расположение плаценты – 163 (53,3 %). Placenta accrete зарегистрирована у 42,8 % беременных, placenta increta – в 2,6 % и placenta previa – в 1,3 %.

Ключевые слова: рубец на матке; плацентация; диагностика; прогнозирование.

ABNORMAL PLACENTATION IN PREGNANT WOMEN WITH A SCAR ON THE UTERUS

The aim of the study – to assess the frequency of abnormal placentation in pregnant women with a scar on the uterus.

Materials and Methods. The study was performed on the basis of the Odesa Regional Perinatal Center during 2016–2020. 435 women with a scar on the uterus were examined, including 118 (27.1 %) – with two or more scars. The average age of the patients was (33.3–1.2) years. The frequency of detection of placental abnormalities at the prenatal stage was analyzed. All patients during the 20-week pregnancy period underwent a transvaginal ultrasound examination using an Accuvix V20 Prestige expert-class scanner (Samsung Medison, Republic of Korea). Additionally, a Doppler study of blood flow through the uterine arteries was performed. Statistical analysis was performed using Statistica 13.0 software (TIBCO, USA).

Results and Discussion. In all examined pregnant women more than 2 years passed since the operation. Scar after conservative myomectomy was in 109 (25.1 %) women. The average term after CME was (2.7±0.2) years. Fundamental (28 or 25.7 %) and corporal (73 or 66.9 %) incisions were most often registered. Anomalies of placental attachment were a frequent phenomenon – in 70.3 %, with a low location of the placenta in the structure of the lesion – 163 cases or 53.3 %. Placenta accrete was registered in 131 or 42.8 %. The cases of placenta increta (2.6 %) and placenta previa (1.3 %) were casuistic. When assessing the frequency of complications in women with a scar on the uterus, it was found that in the first trimester of pregnancy the threat of abortion occurred in 20.4 % of pregnant women, early preeclampsia – in 50.3 %, anemia in pregnant women – in 64.1 %. Fetal growth retardation was registered in 69.6 % of pregnant women. In the third trimester, manifestations of placental dysfunction were registered in 72.1 %, preeclampsia – in 66.8 %, anemia of pregnant women – in 73.6 %. According to the literature, the prevalence of similar complications in women without scarring is three times lower. 103 (25.9 %) women underwent operative delivery, the rest gave birth per via naturales.

The most common cause of scarring on the uterus is CS (74.9 %). Scar after conservative myomectomy (CME) was in 109 (25.1 %) women. The average term after CME was (2.7±0.2) years. In contrast to women after CS, in whom the incision was always localized in the lower segment of the uterus, in patients with a scar on the uterus after CME, its location corresponded to the primary location of the removed myoma. Fundamental (28 or 25.7 %) and corporal (73 or 66.9 %) incisions were most often registered. Anomalies of placental attachment were a frequent phenomenon in 70.3 % of women, with a low location of the placenta in the structure of the lesion – 163 (53.3 %). Placenta accrete was registered in 42.8 % of pregnant women, placenta increta in 2.6 % and placenta previa in 1.3 %.

Key words: uterine scar; placentation; diagnosis; prognosis.

ВСТУП. Однією з найбільш складних для диспансерного спостереження груп вагітних є жінки після перенесених оперативних втручань на матці. Показаннями до цих втручань є як різноманітні патологічні стани, так і потреба в оперативному розродженні [1, 2]. Рубець на матці може утворитися після кесаревого розтину (в нижньому матковому сегменті, корпоральний рубець на матці), після консервативної міомектомії до і під час вагітності (як без відкриття порожнини матки, так і з відкриттям порожнини матки). Рубець на матці може бути вислідом перфорації матки при внутрішньоматкових втручаннях – абортів, гістероскопії, а також при інших травматичних ускладненнях. Описано також рубці на матці після ектопічної вагітності (в інтерстиціальному відділі маткової труби, в місці з'єднання рудиментного рогу матки з основною по-

рожниною матки, в шийці матки після видалення шийкової вагітності). Зрештою, рубець на матці може утворитися після реконструктивно-пластичних операцій (операція Штрассмана, видалення рудиментного рогу матки тощо). В усіх цих випадках збільшуються ризики аномальної плацентації та зумовлених нею ускладнень.

Традиційно, залежно від глибини проникнення хоріальних ворсин до міометрія, виділяють такі види аномальної плацентації – placenta accreta (поверхнева інвазія), placenta increta (глибока інвазія) та placenta percreta (тотальна інвазія, рис. 1).

Placenta increta є ускладненням вагітності, яке характеризується повним або частковим дефектом децидуальної оболонки і неповним розвитком фіброзного шару, що призводить до аномальної інвазивної імплантації пла-

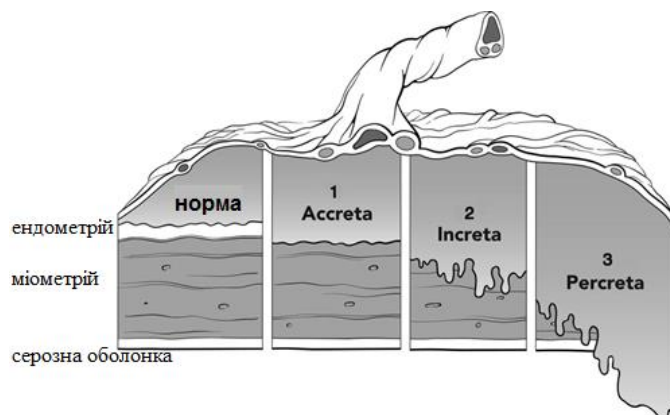


Рис. 1. Види аномальної плацентації.

центри. Частота цього ускладнення складає 1 випадок на 2 500–7 000 пологів і збільшується у вагітних із рубцем на матці. За даними літератури, placenta increta пов'язана з ризиком масивної кровотечі, розриву матки й інфікування [3, 4]. Оскільки різні форми аномальної плацентації можуть призвести до серйозних ускладнень, їх дородовій діагностиці приділяється надзвичайно велика увага.

Placenta accreta виникає, коли в децидуальній оболонці є дефект, що дозволяє прив'язаним ворсинкам прилипати до міометрія. Частота аномальних плацентацій зросла в 10 разів за останні 20 років і зараз спостерігається у 9,3 % жінок із передлежанням плаценти або в 1 випадку на 533 пологів. Оперативне розродження є найпоширенішою причиною децидуальних дефектів і збільшення частоти аномальної плацентації. Цьому сприяє надмірно висока оперативна активність акушерів – в окремих країнах кожні другі пологи завершуються кесаревим розтинном. Втім, ризик аномальної плацентації збільшується з 24 % при одноразовому кесаревому розтині до 67 % при 4 кесаревих розродженнях. Іншими факторами ризику для аномальної плацентації є субсерозна міома матки, попередня міомектомія, синдром Ашермана, вік матері понад 35 років, куріння та підвищений рівень α -фетопротеїну. Для пренатальної діагностики аномальної плацентації застосовують ультразвукове дослідження, кольорову доплерометрію та магнітно-резонансну томографію [5–16]. Втім, досі бракує якісних клініко-епідеміологічних досліджень поширеності аномальної плацентації у вагітних із рубцем.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оцінка частоти аномальної плацентації у вагітних із рубцем на матці.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження виконано на базі Одеського обласного перинатального центру впродовж 2016–2020 рр. Обстежено 435 жінок із рубцем на матці, в тому числі 118 (27,1 %) – із двома та більше рубцями. Середній вік обстежених склав (33,3 \pm 1,2) року.

Аналізували частоту виявлення аномалій плацентації на пренатальному етапі.

Всім пацієнткам під час вагітності у терміні 20 тижнів було проведено трансвагінальне ультразвукове дослідження за допомогою сканера експертного класу Accuvix V20 Prestige (Samsung Medison, Республіка Корея). Додатково проводили доплерометричне дослідження кровотоку по маткових артеріях.

Статистичний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення Statistica 13.0 (TIBCO, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. При аналізі акушерського анамнезу в обстежених вагітних визначено, що у всіх із часу виконання кесаревого розтину, міомектомії або метропластики минуло більше 2 років. Рубець після консервативної міомектомії був у 109 (25,1 %) жінок. Середній термін після виконання КМЕ склав (2,7 \pm 0,2) року. На відміну від жінок після КР, у яких розріз завжди локалізувався у нижньому сегменті матки, у пацієнток із рубцем на матці після КМЕ його локалізація відповідала первинній локалізації видаленого міоматозного вузла. Найбільш часто реєстрували фундальні (28, або 25,7 %) та корпоральні (73, або 66,9 %) розрізи.

Частим явищем були аномалії прикріплення плаценти – у 70,3 %, причому в структурі ураження переважало низьке розташування плаценти – 163 випадки, або 53,3 %. Placenta accrete зареєстрована у 131, або 42,8 %. Казу-

їстикою були випадки placenta increta (2,6 %) та placenta previa (1,3 %).

При оцінці частоти ускладнень у жінок із рубцем на матці встановлено, що у першому триместрі вагітності загроза переривання вагітності виникала у 20,4 % вагітних, ранній гестоз – у 50,3 %, анемія вагітних – у 64,1 %. Затримку росту плода реєстрували у 69,6 % вагітних. У третьому триместрі прояви дисфункції плаценти реєстрували у 72,1 %, прееклампсії – у 66,8 %, анемії вагітних – у 73,6 %. За літературними даними, поширеність аналогічних ускладнень у жінок без носійства рубця є втричі меншою.

У 103 (25,9 %) жінок вдавалися до оперативного розродження, в решти пологи відбулися per via naturales. Причинами виконання КР були аномалії розташування плаценти (по передній стінці, в ділянці рубця), УЗ ознаки неспроможності рубця на матці (товщина, ехогенність, структура), а також ранні порушення гемодинамічних показників внутрішньоплацентарного кровотоку, що є відображенням високого перинатального ризику.

Точна пренатальна діагностика аномалій плацентації дозволяє здійснювати відповідне консультування та обрати тактику розродження, що має суттєво знизити захворюваність та смертність. На сьогодні найбільш значущими вислідами аномальної плацентації є масивні кровотечі й питання органозбереження, оскільки гістеректомія залишається основною лікувальною процедурою при placenta increta, яка дозволяє врятувати життя жінки.

Пренатальна діагностика placenta increta значною мірою орієнтована на ситуацію, коли хоріон здійснює інвазію в рубець після попереднього кесаревого розтину або міомектомії. На нашу думку, необхідно оцінювати плацентарний та міометральний кровотік у пацієнтів, які мають в анамнезі шрами в матці, пов'язані з іншими процедурами, ніж кесарів розтин.

У даний час жодний метод діагностики не встановлює діагнозу placenta accrete & increta з абсолютною точністю; однак сонографія залишається основним діагностичним інструментом. Чутливість та специфічність для цього методу дорівнює, відповідно, 82–93 та 79–96 %.

Магнітно-резонансна томографія може бути корисною у складних ситуаціях або при розташуванні плаценти по задній стінці. Залишається предметом дискусії можливість застосування у вагітних внутрішньовенного контрастування з гадолінієм, адже експериментальні дослідження свідчать про можливість його кумуляції у системі «мати – плід» [6, 17–20].

Слід зазначити, що морфофункціональний стан плаценти у вагітних із міомою матки залежить від особливостей міоматозних вузлів і їх розташування. Проліферуюча міома матки, великі розміри міоматозного вузла (\geq 5 см), низька локалізація вузла (шийко-перешийкова), наявність множинних міоматозних вузлів матки, прикріплення плаценти в проекції міоматозного вузла є основними факторами ризику розвитку дисфункції плаценти у вагітних із міомою матки. Чим більша маса міоми, тим сильніше виражені ознаки патологічної трансформації матки, тим вираженішими виявляються патогенетичні передумови для ускладненого перебігу вагітності та пологів. Це стосується й placenta accrete & increta – наслідків аномальної імплантації в децидуальну

оболонку або в міометрій, з якою пов'язують близько 7 % смертності серед породілей.

ВИСНОВКИ. 1. Найчастішою причиною утворення рубця на матці є КР (74,9 %). Рубець після консервативної міомектомії був у 109 (25,1 %) жінок.

2. Середній термін після виконання КМЕ склав (2,7±0,2) року.

3. На відміну від жінок після КР, у яких розріз завжди локалізувався у нижньому сегменті матки, у пацієнток із рубцем на матці після КМЕ його локалізація відповідала первинній локалізації видаленого міоматозного вузла.

Найбільш часто реєстрували фундальні (28, або 25,7 %) та корпоральні (73, або 66,9 %) розрізи.

4. Частим явищем були аномалії прикріплення плаценти – у 70,3 % жінок, причому в структурі ураження переважало низьке розташування плаценти – 163 (53,3 %).

5. Placenta accrete зареєстрована у 42,8 % вагітних, placenta increta – у 2,6 % та placenta previa – у 1,3 %.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ можуть бути пов'язані з розробкою систем антенатальної діагностики аномалій прикріплення плаценти у вагітних із рубцем на матці.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Outcome of Cesarean scar pregnancy managed expectantly: systematic review and meta-analysis / G. Cali, I. E. Timor-Tritsch, J. Palacios-Jaraquemada [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 51 (2). – P. 169–175.

2. Risk scoring system with MRI for intraoperative massive hemorrhage in placenta previa and accrete / D. Chen, J. Xu, P. Ye [et al.] // *J. Magn. Reson Imaging.* – 2020. – Vol. 51 (3). – P. 947–958.

3. Gonzalez N. Cesarean scar pregnancy: a systematic review / N. Gonzalez, T. Tulandi // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2017. – Vol. 24 (5). – P. 731–738.

4. Jauniaux E. Pathophysiology of placenta accreta spectrum disorders: a review of current findings / E. Jauniaux, G. J. Burton // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 61 (4). – P. 743–754.

5. Jauniaux E. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging / E. Jauniaux, S. Collins, G. J. Burton // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218 (1). – P. 75–87.

6. Lum M. MRI safety considerations during pregnancy / M. Lum, A. Tsiouris // *J. Clin. Imaging.* – 2020. – Vol. 62. – P. 69–75.

7. Retrospective multicenter study of leaving the placenta in situ for patients with placenta previa on a cesarean scar / K. Miyakoshi, T. Otani, E. Kondoh [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 140 (3). – P. 345–351.

8. Zhelezov D. Periconceptional remodeling of myometrium after surgical interventions on the uterus: ultrasonographic aspects / D. Zhelezov // *Georgian Med. News.* – 2019. – № 297. – P. 31–34.

9. Cesarean scar pregnancy complicated with placenta percreta / J. Fatusic, I. Hudic, A. Zildzic-Moralic, B. Hadziefendic // *Med. Arch.* – 2019. – Vol. 73 (1). – P. 58–60.

10. Special Report of the Society for Maternal-Fetal Medicine Placenta Accreta Spectrum Ultrasound Marker Task Force: Consensus on definition of markers and approach to the ultrasound examination in pregnancies at risk for placenta accreta spectrum / S. A. Shinker, B. Coleman, I. E. Timor-

Tritsch [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 224 (1). – P. B2–B14.

11. Silver R. M. Placenta accreta spectrum: accreta, increta, and percreta / R. M. Silver, K. D. Barbour // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2015. – Vol. 42 (2). – P. 381–402.

12. Placenta accreta spectrum / A. G. Cahill, R. Beigi, R. P. Heine [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 219 (6). – P. B2–B16.

13. Placenta accreta spectrum: a review of pathology, molecular biology, and biomarkers / H. C. Bartels, J. D. Postle, P. Downey, D. J. Brennan // *Dis. Markers.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 1507674.

14. Dashraath P. Placenta Increta / P. Dashraath, H. Z. Lin // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375 (14). – P. 1382.

15. Minimizing surgical blood loss at cesarean hysterectomy for placenta previa with evidence of placenta increta or placenta percreta: the state of play in 2020 / J. C. Kingdom, S. R. Hobson, A. Murji [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 223 (3). – P. 322–329.

16. Di Mascio D. Updates on the management of placenta accreta spectrum / D. Di Mascio, G. Cali, F. D'antonio // *Minerva Ginecol.* – 2019. – Vol. 71 (2). – P. 113–120.

17. Berkley E. M. Imaging of placenta accreta spectrum / E. M. Berkley, A. Abuhamad // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 61 (4). – P. 755–765.

18. MRI of placenta accreta, placenta increta, and placenta percreta: pearls and pitfalls / A. Kilcoyne, A. S. Shenoy-Bhangle, D. J. Roberts [et al.] // *AJR. Am. J. Roentgenol.* – 2017. – Vol. 208 (1). – P. 214–221.

19. New evidence-based diagnostic and management strategies for placenta accreta spectrum disorders / E. Jauniaux, A. M. Hussein, K. A. Fox, S. L. Collins // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2019. – Vol. 61. – P. 75–88.

20. MRI of placenta percreta: differentiation from other entities of placental adhesive disorder / S. Thiravit, S. Lapatikarn, K. Muangsomboon [et al.] // *Radiol. Med.* – 2017. – Vol. 122 (1). – P. 61–68.

REFERENCES

1. Cali, G., Timor-Tritsch, I.E., Palacios-Jaraquemada, J., Monteaugudo, A., Buca, D., Forlani, F., ..., & D'Antonio, F. (2018). Outcome of Cesarean scar pregnancy managed expectantly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 51 (2), 169-175. DOI: 10.1002/uog.17568.

2. Chen, D., Xu, J., Ye, P., Li, M., Duan, X., Zhao, F., ..., & Peng, B. (2020). Risk scoring system with MRI for intraoperative

massive hemorrhage in placenta previa and accreta. *J. Magn. Reson Imaging.*, 51 (3), 947-958. DOI: 10.1002/jmri.26922.

3. Gonzalez, N., & Tulandi, T. (2017). Cesarean scar pregnancy: a systematic review. *J. Minim. Invasive Gynecol.*, 24 (5), 731-738. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.02.020.

4. Jauniaux, E., & Burton, G.J. (2018). Pathophysiology of placenta accreta spectrum disorders: a review of current find-

- ings. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 61 (4), 743-754. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000392.
5. Jauniaux, E., Collins, S., & Burton, G.J. (2018). Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 218 (1), 75-87. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.05.067.
6. Lum, M., & Tsiouris, A. (2020). MRI safety considerations during pregnancy. *J. Clin. Imaging.*, 62, 69-75. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.02.007.
7. Miyakoshi, K., Otani, T., Kondoh, E., Makino, S., Tanaka, M., & Takeda, S. (2018). Retrospective multicenter study of leaving the placenta in situ for patients with placenta previa on a cesarean scar. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 140 (3), 345-351. DOI: 10.1002/ijgo.12397.
8. Zhelezov, D. (2019). Periconceptual remodeling of myometrium after surgical interventions on the uterus: ultrasonographic aspects. *Georgian Med News.*, 297, 31-34.
9. Fatusic, J., Hudic, I., Zildzic-Moralic, A., & Hadziefendic, B. (2019). Cesarean scar pregnancy complicated with placenta percreta. *Med. Arch.*, 73 (1), 58-60. DOI: 10.5455/medarh.2019.73.58-60.
10. Shinker, S.A., Coleman, B., Timor-Tritsch, I.E., Bhide, A., Bromley, B., Cahill, A.G., ..., & Abuhamad, A. (2021). Special Report of the Society for Maternal-Fetal Medicine Placenta Accreta Spectrum Ultrasound Marker Task Force: Consensus on definition of markers and approach to the ultrasound examination in pregnancies at risk for placenta accreta spectrum. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 224 (1), B2-B14. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.001.
11. Silver, R.M., & Barbour, K.D. (2015). Placenta accreta spectrum: accreta, increta, and percreta. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 42 (2), 381-402. DOI: 10.1016/j.ogc.2015.01.014.
12. Cahill, A.G., Beigi, R., Heine, R.P., Silver, R.M., & Wax, J.R. (2018). Placenta accreta spectrum. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 219 (6), B2-B16. DOI: 10.1056/NEJMc1709324.
13. Bartels, H.C., Postle, J.D., Downey, P., & Brennan, D.J. (2018). Placenta accreta spectrum: a review of pathology, molecular biology, and biomarkers. *Dis. Markers.*, 2018, 1507674. DOI: 10.1155/2018/1507674.
14. Dashraath, P., & Lin, H.Z. (2016). Placenta increta. *N. Engl. J. Med.*, 375 (14), 1382. DOI: 10.1056/NEJMicm1513423.
15. Kingdom, J.C., Hobson, S.R., Murji, A., Allen, L., Windrim, R.C., Lockhart, E., ..., & Fox, K.A. (2020). Minimizing surgical blood loss at cesarean hysterectomy for placenta previa with evidence of placenta increta or placenta percreta: the state of play in 2020. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 223 (3), 322-329. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.01.044.
16. Di Mascio, D., Cali, G., & D'antonio, F. (2019). Updates on the management of placenta accreta spectrum. *Minerva Gynecol.*, 71 (2), 113-120. DOI: 10.23736/S0026-4784.18.04333-2.
17. Berkley, E.M., & Abuhamad, A. (2018). Imaging of placenta accreta spectrum. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 61 (4), 755-765. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000407.
18. Kilcoyne, A., Shenoy-Bhangle, A.S., Roberts, D.J., Sisodia, R.C., Gervais, D.A., & Lee, S.I. (2017). MRI of placenta accreta, placenta increta, and placenta percreta: pearls and pitfalls. *AJR. Am. J. Roentgenol.*, 208 (1), 214-221. DOI: 10.2214/AJR.16.16281.
19. Jauniaux, E., Hussein, A.M., Fox, K.A., & Collins, S.L. (2019). New evidence-based diagnostic and management strategies for placenta accreta spectrum disorders. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 61, 75-88. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.04.006.
20. Thiravit, S., Lapatikarn, S., Muangsomboon, K., Suwannarerg, V., Thiravit, P., & Korpraphong, P. (2017). MRI of placenta percreta: differentiation from other entities of placental adhesive disorder. *Radiol. Med.*, 122 (1), 61-68. DOI: 10.1007/s11547-016-0689-3.

Отримано 02.04.2021

Прийнято до друку 04.05.2021

Електронна адреса для листування: zhelezoff@i.ua

©М. Б. Запорожченко, Д. Ю. Парубіна, А. В. Сидоренко

Одеський національний медичний університет

КОРЕЛЯЦІЯ МІЖ КЛІНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ ТА СТАНОМ МІКРОБІОЦЕНОЗУ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

Мета дослідження – простежити взаємозв'язок між клінічним перебігом лейоміоми матки та наявністю порушень мікробіоценозу статевих органів.

Матеріали та методи. Обстежено 246 жінок репродуктивного віку, зокрема 216 хворих із клінічно безсимптомним, симптомним перебігом лейоміоми матки, та вивчено мікробіоценоз статевих органів у даних жінок бактеріоскопічним, бактеріологічним, ПЛР методами.

Результати дослідження та їх обговорення. У 100 % обстежуваних із лейоміомою матки на тлі вагітності постійно мали місце тяжкість, біль внизу живота, радикулоалгічний синдром, часте сечовипускання. При бактеріальному вагінозі до 80 % жінок, хворих на лейоміому матки, відмічали біль внизу живота та радикулоалгічний синдром. У жінок із проміжним типом мікробіоценозу статевих шляхів ці показники були в середньому в 50 % хворих на лейоміому матки. У жінок із нормоценозом незначний біль та дискомфорт внизу живота були відмічені лише в однієї хворої під час статевого акту в групі жінок із безсимптомним перебігом лейоміоми матки. У групі жінок із симптомним перебігом лейоміоми матки нормоценозу виявлено не було, але вдвічі переважав вагініт порівняно з групою безсимптомного перебігу лейоміоми матки.

Висновки. Отже, порівнюючи клінічний перебіг лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку залежно від стану мікробіоценозу піхви, найбільш виражені клінічні симптоми лейоміоми матки, які вивчали, були в групі хворих із вагінітом, що не виключає ролі інфекційного фактора в патогенезі лейоміоми матки, «хибному» рості лейомиоматозних вузлів.

Ключові слова: лейоміома матки; мікробіоценоз статевих органів; інфекція; клінічний перебіг; репродуктивний вік.

КОРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ И СОСТОЯНИЕМ МИКРОБИОЦЕНОЗА ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Цель исследования – проследить взаимосвязь между клиническим течением лейомиомы матки и наличием нарушенный микробиоценоза половых органов.

Материалы и методы. Обследовано 246 женщин репродуктивного возраста, в частности 216 больных с клинически бессимптомным, симптомным течением лейомиомы матки, и изучено микробиоценоз половых органов у данных женщин бактериоскопическим, бактериологическим, ПЦР методами.

Результаты исследования и их обсуждение. У 100 % обследуемых с лейомиомой матки на фоне вагинита постоянно имели место тяжесть, боли внизу живота, радикулоалгический синдром, частое мочеиспускание. При бактериальном вагинозе до 80 % женщин, больных лейомиомой матки, отмечали боли внизу живота и радикулоалгический синдром. У женщин с промежуточным типом микробиоценоза половых путей эти показатели были в среднем у 50 % больных лейомиомой матки. У женщин с нормоценозом незначительные боли и дискомфорт внизу живота были отмечены лишь у одной больной во время полового акта в группе женщин с бессимптомным течением лейомиомы матки. В группе женщин с симптомным течением лейомиомы матки нормоценоза выявлено не было, но в два раза преобладал вагинит по сравнению с группой бессимптомного течения лейомиомы матки.

Выводы. Таким образом, сравнивая клиническое течение лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста в зависимости от состояния микробиоценоза влагалища, наиболее отчетливые клинические симптомы лейомиомы матки, которые изучались, были в группе больных с вагинитом, что не исключает роли инфекционного фактора в патогенезе лейомиомы матки, «ложном» росте лейомиоматозных узлов.

Ключевые слова: лейомиома матки; микробиоценоз половых органов; инфекция; клиническое течение; репродуктивный возраст.

CORRELATION BETWEEN THE CLINICAL COURSE OF UTERINE LEIOMYOMA AND THE STATE OF GENITAL MICROBIOCENOSIS

The aim of the study – the relationship between the clinical course of uterine leiomyoma and genital microbiocenosis disorders.

Materials and Methods. 246 women of reproductive age were examined, including 216 patients with clinically asymptomatic and symptomatic course of uterine leiomyoma. Genital microbiocenosis of these women was studied with bacterioscopic, bacteriological, and PCR methods.

Results and Discussion. 100 % of patients with uterine leiomyoma on the background of vaginitis constantly had heaviness, pain in the lower abdomen, sciatic syndrome, frequent urination. Up to 80 % of patients suffering from bacterial vaginosis with uterine leiomyoma reported pain in the lower abdomen and sciatic syndrome. In women with an intermediate type of genital microbiocenosis, these indicators were on average in 50 % of patients with uterine leiomyoma. In women with normocenosis, mild pain and discomfort in the lower abdomen were observed in only one patient during sexual intercourse in the asymptomatic uterine leiomyoma group. In the symptomatic uterine leiomyoma group, normocenosis was not detected, but vaginitis occurred twice as frequently as compared to the asymptomatic uterine leiomyoma group.

Conclusions. So, comparing the clinical course of uterine leiomyoma in women of reproductive age, depending on the state of vaginal microbiocenosis, the most pronounced clinical symptoms of uterine leiomyoma occurred in the group of patients with vaginitis. This does not exclude the role of the infectious factor in the uterine leiomyoma pathogenesis, the "false" growth of leiomyomatous nodes.

Key words: uterine leiomyoma; genital microbiocenosis; infection; clinical course; reproductive age.

ВСТУП. Оцінка та корекція мікробіоценозу статевих органів у жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, є важливими з клінічної точки зору [1–4]. Існує безліч клінічних доказів, що інфекції та запальні захворювання порушують репродуктивні функції в жінок [4–7].

На особливу увагу заслуговує взаємозв'язок між загальним станом організму пацієнтки, клінічним перебігом лейоміоми матки та станом мікробіоценозу статевих органів [8, 9]. За даними науковців, тип мікробіоценозу піхви впливає на клінічний перебіг основного гінекологічного захворювання, супутньої патології та загальний стан організму жінки [10–14]. Зокрема, інфекції генітального тракту визнано одними із тригерних факторів виникнення лейоміоми матки [15–17].

Раніше вважали, що лейоміома матки – це хвороба жінок пременопаузального віку, однак зараз відмічається тенденція до «омолодження» даного захворювання [18–21]. Лейоміома матки спричиняє порушення репродуктивної функції, зокрема непліддя, невиношування вагітності, має негативний вплив на якість життя жінки, на її фізичний, психоемоційний стани [22–24]. Все частіше діагностують лейоміому матки в жінок репродуктивного віку, що підкреслює актуальність питання зв'язку між мікробіоценозом статевих органів та клінічним перебігом лейоміоми матки [25–27].

Вивчення даного питання допоможе сприяти виявленню факторів ризику, тригерних механізмів справжнього, «хибного» росту лейоміоматозних вузлів, що сприятиме своєчасному запобіганню шляхом розробки та застосування індивідуалізованих профілактичних, терапевтичних заходів.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – простежити взаємозв'язок між клінічним перебігом лейоміоми матки та наявністю порушень мікробіоценозу статевих органів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У дослідженні взяли участь 246 жінок репродуктивного віку. У I групу увійшли 30 практично здорових жінок репродуктивного віку (група контролю) та в II групу – 216 жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки (основна група). Залежно від клінічного перебігу лейоміоми матки жінки основної групи були розподілені на групи: IIA та IIB. Група IIA – 108 жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки безсимптомного перебігу, у групу IIB увійшли 108 жінок із симптомним перебігом лейоміоми матки.

В основній групі вивчали клінічний перебіг лейоміоми матки та стан мікробіоценозу статевих органів бактеріоскопічним, бактеріологічним та ПЛР методами. Мікробіоценоз статевих органів оцінювали відповідно до класифікації Є. Ф. Кіра (нормоценоз, проміжний тип, дисбіоз та вагініт).

Відповідно до мети роботи, стану мікробіоценозу статевих органів обстежуваних поділено на групи: «нормоценоз» у групі контролю I – у 25 (83,3 %) жінок, у групі IIA – у 8 (7,4 %), у групі IIB «нормоценоз» не виявлено; «проміжний» тип у 5 (16,7 %) жінок групи контролю I, у 47 (43,5 %) групи IIA та в 54 (50,0 %) групи IIB; «дисбіоз» піхви діагностовано в 85 (34,6 %) пацієнток: у групі I «дисбіоз» був відсутній, у 46 (42,6 %) групи IIA та 39 (36,1 %) групи IIB; «вагініт» виявлено в 22 (8,9 %) пацієнток: у групі I «вагініт» був відсутній, 7 (6,5 %) – у групі IIA та 15 (13,9 %) – у групі IIB ($p < 0,001$) [28].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Клінічна картина перебігу лейоміоми матки на тлі типу

мікробіоценозу «нормоценоз» ускладнювалася наявністю незначного періодичного болю внизу живота, крижах під час статевих актів, виконання фізичного навантаження, швидкої ходьби в 1 пацієнтки (12,5 %) групи IIA. У двох пацієнток (25,0 %) було діагностовано фіброзно-кістозну хворобу молочних залоз. У групі IIB хворих із нормоценозом не було.

Клініка перебігу лейоміоми матки на тлі «проміжного типу» мікробіоценозу статевих шляхів характеризувалася наявністю таких ускладнень: дискомфорту внизу живота у 77 (76,2 %) хворих: група IIA – 23 (48,9 %), група IIB – 54 (100 %) ($p < 0,05$); періодичного болю в ділянці крижів у 31 (30,7 %): у групі IIA – 12 (25,5 %), у групі IIB – 19 (35,2 %). Біль у животі відмічали 19 (35,2 %) жінок групи IIB, що складало 19 (18,8 %) за групами обстежуваних. Аномальні маткові кровотечі були характерні для 18 (17,8 %) хворих: 3 (6,4 %) у групі IIA та 15 (27,8 %) у групі IIB. Вторинну постгеморагічну анемію діагностовано лише в пацієнток групи IIB – 12 (22,2 %).

Також серед ускладнень перебігу лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку з біоценозом піхви «проміжний» тип мазка піхвових виділень було діагностовано залозисту гіперплазію ендометрія в 23 (22,8 %) хворих: за групами IIA, IIB – 4 (8,5 %) та 19 (35,2 %) відповідно ($p < 0,001$); фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз складала 20 (19,8 %) спостережень: за групами IIA, IIB – 9 (19,1 %) та 11 (20,4 %) відповідно; ектопія шийки матки в 18 (17,8 %) випадках: у групі IIA – 7 (14,9 %) та у групі IIB – 11 (20,4 %).

Клінічні ускладнення перебігу лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку з оцінкою біоценозу піхви «дисбіоз» були більш характерними для жінок із симптомним перебігом лейоміоми матки, а саме: на біль внизу живота скаржилися пацієнтки лише в групі з симптомним перебігом лейоміоми матки: 30 (76,9 %). На дискомфорт унизу живота, періодичний біль у ділянці крижів скаржилися 39 (100 %) пацієнток групи IIB.

У тому числі серед ускладнень перебігу лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку на фоні бактеріального вагінозу спостерігали залозисту гіперплазію ендометрія в 23 (27,1 %) жінок, відповідно за групами: у 4 (8,7 %) групи IIA та 19 (48,7 %) у групі IIB ($p < 0,001$); ектопію шийки матки у 18 (21,2 %) жінок, із них у групі IIA – 7 (15,2 %) та у групі IIB – 11 (28,2 %) ($p < 0,001$); фіброзно-кістозну хворобу молочних залоз – у 20 (23,5 %) пацієнток, за групами: IIA – 9 (19,6 %) та IIB – 11 (28,2 %). Аномальна маткова кровотеча ускладнювала перебіг лейоміоми матки в 16 (18,8 %) жінок, із них у групі IIA у 3 (6,5 %), у групі IIB – у 13 (33,3 %) ($p < 0,001$). Вторинну постгеморагічну анемію було діагностовано лише у жінок із симптомним перебігом лейоміоми матки – 12 випадків (30,8 %). Кістозні зміни, кісти, доброякісні пухлини яєчників були характерні більше для жінок групи IIB (симптомний перебіг) – 8 (20,5 %) на відміну від групи IIA (безсимптомний перебіг) – 2 (4,3 %) випадки.

У 100 % хворих на лейоміому матки клінічна картина на тлі «вагініту» була ускладнена дискомфортом, тяжкістю внизу живота, радикулоалгічним синдромом. Залозиста гіперплазія ендометрія була в 12 (54,5 %) хворих, із них у групі IIB – 11 (73,3 %); вторинна постгеморагічна анемія була діагностована лише в групі IIB – 12 (80,0 %); ектопія шийки матки – у 8 (36,4 %) пацієнток: у групі IIA – 1 (14,3 %)

та у групі ІІБ – 7 (46,7 %); фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз – у 7 (31,8 %) жінок, із них у групі ІІА – 2 (28,6 %) та у групі ІІБ – 5 (33,3 %), анормальні маткові кровотечі – у 9 (40,9 %) обстежуваних: у групі ІІА – 1 (14,3 %) та у групі ІІБ – 8 (53,3 %).

Отже, порівнюючи клінічний перебіг лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку залежно від стану мікробіоценозу статевих органів, найбільш виражені клінічні симптоми були в 100 % хворих із «вагінітом», а саме: постійно мали місце дискомфорт та біль унизу живота, радикулоалгічний синдром, часте сечовипускання тощо. При «дисбіозі» на дискомфорт унизу живота скаржилися 82,4 % хворих, радикулоалгічний синдром – 81,2 %, а у групі жінок із «проміжним» типом мікробіоценозу статевих органів ці показники склали 76,2 % та 30,7 % спостережень відповідно. У жінок на тлі «нормоценозу» спостерігали незначний тазовий біль у 12,5 % хворих лише під час статевого акту, виконання фізичного навантаження, швидкої ходьби. Ектопія шийки матки, залозиста гіперплазія ендометрія, анормальні маткові кровотечі, доброякісні пухлини яєчників також значно частіше ускладнювали клінічний перебіг лейоміоми матки симптомного типу при порушеннях мікробіоценозу статевих шляхів, зокрема дисбіозі та вагініті.

При вивченні матеріалу із піхового вмісту жінок із безсимптомним клінічним перебігом лейоміоми матки за допомогою бактеріологічного методу дослідження домінуюча мікрофлора була представлена: *St. Epidermidis* (у 40,7 % у 10^4 – 10^6 КУО/мл), *Streptococcus B, D* (у 26,9 % у 10^4 – 10^6 КУО/мл), *Escherichia coli* (у 23,1 % у 10^4 – 10^6 КУО/мл), *Bacteroides spp.* (у 17,6 % у 10^4 – 10^6 КУО/мл) тощо.

Водночас домінуюча мікрофлора в матеріалі із піхового вмісту жінок із симптомним клінічним перебігом лейоміоми матки була представлена: *St. epidermidis* (у 52,8 % у 10^6 – 10^8 КУО/мл), *Escherichia coli* (у 26,9 % у 10^5 – 10^7 КУО/мл); *Candida albicans* (у 33,3 % у 10^5 – 10^8 КУО/мл) ($p < 0,05$), *Bacteroides spp.* (у 24,1 % у 10^5 – 10^6 КУО/мл).

Із метою підвищення рівня діагностики супутньої гінекологічної патології в жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, також був проведений ПЛР-аналіз вмісту заднього склепіння на наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом, та було визначено: *Virus herpes simplex* у 30,6 % пацієток групи ІІА та 32,4 % групи ІІБ, *Cytomegalovirus*, відповідно – у 27,8 та 28,7 %. Для порівняння у жінок контрольної групи позитивне визначення ДНК *Cytomegalovirus* та *Virus herpes simplex* склали, відповідно, по 3,3 % спостережень. Результат до *Chlamydia trachomatis* був позитивним у 25,0 % жінок групи ІІА та 26,9 % – групи ІІБ. *Mycoplasma hominis* було діагностовано в 13,0 % хворих групи ІІА та 15,7 % групи ІІБ. *Ureaplasma urealyticum* у 4,6 та у 8,3 % ($p < 0,05$) жінок відповідно за групами ІІА та ІІБ, *Virus papilloma hominis* 16, 18 типів у 3,7 та 5,6 % жінок відповідно за групами ($p < 0,05$).

Методом ПЛР вивчали й домінуючі інфекції цервікального каналу в жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, та визначили: *Virus herpes simplex* у групі ІІА був діагностований у 37 (34,3 %) пацієток та у групі ІІБ – 41 (38,0 %), *Chlamydia trachomatis* – у 35 (32,4 %) жінок групи ІІА та у 40 (37,0 %) групи ІІБ, *Cytomegalovirus*, відповідно – у групі ІІА у 36 (33,3 %) та у групі ІІБ – 35 (32,4 %), *Mycoplasma hominis* у 15 (13,9 %) жінок групи ІІА та 19 (17,6 %) групи ІІБ, *Ureaplasma urealyticum* – у 7

(6,5 %) пацієток групи ІІА та 11 (10,2 %) групи ІІБ, *Virus papilloma hominis* (типи 16, 18) у 4 (3,7 %) та 7 (6,5 %) пацієток відповідно за групами.

Додатково ми досліджували тканини лейоміоматозних вузлів матки на наявність асоційованої інфекційної флори, видалених хірургічним шляхом, та при гістоморфологічному дослідженні вивчали ознаки запалення [29, 30]. У групі ІІА видалення вузлів виконували під час консервативної міомектомії (15 випадків), у групі ІІБ виконували радикальне хірургічне лікування – гістеректомію (15 випадків). Дослідження робили в тканинах кожного вузла окремо та зіставляли з результатами урогенітального матеріалу.

Ідентифікація інфекційної мікрофлори за допомогою ПЛР показала, що в тканинах лейоміоматозних вузлів виявлено ДНК *Mycoplasma hominis* у 43,3 %, *Chlamydia trachomatis* у 40,0 %, *Ureaplasma urealyticum* у 36,7 %, *Cytomegalovirus* та *Herpes simplex virus* по 30,0 %, *Virus papilloma hominis* (типи 16, 18) у 23,3 %, *Candida albicans* у 6,7 % випадків спостережень. Інфекційну мікрофлору виявляли достовірно частіше в групі ІІБ порівняно з групою ІІА ($p < 0,05$).

При бактеріологічному дослідженні лейоміоматозних вузлів також визначали умовно-патогенну та патогенну флору у високих діагностичних титрах. Найбільш часто визначали *Streptococcus B, D*, *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides spp.*, *Peptococcus spp.* тощо – у середньому в 34,3 % випадків: 31,4 % у групі ІІА та 37,1 % – у групі ІІБ, що було в 1,4 раза більше ($p < 0,05$) і свідчило про роль інфекції в розвитку лейоміоми матки, особливо симптомного типу. При порівнянні з піховим вмістом – 18,3 %, що було в 1,8 раза менше, ніж в лейоміоматозних вузлах, а кількість КУО/мл складала в середньому $10^{7,5}$ та $10^{7,3}$ КУО/мл відповідно ($p < 0,05$).

За результатами дослідження було встановлено достовірну різницю між частотою визначення домінуючої мікрофлори також методом ПЛР у матеріалі урогенітального тракту та тканинах лейоміоматозних вузлів: *Mycoplasma hominis* у тканинах лейоміоматозних вузлів вища на 30,0 % порівняно з показником піхового вмісту та на 26,6 % – цервікального каналу ($p < 0,001$), *Ureaplasma urealyticum*, відповідно – на 30,0 та 26,7 % ($p < 0,001$), *Chlamydia trachomatis*, відповідно – на 13,4 та 6,7 %; частота *Virus Herpes simplex* у лейоміоматозних вузлах однакова з показником у піховому вмісті та менша на 6,7 % стосовно цервікального каналу.

ВИСНОВКИ. 1. Частота клінічних ускладнень перебігу лейоміоми матки, клінічних симптомів та супутньої гінекологічної патології залежала від типу мікробіоценозу статевих органів та, відповідно, найнижчою була при нормоценозі та найвищою при вагініті на тлі симптомного перебігу лейоміоми матки.

2. Частота домінуючої мікробної флори в урогенітальному тракту та в тканинах видалених міоматозних вузлів значно переважала в жінок із симптомним перебігом лейоміоми матки. Наявність ознак запалення при гістоморфологічному дослідженні та концентрації інфекційних агентів у видалених тканинах лейоміоматозних вузлів не виключає їх ролі у патогенезі лейоміоми матки, «хибно-му» росту лейоміоматозних вузлів.

3. В алгоритм профілактики й терапії хворих на лейоміому матки ми рекомендуємо включати корекцію

мікробіоценозу статевих органів навіть при нормоценозі та проміжному типах мікробіоценозу; в алгоритм обстеження хворих на лейоміому матки включати скринінгове виявлення інфекцій, що передаються статевим шляхом, та визначення мікробіоценозу статевих органів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Татарчук Т. Ф. Анатомо-функціональні особливості різних клініко-патогенетичних варіантів лейоміоми матки / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Т. Д. Задорожна // *Здоров'я жінки*. – 2009. – № 5 (41). – С. 120–127.
2. Тиха В. Г. Спосіб корекції біоценозу піхви у породіль з лейоміомою матки / В. Г. Тиха, Н. Я. Скрипченко // *Перинатологія і педіатрія*. – 2018. – № 4 (76). – С. 44–48.
3. Vilos G. A. The management of uterine leiomyomas / G. A. Vilos, C. Allaire, P. Y. Laberge, N. Leyland // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2015. – Vol. 37 (2). – P. 157–178.
4. Topical treatment of infectious vaginitis: effects of antibiotic, antifungal, and antiseptic drugs on the growth of normal vaginal lactobacillus strains / C. Neut, F. Verrier, H. J. Nelis, T. Coenye // *Open J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 5. – P. 173–180.
5. Barabas K. Effect of inflammation on female gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons: mechanisms and consequences / K. Barabas, E. Szabo-Meleg, I. M. Abraham // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21 (2). – P. 529.
6. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy / K. N. Khan, M. Kitajima, K. Hiraki [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25 (3). – P. 642–653.
7. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology / N. Y. Horban, I. V. Vovk, T. O. Lysiana [et al.] // *J. Med. Life.* – 2019. – Vol. 12 (3). – P. 266–270.
8. Тарабрина Е. П. Вопросы патогенеза миомы матки / Е. П. Тарабрина // *Успехи современного естествознания*. – 2007. – № 12. – С. 170–180.
9. Пирогова В. І. Клінічна ефективність корекції стану мікробіоти піхви у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я і післяпологовими ускладненнями в анамнезі / В. І. Пирогова, Ю. Р. Фейта, С. О. Шурпяк // *Здоров'я жінки*. – 2018. – № 5 (131). – С. 40–43.
10. Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / З. М. Дубоссарская, Ю. А. Дубоссарская, Л. П. Грек, Т. Б. Ушакова // *Здоров'я жінки*. – 2017. – № 6 (122). – С. 57–64.
11. Тертишник А. О. Стан мікробіоценозу піхви у пацієнток з неспецифічним хронічним сальпінгоофоритом / А. О. Тертишник // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. – 2016. – Т. VI, № 1 (19). – С. 49–54.
12. Bacterial vaginosis in association with spontaneous abortion and recurrent pregnancy losses / G. Isik, S. Demirezen, H. G. Donmez, M. S. Beksac // *J. Cytol.* – 2016. – Vol. 33 (3). – P. 135–140.
13. Bhatt P. Clinicopathological vaginal discharge among pregnant women: Pattern of occurrence and associated complications / P. Bhatt, R. Vidyashree // *Indian J. Obstet. Gynecol. Res.* – 2020. – Vol. 7 (2). – P. 193–195.
14. Franasiak J. M. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies / J. M. Franasiak, R.T. Scott Jr // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 104 (6). – P. 1364–1371.
15. Кудрина Е. А. Миома матки: современные аспекты

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Подальше вивчення даної проблеми дозволить зменшити частоту ускладнень лейоміоми матки шляхом лікування та профілактичної корекції мікробіоценозу статевих органів.

- патогенеза и лечения (клиническая лекция) / Е. А. Кудрина, Д. В. Бабури // *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева*. – 2016. – № 3 (1). – С. 4–10.
16. Кичигин О. В. Факторы риска развития миомы матки и качество жизни пациенток, оперированных по поводу миомы матки / О. В. Кичигин, И. М. Арестова, Ю. В. Занько // *Охрана материнства и детства*. – 2013. – № 2 (22). – С. 36–41.
 17. Donnez J. Uterine fibroid management: from the present to the future / J. Donnez, M. M. Dolmans // *Hum. Reprod. Update.* – 2016. – Vol. 22 (6). – P. 665–686.
 18. Шаповалова А. И. Лейомиома матки и репродукция / А. И. Шаповалова // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2019. – Т. 68, № 1. – С. 93–101.
 19. Optimization of methods diagnostics and treatment of submucosal leiomyomas in woman of reproductive age / O. Doroha, I. Iarotska, A. Vitiuk, H. Strelko // *Georgian medical news.* – 2019. – Vol. 12 (297). – P. 35–41.
 20. Лейомиома матки і безпліддя: огляд літератури / С. В. Хміль, І. В. Корда, Ю. Б. Дроздовська [та ін.] // *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. – 2017. – № 4 (74). – С. 97–103.
 21. Lumsden M. A. Modern management of fibroids / M. A. Lumsden // *Obstet. Gynaecol. Reprod. Med.* – 2013. – Vol. 23 (3). – P. 65–70.
 22. Sabry M. Innovative oral treatments of uterine leiomyoma / M. Sabry, A. Al-Hendry // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 943635.
 23. Diagnostic hysteroscopy and saline infusion sonography: prediction of intrauterine polyps and myomas / F. W. Jansen, C. D. de Kroon, H. van Dongen [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2006. – Vol. 13 (4). – P. 320–324.
 24. Fertility after uterine artery embolization for symptomatic multiple fibroids with no other infertility factors / A. Torre, A. Fauconnier, V. Kahn [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2017. – Vol. 27 (7). – P. 2850–2859.
 25. Кухарчик Ю. В. Течение беременности и родов у женщин с миомой матки / Ю. В. Кухарчик, Л. В. Гутикова, Т. Колесникова // *Сб. науч. трудов «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности»*. – Минск: ГУ РНПЦ «Мать и дитя». – 2017. – Вып. 10. – С. 59–61.
 26. Presentation and treatment of uterine leiomyoma in adolescence: a systematic review / R. M. Moroni, C. S. Vieira, R. A. Ferriani [et al.] // *BMC. Women's Health.* – 2015. – Vol. 15. – P. 4.
 27. Peymani R. Microbiome, infection and inflammation in infertility / R. Peymani, A. DeCherney // *In book: Genital infections and infertility*; in Darwish A. eds. Ch. 8. InTech, 2016. – P. 99–133.
 28. Запорожченко М. Б. Особливості мікробіоценозу статевих органів жінок, що хворіють на лейоміому матки / М. Б. Запорожченко, Д. Ю. Парубіна, А. В. Сидоренко // *Здоров'я жінки*. – 2018. – № 1 (127). – С. 89–92.
 29. Zaporozhchenko M. B. Infectious aspects of myomatous nodes released from the women of reproductive age with mioma / M. B. Zaporozhchenko, D. Y. Parubina, A. V. Sidorenko // *Бюлл.*

17-х чтений им. В. В. Подвысоцкого, 24–25 мая 2018, г. Одесса. – Одесса, 2018. – С. 34–37.

30. Пат. на корисну модель UA № 136181 У. Спосіб лікування порушень біоценозу піхви в жінок репродуктив-

ного віку, хворих на лейоміому матки / Запороженко М. Б., Парубіна Д. Ю., Сидоренко А. В. винахідники ; заявник і патентовласник Одеський національний медичний університет; – № у 2019 12684 ; заявл. 14.02.19 ; опубл. 12.08.19, Бюл. № 15.

REFERENCES

1. Tatarchuk, T.F., Kosey, N.V., & Zadorozhnaya, T.D. (2009). Anatomico-funktsionalni osoblyvosti riznykh kliniko-patohenetychnykh variantiv leyomiomy matky [Anatomical and functional features of different clinical and pathogenetic variants of uterine leiomyoma]. *Zdorovye zhenshchiny – Woman's Health*, 5 (41), 120-127 [in Ukrainian].
2. Туха, V.G., & Skrypchenko, N.Ya. (2018). Sposib korektsii biotsenozu pikhvy u porodil z leiomiomoiu matky [Method of correction of vaginal biocenosis in women in labor with uterine leiomyoma]. *Perynatologiya i pediatriya – Perinatology and Pediatrics*, 4 (76), 44-48 [in Ukrainian].
3. Vilos, G.A., Allaire, C., Laberge, P.Y., & Leyland, N. (2015). The management of uterine leiomyomas. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 37 (2), 157-178. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30338-8.
4. Neut, C., Verrier, F., Nelis, H.J., & Coenye, T. (2015). Topical treatment of infectious vaginitis: effects of antibiotic, antifungal, and antiseptic drugs on the growth of normal vaginal lactobacillus strains. *Open J. Obstet. Gynecol.*, 5, 173-180. DOI: 10.4236/ojog.2015.53024.
5. Barabas, K., Szabo-Meleg, E., & Abraham, IM. (2020). Effect of inflammation on female gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons: mechanisms and consequences. *Int. J. Mol. Sci.*, 21 (2), 529. DOI: 10.3390/ijms21020529.
6. Khan, K.N., Kitajima, M., Hiraki, K., Fujishita, A., Sekine, I., Ishimaru, T., & Masuzaki, H. (2010). Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum. Reprod.*, 25 (3), 642-653. DOI: 10.1093/humrep/dep437.
7. Horban, N.Y., Vovk, I.B., Lysiana, T.O., Ponomariova, I.H., & Zhulkevych, I.V. (2019). Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology. *J. Med. Life*, 12 (3), 266-70. DOI: 10.25122/jml-2019-0074.
8. Tarabrina, E.P. (2007). Voprosy patogeneza miomy matki [Questions of the pathogenesis of uterine fibroids]. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya – Successes of Modern Nat. Sci.*, 12, 170-180 [in Russian].
9. Pyrogova, V.I., Fejta, Yu.R., & Shurpyak, S.O. (2018) Klinichna efektyvnist korektsii stanu mikrobioty pikhvy u zhinkov z porushenniamy reproduktyvnoho zdorovia i pislapiolohovymy uskladnenniamy v anamnezi [Clinical effectiveness of correction conditions of the vaginal microbiota in women with reproductive health disorders and a history of postpartum complications]. *Zdorovye zhenshchiny – Woman's Health*, 5 (131), 40-43 [in Ukrainian].
10. Dubossarskaya, Z.M., Dubossarskaya, Yu.A., Grek, L.P., & Ushakova, T.B. (2017). Sovremennyy vzglyad na problemu vospalitelnykh zabolevaniy organov malogo taza u zhenshchin [Modern view on the problem of pelvic inflammatory disease in women]. *Zdorovye zhenshchiny – Woman's Health*, 6 (122), 57-64 [in Russian].
11. Tertishnik, A.O. (2016). Stan mikrobiotsenozu pikhvy u patsiyentok z nespetsyfnym khronichnym salpinhooforytom [The condition of vaginal microbicenosis in patients with chronic nonspecific oophoritis]. *Neonatology, khirurgiia ta perynatalna medytsyna – Neonatol., Surg. Perinatal Med.*, VI, 1 (19), 49-54 [in Ukrainian].
12. Isik, G., Demirezen, S., Donmez, H.G., & Beksac, M.S. (2016). Bacterial vaginosis in association with spontaneous abortion and recurrent pregnancy losses. *J. Cytol.*, 33 (3), 135-140. DOI: 10.4103/0970-9371.188050.
13. Bhatt, P., & Vidyashree, R. (2020). Clinicopathological vaginal discharge among pregnant women: Pattern of occurrence and associated complications. *Indian J. Obstet. Gynecol. Res.*, 7 (2), 193-195. DOI: 10.18231/ijog.2020.040.
14. Franasiak, J.M., & Scott, R.T. Jr. (2015). Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. *Fertil. Steril.*, 104 (6), 1364-1371. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.012.
15. Kudryna, E.A., & Baburny, D.V. (2016). Mioma matky: sovremennyye aspekty patogeneza i lecheniya (klinicheskaya lekcyia) [Uterine fibroids: modern aspects of pathogenesis and treatment (clinical lecture)]. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva – Arch. Obstet. Gynecol. named after V.F. Snegirev*, 3 (1), 4-10 [in Russian].
16. Kichigin, O.V., Arestova, I.M., & Zanko, Yu.V. (2013). Faktory riska razvitiya miomy matki i kachestvo zhizni patsiyentok, operirovannykh po povodu miomy matki [Risk factors for the development of uterine fibroids and the quality of life of patients operated on for uterine fibroids]. *Okhrana materinstva i detstva – Protection of Motherhood and Childhood*, 2 (22), 36-41 [in Russian].
17. Donnez, J., & Dolmans, M.M. (2016). Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum. Reprod. Update*, 22 (6), 665-686. DOI: 10.1093/humupd/dmw023.
18. Shapovalova, A.I. (2019). Leiomioma matky i reproduktsiya [Uterine fibroid and reproduction]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei – J. Obstet. Women's Dis.*, 68 (1), 93-101 [in Russian].
19. Doroha, O., Iarotska, I., Vitiuk, A., & Strelko, H. (2019). Optimization of methods diagnostics and treatment of submucosal leiomyomas in woman of reproductive age. *Georgian Medical News*, 12 (297), 35-41.
20. Khmil, S.V., Korda, I.V., Drozdovska, Yu.B., Khmil, M.S., & Chudiiiovych, N.Ya. (2017). Leiomioma matky i bezpliddia: ohliad literatury [Uterine leiomyoma and infertility (literature review)]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy – Bull. Soc. Hyg. Organiz. Public Health of Ukraine*, 4 (74), 97-103. DOI: 10.11603/1681-2786.2017.4.8661 [in Ukrainian].
21. Lumsden, M.A. (2013). Modern management of fibroids. *Obstet. Gynaecol. Reprod. Med.*, 23 (3), 65-70. DOI: 10.1016/j.ogrm.2013.02.001.
22. Sabry, M., & Al-Hendry, A. (2012). Innovative oral treatments of uterine leiomyoma. *Obstet. Gynecol. Int.*, 2012, 943635. DOI: 10.1155/2012/943635.
23. Jansen, F.W., de Kroon, C.D., van Dongen, H., Grooters, C., Louwé, L., & Trimbos-Kemper, T. (2006). Diagnostic hysteroscopy and saline infusion sonography: prediction of intrauterine polyps and myomas. *J. Minim. Invasive Gynecol.*, 13 (4), 320-324. DOI: 10.1016/j.jmig.2006.03.018.
24. Torre, A., Fauconnier, A., Kahn, V., Limot, O., Bus-sierres, L., & Pelage, J.P. (2017). Fertility after uterine artery embolization for symptomatic multiple fibroids with no other infertility factors. *Eur. Radiol.*, 27 (7), 2850-2859. DOI: 10.1007/s00330-016-4681-z.

25. Kukharchik, Yu.V., Gutikova, L.V., & Kolesnikova, T.A. (2017). Techeniye beremennosti i rodov u zhenshchin s miomoy matki [The course of pregnancy and childbirth in women with uterine fibroids]. *Sb. nauch. trudov «Sovremennyye perinatalnyye meditsinskiye tekhnologii v reshenii problem demograficheskoy bezopasnosti» – Coll. of Sci. Works “Modern perinatal medical technologies in solving problems of demographic security”*. Minsk: GU RNPTs «Mat i ditya» [in Russian].
26. Moroni, R.M., Vieira, C.S., Ferriani, R.A., dos Reis, R.M., Nogueira, A.A., & Oliveira Brito, L.G. (2015). Presentation and treatment of uterine leiomyoma in adolescence: a systematic review. *BMC. Women's Health*, 15, 4. DOI: 10.1186/s12905-015-0162-9.
27. Peymani, R., & DeCherney, A. (2016). *Microbiome, infection and inflammation in infertility*. In book: *Genital Infections and Infertility*. Darwish, A. (Ed.). Ch. 8. InTech.
28. Zaporozhchenko, M.B., Parubina, D.Yu., & Sydorenko, A.V. (2018). Osoblyvosti mikrobiotsenozu statevykh orhaniv zhynok, shcho khvoriut na leiomiomu matky [Peculiarities of microbiocenosis of sexual organs in women suffering from uterine leiomyoma]. *Zdorovye zhenshchiny – Woman's Health*, 1 (127), 89-92 [in Ukrainian].
29. Zaporozhchenko, M.B., Parubina, D.Yu., & Sydorenko, A.V. (2018). Infectious aspects of myomatous nodes released from the women of reproductive age with mioma. *Byull. 17-kh chtenyi ym. V.V. Podvysotskogo – Bull. of the 17th readings named after V.V. Podvysotsky*, (pp. 34-37) Odesa.
30. Zaporozhchenko, M.B., Parubina, D.Yu., & Sydorenko, A.V. (2019). Pat. UA 136181 U na korysnu model. Sposib likuvannia porushen biotsenozu pikhvy v zhynok reproduktyvnogo viku, khvorykh na leiomiomu matky [Pat. UA 136181 U for utility model. Method of treatment of vaginal biocenosis disorders in women of reproductive age with uterine leiomyoma]; zaiavnyk i patentovlasnyk Odeskyi natsionalnyi medychnyi universytet. No. u 2019 12684; zaiavl. 14.02.19, opubl. 12.08.19, Biul. No. 15. [in Ukrainian].

Отримано 14.02.21

Прийнято до друку 15.03.21

Електронна адреса для листування: d.parubina@gmail.com

©О. М. Кетова, А. М. Громова, Т. Ю. Ляховська, Л. А. Нестеренко, В. В. Талаш

Полтавський державний медичний університет

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ СИНДРОМУ ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ У ЖІНОК ПРИ ВАРИКОЗНОМУ РОЗШИРЕННІ ВЕН ОРГАНІВ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

Мета дослідження – вивчити прояви варикозного розширення вен органів малого таза у жінок репродуктивного віку і провести оцінку ефективності гірудотерапії при реабілітації гінекологічних хворих із даною патологією після оперативного лікування.

Матеріали та методи. Обстежено 27 пацієнток із варикозним розширенням вен малого таза після хірургічного лікування з приводу гінекологічної патології. Проводили гінекологічне дослідження та загальноклінічні обстеження, необхідні для проведення оперативного втручання, оцінили загальне самопочуття за допомогою авторської анкети, здійснили трансвагінальне ультразвукове дослідження з доплерометрією артерій і вен матки. Одержані результати оброблено за статистичними методами.

Результати дослідження та їх обговорення. При УЗД було виявлено варикозно розширені вени, що визначались як покручені, анехогенні структури по ребру матки. У середньому діаметр маткових вен до лікування в обстежених жінок був $(0,93 \pm 0,02)$ см праворуч і $(0,92 \pm 0,02)$ см зліва, діаметр внутрішньої клубової вени – $(1,16 \pm 0,02)$ см праворуч і $(1,15 \pm 0,02)$ см зліва, діаметр правої яєчникової вени становив $(0,48 \pm 0,02)$ см, лівої яєчникової вени – $(0,49 \pm 0,02)$ см. У результаті проведеного лікування відмічалось поліпшення венозного відтоку та зменшення застою в органах малого таза, що підтверджено зменшенням діаметра судин малого таза: внутрішньої клубової вени праворуч у 1,5, ліворуч – в 1,4 рази; яєчникової вени – у 1,8 та в 1,9 рази відповідно; маткових вен – у 1,7 рази з обох боків. Запропонована методика лікування варикозного розширення вен малого таза із застосуванням медичних п'явок інтравагінально сприяло зменшенню больових відчуттів у 4 рази, загальне самопочуття і настрої покращувались у 3 рази, соціальна адаптація та лібідо – у 2,5 рази.

Висновок. Запропонована методика реабілітації при варикозному розширенні вен малого таза після оперативного лікування є досить ефективною, що доведено результатами клінічних та інструментальних методів дослідження, а також дозволяє досягти ліквідації больового синдрому та значно підвищити якість життя хворих і їх соціальну активність.

Ключові слова: варикозне розширення вен; органи репродуктивної системи; інтравагінальна гірудотерапія.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ У ЖЕНЩИН ПРИ ВАРИКОЗНОМ РАСШИРЕНИИ ВЕН ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Цель исследования – изучить проявления варикозного расширения вен органов малого таза у женщин репродуктивного возраста и провести оценку эффективности гирудотерапии при реабилитации гинекологических больных с данной патологией после оперативного лечения.

Материалы и методы. Обследовано 27 пациенток с варикозным расширением вен малого таза после хирургического лечения по поводу гинекологической патологии. Проводили гинекологическое исследование и общеклинические обследования, необходимые для проведения оперативного вмешательства, оценили общее самочувствие с помощью авторской анкеты, провели трансвагинальное ультразвуковое исследование с доплерометрией артерий и вен матки. Полученные результаты обработаны статистическими методами.

Результаты исследования и их обсуждение. При УЗИ были выявлены варикозно расширенные вены, которые определялись как извитые, анехогенные структуры по ребру матки. В среднем диаметр маточных вен до лечения равнялся $(0,93 \pm 0,02)$ см справа и $(0,92 \pm 0,02)$ см слева, диаметр внутренней подвздошной вены – $(1,16 \pm 0,02)$ см справа и $(1,15 \pm 0,02)$ см слева, диаметр правой яичниковой вены составлял $(0,48 \pm 0,02)$ см, левой яичниковой вены – $(0,49 \pm 0,02)$ см. В результате проведенного лечения отмечалось улучшение венозного оттока и уменьшение застоя в органах малого таза, что подтверждено уменьшением диаметра сосудов малого таза: внутренней подвздошной вены справа в 1,5, слева – в 1,4 рази; яичниковой вены – в 1,8 и в 1,9 рази соответственно; маточных вен – в 1,7 рази с обеих сторон. Предложенная методика лечения варикозного расширения вен малого таза с применением медицинских пиявок интравагинально способствовала уменьшению болевых ощущений в 4 рази, общее самочувствие и настроение улучшались в 3 рази, социальная адаптация и либидо – в 2,5 рази.

Вывод. Предложенная методика реабилитации при варикозном расширении вен малого таза после оперативного лечения является достаточно эффективной, что доказано результатами клинических и инструментальных методов исследования, а также позволяет достичь ликвидации болевого синдрома и значительно повысить качество жизни больных и их социальную активность.

Ключевые слова: варикозное расширение вен; органы репродуктивной системы; интравагинальная гирудотерапия.

MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND REHABILITATION OF CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME IN WOMEN WITH VARICOSE OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM

The aim of the study – to learn the manifestations of varicose veins of the pelvic organs in women of reproductive age and to evaluate the effectiveness of hirudotherapy in the rehabilitation of gynecological patients with this pathology after surgery.

Materials and Methods. After surgical treatment 27 patients with varicose veins of the pelvis were examined for gynecological pathology. Gynecological examination and general clinical examinations required for surgery, assessment of "General well-being"

using the author's questionnaire, transvaginal ultrasound with Doppler arteries and veins of the uterus were conducted. The obtained results were processed by statistical methods.

Results and Discussion. Ultrasound revealed varicose veins, which were defined as twisted, anechogenic structures along the rib of the uterus. The average diameter of the uterine veins before treatment in the studied women was (0.93 ± 0.02) cm on the right and (0.92 ± 0.02) on the left, the diameter of the internal iliac vein – (1.16 ± 0.02) cm on the right and (1.15 ± 0.02) cm, the diameter of the right ovarian vein was (0.48 ± 0.02) cm, the left ovarian vein – (0.49 ± 0.02) cm. As a result of the treatment there was an improvement in venous outflow and reduction of stagnation in the pelvic organs, which was confirmed by diameter of the vessels of the pelvis: internal iliac vein on the right 1.5, left – 1.4 times; ovarian vein 1.8 and 1.9 times, respectively; uterine veins 1.7 times on both sides. The proposed method of treatment of varicose veins of the pelvis with the use of medical leeches intravaginally helped to reduce pain by 4 times, general well-being and mood improved by 3 times, social adaptation and libido – by 2.5 times.

Conclusion. The proposed method of rehabilitation for varicose veins of the pelvis after surgery is quite effective as evidenced by the results of clinical and instrumental research methods and also allows to eliminate pain and significantly improve the quality of life of patients and their social activity.

Key words: varicose veins; organs of reproductive system; intravaginal hirudotherapy.

ВСТУП. Варикозне розширення вен органів репродуктивної системи – це патологія, що буває переважно у жінок репродуктивного віку [1, 2]. На даний час для визначення поняття варикозної хвороби вен малого таза у вітчизняній та іноземній літературах використовують ряд різноманітних, однак за змістом однозначних термінів: тазовий варикоз, тазова варикозна недостатність, тазова венозна патологія, варикозна хвороба вен малого таза, варикозне розширення вен малого таза, синдром венозного повнокров'я малого таза [3–6]. Зважаючи на дослідження та публікації останніх років з даної тематики, єдиного погляду щодо диференційного підходу до діагностики та лікування даної патології немає [7–9]. Зрозуміло, що існує прямий зв'язок між порушенням венозного відтоку від органів малого таза та гінекологічними, урологічними захворюваннями, а також іншими нозологічними чинниками як генітальної, так і екстрагенітальної сфери [10, 11]. Відомо, що основним проявом варикозу органів малого таза є хронічний тазовий біль, який, у свою чергу, супроводжує більшість гінекологічних процесів. Утруднює верифікацію діагнозу різноманітність клінічних проявів синдрому тазового венозного повнокров'я, що можуть «маскуватися» під запалення органів черевної порожнини, малого таза, заочеревинного простору, захворювання суглобів, хребта, неврологічні проблеми тощо [12–14]. Тому при лікуванні основного захворювання неможливо не зважати на той факт, що порушення гемодинаміки органів малого таза, з одного боку, може посилювати перебіг основного захворювання, а з іншого – давати хибну симптоматичну картину [15]. Також необхідно пам'ятати, що гормональна терапія, без якої, на жаль, неможливо обійтися при лікуванні та реабілітації гінекологічної патології, посилює венозний стаз. Тому ми вважаємо, що при діагностиці захворювань жіночої репродуктивної системи необхідно оцінювати і зважати на стан гемодинаміки органів малого таза [16–18]. На нашу думку, в багатьох випадках це дозволить уникнути тривалого необґрунтованого призначення різних препаратів і зменшить медикаментозне навантаження на організм [19].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчити прояви варикозного розширення вен органів малого таза у жінок репродуктивного віку і провести оцінку ефективності гірудотерапії при реабілітації гінекологічних хворих з даною патологією після оперативного лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. У дослідження було включено 27 пацієнок з варикозним розширенням вен малого

таза після хірургічного лікування із приводу гінекологічної патології. Для досягнення поставленої мети на першому етапі ми провели клініко-статистичний аналіз документації, анамнезу, соціального статусу, клінічних проявів захворювання. Також оцінили загальне самопочуття за допомогою авторської анкети [19]. Жінкам пропонували охарактеризувати та оцінити свій загальний стан та самопочуття від 0 до 5 балів: больові відчуття на даний час (0 – біль відсутній, 5 – занадто сильний), самопочуття (0 – гарне самопочуття, 5 – депресивний стан), настрої (0 – гарний емоційний стан, 5 – сумний нудьгуючий стан), соціальну адаптацію (0 – спокійно виконую повсякденні справи, 5 – нічого не можу робити), стан лібіді (0 – позитивна енергія сексуального потягу, 5 – відсутність сексуального потягу). Проводили об'єктивне гінекологічне дослідження та спектр загальноклінічних обстежень, необхідних для проведення оперативного втручання. Обов'язково усім пацієнткам виконували трансвагінальне ультразвукове дослідження з доплерометрією артерій і вен матки та яєчників. При необхідності проводили і оцінювали інші методи обстеження (МРТ, колоноскопію) для виключення супутньої патології. Лапароскопію виконували за стандартною методикою. В період реабілітації після лікувально-діагностичної лапароскопії з метою корекції порушення кровообігу при ВРВРС проводили гірудотерапію. Після проведеного оперативного втручання, через 1 тиждень після чергової менструації, виконували інтравагінальну гірудотерапію для нормалізації венозного тону, регіонарної гемодинаміки в органах малого таза та з протизапальною метою. За методикою, яку ми запропонували, використовували медичні п'явки: інтравагінально (на бокові склепіння піхви), через день, № 10 [20] (рис. 1).

Одержані результати оброблені статистичними методами з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel, параметричних і непараметричних методів оцінки. Достовірність відмінностей отриманих величин визначали за допомогою t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Ми провели обстеження 27 жінок у віці 26–42 років із варикозним розширенням вен малого таза. Провідним симптомом до проведення лікування у 23 (85,2 %) жінок була пельвалгія. Так, 18 (66,7 %) пацієнок відзначали відчуття тяжкості й болю в малому тазі, що виникає при тривалих статичних навантаженнях, фізичній роботі, під час статевих актів, передменструальний біль був у 15



Рис. 1. Інтравагінальна гірудотерапія (1 – шийка матки; 2 – медична п'явка).

(55,5 %) обстежених, диспареурія – у 8 (29,6 %), біль і підвищену чутливість в ділянці промежини і вульви спостерігали в 11 (40,7 %). При аналізі даних анкетування з'ясовано, що вираження болю у середньому склало $(4,11 \pm 0,1)$ бала, що мало негативний вплив на загальне самопочуття – $4,26 \pm 0,09$, настрої – $3,37 \pm 0,08$, соціальну адаптацію – $4,13 \pm 0,1$, а також лібідо жінок – $(4,33 \pm 0,12)$ бала. При аналізі даних анкети виявлено паралельні зв'язки між усіма її показниками при високому коефіцієнті кореляції ($p < 0,001$).

При УЗД було виявлено варикозно розширені вени, що визначались як покручені, анехогенні структури по ребру матки. Варикозне розширення внутрішніх клубових вен

виявлялось як анехогенне утворення з нечіткими контурами з внутрішніх стінок таза. Результати доплерографічних досліджень виявляли зниження пікової систолічної швидкості в маткових, яєчникових і внутрішніх клубових венах. У режимі кольорового доплерівського картування зображення варикозу вен таза виглядали як кольорові плями неправильної форми – «симптом озер» (рис. 2).

У середньому діаметр маткових вен до лікування в обстежених жінок був $(0,93 \pm 0,02)$ см праворуч і $(0,92 \pm 0,02)$ см зліва, діаметр внутрішньої клубової вени – $(1,16 \pm 0,02)$ см праворуч і $(1,15 \pm 0,02)$ см, діаметр правої яєчничкової вени становив $(0,48 \pm 0,02)$ см, лівої яєчничкової вени – $(0,49 \pm 0,02)$ см. У якості критерію варикозу та виявлення рефлюксу проводили пробу Вальсави. Ми виявили, що отвір вен яєчників збільшувався в середньому більше ніж на 0,5 см і був $(1,18 \pm 0,03)$ см справа і $(1,18 \pm 0,03)$ см зліва ($p < 0,005$).

При проведенні лапароскопії було виявлено варикозно розширені вени таза в ділянці яєчників за ходом круглої і широкої зв'язки матки у вигляді синюшних конгломератів із витонченими і напруженими стінками (рис. 3).

Під час лапароскопії було виконано такі об'єми оперативних втручань: односторонню тубектомію у 9 (33,3 %) жінок, двобічну тубектомію – у 5 (18,5 %) жінок, резекцію яєчників – у 7 (25,9 %) жінок, односторонню аднексектомію – у 2 (7,4 %), видалення вогнищ ендометріозу – в 4 (14,8 %). Роз'єднання злук було виконано у 59,3 % пацієнток.

Методика реабілітації хворих із варикозним розширенням вен органів малого таза, яку ми запропонували, сприяла зменшенню больових відчуттів і, як наслідок, поліпшенню психологічного та емоційного стану пацієнток. На наступній діаграмі представлено дані щодо позитивних змін показників анкети «Загальне самопо-

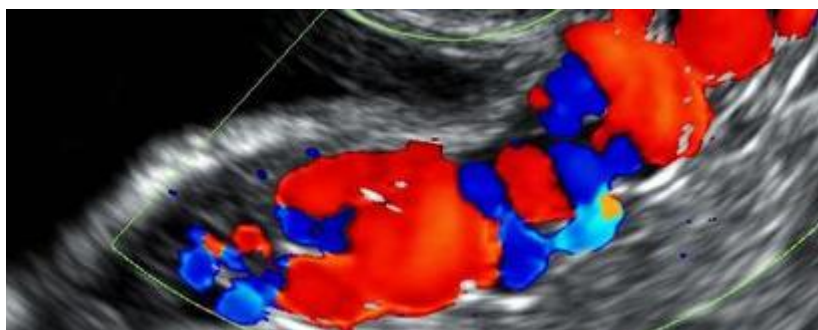


Рис. 2. Доплерометричне дослідження внутрішніх клубових вен.

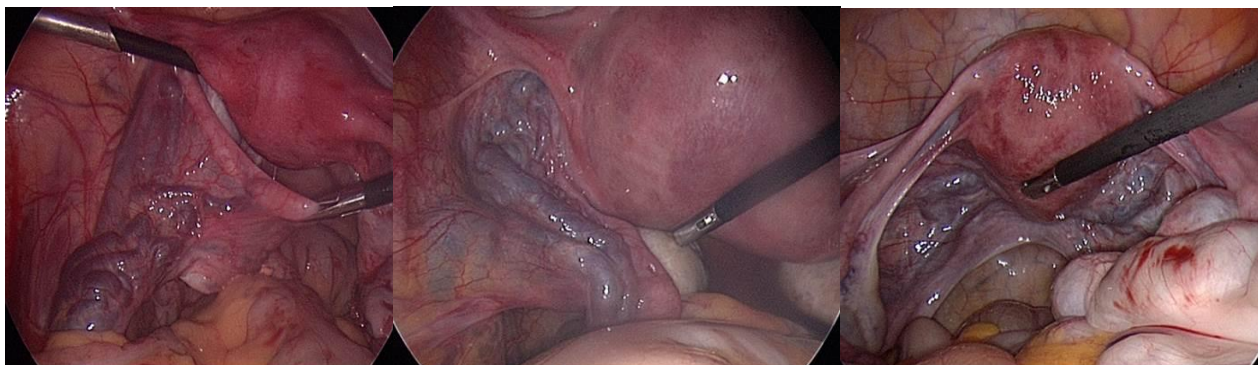


Рис. 3. Варикозне розширення вен органів малого таза жінок.

чуття» до лікування та через місяць після проведеного комплексного лікування. Як видно з представлених даних (рис. 4), больові відчуття зменшились у 4 рази, загальне самопочуття і настрої поліпшились у 3 рази, соціальна адаптація та лібідо – у 2,5 рази.

Після проведення курсу реабілітаційних заходів із застосуванням інтравагінальної гірудотерапії повторно проводили ультразвукове обстеження з доплероме-

трією для оцінки діаметра судин та кровотоку в них. Діаметр маткових вен склав справа $(0,54 \pm 0,12)$ см і зліва $(0,53 \pm 0,06)$ см, діаметр внутрішньої клубової вени – $(0,79 \pm 0,11)$ см і $(8 \pm 0,02)$ см відповідно, діаметр правої яєчникової вени становив $(0,26 \pm 0,01)$ см, лівої яєчникової вени – $(0,25 \pm 0,02)$ см (рис. 5), що свідчить про значний позитивний вплив запропонованої методики на кровообіг органів малого таза.

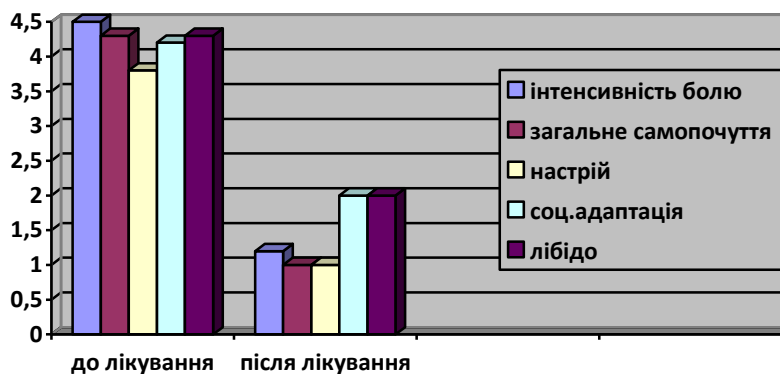


Рис. 4. Зміни загального самопочуття пацієнок до і після лікування.

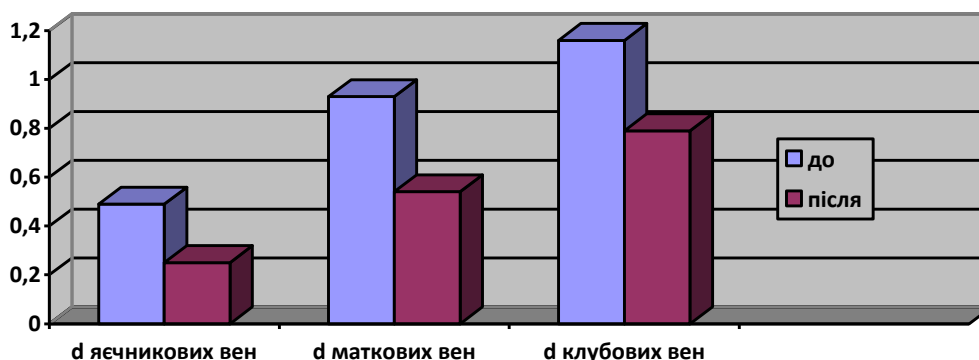


Рис. 5. Зміни діаметра судин до і після лікування.

ВИСНОВКИ. 1. Запропонована методика лікування варикозного розширення вен малого таза із застосуванням медичних п'явок інтравагінально сприяла зменшенню больових відчуттів у 4 рази, загальне самопочуття і настрої поліпшились у 3 рази, соціальна адаптація та лібідо – у 2,5 рази.

2. У результаті проведеного лікування відмітили покращення венозного відтоку та зменшення застою в органах малого таза, що підтверджено зменшенням діаметра судин малого таза: внутрішньої клубової вени праворуч у 1,5, ліворуч – в 1,4 рази; яєчникової вени – у 1,8 та в 1,9 рази відповідно; маткових вен – у 1,7 рази з обох боків.

3. Запропонована методика реабілітації при варикозному розширенні вен малого таза після оперативного

лікування є досить ефективною, що довели результати клінічних та інструментальних методів дослідження, а також дозволяє досягти ліквідації больового синдрому та значно підвищити якість життя хворих і їх соціальну активність.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Для нормалізації венозного тону, поліпшення кровотоку в малому тазі, для зниження інтенсивності застійного больового синдрому можна використовувати інтравагінальну гірудотерапію як альтернативний високоефективний неінвазивний метод при різній гінекологічній патології. Причому ми вважаємо, що даний метод може бути застосований як ізольовано, так і в комплексі з іншими методами лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Pelvic congestion syndrome: diagnosis and treatment / E. A. Ignacio, R. Dua, S. Sarin [et al.] // Semin. Intervent. Radiol. – 2008. – Vol. 25 (94). – P. 361–368.

2. Мозес В. Г. Варикозное расширение вен малого таза у женщин / В. Г. Мозес // Новости медицины и фармации. – 2005. – № 18 (178). – С. 17.

3. Пирогова В. І. Варикозна хвороба вен малого таза і синдром хронічного тазового болю – діагностично-лікувальні аспекти / В. І. Пирогова, С. О. Шурпяк, М. Й. Малачинська // *Здоров'я жінчини*. – 2014. – № 4. – С. 30–34.
4. Cheong Y. Chronic pelvic pain: aetiology and therapy / Y. Cheong, S. William // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2006. – Vol. 20 (5). – P. 695–711.
5. Dykhuizen R. F. The ovarian vein syndrome / R. F. Dykhuizen, J. A. Roberts // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1970. – Vol. 130 (3). – P. 443–442.
6. Ляховський В. І. Застосування малоінвазивних операцій у лікуванні варикозної хвороби нижніх кінцівок / В. І. Ляховський, А. Л. Боркунов, Д. Г. Дем'янюк [та ін.] // *Світ медицини та біології*. – 2012. – № 4, т. 8. – С. 35–37.
7. Артымук Н. В. Туманность малого таза. Тазовая веностазия как одна из ведущих причин хронической тазовой боли / Н. В. Артымук, О. Д. Руджнева // *Status Praesens*. – 2015. – Vol. 4 (27). – P. 42–49.
8. Kies D. D. Pelvic congestion syndrome: a review of current diagnostic and minimally invasive treatment modalities / D. D. Kies, H. S. Kim // *Phlebology*. – 2012. – Vol. 27 (Suppl. 1). – P. 52–57.
9. Вивчення впливу віку та індексу коморбідності на ризик тромботичних ускладнень у хворих на рак ендометрія на доопераційному етапі / Б. Д. Кривокульський, І. В. Жулкевич, Д. Б. Кривокульський, Л. В. Шкробот // *Вісник наукових досліджень*. – 2018. – № 2. – С. 150–154.
10. Noninvasive diagnostic tools for pelvic congestion syndrome: a systematic review / M. P. Steenbeek, C. J. M. van der Vleuten, L. J. Schultze Kool, T. E. Nieboer // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2018. – Vol. 97 (7). – P. 776–786.
11. Жулкевич І. В. Персоналізація в онкології: індивідуальний підхід до профілактики тромбоемболічних ускладнень при пангістеректомії / І. В. Жулкевич, Б. Д. Кривокульський // *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. – 2018. – № 4 (78). – С. 11–18.
12. Imaging of venous compression syndromes / E. J. Zucker, S. Ganguli, B. B. Ghoshhajra [et al.] // *Cardio-vasc. Diagn. Ther.* – 2016. – Vol. 6 (6). – P. 519–532.
13. Особливості перебігу післяопераційного періоду у жінок з лейоміомою матки після емболізації маткових артерій / О. В. Литвиненко, А. М. Громова, Л. А. Нестеренко [та ін.] // *Світ медицини та біології*. – 2019. – № 3 (69). – С. 105–108.
14. Safety, efficacy, and prognostic factors in endovascular treatment of pelvic congestion syndrome / F. Nasser, R. N. Cavalcante, B. B. Affonso [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 125 (1). – P. 65–68.
15. Ліхачов В. К. Застосування препаратів Прутняка звичайного у лікуванні передменструального синдрому / В. К. Ліхачов, Л. М. Добровольська, Т. Ю. Ляховська // *Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. – К. : «Поліграф плюс», 2013. – 424 с.
16. Громова А. М. Роль ультразвукових параметрів при виборі репродуктивно-пластичних операцій при лейоміомах матки / А. М. Громова, О. Л. Громова, О. М. Кетова // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2014. – Вип. 3, т. 2 (111). – С. 260–262.
17. Место эхографии в диагностике причин синдрома тазовых болей / А. Е. Волков, Н. В. Рымашевский, А. Ф. Михельсон [и др.] // *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии*. – 2000. – № 2. – С. 133–135.
18. Кривокульський Б. Д. Ризикадаптовані підходи до профілактики тромботичних ускладнень при гістеректомії / Б. Д. Кривокульський, І. В. Жулкевич // *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. – 2018. – № 2. – С. 78–83.
19. Зятіна О. М. Анкета “Загальне самопочуття” (Свідоцтво про реєстрацію авторського права № 16302 від 13.04.2006) для об'єктивізації оцінювання нервово-психічного стану пацієнток в умовах комплексного лікування.
20. Громова А. М. Гірудотерапія в комплексному лікуванні запальних захворювань придатків матки / А. М. Громова, О. М. Зятіна // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2006. – № 2 (1 ч.). – С. 76–79.

REFERENCES

1. Ignacio, E.A., Dua, R., Sarin, S., Harper, A.S., Yim, D., Mathur, V., & Venbrux, A.C. (2008). Pelvic congestion syndrome: diagnosis and treatment. *Semin. Intervent. Radiol.*, 25 (4), 361-368. DOI: 10.1055/s-0028-1102998.
2. Mozes, V.G. (2005). Varikoznoye rasshireniye ven malogo taza u zhenshchin [Varicose veins of the small pelvis in women]. *Novosti meditsiny i farmatsii – Medicine and Pharmacy News*, 18 (178), 17 [in Russian].
3. Pyrohova, V.I., Shurpiak, S.O., & Malachynska, M.Y. (2014). Varykozna khvoroba ven maloho taza i syndrom khronichnoho tazovoho bolu – diahnostychno-likuvalni aspekty [Varicose disease of veins of the small pelvis and chronic pelvic pain syndrome - medical and diagnostic aspects]. *Zdorovyie zhenshchiny – Woman's Health*, 4, 30-34 [in Ukrainian].
4. Cheong, Y., & William, S. (2006). Chronic pelvic pain: aetiology and therapy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 20 (5), 695-711. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.04.004.
5. Dykhuizen, R.F., & Roberts, J.A. (1970). The ovarian vein syndrome. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 130 (3), 443-452.
6. Lyakhovskiy, V.I., Borkunov, A.L., Demyanyuk, D.G., Sapun, L.V., Lyakhovska, T.U., & Kravziv, M.I. (2012). Zastosuvannia maloinvazyvnykh operatsii u likuvanni varykoznoi khvoroby nyzhnikh kintsivok [Minimally invasive interventions for lower limb varicosity]. *Svit medysyny ta biolohii – World of Medicine and Biology*, 8, 4, 35-37 [in Ukrainian].
7. Artyimuk, N.V., & Rudzhneva, O.D. (2015). Tumannost malogo taza. Tazovaya venokongestiya kak odna iz vedushchih prichin hronicheskoy tazovoy boli [The small pelvis. Pelvic congestion as one of the leading causes of chronic pelvic pain]. *Status Praesens*, 4 (27), 42-49 [in Russian].
8. Kies, D.D., & Kim, H.S. (2012). Pelvic congestion syndrome: a review of current diagnostic and minimally invasive treatment modalities. *Phlebology*, 27 (Suppl. 1), 52-57. DOI: 10.1258/phleb.2012.012s27.
9. Kryvokul'skyi, B.D., Zhulkevych, I.V., Kryvokul'skyi, D.B., & Shkrobot, L.V. (2018). Vyvchennia vplyvu viku ta indeksu komorbidnosti na ryzyk trombotychnykh uskladnen u khvorykh na rak endometriia na dooperatsiinomu etapi [Studying the influence of age and comorbidity index on the thrombotic complications risk in patients with endometrial cancer at preoperative stage]. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bulletin of Scientific Research*, 2, 150-154. DOI: https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.2.9212 [in Ukrainian].
10. Steenbeek, M.P., van der Vleuten, C.J.M., Schultze Kool,

- L.J., & Nieboer, T.E. (2018). Noninvasive diagnostic tools for pelvic congestion syndrome: a systematic review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 97 (7), 776-786. DOI: 10.1111/aogs.13311.
11. Zhulkevych, I.V., & Kryvokulskyi, B.D. (2018). Personalizatsiia v onkologii: individualnyi pidkhid do profilaktyky tromboembolichnykh uskladnen pry panhisterektomii [Personalization in oncology: individual approach to the prevention of thromboembolic complications during hysterectomy]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy – Bulletin of Social Hygiene and Health Protection Organization of Ukraine*, 4, 11-18. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2018.4.9875> [in Ukrainian].
12. Zucker, E.J., Ganguli, S., Ghoshhajra, B.B., Gupta, R., & Prabhakar, A.M. (2016). Imaging of venous compression syndromes. *Cardiovasc. Diagn. Ther.*, 6 (6), 519-532. DOI: 10.21037/cdt.2016.11.19.
13. Lytvynenko, O.V., Hromova, A.M., Nesterenko, L.A., Martynenko, V.B., & Lyakhovska, T.Yu. (2019). Osoblyvosti perebihu pisliaoperatsiinoho periodu u zhinok z leiomiomoiu matky pislia embolizatsii matkovykh arterii [Features of the postoperative period in women with uterine leiomyoma after uterine artery embolization]. *Svit medytsyny ta biologii – World of Medicine and Biology*, 3 (69), 105-108. DOI 10.26724/2079-8334-2019-3-69-105-108 [in Ukrainian].
14. Nasser, F., Cavalcante, R.N., Affonso, B.B., Messina, M.L., Carnevale, F.C., & de Gregorio, M.A. (2014). Safety, efficacy, and prognostic factors in endovascular treatment of pelvic congestion syndrome. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 125 (1), 65-68. DOI: 10.1016/j.ijgo.2013.10.008
15. Likhachov, V.K., Dobrovolska, L.M., & Liakhovska, T.Yu. (2013). Zastosuvannia preparativ Prutniaka zvychainoho u likuvanni peredmenstrualnoho syndromu [The use of drugs syndrome of Vitex agnus-castus L. in the treatment of premenstrual syndrome Vitex agnus-castus L]. *Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy – Collection of scientific works of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine*. Kyiv: Polihraf plus [in Ukrainian].
16. Hromova, A.M., Hromova, O.L., & Ketova, O.M. (2014). Rol ultrazvukovykh parametriv pry vybori reproduktyvno-plastychnykh operatsii pry leiomiomakh matky [The role of ultrasound parameters in the choice of reproductive plastic surgery for uterine leiomyomas]. *Visnyk problem biologii i medytsyny – Bulletin of Problems of Biology and Medicine*, 2 (3), 260-262 [in Ukrainian].
17. Volkov, A.Ye., Rymashevskiy, N.V., Mikhelson, A.F., Okorokov, A.A., Karnushin, Ye.I., & Kazaryan, M.S. (2000). Mesto ehografii v diagnostike prichin sindroma tazovyh boley [The place of echography in the diagnosis of the causes of pelvic pain syndrome]. *Ultrazvukovaya diagnostika v akusherstve, ginekologii i pediatrii – Ultrasound Diagnostics in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics*, 2, 133-135 [in Russian].
18. Kryvokulsky, B.D., & Zhulkevich, I.V. (2018). Ryzkadaptovani pidkhody do profilaktyky trombotychnykh uskladnen pry histerektomii [Risk adapted approaches to prophylaxis of thrombotic complications at gisterectomy]. *Shpytalna khirurhiia. Zhurnal imeni L.Ya. Kovalchuka – Hospital Surgery. Journal Named by L.Ya. Kovalchuk*, 2, 78-83. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2018.2.9228> [in Ukrainian].
19. Ziatina, O.M. (2006). *Anketa "Zahalne samopochuttia" (Svidotstvo pro reiestratsiiu avtorskoho prava № 16302 vid 13.04.2006) dlia obiektyvizatsii otsiniuvannia nervovopsykhichnoho stanu patsiientok v umovakh kompleksnoho likuvannia [Questionnaire: "General well-being" for objectivity of assessment of neuropsychological condition of patients in the conditions of complex treatment]*. [in Ukrainian].
20. Hromova, A.M., & Zyatina, O.M. (2006). Hirudoterapiia v kompleksnomu likuvanni zapalnykh zakhvoriuvan prydatkiv matky [Hirudotherapy in the complex treatment of inflammatory diseases of the uterine appendages]. *Reproduktyvnoe zdorovye zhenshchyny – Reproductive Health of Women*, 2 (Part 1), 76-79 [in Ukrainian].

Отримано 06.04.21

Прийнято до друку 07.05.21

Електронна адреса для листування: akushgynec@ukr.net

©Х. В. Козак

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ В ЖІНОК ЗАХОДУ УКРАЇНИ ЗАЛЕЖНО ВІД МІСЦЯ ПРОЖИВАННЯ

Мета дослідження – вивчити особливості функціонування репродуктивної системи жінок перименопаузального періоду на територіях дослідження залежно від місця їх проживання та із врахуванням акушерського, гінекологічного анамнезу.

Матеріали і методи. У проспективне дослідження було залучено 138 жінок у перименопаузальному періоді життя (жителі міст (n=112) та сіл (n=26)), які комплексно клінічно обстежені на наявність гінекологічної, екстрагенітальної патології та вміст вітаміну D у сироватці крові.

Результати дослідження та їх обговорення. Жінки перименопаузального періоду мали впродовж життя анамнестично визначені обтяжуючі чинники (алергічні реакції, захворювання грудних залоз у минулому, ускладнений анамнез щодо репродуктивної функції). Середній рівень вітаміну D у сироватках крові жінок загальної групи не відповідав достатньому рівню (26,34±0,93) та був дещо вищий у середньому в групі жінок, які проживали в місті (27±1,04), та нижчий відповідного показника у жительок сіл (23,52±1,97). Середній показник кількості вагітностей переважав у групі сільського населення, кількість завірених вагітностей була достовірно більша у жінок із міста (p≤0,01). Лише у (12,32±2,8) % жінок при зверненні були відсутні гінекологічні захворювання. Спектр гінекологічних уражень у пацієнток був представлений 22 синдромами. Достовірної різниці проаналізованих показників у групах порівняння залежно від місця проживання жінок не встановлено (p≤0,01). За результатами обстежень у динаміці достовірно частіше у жінок сільської місцевості виявляли гіперполіменорею (p=0,04), уретероцеле, ректоцеле (p=0,04), незапальні хвороби жіночих статевих органів (p=0,04). Різниця у спектрі іншої підтвердженої гінекологічної патології, скарг у групах жінок за місцем проживання не встановлено (p≥0,05). Дані результатів гормональних досліджень показали дисбаланс гормонального статусу в жінок перименопаузального періоду та наявність у них ризиків формування низки патологічних станів, що асоційовані із інсулінорезистентністю.

Висновки. Представлені сучасні дані щодо особливостей перебігу перименопаузального періоду в жінок досліджуваної групи підтвердили необхідність індивідуалізованого ведення пацієнток із врахуванням їх акушерського, гінекологічного анамнезу та місця проживання.

Ключові слова: перименопаузальний період; клімактеричні симптоми; гінекологічна патологія; екстрагенітальна патологія.

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН ЗАПАДА УКРАИНЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕСТА ЖИТЕЛЬСТВА

Цель работы – изучить особенности функционирования репродуктивной системы женщин перименопаузального периода на территориях исследования в зависимости от места их проживания и с учетом акушерского, гинекологического анамнеза.

Материалы и методы. В проспективное исследование были вовлечены 138 женщин в перименопаузальном периоде жизни (жители городов (n=112) и сел (n=26)), которые комплексно клинически обследованы на наличие гинекологической, экстрагенитальной патологии и содержание витамина D в сыворотке крови.

Результаты исследования и их обсуждение. Женщины перименопаузального периода имели в течение жизни анамнестически определенные отягчающие факторы (аллергические реакции, заболевания грудных желез в прошлом, осложненный анамнез по репродуктивной функции). Средний уровень витамина D в сыворотках крови женщин общей группы не отвечал достаточному (26,34±0,93) и был несколько выше в среднем в группе женщин, которые проживали в городе (27±1,04), и ниже соответствующего показателя у жительниц сел (23,52±1,97). Средний показатель количества беременностей преобладал в группе сельского населения, количество замерших беременностей было достоверно больше у женщин из города (p≤0,01). Только у (12,32±2,8) % женщин при обращении отсутствовали гинекологические заболевания. Спектр гинекологических поражений у пациенток был представлен 22 синдромами. Достоверной разницы проанализированных показателей в группах сравнения в зависимости от места проживания женщин не установлено (p≤0,01). По результатам обследований в динамике достоверно чаще у женщин сельской местности диагностировали гиперполименорею (p=0,04), уретероцеле, ректоцеле (p=0,04), невоспалительные болезни женских половых органов (p=0,04). Различий в спектре другой подтвержденной гинекологической патологии, жалоб в группах женщин по месту жительства не установлено (p≥0,05). Данные результатов гормональных исследований показали дисбаланс гормонального статуса у женщин перименопаузального периода и наличие у них рисков формирования ряда патологических состояний, ассоциированных с инсулинорезистентностью.

Выводы. Представленные современные данные об особенностях течения перименопаузального периода у женщин исследуемой группы подтвердили необходимость индивидуализованного ведения пациенток с учетом их акушерского, гинекологического анамнеза и места жительства.

Ключевые слова: перименопаузальный период; климактерические симптомы; гинекологическая патология; экстрагенитальная патология.

PECULIARITIES OF THE PERIMENOPAUSAL PERIOD IN WOMEN OF WESTERN UKRAINE DEPENDING ON THE PLACE OF RESIDENCE

The aim of the study – to learn the peculiarities of the functioning of the reproductive system of perimenopausal women in the study areas depending on their place of residence and taking into account the obstetric and gynecological history.

Materials and Methods. The prospective study included 138 women in the perimenopausal period of life (residents of cities (n=112) and villages (n=26)), who were comprehensively clinically examined for gynecological, extragenital pathology and serum vitamin D content.

Results and Discussion. Perimenopausal women had a history of life-threatening aggravating factors (allergic reactions, breast disease in the past, complicated history of reproductive function). The mean level of vitamin D in the sera of women in the general group did not correspond to a sufficient level (26.34 ± 0.93) and was slightly higher on average in the group of women living in the city (27 ± 1.04), and lower than the corresponding indicator in villagers (23.52 ± 1.97). The average number of pregnancies prevailed in the rural population group, the number of stillborn pregnancies was significantly higher in women from the city ($p \leq 0.01$). Only (12.32 ± 2.8) % of women had no gynecological diseases at the time of treatment. The range of gynecological lesions in patients was represented by 22 syndromes. No significant difference in the analyzed indicators in the comparison groups depending on the place of residence of women was found ($p \leq 0.01$).

According to the results of examinations in the dynamics of hyperpolymenorrhea ($p = 0.04$) were found significantly more often in rural women; urethrocele, rectocele ($p = 0.04$); non-inflammatory diseases of the female genital organs ($p = 0.04$). No differences in the spectrum of other confirmed gynecological pathology, complaints in groups of women at the place of residence, were found ($p \geq 0.05$). The results of hormonal studies showed an imbalance of hormonal status in perimenopausal women and the risk of developing a number of pathological conditions associated with insulin resistance.

Conclusions. Presented current data on the peculiarities of the perimenopausal period in women of the study group showed the need for individualized management of patients, taking into account their obstetric, gynecological history and place of residence.

Key words: perimenopausal period; menopausal symptoms; gynecological pathology; extragenital pathology.

ВСТУП. У системі охорони здоров'я сьогодення виділяють низку наукових пріоритетних напрямків, серед яких – проблеми забезпечення відповідної якості життя жінок перименопаузального періоду [1–3]. З об'єктивних причин (зростання кількості людей старшого віку, особливо жінок; збільшення тривалості життя жіночого населення тощо), частка цієї когорти зростає, тому вирішення актуальних завдань профілактики, діагностики, лікування різних патологічних станів, що виникають у цей період на фоні гормональної перебудови в організмі жінки, є важливим [1–6].

Багато викликів для організму жінки виникають у період перименопаузи, що сам по собі структурований та характеризується індивідуальністю для кожної конкретної жінки щодо часу проявів, вираження клімактеричних симптомів, можливої супутньої патології, наявності та впливу соціальних чинників тощо [7–10]. Порушення основних алгоритмів функціонування репродуктивної системи (циклічність секреції естрогенів, прогестерону, гонадотропних гормонів) є тим об'єктивним базисом формування стану жінки у період перименопаузи [11–14].

У період перименопаузи жінок турбують клімактеричні симптоми, з'являється/прогресує гінекологічна патологія, виникає та/або погіршується перебіг екстрагенітальної патології, що реєструється, за даними дослідників, у 60 % випадків, причому в 2/3 пацієток має хронічний характер [7–19].

За даними низки авторів, частка гінекологічних захворювань у жінок даного періоду життя коливається від 45 до 65 % та маніфестує запальними захворюваннями органів малого таза в 50–55 % випадків, лейоміомою матки, опущенням статевих органів, порушенням менструального циклу тощо [3]. Онкологічні захворювання репродуктивної системи у жінок цього віку випереджають такі іншої локалізації [2, 3, 20]. Важливим питанням, що потребує вивчення, є проблема вираження клімактеричних симптомів залежно від екстрагенітальної патології; особливості перебігу перименопаузального періоду в жінок залежно від місця проживання та віку [3, 21–23].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчити особливості функціонування репродуктивної системи у жінок перименопаузального періоду на територіях дослідження залежно

від місця їх проживання та із врахуванням акушерського, гінекологічного анамнезу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У проспективне дослідження були залучені 138 жінок у перименопаузальному періоді життя, які підтвердили добровільну участь інформованою формою згоди. Із загальної групи виділено клінічні групи жінок залежно від місця проживання: міське населення (n=112) та сільське населення (n=26). Вибірка була репрезентативною для проведення аналізу та формування висновків.

Пацієнтки комплексно клінічно обстежені на наявність гінекологічної та екстрагенітальної патології. Усім, залученим у дослідження, здійснено визначення рівня вітаміну D у сироватці крові, що було необхідним для вирішення перспективних завдань.

Із довірчим рівнем 95 % ($p < 0.05$) проведено порівняння середніх значень визначених показників, часток показників та станів, що досліджувалися.

Обчислення проводили із використанням стандартного пакета прикладних програм Microsoft Office, а також онлайн калькулятора Epitools (<https://epitools.ausvet.io>) із використанням статистичних критеріїв (t-критерій, χ^2).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. На першому етапі нами проаналізовано наявність обтяжувальних чинників у жінок, які брали участь у дослідженні, та їх різницю у групах залежно від місця проживання (табл. 1).

Встановлено, що частка жінок із алергічними реакціями, захворюваннями грудних залоз у минулому, обтяженим анамнезом щодо репродуктивної функції була достовірною та склала ($22,46 \pm 3,55$), ($31,16 \pm 3,94$) та ($17,39 \pm 3,23$) % відповідно (табл. 1) ($p \leq 0,05$).

При аналізі отриманих показників у групах міського та сільського населення різниці між ними не встановлено (табл. 1), що вказує на присутні ризики дії обтяжувальних чинників на перебіг перименопаузального періоду в обох групах ($p \geq 0,05$).

Під час проведення досліджень нами зібрано та проаналізовано дані акушерського анамнезу жінок перименопаузального періоду залежно від місця проживання (табл. 2).

Таблиця 1. Наявність обтяжуючих чинників у жінок перименопаузального періоду залежно від території проживання ($P \pm m_p$, %)

Показники	Всього (n=138)		Міське населення (n=112)		Сільське населення (n=26)		Різниця у групах місто/село	
	n	$P \pm m_p$	n	$P \pm m_p$	n	$P \pm m_p$	χ^2	p
Алергічні реакції	31	22,46±3,55	28	25±4,09	3	11,54±6,27	2,20	0,14
Захворювання грудних залоз	43	31,16±3,94	34	30,36±4,34	9	34,62±9,33	0,18	0,67
Сімейний анамнез (наявність порушення репродуктивної функції у мами, сестер, тіток)	24	17,39±3,23	22	19,64±3,75	2	7,69±5,23	2,10	0,15

Таблиця 2. Середні показники акушерського анамнезу у жінок перименопаузального віку залежно від території проживання ($M \pm m$)

Показники	Всього (n=138)	Міське населення (n=112)	Сільське населення (n=26)	t	p
Вік на момент обстеження	53,07±0,77	53,01±0,83	53,31±2,04	0,14	0,89
ІМТ	25,76±0,38	25,57±0,38	26,84±1,29	0,94	0,35
Рівень у венозній крові вітаміну D	26,34±0,93	27±1,04	23,52±1,97	1,56	0,12
Кількість вагітностей	3,72±0,17	3,49±0,17	4,94±0,54	2,56	0,01
Кількість пологів	1,76±0,09	1,64±0,06	2,35±0,42	1,69	0,09
Артифіційні аборти	2,2±0,13	2,16±0,15	2,36±0,33	0,53	0,59
Самовільні викидні	1,33±0,05	1±0	2±0		
Завмерлі вагітності	1,33±0,06	1,4±0,07	1±0	6,05	0,00
Тривалість гінекологічного захворювання, років	5,2±0,4	5,26±0,47	4,88±0,58	0,52	0,60

Середній вік обстежених жінок був практично однаковий у загальній групі (53,07±0,77) року та у групах міського й сільського населення (53,01±0,83) та (53,31±2,04) року відповідно ($p \leq 0,05$) (табл. 2).

Середній рівень вітаміну D у венозній крові становив (26,34±0,93) нг/мл у загальній групі та був дещо вищий від середнього у групі жінок, які проживали в місті (27±1,04) нг/мл, та нижчий відповідного показника у жительок сіл (23,52±1,97) нг/мл. У всіх групах цей показник не відповідав необхідним параметрам достатнього рівня ($p \leq 0,05$) (табл. 2).

Середня кількість пологів впродовж життя у загальній групі становила 1,76±0,09 та коливалася від 1,64±0,06 у групі пацієнок із міста до 2,35±0,42 у пацієнок із сіл ($p \leq 0,05$), проте достовірної різниці цього показника у групах порівняння не встановлено ($p \geq 0,05$). Показники середньої кількості артифіційних абортів та самовільних викиднів становили 2,2±0,13 та 1,33±0,05 відповідно ($p \leq 0,05$), із дещо вищим та без достовірної різниці у групі жінок із сільської місцевості у першому та другому випадках ($p \geq 0,05$) (табл. 2).

У групі жінок із сільської місцевості середній показник кількості вагітностей впродовж життя був найвищим 4,94±0,54, вищим від середнього у загальній групі 3,72±0,17 та достовірно вищим від аналогічного показника у групі порівняння (міське населення 3,49±0,17, $p = 0,01$) (табл. 2)).

Закономірність навпаки прослідковується щодо середнього показника кількості завмерлих вагітностей, яких достовірно більше було впродовж життя у жінок, які

проживали у місті 1,4±0,07, на противагу до групи жінок, які проживали в селі ($p \leq 0,01$) (табл. 2).

У таблиці 3 представлено порівняння часток показників, що відображають дітородну функцію жінок, які перебували під наглядом залежно від місця їх проживання.

Для розуміння особливостей формування патології у жінок періоду перименопаузи нами проведено дослідження та аналіз гінекологічних захворювань у групі назагал та групах, що різнилися за місцем проживання.

У 17 ((12,32±2,8) %) жінок при зверненні були відсутні гінекологічні захворювання, у решти виявлений спектр гінекологічних уражень був представлений 22 синдромами. На ознаки перименопаузального періоду вказували (8,7±2,4) % жінок; постменопаузи – (5,07±1,87) %; проблеми в менопаузі (вагініт, кровомазання) – (18,84±3,33) %; патологічний клімакс – (6,52±2,1) % ($p \leq 0,05$, табл. 4).

Майже у чверті жінок було встановлено «Лейоміому матки» ((23,19±3,59) %); у п'ятої частини «Кондилому»/«Поліп шийки матки» ((19,57±3,38) %). У (13,77±2,93) % випадків виявили «Мастопатію грудних залоз»; по (13,04±2,87) % «Кандидозний/атрофічний вагініт» та «Кісту яєчника (тератому)» ($p \leq 0,05$, табл. 4).

Гінекологічні захворювання маніфестували «Дисплазією шийки матки» у (11,59±2,73) %; «Цервіцитом» у (9,42±2,49) %. «Ендометріоз матки» та «Аденоміоз» склали по (7,97±2,31) %, а «Фібroadеноматоз» – (5,07±1,87) % ($p \leq 0,05$, табл. 4).

Частота виявлення дисменореї та опущення стінок піхви становила (3,62±1,59) в обох випадках, а «Саль-

Таблиця 3. Показники дітородної функції у жінок залежно від території проживання ($P \pm m_p$, %)

Показники	Всього (n=138)		Міське населення (n=112)		Сільське населення (n=26)		Різниця у групах м/с	
	n	$P \pm m_p$	n	$P \pm m_p$	n	$P \pm m_p$	χ^2	p
Кількість вагітностей	108	78,26 \pm 3,51	91	81,25 \pm 3,69	17	65,38 \pm 9,33	3,12	0,08
Непліддя	2	1,45 \pm 1,02	1	0,89 \pm 0,89	1	3,85 \pm 3,77	1,29	0,26
Кількість пологів	107	99,07 \pm 0,82	90	98,9 \pm 0,99	17	100 \pm 0	2,72	0,10
В т. ч. кесарів розтин	8	7,48 \pm 2,24	6	6,67 \pm 2,36	2	11,76 \pm 6,32	0,21	0,65
Артифіційні аборти	75	69,44 \pm 3,92	61	67,03 \pm 4,44	14	82,35 \pm 7,48	0,00	0,95
Самовільні викидні	3	2,78 \pm 1,4	2	2,2 \pm 1,39	1	5,88 \pm 4,61	0,42	0,52
Завмерлі вагітності	12	11,11 \pm 2,68	10	10,99 \pm 2,96	2	11,76 \pm 6,32	0,04	0,84
перебіг вагітностей								
Ектопічний плід	2	1,87 \pm 1,15	2	2,22 \pm 1,39	0	0 \pm 0	0,47	0,49
Загроза переривання вагітності	2	1,87 \pm 1,15	2	2,22 \pm 1,39	0	0 \pm 0	0,47	0,49
Великий плід	5	4,67 \pm 1,8	4	4,44 \pm 1,95	1	5,88 \pm 4,61	0,00	0,95
Токсикоз, набряки в-них	2	1,87 \pm 1,15	1	1,11 \pm 0,99	1	5,88 \pm 4,61	1,29	0,26

Таблиця 4. Показники частоти попереднього гінекологічного діагнозу при госпіталізації у жінок із розподілом за місцем проживання ($P \pm m_p$, %)

Показники	Всього (n=138)		Міське населення (n=112)		Сільське населення (n=26)		Різниця у групах, м/с	
	n	$P \pm m_p$	n	$P \pm m_p$	n	$P \pm m_p$	χ^2	p
Гінекологічних з-нь не виявлено	17	12,32 \pm 2,8	11	9,82 \pm 2,81	6	23,08 \pm 8,26	3,43	0,06
Перименопаузальний період	12	8,7 \pm 2,4	11	9,82 \pm 2,81	1	3,85 \pm 3,77	0,95	0,33
Вагініт, кровомазання	26	18,84 \pm 3,33	22	19,64 \pm 3,75	4	15,38 \pm 7,08	0,25	0,62
Постменопауза	7	5,07 \pm 1,87	7	6,25 \pm 2,29	0	0 \pm 0	1,71	0,19
Патологічний клімакс	9	6,52 \pm 2,1	6	5,36 \pm 2,13	3	11,54 \pm 6,27	1,32	0,25
Дисменорея	5	3,62 \pm 1,59	5	4,46 \pm 1,95	0	0 \pm 0	1,20	0,27
Галакторея	1	0,72 \pm 0,72	1	0,89 \pm 0,89	0	0 \pm 0	0,23	0,63
Уретероцеле, ректоцеле	1	0,72 \pm 0,72	0	0 \pm 0	1	3,85 \pm 3,77	4,34	0,04
Сальпінгоофорит	4	2,9 \pm 1,43	3	2,68 \pm 1,53	1	3,85 \pm 3,77	0,10	0,75
Кіста яєчника (тератома)	18	13,04 \pm 2,87	12	10,71 \pm 2,92	6	23,08 \pm 8,26	2,84	0,09
Конділома / Поліп шийки матки	27	19,57 \pm 3,38	21	18,75 \pm 3,69	6	23,08 \pm 8,26	0,25	0,62
Ерозія шийки матки	3	2,17 \pm 1,24	3	2,68 \pm 1,53	0	0 \pm 0	0,71	0,40
Дисплазія шийки матки	16	11,59 \pm 2,73	15	13,39 \pm 3,22	1	3,85 \pm 3,77	1,88	0,17
Ендометріоз матки	11	7,97 \pm 2,31	9	8,04 \pm 2,57	2	7,69 \pm 5,23	0,00	0,95
Лейоміома матки	32	23,19 \pm 3,59	26	23,21 \pm 3,99	6	23,08 \pm 8,26	0,00	0,99
Опущення стінок піхви	5	3,62 \pm 1,59	4	3,57 \pm 1,75	1	3,85 \pm 3,77	0,00	0,95
Цервіцит	13	9,42 \pm 2,49	11	9,82 \pm 2,81	2	7,69 \pm 5,23	0,11	0,74
Кандидозний / атрофічний вагініт	18	13,04 \pm 2,87	16	14,29 \pm 3,31	2	7,69 \pm 5,23	0,81	0,37
Кольпіт	5	3,62 \pm 1,59	4	3,57 \pm 1,75	1	3,85 \pm 3,77	0,00	0,95
Фібroadеноматоз	7	5,07 \pm 1,87	6	5,36 \pm 2,13	1	3,85 \pm 3,77	0,10	0,75
Мастопатія	19	13,77 \pm 2,93	15	13,39 \pm 3,22	4	15,38 \pm 7,08	0,07	0,79
Аденоміоз	11	7,97 \pm 2,31	8	7,14 \pm 2,43	3	11,54 \pm 6,27	0,56	0,46
Аднексит	1	0,72 \pm 0,72	1	0,89 \pm 0,89	0	0 \pm 0	0,23	0,63

пінгоофорит» реєструвався у (2,9±1,43) % жінок, які були залучені в дослідження. Решта виявлених уражень були поодинокими, а показники їх часток недостовірними (p≥0,05, табл. 4).

У жінок сільської місцевості достовірно частіше виявлялися уретроцеле, ректоцеле порівняно із групою жінок, які проживали в місті (p=0,04, табл. 4). Достовірної різниці поміж рештою проаналізованими показниками у групах порівняння залежно від місця проживання жінок не встановлено (p≥0,05).

У процесі нагляду жінкам було підтверджено або спростовано гінекологічні захворювання. Показники частоти заключного гінекологічного діагнозу в жінок із розподілом за місцем проживання (P±m_p, %) подано у таблиці 5.

У (35,51±4,07) % жінок загальної групи порушень гінекологічної сфери не встановлено. «Передклімактеричний синдром» визначено у (9,42±2,49) %, стан «Менопаузи», «Постменопаузи», «Клімактеричний стан» у (34,78±4,057), (25±2,21), (15,94±3,12) % відповідно

(p≤0,05, табл. 5).

Найчастіше жінки хворіли на «Лейоміому матки» ((23,91±3,63) %); майже у п'ятій частини виявлено «Вагініт» ((18,12±3,28) %), кондилому, кісту, поліп шийки матки у (10,14±2,57) %. Десята частина жінок мала КФМ або «Мастопатію грудних залоз» – (10,87±2,6) % та (59,42±2,49) % відповідно (p≤0,05, табл. 5).

Наступною за частотою була низка гінекологічних уражень, а саме: «Ендометріоз матки» (6,52±2,1) %; «Випадання матки та опущення піхви», «Ерозія шийки матки» по (5,8±1,99) %. У (5,07±1,87) % жінок виявили «Поліп цервікального каналу», у (4,35±1,74) % – «Кісти яєчника». У трошки більше як три відсотки ((3,62±1,59) %) випадків встановлено діагнози «Дисплазія шийки матки», «Аденоміоз», «Цистоцеле», а в (2,9±1,43) % – «Кольпіт» (p≤0,05, табл. 5).

Спектр виявленої патології у групах жінок із розподілом за місцем проживання представлено у таблиці 5. Достовірно частіше у жінок сільської місцевості виявлялися гіперполіменорею (p=0,04); уретроцеле, ректоцеле

Таблиця 5. Показники частоти гінекологічних захворювань у жінок перименопаузального періоду з розподілом за місцем проживання (P±m_p, %)

Показники	Всього (n=138)		Міське населення (n=112)		Сільське населення (n=26)		Різниця у групах місто/село	
	n	P±m _p	n	P±m _p	n	P±m _p	χ ²	p
Гінекологічних захворювань не виявлено	49	35,51±4,07	41	36,61±4,55	8	30,77±9,05	0,31	0,58
Гіперполіменорея	1	0,72±0,72	0	0±0	1	3,85±3,77	4,34	0,04
Передклімактеричний синдром	13	9,42±2,49	9	8,04±2,57	4	15,38±7,08	1,34	0,25
Менопауза	48	34,78±4,05	40	35,71±4,53	8	30,77±9,05	0,23	0,63
Постменопауза	10	7,25±2,21	9	8,04±2,57	1	3,85±3,77	0,55	0,46
Клімактеричний стан	22	15,94±3,12	17	15,18±3,39	5	19,23±7,73	0,26	0,61
Аменорея	2	1,45±1,02	2	1,79±1,25	0	0±0	0,47	0,49
Дисменорея	2	1,45±1,02	2	1,79±1,25	0	0±0	0,47	0,49
Цистоцеле	5	3,62±1,59	4	3,57±1,75	1	3,85±3,77	0,00	0,95
Уретроцеле, ректоцеле	1	0,72±0,72	0	0±0	1	3,85±3,77	4,34	0,04
Випадання матки і опущення піхви	8	5,8±1,99	6	5,36±2,13	2	7,69±5,23	0,21	0,65
Вагініт	25	18,12±3,28	19	16,96±3,55	6	23,08±8,26	0,53	0,47
Кольпіт	4	2,9±1,43	2	1,79±1,25	2	7,69±5,23	2,62	0,11
Ендоцервіцит	3	2,17±1,24	2	1,79±1,25	1	3,85±3,77	0,42	0,52
Поліп цервікального каналу	7	5,07±1,87	7	6,25±2,29	0	0±0	1,71	0,19
Лейоміома матки	33	23,91±3,63	28	25±4,09	5	19,23±7,73	0,39	0,53
Дисплазія шийки матки	5	3,62±1,59	4	3,57±1,75	1	3,85±3,77	0,00	0,95
Конділома, кіста, поліп шийки матки	14	10,14±2,57	9	8,04±2,57	5	19,23±7,73	2,90	0,09
Ерозія шийки матки	8	5,8±1,99	5	4,46±1,95	3	11,54±6,27	1,93	0,16
Ендометріоз матки	9	6,52±2,1	7	6,25±2,29	2	7,69±5,23	0,07	0,79
Аденоміоз	5	3,62±1,59	4	3,57±1,75	1	3,85±3,77	0,00	0,95
Незапальні хвороби жіночих статевих органів	1	0,72±0,72	0	0±0	1	3,85±3,77	4,34	0,04
Кісти яєчника	6	4,35±1,74	4	3,57±1,75	2	7,69±5,23	0,86	0,35
КФМ	15	10,87±2,65	12	10,71±2,92	3	11,54±6,27	0,01	0,90
Мастопатія	13	9,42±2,49	9	8,04±2,57	4	15,38±7,08	1,34	0,25
Ускладнення гін. захворювання (кровотечі)	2	1,45±1,02	2	1,79±1,25	0	0±0	0,47	0,49

($p=0,04$); незапальні хвороби жіночих статевих органів ($p=0,04$). Частота наявності інших гінекологічних уражень у жінок перименопаузального періоду, які проживали в місті та селі, достовірно не відрізнялася ($p \geq 0,05$, табл. 5).

Нами проведено аналіз скарг, із якими зверталися жінки груп дослідження по медичну допомогу. При порівнянні показників часток скарг, про які повідомляли жінки перименопаузального періоду, встановлено відсутність їх достовірної різниці у групах порівняння за місцем проживання ($p \leq 0,05$).

Дані результатів гормональних досліджень показали високі рівні ПРЛ (пролактину) у жінок перименопаузального періоду в загальній групі та достовірно вищі у когорті жінок, які проживали у місті ($p \leq 0,05$, табл. 6).

У загальній групі дослідження рівні ФСГ та ЛГ становили, відповідно, ($27,56 \pm 2,95$) (од) та ($11,81 \pm 0,87$) (од) в

середньому та незначно відрізнялися у групах порівняння. Високі середні показники вмісту у венозній крові естрадіолу, і навпаки, низькі середні показники рівнів прогестерону вказують на дисбаланс гормонального статусу в жінок перименопаузального періоду, причому ці показники достовірно вищі у групі жінок із сільської місцевості ($p \leq 0,05$, табл. 6). Така ж тенденція спостерігалася і при порівнянні середнього значення вмісту інсуліну та індексу НОМА. Достовірно вищими вони були також у жительок села та перевищували референтні значення. Індекс НОМА був вищим від рекомендованого в усіх групах дослідження, що вказує на наявність у досліджуваної групи жінок перименопаузального періоду низки патологічних станів, що асоційовані із інсулінорезистентністю: ожиріння, цукрового діабету 2-го типу, порушення толерантності до глюкози, дисліпідемії, СПКЯ, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії тощо.

Таблиця 6. Дані результатів гормональних досліджень у жінок із розподілом за місцем проживання ($M \pm m$)

Показники	Всього (n=138)	Міське населення (n=112)	Сільське населення (n=26)	t	p
ПРЛ	24,14±1,37	25,08±1,58	16,14±0,87	4,96	0,00
ФСГ	27,56±2,95	27,29±3,32	28,82±7,73	0,18	0,86
ЛГ	11,81±0,87	11,75±1,03	12,32±0	0,55	0,58
Естрадіол	334,05±35,2	273,31±39,91	496,03±82,36	2,43	0,02
Прогестерон	7,78±0,49	7,38±0,57	10,98±0	6,31	0,00
Вільний тестостерон	1,41±0,12	1,22±0,14	1,9±0,27	2,25	0,03
Індекс НОМА	5,94±0,45	4,95±0,44	8,61±1,4	2,50	0,01
Інсулін	16,45±1,32	10±0,43	29,34±4,52	4,26	0,00

ВИСНОВКИ. 1. Встановлено, що жінки перименопаузального періоду, які перебували під наглядом, мали впродовж життя низку анамнестично визначених обтяжувальних чинників, а саме: алергічні реакції, захворювання грудних залоз у минулому, ускладнений анамнез щодо репродуктивної функції. Підтверджено їх негативний вплив на перебіг перименопаузального періоду в обох групах залежно від місця проживання.

2. Середній рівень вітаміну D у сироватці крові жінок загальної групи не відповідав необхідним параметрам достатнього рівня і становив $26,34 \pm 0,93$ та був дещо вищий від середнього у групі жінок, які проживали в місті ($27 \pm 1,04$), та нижчий відповідного показника у жительок сіл ($23,52 \pm 1,97$).

3. У групі жінок із сільської місцевості середній показник кількості вагітностей впродовж життя переважав аналогічний у групі порівняння ($p \leq 0,01$). Кількість зазмерлих вагітностей була достовірно більшою у жінок, які проживали у місті ($1,4 \pm 0,07$), на протигагу до групи жінок, які проживали в селі ($p \leq 0,01$). Середня кількість пологів упродовж життя, показник середньої кількості артіфіційних абортів та самовільних викиднів достовірно не відрізнялися у групах порівняння за місцем проживання.

4. Встановлено особливості дітородної функції жінок, які були залучені в дослідження. Зокрема, ($7,48 \pm 2,24$) % із них народжували за допомогою кесаревого розтину; ($69,44 \pm 3,92$) % мали в анамнезі артіфіційні аборти; ($11,11 \pm 2,68$) % – зазмерлі вагітності ($p \leq 0,05$). Поодинокі з них відзначали ускладнення перебігу вагітності, а достовірним був показник наявності великого плода – ($4,67 \pm 1,8$) %. Достовірної різниці визначених часток у групах порівняння (жительки міст і сіл) не встановлено ($p \geq 0,01$).

5. Встановлено, що у 17 (($12,32 \pm 2,8$) %) жінок при зверненні були відсутні гінекологічні захворювання. Спектр гінекологічних уражень у пацієток був представлений 22 синдромами. Достовірної різниці проаналізованих показників у групах порівняння залежно від місця проживання жінок не встановлено ($p \leq 0,01$).

6. Впродовж дослідження жінкам було підтверджено або спростовано гінекологічні захворювання. У ($35,51 \pm 4,07$) % порушень гінекологічної сфери не встановлено. «Передкліматеричний синдром» визначено у ($9,42 \pm 2,49$) %, стан «Менопаузи», «Постменопаузи», «Кліматеричний стан» у ($34,78 \pm 4,057$), ($25 \pm 2,21$), ($15,94 \pm 3,12$) % відповідно ($p \leq 0,05$).

7. Найчастіше жінки хворіли на «Лейоміому матки» (($23,91 \pm 3,63$) %); майже у п'ятій частини виявлено «Вагініт» (($18,12 \pm 3,28$) %); кондилому, кісту, поліп шийки матки у ($10,14 \pm 2,57$) %. Різниці у спектрі виявленої патології, показниках їх часток у групах жінок, які проживають у місті та селі, не виявлено ($p \leq 0,05$).

8. Встановлено відсутність достовірної різниці при порівнянні показників часток скарг, про які повідомляли жінки перименопаузального періоду, у групах за місцем проживання ($p \leq 0,01$).

9. Дані результатів гормональних досліджень показали високі рівні ПРЛ (пролактину) у жінок перименопаузального періоду в загальній групі та достовірно вищі у когорті жінок, які проживали у місті ($p \leq 0,05$).

10. У загальній групі дослідження рівні ФСГ та ЛГ становили, відповідно, $27,56 \pm 2,95$ та $11,81 \pm 0,87$ в середньому та незначно відрізнялися у групах порівняння. Високі середні показники вмісту у венозній крові естрадіолу, і навпаки, низькі середні показники рівнів прогестерону

вказують на дисбаланс гормонального статусу в жінок перименопаузального періоду, причому ці показники достовірно вищі у групі жінок із сільської місцевості ($p \leq 0,05$).

11. Достовірно вищими були середні показники вмісту інсуліну та індексу НОМА у жительок села та перевищували референтні значення. Індекс НОМА був вищим від рекомендованого в усіх групах дослідження, що вказує на наявність у досліджуваної групи жінок перименопаузального періоду низки патологічних станів, що асоційовані із

інсулінорезистентністю: ожиріння, цукрового діабету 2-го типу, порушення толерантності до глюкози, дисліпідемії, СПКЯ, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії тощо.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Подальші дослідження будуть проводитися для з'ясування зв'язку поміж рівнем вітаміну D у сироватці крові пацієнток у період перименопаузи та вираженням клімактеричних проявів, формуванням гінекологічної патології у жінок заходу України.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Delamater L. Management of the perimenopause / L. Delamater, N. Santoro // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 61 (3). – P. 419–432.
2. Advances in the pathogenesis of perimenopausal syndrome / Zh. Cao, K. Lu, J. Chen, G. Fang // *Proceedings Anticancer Research.* – 2020. – Vol. 4 (3). – P. 18–24.
3. Булавенко О. В. Сучасні стратегії клінічного менеджменту дефіциту вітаміну D у практиці акушера-гінеколога / О. В. Булавенко, Т. Ф. Татарчук, Д. Г. Коньков // *Репродуктивна ендокринологія.* – 2018. – № 1 (39). – С. 38–44.
4. Dutton P. Physiology of the menstrual cycle and changes in the perimenopause / P. Dutton, J. Rymer // *Managing the Menopause.* In Panay N., Briggs P., Kovacs G. | Eds. – Cambridge: Cambridge University Press. – 2020. – P. 1–11.
5. Evaluation of bone mineral density in perimenopausal period / Z. Shariati-Sarabi, H. E. Rezaie, N. Milani [et al.] // *Arch. Bone Jt. Surg.* – 2018. – Vol. 6 (1). – P. 57–62.
6. Berga S. L. Barriers to the care of menopausal women / S. L. Berga, V. D. Garovic // *Mayo Clin. Proc.* – 2019. – Vol. 94 (2). – P. 191–193.
7. Can menopause be considered an independent risk factor for cardiovascular disease? / G. Mercurio, S. Zoncu, A. Cherchi, G. M. Rosano // *Ital. Heart J.* – 2010. – Vol. 2 (10) – P. 719–727.
8. Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers: systematic review and meta-analysis / O. H. Franco, T. Muka, V. Colpani [et al.] // *Maturitas.* – 2015. – Vol. 81 (3). – P. 353–361.
9. Muka T. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / T. Muka, C. Oliver-Williams, V. Colpani [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11 (6). – e0157417.
10. Savonitto S. Perimenopause vasomotor symptoms, coronary atherosclerosis and risk of myocardial infarction during menopause: the cardiologist's perspective / S. Savonitto, L. Ferri, D. Colombo // *Prz. Menopauzalny.* – 2018. – Vol. 17 (2). – P. 53–56.
11. Psychosomatic and vasomotor symptom changes during transition to menopause / A. Augoulea, M. Moros, A. Lykeridou [et al.] // *Prz. Menopauzalny.* – 2019. – Vol. 18 (2). – P. 110–115.
12. Relationship between cardiovascular parameters and body mass index in perimenopausal women / A. Soto-Rodríguez, R. Leirós-Rodríguez, J. L. García-Soidán, J. García-Liñeira // *Int. J. Med. Surg. Sci.* – 2021. – Vol. 8 (2). – P. 1–13.
13. Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? / K. E. Gray, J. G. Katon, E. S. LeBlanc [et al.] // *Menopause.* – 2018. – Vol. 25 (5). – P. 520–530.
14. Vichinsartvichai P. Hematologic parameters as the predictors for metabolic syndrome in perimenopausal and postmenopausal women living in urban area: a preliminary report / P. Vichinsartvichai, S. Sirirat // *Prz. Menopauzalny.* – 2016. – Vol. 15 (2). – P. 90–95.
15. Wilson P. W. Cardiometabolic risk: a Framingham perspective / P. W. Wilson, J. B. Meigs // *Int. J. Obes.* – 2008. – Vol. 32 (2). – P. 17–20.
16. Estradiol and progesterone as resilience markers? – Findings from the Swiss Perimenopause Study / H. Süß, J. Willi, J. Grub, U. Ehlert // *Psychoneuroendocrinology.* – 2021. – Vol. 127. – 105177.
17. The factors associated with Vitamin D deficiency in community dwelling elderly in Korea / S. H. Kim, J. E. Oh, D. W. Song [et al.] // *Nutr. Res. Pract.* – 2018. – Vol. 12 (5). – P. 387–395.
18. Topliss D. J. Clinical update in aspects of the management of autoimmune thyroid disease / D. J. Topliss // *Endocrinol. Metab. (Seoul).* – 2016. – Vol. 31 (4). – P. 493–499.
19. The interrelationship of bone and cardiovascular remodeling biomarkers and clinical peculiarities of coronary artery disease in postmenopausal women / N. S. Mykhailovska, I. O. Stetsiuk, T. O. Kulynych [et al.] // *Reumatologia.* – 2020. – Vol. 58 (3). – P. 142–149.
20. Кривокульський Б. Д. Ризикадаптовані підходи до профілактики тромботичних ускладнень при гістеректомії / Б. Д. Кривокульський, І. В. Жулкевич // *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука.* – 2018. – № 2. – С. 78–83.
21. Educational intervention for the prevention of osteoporosis in a rural primary healthcare service / M. R. Pérez Fernández, R. Almazán Ortega, J. M. Martínez Portela [et al.] // *Med. Clin. (Barc).* – 2013. – Vol. 141 (1). – P. 519–521.
22. Healthy habits and osteoporosis prevention in perimenopausal women from rural areas / M. R. Pérez-Fernández, R. Almazán Ortega, J. M. Martínez Portela [et al.] // *Gac. Sanit.* – 2014. – Vol. 28 (2). – P. 163–165.
23. Impact of physical activity and fitness on the level of kinesophobia in women of perimenopausal age / M. Saulicz, E. Saulicz, A. Knapik [et al.] // *Prz. Menopauzalny.* – 2016. – Vol. 15 (2). – P. 104–111.

REFERENCES

1. Delamater, L., & Santoro, N. (2018). Management of the perimenopause. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 61 (3), 419-432. DOI: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000389>.
2. Cao, Zh., Lu, K., Chen, J., & Fang, G. (2020). Advances in the pathogenesis of perimenopausal syndrome. *Proceedings Anticancer Research*, 4 (3), 18-24. DOI: 10.26689/par.v4i3.1262.
3. Bulavenko, O.V., Tatarchuk, T.F., & Konkov, D.G. (2018). Suchasni stratehii klinichnoho menezhmentu defitsytu vitaminu D u praktytsi akushera-hinekoloha [Modern strategies of clinical management of vitamin D deficiency in the practice of obstetrician-gynecologist]. *Reproduktyvna endokrynolohiia – Reproductive Endocrinology*, 1 (39), 38-44 [in Ukrainian].
4. Dutton, P., & Rymer, J. (2020). *Physiology of the menstrual cycle and changes in the perimenopause. Managing the Menopause*. In Panay N., Briggs P., Kovacs G. Eds. Cambridge: Cambridge University Press. DOI: 10.1017/9781108869102.002.
5. Shariati-Sarabi, Z., Rezaie, H.E., Milani, N., Rezaie, F.E., & Rezaie, A.E. (2018). Evaluation of bone mineral density in perimenopausal period. *Arch. Bone Jt. Surg.*, 6 (1), 57-62.
6. Berga, S.L., & Garovic, V.D. (2019). Barriers to the care of menopausal women. *Mayo Clin. Proc.*, 94 (2), 191-193. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.12.016.
7. Mercuro, G., Zoncu, S., Cherchi, A., & Rosano, G.M. (2010). Can menopause be considered an independent risk factor for cardiovascular disease? *Ital. Heart J.*, 2 (10), 719-727.
8. Franco, O.H., Muka, T., Colpani, V., Kunutsor, S., Chowdhury, S., Chowdhury, R., Kavousi, M. (2015). Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 81 (3), 353-361. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.04.016.
9. Muka, T., Oliver-Williams, C., Colpani, V., Kunutsor, S., Chowdhury, S., Chowdhury, R., ..., & Franco, O.H. (2016). Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 11 (6), e0157417. DOI: 10.1371/journal.pone.0157417.
10. Savonitto, S., Ferri, L., & Colombo, D. (2018). Perimenopause vasomotor symptoms, coronary atherosclerosis and risk of myocardial infarction during menopause: the cardiologist's perspective. *Prz. Menopauzalny*, 17 (2), 53-56. DOI: <https://doi.org/10.5114/pm.2018.77301>.
11. Augoulea, A., Moros, M., Lykeridou, A., Kaparos, G., Lyberis, R., & Panoulis, K. (2019). Psychosomatic and vasomotor symptom changes during transition to menopause. *Prz. Menopauzalny*, 18 (2), 110-115. DOI: <https://doi.org/10.5114/pm.2019.86835>.
12. Soto-Rodríguez, A., Leirós-Rodríguez, R., García-Soidán, J.L., & García-Liñeira, J. (2021). Relationship between cardiovascular parameters and body mass index in perimenopausal women. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 8 (2), 1-13. DOI: <https://doi.org/10.32457/ijmss.v8i2.1443>.
13. Gray, K.E., Katon, J.G., LeBlanc, E.S., Woods, N.F., Bastian, L.A., Reiber, G.E., ..., & LaCroix, A.Z. (2018). Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? *Menopause*, 25 (5), 520-530. DOI: <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001033>.
14. Vichinsartvichai, P., & Sirirat, S. (2016). Hematologic parameters as the predictors for metabolic syndrome in perimenopausal and postmenopausal women living in urban area: a preliminary report. *Prz. Menopauzalny*, 15 (2), 90-95. DOI: <https://doi.org/10.5114/pm.2016.61191>.
15. Wilson, P.W., & Meigs, J.B. (2008). Cardiometabolic risk: a framingham perspective. *Int. J. Obes.*, 32 (2), 17-20.
16. Süß, H., Willi, J., Grub, J., & Ehler, U. (2021). Estradiol and progesterone as resilience markers? – Findings from the swiss perimenopause study. *Psychoneuroendocrinology*, 127, 105177. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105177>.
17. Kim, S.H., Oh, J.E., Song, D.W., Cho, C.Y., Hong, S.H., Cho, Y.J., ..., & Son, D.Y. (2018). The factors associated with Vitamin D deficiency in community dwelling elderly in Korea. *Nutr. Res. Pract.*, 12 (5), 387-395. DOI: 10.4162/nrp.2018.12.5.387.
18. Topliss, D.J. (2016). Clinical update in aspects of the management of autoimmune thyroid disease. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*, 31 (4), 493-499. DOI: 10.3803/EnM.2016.31.4.493.
19. Mykhailovska, N.S., Stetsiuk, I.O., Kulynych, T.O., Gorbachova, S.V., & Zhulkevych, I.V. (2020). The interrelationship of bone and cardiovascular remodeling biomarkers and clinical peculiarities of coronary artery disease in postmenopausal women. *Reumatologia*, 58 (3), 142-149. DOI: 10.5114/reum.2020.96687.
20. Kryvokulsky, B.D., & Zhulkevich, I.V. (2018). Ryzkyadaptovani pidkhody do profilaktyky trombotychnykh uskladnen pry histerektomi [Risk adapted approaches to prophylaxis of thrombotic complications at gisterectomy]. *Shpytalna khirurhiia. Zhurnal imeni L.Ya. Kovalchuka – Hospital Surgery. Journal Named by L.Ya. Kovalchuk*, 2, 78-83. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2018.2.9228>.
21. Pérez Fernández, M.R., Almazán Ortega, R., Martínez Portela, J.M., Alves Pérez, M.T., Segura Iglesias, M.C., Pérez Fernández, R. (2013). Educational intervention for the prevention of osteoporosis in a rural primary healthcare service. *Med. Clin. (Barc)*, 141 (1), 519-521. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.02.041.
22. Pérez-Fernández, M.R., Almazán Ortega, R., Martínez Portela, J.M., Alves Pérez, M.T., Segura-Iglesias, M.C., & Pérez-Fernández, R. (2014). Healthy habits and osteoporosis prevention in perimenopausal women from rural areas. *Gac. Sanit.*, 28 (2), 163-165. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.02.041.
23. Saulicz, M., Saulicz, E., Knapik, A., Linek, P., Rottermund, J., Myśliwiec, A., & Wolny, T. (2016). Impact of physical activity and fitness on the level of kinesiophobia in women of perimenopausal age. *Prz. Menopauzalny*, 15 (2), 104-111. DOI: <https://doi.org/10.5114/pm.2016.61193>.

Отримано 17.03.21

Прийнято до друку 16.04.21

Електронна адреса для листування: kozak.xrystyna@gmail.com

©О. С. Козира¹, М. В. Медведєв²

¹ТОВ «Родинне Джерело», Медичний центр «Айвімед»

²ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ ТА МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОМЕТРІЯ ЯК ПРИЧИНИ БЕЗПЛІДДЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Мета дослідження – науковий пошук літератури, присвяченої факторам ризику, етіології та патогенезу розвитку патології ендометрія, методам діагностики маткового фактора непліддя у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. У роботі використано бібліосемантичний та аналітичний методи. Проаналізовано бази даних: наукометричну базу медичних і біологічних публікацій, створену Національним центром біотехнологічної інформації (NCBI) Національної медичної бібліотеки США (NLM) – PUBMED та Google Академію, як вільну пошукову систему повнотекстових наукових публікацій. Значна частка гінекологічних захворювань безпосередньо пов'язана з патофізіологією матки, в тому числі і рясні менструальні кровотечі, аденоміоз, поліпи, рак ендометрія, ендометрит, тазові болі, які призводять до зниження рецептивності ендометрія і, як наслідок, до невдалих спроб імплантації, втрат вагітності на ранніх термінах. На етапі зародження ЕКЗ про матковий фактор безпліддя було відомо набагато більше, ніж про ембріональний. За ці роки знання та технології самого запліднення *in vitro* значно просунулися вперед, тоді як питання патології ендометрія та всього жіночого організму, як об'єкта імплантації, все ще є недостатньо висвітлені. Багато сучасних методів визначення ендометріального фактора у субфертильних пацієнтів засновані на емпіричних підходах через наше неповне розуміння молекулярної регуляції рецептивності ендометрія. У минулі десятиріччя було опубліковано важливі дані, які ілюстрували пробіли в теоріях та постулатах, і, як наслідок, різко змінили наше розуміння складності функції матки та імплантації в тому числі.

Ключові слова: безпліддя; матковий фактор; рецептивність ендометрія; піноподії.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ, ПАТОГЕНЕЗ И ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ КАК ПРИЧИНЫ БЕСПЛОДИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Цель исследования – научный обзор литературы, посвященной факторам риска, этиологии и патогенезу развития патологии эндометрия, методам диагностики маточного фактора бесплодия у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. В работе использованы библиосемантический и аналитический методы. Проанализированы базы данных: наукометрическая база медицинских и биологических публикаций, созданная Национальным центром биотехнологической информации (NCBI) Национальной медицинской библиотеки США (NLM) – PUBMED и Google Академия, как свободная поисковая система полнотекстовых научных публикаций. Значительная часть гинекологических заболеваний напрямую связана с патофизиологией матки, в том числе обильные менструальные кровотечения, аденомиоз, полипы, рак эндометрия, эндометрит, тазовая боль, что приводит к снижению рецептивности эндометрия, и, как следствие, к неудачной имплантации, потере беременности на ранних сроках. На этапе зарождения ЭКО о маточном факторе бесплодия было известно гораздо больше, чем об эмбриональном. За эти годы знания и технологии самого оплодотворения в пробирке шагнули вперед, в то время как вопросы патологии эндометрия и всего женского организма в целом, как объекта имплантации, все еще недостаточно освещены. Многие из современных методов преодоления эндометриального фактора у субфертильных пациентов основаны на эмпирических подходах из-за нашего неполного понимания молекулярной регуляции рецептивности эндометрия. В прошлых десятилетиях были опубликованы важные данные, которые проиллюстрировали пробелы в теориях и постулатах, и, как следствие, резко изменили наше понимание о сложности функции матки и имплантации в том числе.

Ключевые слова: бесплодие; маточный фактор; рецептивность эндометрия; пиноподии.

MODERN VIEW ON THE ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND POSSIBILITIES OF DIAGNOSIS OF PATHOLOGY OF THE ENDOMETRIUM AS A CAUSE OF INFERTILITY (LITERATURE REVIEW)

The aim of the study – a scientific review of literature on risk factors, etiology and pathogenesis of the development of endometrial pathology, methods of diagnosis the uterine factor of infertility of reproductive age women.

Materials and Methods. The work uses bibliosemantic and analytical methods. The following databases were analyzed: a scientometric database of medical and biological publications created by the National Center for Biotechnological Information (NCBI) of the US National Library of Medicine (NLM) – PUBMED and Google Academy, as a free search engine for full-text scientific publications. A significant part of gynecological diseases are directly related to the pathophysiology of the uterus, including heavy menstrual bleeding, adenomyosis, polyps, endometrial cancer, endometritis, pelvic pain, which leads to a decrease in the receptivity of the endometrium, and, as a consequence, to unsuccessful implantation, loss of pregnancy in the early stages. At the stage of IVF inception, we knew much more about the uterine factor of infertility than about the embryonic. For all these years the knowledge and technologies about in vitro fertilization stepped forward while the issues of the endometrium pathology and the entire female body as a whole, as an object of implantation, are still insufficiently covered. A lot of modern methods for overcoming the endometrial factor for infertility patients were based on empirical approaches because of our incomplete understanding of the molecular regulation of endometrial receptivity. In the past ten years, important data were published, which filled gaps in theory and postulates. As a result, it dramatically changed our understanding of the complexity of the uterus functions and the implantation as well.

Key words: infertility; uterus factor; endometrial receptivity; pinopodium.

Безпліддя – одна з найактуальніших проблем сучасної медицини і суспільства. Соціально-демографічні та економічні аспекти сприяють розвитку негативної тенденції поширення стану безпліддя серед населення репродуктивного віку. Середній вік батьків при народженні дитини в Україні є нижчим, ніж у більшості розвинених європейських країн, але темпи його зростання більші. Найбільшою дітородною активністю характеризуються люди віком 25–29 років, тоді як у більшості європейських країн найвищі показники народжуваності визначені для віку 30–34 роки [1].

Безпліддя – це стан, яким страждає пара, і визначається як відсутність зачаття після періоду в 12 місяців при регулярних статевих контактах і без використання будь-яких протизаплідних засобів. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, обстеження з приводу безпліддя слід починати при відсутності вагітності у жінок до 35 років, протягом 1 року регулярного статевого життя без застосування контрацепції та жінок, старших за 35 років, протягом 6 місяців регулярного статевого життя без контрацепції. За даними міжнародних наукових досліджень, лікування безпліддя слід проводити в межах 2–3 років після встановлення діагнозу.

Європа – континент з найнижчою фертильністю [2], а безпліддя – поширена медична проблема, наявна приблизно у 10 % пар репродуктивного віку в більшості європейських країн. Вважають, що 75 мільйонів пар у всьому світі не мають дітей. Кожну секунду безплідна пара звертається за медичною допомогою [3].

Проблеми зі здоров'ям як у жінок, так і у чоловіків можуть призвести до безпліддя пари. За даними Європейської асоціації репродуктивної медицини (ESHRE), приблизно в 80 % випадків можна встановити медичну причину безпліддя, а в близько 20 % пар причина безпліддя залишається нез'ясованою [4]. Близько 70 % випадків безпліддя в парах було викликано жіночим фактором, 25 % – чоловічим, а в 5 % випадків проблеми безпліддя були в обох партнерів [4]. У структурі жіночого безпліддя основними факторами є трубний, порушення функції ендометрія і ендокринні дисфункції.

Так, за даними державної статистики, в Україні у 2017 р. було зареєстровано 38 998 випадків жіночого безпліддя (77,67 % серед усіх випадків жіночого і чоловічого безпліддя) та 11 210 випадків чоловічого безпліддя (22,32 % відповідно). З 2018 року моніторинг поширеності жіночого і чоловічого безпліддя не проводиться у зв'язку зі скасуванням звітної форми (наказ МОЗ України від 04.11.2018 № 1802) [5].

Серед усіх лікувальних процедур запліднення *in vitro* (IVF) є найширше застосовуваним методом лікування безпліддя. Впродовж 2009–2018 рр. кількість розпочатих в Україні лікувальних циклів за методами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) збільшилась у 3,5 рази і становила у 2019 р. 36 984 лікувальних циклів. Частота настання клінічної вагітності від розпочатих лікувальних циклів ДРТ у 2019 р. становила 33,82 % проти 34,7 % у 2009 р [5].

На жаль, лікування методом IVF не гарантує настання вагітності, а лікування дороговартісне і пов'язане з рядом додаткових медичних ризиків як для матері, так і для дитини. Згідно з актуальною статистикою, дві третини пар, що звернулися за медичною допомогою в профільні

установи, мають пройти програму повторно, а частина з них – три і більше разів.

Переваги IVF, як і прогрес напрямку, до цього часу було зосереджено на поліпшенні потенціалу розвитку ембріонів *in vitro*, тоді як можливості оцінки сприйнятливості ендометрія залишились відносно обмеженими, хоча результати вагітності після штучного запліднення багато в чому залежать від якості ендометрія, тобто від його сприйнятливості [6].

У структурі факторів, що призводять до повторних невдалих спроб запліднення *in vitro*, ембріональний фактор складає всього третину. Решта припадає саме на проблеми імплантації. Хоча існують добре охарактеризовані морфологічні та молекулярні маркери імплантації, повна динаміка процесу, а також важливість кожного з них, все ще нечіткі [7].

Пошуку маркера чутливості ендометрія людини до імплантації бластоцисти присвячені численні фундаментальні дослідження: неінвазивні методи (ультразвуковий моніторинг, доплерометрія, тести функціональної діагностики, визначення рівня сироваткового прогестерону (П); малоінвазивні методи (визначення концентрації біологічних речовин у змивах з порожнини матки, визначення експресії ядерних стероїдних рецепторів у біоптатах ендометрія); імуногістохімічні методи і, звичайно, патогістологічні дослідження [6]. Потенційні та найбільш діагностично значущі висвітлені в даному літературному огляді.

Розвиток слизової матки – це складний фізіологічний процес, що включає перебудову властивості тканини з метою зробити її сприйнятною до імплантації ембріонів. Традиційні техніки для вивчення якості ендометрія включають ультрасонографію та патогістологічне дослідження. УЗД ендометрія є неінвазивним методом, безпечним для використання під час процедури екстракорпального запліднення (ЕКЗ). Біопсія ендометрія – інвазивна процедура, яку можна проводити протягом менструального циклу [7] перед циклом ЕКЗ.

Гістологічна оцінка ендометрія бере свій початок від новаторського дослідження Noyes R. W. та співавт. [8] та використовується і на сьогодні для визначення стадії епітеліального та стромального розвитку. Найпоширеніша патологія ендометрія при гістологічному аналізі біоптованого матеріалу, що призводить до дефекту імплантації, це затримка фази секреції. Коли дозрівання ендометрія відстає принаймні на два дні від яєчникового циклу. Ця позафазова гістопатологія ендометрія спричинена, як правило, порушенням секреції та/або функції прогестерону в секреторній фазі.

Відомо, що ріст строми ендометрія відбувається протягом циклу, а ближче до кінця циклу відбувається зміна співвідношення «залоза–строма» на користь першого. Другою характеристикою зрілості ендометрія є наявність спіральних артерій у функціональному шарі. Спіральні артерії розвиваються разом з ендометрієм і є характерною структурою функціонального шару. Порушення співвідношення залоз до стромального компоненту та відсутність або дефект розвитку спіральних артерій належать до несприятливих факторів імплантації, хоча й не виключають можливості імплантації ембріона ендометрієм [9].

Для доповнення гістологічних досліджень значна увага в останні десятиліття приділялась передбачуваним маркерам сприйнятливості ендометрія до імплантації,

таким як інтегрини та муцини. Вони являють собою трансмембранні гетеродимерні клітинні рецептори, які взаємодіють з позаклітинним матриксом і передають різні міжклітинні сигнали. Від них залежать форма клітини, її рухливість, вони беруть участь у регулюванні клітинного циклу. В імуногістохімічних дослідженнях щодо інтегрину 3 та муцину 1 (MUC1) в ендометрії безплідних жінок не було виявлено значущих відмінностей від таких у групі жінок із задовільною репродуктивною функцією [9].

Період, коли ендометрій залишається рецептивним для нідації бластоцисти, отримав назву «вікна імплантації» [10]. Їх активація характеризується значними ультраструктурними змінами ендометріальних епітеліальних клітин. У цей період плазмові мембрани епітелію ендометрія втрачають мікроворсинки й апікальні поверхні клітин формують куполоподібні випинання – піноподії [11–13]. Однією з передумов успішної імплантації ембріона є наявність піноподій на рецептивному ендометрії [11, 14].

Ідентифікація піноподій ендометрія стала можливою завдяки методиці електронної скануючої мікроскопії (SEM). Цей метод, винайдений у 1950-х роках, дозволяє отримувати зображення поверхні зразка з роздільною здатністю до кількох нанометрів. Зображення, які отримують в скануючому електронному мікроскопі, виглядають тривимірними і зручними для вивчення структури поверхні. Додаткові методи дозволяють отримувати інформацію про елементний склад поверхні.

Гістологічне та SEM дослідження [11, 12, 14, 15] показали наявність піноподій на апікальній плазматичній мембрані секреторних клітин, що з'являються між 20-м і 22-м днем менструального циклу і здатні існувати протягом двох днів [16]. Втім, значення піноподій у імплантації ставиться під сумнів, оскільки наявність піноподій спостерігалася протягом усієї фази секреції менструального циклу і навіть після періоду імплантації до 11-го тижня вагітності [17].

Розвиток піноподій відбувається прогестеронзалежно [18]. Хоч наявність піноподій розглядається як очевидний прояв рецептивності ендометрія, безпосередню участь піноподій у взаємодії ембріон–ендометрій ще не доведено. Тим не менше, асоціація між щільністю піноподій на апікальних мембранах клітин просвітлого епітелію та ефективністю IVF показала позитивну залежність IVF до перенесених ембріонів у порожнину матки (IVF-ET) [16]. Тобто, окрім якісної характеристики піноподій кількісна так само відіграє важливу роль. Якщо піноподії займають більше 50 % поверхні ендометрія, їх оцінюють як виражені у великій кількості, якщо 20–50 % – відносять до помірно виражених, менше 20 % – вважають нечисленними. Кількість зрілих піноподій є предиктивним фактором імплантації [19, 20].

В останні роки було опубліковано кілька досліджень, в яких підтверджена надійність піноподій як маркера рецептивності ендометрія [15, 21].

Саме тут варто зазначити, що вираженість інтегрину 3 та муцину 1 (MUC1) не є синхронною з утворенням піноподій [22].

Незважаючи на великі дослідження, клітинна функція піноподій у людини досі невідома, і науковці досі не мають єдиної думки про їх функцію, хоча вважається, що піноподії беруть участь у імплантації [12, 14, 21]. Водночас існують протилежні погляди, згідно з якими

роль піноподій у імплантації не особливо важлива. Тривалість наявності піноподій в ендометрії різних видів ссавців коливається від годин до тижнів [17, 23]; зокрема, тривалість таких для людини надзвичайно мінлива. Деякі дослідники показали, що піноподії зберігаються менше 48 годин [12, 24] протягом середньо-лютеїнової фази; інші продемонстрували, що піноподії присутні незабаром після овуляції та зберігаються до кінця лютеїнової фази [17]. Загальноприйнятим є твердження, що морфогенез піноподій, найвірогідніше, відбувається від дня LH + 6 до дня LH + 10 (95 CI) та існують вони п'ять днів [9].

Патологічні стани ендометрія (хронічний ендометрит, гіпер- та гіпопроліферативні процеси ендометрія) негативно впливають на структури ендометрія у фазу середньої проліферації менструального циклу, на формування ендометріальних піноподій в секреторну фазу та частоту імплантації. Морфологічна та імуногістохімічна оцінка стану ендометрія проліферативної фази з подальшою корекцією перед проведенням СЕМ дозволяє отримати ендометрій з більш однорідними та рясними піноподіальними структурами, що підвищує сприйнятливості ендометрія [25, 26].

При екстракорпоральному заплідненні (ЕКЗ) у стимульованих циклах зростає кількість фолікулів, тому концентрація естрадіолу значно вища, порівняно з прогестероном, що призводить до зниження секреції лютеїнізуючого гормону (ЛГ) [27]. При цьому страждає ЛФ, підтримку якої необхідно забезпечувати препаратами прогестерону. Препарати, представлені на ринку, відрізняються діючою речовиною, дозуванням, способом застосування та тривалістю дії, що, в свою чергу, має безпосередній вплив на кількісні показники морфогенезу піноподій [31].

Не можна нехтувати значенням рівня прогестерону як ізолюваного предиктора успіху імплантації, що повернув свою популярність в останні роки. Залежно від типу підготовки ендометрія до ембріотрансферу було проведено різні дослідження і доказовим шляхом визначено прогностично сприятливий рівень прогестерону на день переносу ембріона в порожнину матки. Цей рівень склав 10 нг/мл і більше в натуральному циклі [32], від 20,6 нг/мл для артифіційного циклу з переносом замороженого ембріона [33] та 79 нг/мл для програми IVF з трансфером свіжого ембріона [34].

Ультразвукова діагностика в репродуктивній практиці є рутинним методом обстеження, на відміну від інвазивних методів. Ця методика використовується для виключення органічної патології та динамічного спостереження за функціональним станом внутрішніх статевих органів. Одним з таких є тонкий ендометрій, що зустрічається нерідко (12,4 %) у циклах допоміжних репродуктивних технологій. Цей стан викликає занепокоєння, оскільки пов'язаний з меншим рівнем імплантації та частотою вагітності. Незважаючи на те, що були зареєстровані вагітності в 4 і 5 мм, очевидно, що товщина ендометрія <6 мм пов'язана з тенденцією до зниження ймовірності вагітності [36].

Окремо потрібно зупинитися на такому методі обстеження, як тривимірна (3D) ультразвукова діагностика. Преімплантаційне УЗД стосується цілеспрямованої візуалізації матки та придатків перед допоміжними репродуктивними технологіями для оптимізації результатів

лікування безпліддя. Після ретельного огляду літератури на основі фактичних даних було запропоновано використовувати трансвагінальне тривимірне (3D) УЗД під час ранньої фолікулярної фази. Систематичний підхід до обстеження за допомогою УЗД 3D складається з детального обстеження форми, розміру та контуру матки, оцінки товщини, обсягу, малюнка та кровопостачання ендометрія та оцінки регулярності, ехогенності та товщини зони переходу ендометрія в міометрій. Анатомія матки досліджується в вінцевій площині шляхом одночасної візуалізації порожнини матки, зовнішньої поверхні дна та шийки матки. Сонограма для сольової інфузії (SIS) рекомендується пацієнтам із збільшеним об'ємом ендометрія, аномальним малюнком ендометрія та неправильною формою порожнини матки, що свідчить про аномалії мюллерової протоки або набуті внутрішньопорожнинні аномалії. Слід визначати ураження міометрія, в тому числі ніші після кесаревого розтину [35], та встановлювати правильні розміри та розташування. Вимірювання розмірів та об'єму яєчників і реєстрація кількості антральних фолікулів є невід'ємною частиною протоколу опису дослідження. Аднекси ретельно оцінюються на предмет маси, ендометріозу та розширених труб. Для оцінки прохідності маткових труб слід оптимально використовувати гістросальпінгоконтрастну сонографію (Hy-Co-Sy). Доступність та рухливість яєчників слід перевіряти в режимі реального часу для кращого планування пошуку ооцитів під контролем ультразвуку. Позадуматковий простір оцінюють на наявність вільної рідини або маси. Використання цього виду обстеження значимо підвищує виявлення органічної патології, уроджених вад розвитку та покращує деталізацію опису органів і тканин малого таза [37, 38].

Прогностичними для оцінки сприйнятливості матки є не тільки метричні, а і доплерометричні показники. Судинна система ендометрія важлива для ранньої його реакції на імплантацію бластоцисти, а судинні зміни можуть вплинути на сприйнятливості матки. Судинні параметри, виміряні за допомогою тривимірного силового доплерівського ультразвуку (3D PD-US), можуть передбачити вагітність після IVF (ET) [39].

Виявлено зв'язок між клінічною вагітністю та іншими маркерами сприйнятливості ендометрія (індекси Доплера, хвилеподібна активність ендометрія); однак їх слабка здатність прогнозувати клінічну вагітність заважає використовувати їх у клінічній практиці [40].

Роль доплерометрії в предикції сприйнятливості ендометрія пов'язана з опосередкованим оцінюванням вазоактивних цитокінів, які беруть участь у розвитку спіральних артерій, та шляхом оцінки артеріального кровотоку ендометрія та матки. Проте безпосереднє визначення біологічно активних речовин може бути корисним для забезпечення більшої точності сприйнятливості матки, ніж ультразвукові індикатори, хоча виключають можливість використання безпосередньо в циклі запліднення [41].

ВИСНОВКИ. 1. Матковий фактор безпліддя має питому вагу в структурі невдалих спроб імплантації та безпліддя в цілому. Проте використання допоміжних репродуктивних технологій незначно впливає на подолання цієї проблеми. А діагностика швидше стає результатом стратегії виключення, аніж першопричинного пошуку. На першому місці серед причин є органічна патологія внутрішніх статевих органів, що здебільшого може бути діагностовано за допомогою УЗД, рідше МРТ/КТ, гістеро-, лапароскопічно. Вилікування її приводять до значного підвищення результативності програм IVF. Друге місце займає зміщене «вікно імплантації».

2. Виходячи з думки, що піноподії надзвичайно важливі для імплантації ембріонів, можна зробити висновки щодо того, чому багато процедур ЗІВ не дають позитивних результатів. Розвиток ендометрія у частини безплідних хворих відбувається повільніше, і часто виникає фазове відставання, яке не відображає фактичну ситуацію в ендометрії. Враховуючи цю фазу відставання, можливо, вдасться отримати кращий результат, якщо перенесення ембріонів відтермінувати на один або кілька днів.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Подальші дослідження дозволять підвищити рівень виявлення та подолання маткового фактора непліддя та підвищити результативність лікування, в тому числі і циклів ЕКЗ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аксьонова С. Ю. Вік батька при народженні дитини / С. Ю. Аксьонова // Демографія та соціальна економіка. – 2018. – № 3 (28). – С. 23–33.
2. The ESHRE Capri Workshop Group. Europe the continent with the lowest fertility // Hum. Reprod. Update. – 2010. – Vol. 16 (6). – P. 590–602.
3. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: Potential need and demand for infertility medical care / J. Boivin, L. Bunting, J. A. Collins, K. G. Nygren // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22 (6). – P. 1506–1512.
4. Spira A. Epidemiology of human reproduction / A. Spira // Hum. Reprod. – 1986. – Vol. 1 (2). – P. 111–115.
5. Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні [Електронний ресурс]. – 2021. – Режим доступу: https://www.uarm.org.ua/index.php?option=com_attachments&task=download&id=472.
6. Bourgain C. The endometrium in stimulated cycles for IVF / C. Bourgain, P. Devroey // Hum. Reprod. Update. – 2003. – Vol. 9 (6). – P. 515–522.
7. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status / C. Coutifaris, E. R. Myers, D. S. Guzick [et al.] // Fertil. Steril. – 2004. – Vol. 82 (5). – P. 1264–1272.
8. Noyes R. W. Dating the endometrial biopsy / R. W. Noyes, A. T. Hertig, J. Rock // Fertil. Steril. – 2019. – Vol. 112 (4 Suppl. 1). – e93–e115.
9. Changes in morphology and presence of pinopodes in endometrial cells during the luteal phase in women with infertility problems / M. Aunapuu, P. Kibur, T. Järveots, A. Arend // Medicina (Kaunas). – 2018. – Vol. 54 (5). – P. 69.
10. A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early

- pregnancy supplement / J. Smitz, P. Devroey, Faguer [et al.] // Hum. Reprod. – 1992. – Vol. 7 (2). – P. 168–175.
11. Johannisson E. Scanning electron microscopic study of the human endometrium / E. Johannisson, L. Nilsson // Fertil. Steril. – 1972. – Vol. 23 (9). – P. 613–625.
12. Nikas G. Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice / G. Nikas // Hum. Reprod. – 1999. – Vol. 14 (Suppl. 2). – P. 99–106.
13. Fatemi H. M. The luteal phase after 3 decades of IVF: what do we know? / H. M. Fatemi // Reprod. Biomed. Online. – 2009. – Vol. 19 (Suppl. 4). – P. 4331.
14. Lopata A. Pinopodes and implantation / A. Lopata, U. Bentin-Ley, A. Enders // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2002. – Vol. 3 (2). – P. 77–86.
15. Pinopode score around the time of implantation is predictive of successful implantation following frozen embryo transfer in hormone replacement cycles / X. Y. Jin, L. J. Zhao, D. H. Luo [et al.] // Hum. Reprod. – 2017. – Vol. 32 (12). – P. 2394–2403.
16. Uterine pinopodes as markers of the 'nidation window' in cycling women receiving exogenous oestradiol and progesterone / G. Nikas, P. Drakakis, D. Loutradis [et al.] // Hum. Reprod. – 1995. – Vol. 10 (5). – P. 1208–1213.
17. The presence of pinopodes in the human endometrium does not delineate the implantation window / C. E. Quinn, E. Ryan, E. A. Claessens [et al.] // Fertil. Steril. – 2007. – Vol. 87 (5). – P. 1015–1021.
18. Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors / A. Stavreus-Evers, G. Nikas, L. Sahlin [et al.] // Fertil. Steril. – 2001. – Vol. 76 (4). – P. 782–791.
19. Ludwig M. Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF / M. Ludwig, K. Diedrich // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2001. – Vol. 80 (5). – P. 452–466.
20. Changes in the development of uterine pinopodes in steroid hormone supplemented cycles / I. Oborná, R. Novotný, J. Brezinová [et al.] // Physiol. Res. – 2004. – Vol. 53 (4). – P. 423–429.
21. Clinical validation of pinopode as a marker of endometrial receptivity: A randomized controlled trial / Z. Qiong, H. Jie, W. Yonggang [et al.] // Fertil. Steril. – 2017. – Vol. 108 (3). – P. 513–517.
22. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women / A. A. Acosta, L. Elberger, M. Borghi [et al.] // Fertil. Steril. – 2000. – Vol. 73 (4). 788–798.
23. Quinn C. E. Pinopodes: A questionable role in endometrial receptivity / C. E. Quinn, R. F. Casper // Hum. Reprod. Update. – 2009. – Vol. 15 (2). – P. 229–236.
24. Endometrial estrogen and progesterone receptor and pinopode expression in stimulated cycles of oocyte donors / O. H. Develioglu, J. G. Hsiu, G. Nikas [et al.] // Fertil. Steril. – 1999. – Vol. 71 (6). – P. 1040–1047.
25. Predictive value of endometrial receptivity and pregnancy outcome by hysteroscopy examination at the phase of implantation window in unexplained infertile women / S. C. Li, M. Feng, Q. Y. Nie [et al.] // Zhonghua Fu. Chan. Ke. Za. Zhi. – 2010. – Vol. 45 (3). – P. 184–190.
26. Гюльмамедова І. Д. Результати практичного застосування лікувально-діагностичного комплексу для оптимізації рецептивності ендометрія до імплантації ембріона / І. Д. Гюльмамедова // Медико-соціальні проблеми родини. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 17–20.
27. Crinon 8 % vaginal progesterone gel results in lower embryonic implantation efficiency after in vitro fertilization-embryo transfer / M. A. Damaro, V. T. Goudas, D. R. Session [et al.] // Fertil. Steril. – 1999. – Vol. 72 (5). – P. 830–836.
28. Co-existence of heparin-binding epidermal growth factor-like growth-factor and pinopodes in human endometrium at the time of implantation / A. Stavreus-Evers, J. Aghajanova, H. Brismar [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 8 (8). – P. 765–769.
29. Scanning electron microscopy of the human endometrial surface epithelium / A. Ferenczy, R. M. Richard, F. J. Agate [et al.] // Fertil. Steril. – 1972. – Vol. 23 (8). – P. 515–521.
30. Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin-3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss / B. Xu, X. Sun, L. Li [et al.] // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 98 (2). – P. 389–395.
31. Луцький А. С. Особливості формування піноподій в ендометрії залежно від підтримки лютеїнової фази циклу у програмах екстракорпорального запліднення / А. С. Луцький // Міжнародний медичний журнал. – 2019. – Т. 25, № 3 (99). – С. 38–43.
32. Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates / S. Gaggiotti-Marre, M. Álvarez, I. González-Foruria [et al.] // Hum. Reprod. – 2020. – Vol. 35 (7). – P. 1623–1629.
33. Measuring the serum progesterone level on the day of transfer can be an additional tool to maximize ongoing pregnancies in single euploid frozen blastocyst transfers / F. K. Boynukalin, M. Gultomruk, E. Turgut [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2019. – Vol. 17 (1). – Article number: 102.
34. Do early luteal serum progesterone levels predict the reproductive outcomes in IVF with oral dydrogesterone for luteal phase support? / A. Netter, J. Mancini, C. Buffat [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14 (7). – e0220450.
35. Mahajan N. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? / N. Mahajan, S. Sharma // J. Hum. Reprod. Sci. – 2016. – Vol. 9 (1). – P. 3–8.
36. Evaluation of the cesarean scar niche in women with secondary infertility undergoing ICSI using 2D sonohysterography versus 3D sonohysterography and setting a standard criteria; Alalfy simple rules for scar assessment by ultrasound to prevent health problems for women / M. Alalfy, O. M. Osman, S. Salama [et al.] // Int. J. Womens Health. – 2020. – Vol. 12. – P. 965–974.
37. Arya S. Preimplantation 3D ultrasound: current uses and challenges / S. Arya, S. Kupescic Plavsic // J. Perinat. Med. – 2017. – Vol. 45 (6). – P. 745–758.
38. Levailant J.-M. A novel concept for female infertility exploration: the Fertiliscan®, a dedicated all-in-one 3D ultrasound exploration / J. M. Levailant, M. Pasquier, N. Massin // J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. – 2019. – Vol. 48 (5). – P. 363–367.
39. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles / A. Kim, H. Jung, W. J. Choi [et al.] // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 53 (3). – P. 360–365.
40. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis / L. Craciunas, I. Gallos, J. Chu [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2019. – Vol. 25 (2). – P. 202–223.
41. Endometrial vascularity by three-dimensional power Doppler ultrasound and cytokines: a complementary approach to assess uterine receptivity / N. Lédée, G. Chaouat, V. Serazin [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2008. – Vol. 77 (1). – P. 57–62.

REFERENCES

1. Aksyonova, S.Y. (2018). Vik batka pry narodzhenni dytyny [Father's age at births]. *Demohrafiia ta sotsialna ekonomika – Demography and Social Economy*, 3 (28), 23-33. DOI: 10.15407/dse2016.03.023.
2. The ESHRE Capri Workshop Group. (2010). Europe the continent with the lowest fertility. *Hum. Reprod. Update*, 16 (6), 590-602. DOI: 10.1093/humupd/dmq023.
3. Boivin, J., Bunting, L., Collins, J.A., & Nygren, K.G. (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: Potential need and demand for infertility medical care. *Hum. Reprod.*, 22 (6), 1506-1512. DOI: 10.1093/humrep/dem046.
4. Spira, A. (1986). Epidemiology of human reproduction. *Hum. Reprod.*, 1 (2), 111-115. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136353.
5. (2021). Informatsiino-statystychnyi dovidnyk pro dopomizhni reproduktyvni tekhnolohii v Ukraini [Information and statistical guide on assisted reproductive technologies in Ukraine]. Retrieved from: https://www.uarm.org.ua/index.php?option=com_attachments&task=download&id=472 [in Ukrainian].
6. Bourgain, C., & Devroey, P. (2003). The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum. Reprod. Update.*, 9 (6), 515-522. DOI: 10.1093/humupd/dmg045.
7. Coutifaris, C., Myers, E.R., Guzick, D.S., Diamond, M.P., Carson, S.A., Legro, R.S., ..., & Leppert, P.C. (2004). Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil. Steril.*, 82 (5), 1264-1272. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.069.
8. Noyes, R.W., Hertig, A.T., & Rock, J. (2019). Dating the endometrial biopsy. *Fertil. Steril.*, 112 (4 Suppl. 1), e93-e115. DOI: 10.1016/s0002-9378(16)33500-1.
9. Aunapuu, M., Kibur, P., Järveots, T., & Arend, A. (2018). Changes in morphology and presence of pinopodes in endometrial cells during the luteal phase in women with infertility problems. *Medicina (Kaunas)*, 54 (5), 69. DOI: 10.3390/medicina54050069.
10. Smits, J., Devroey, P., Faguer, B., Bourgain, C., Camus, M., & Van Steirteghem, A.C. (1992). A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. *Hum. Reprod.*, 7 (2), 168-175. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137611.
11. Johannisson, E., & Nilsson, L. (1972). Scanning electron microscopic study of the human endometrium. *Fertil. Steril.*, 23 (9), 613-625.
12. Nikas, G. (1999). Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice. *Hum. Reprod.*, 14 (Suppl. 2), 99-106. DOI: 10.1093/humrep/14.suppl_2.99.
13. Fatemi, H.M. (2009). The luteal phase after 3 decades of IVF: what do we know? *Reprod. Biomed. Online*, 19 (Suppl. 4), 4331.
14. Lopata, A., Bentin-Ley, U., & Enders, A. (2002). Pinopodes and implantation. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 3 (2), 77-86. DOI: 10.1023/a:1015455709833.
15. Jin, X.Y., Zhao, L.J., Luo, D.H., Liu, L., Dai, Y.D., Hu, X.X., ..., & Zhang, S.Y. (2017). Pinopode score around the time of implantation is predictive of successful implantation following frozen embryo transfer in hormone replacement cycles. *Hum. Reprod.*, 32 (12), 2394-2403. DOI: 10.1093/humrep/dex312.
16. Nikas, G., Drakakis, P., Loutradis, D., Mara-Skoufari, C., Koumantakis, E., Michalas, S., & Psychoyos, A. (1995). Uterine pinopodes as markers of the 'nidation window' in cycling women receiving exogenous oestradiol and progesterone. *Hum. Reprod.*, 10 (5), 1208-1213. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136120.
17. Quinn, C., Ryan, E., Claessens, E.A., Greenblatt, E., Hawrylyshyn, P., Cruickshank, B., ..., & Casper, R.F. (2007). The presence of pinopodes in the human endometrium does not delineate the implantation window. *Fertil. Steril.*, 87 (5), 1015-1021. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.101.
18. Stavreus-Evers, A., Nikas, G., Sahlin, L., Eriksson, H., & Landgren, B.M. (2001). Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors. *Fertil. Steril.*, 76 (4), 782-791. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)01993-8.
19. Ludwig, M., & Diedrich, K. (2001). Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 80 (5), 452-466. DOI: 10.1034/j.1600-0412.2001.080005452.x.
20. Oborná, I., Novotný, R., Brezinová, J., Petrová, P., Lichnovský, V., & Fingerová, H. (2004). Changes in the development of uterine pinopodes in steroid hormone supplemented cycles. *Physiol. Res.*, 53 (4), 423-429.
21. Qiong, Z., Jie, H., Yonggang, W., Bin, X., Jing, Z., & Yanping, L. (2017). Clinical validation of pinopode as a marker of endometrial receptivity: A randomized controlled trial. *Fertil. Steril.*, 108 (3), 513-517. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.006.
22. Acosta, A.A., Elberger, L., Borghi, M., Calamera, J.C., Chemes, H., Doncel, G.F., ..., & Papier, S. (2000). Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women. *Fertil. Steril.*, 73 (4), 788-798. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00605-6.
23. Quinn, C.E., & Casper, R.F. (2009). Pinopodes: A questionable role in endometrial receptivity. *Hum. Reprod. Update*, 15 (2), 229-236. DOI: 10.1093/humupd/dmn052.
24. Develioglu, O.H., Hsiu, J.G., Nikas, G., Toner, J.P., Oehninger, S., & Jones, H.W. Jr. (1999). Endometrial estrogen and progesterone receptor and pinopode expression in stimulated cycles of oocyte donors. *Fertil. Steril.*, 71 (6), 1040-1047. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00137-5.
25. Li, S.C., Feng, M., Nie, Q.Y., Nie, Q.Y., Pan, P., Wu, S.M., ..., & Guo, Z.W. (2010). Predictive value of endometrial receptivity and pregnancy outcome by hysteroscopy examination at the phase of implantation window in unexplained infertile women. *Zhonghua Fu. Chan. Ke. Za. Zhi.*, 45 (3), 184-190.
26. Gyulmamedova, I.D. (2012). Rezultaty praktychnoho zastosuvannya likuvalno-diahnostychnoho kompleksu dlia optymizatsii retseptyvnosti endometrii do implantatsii embriona [Results of practical application of medical-diagnostic complex for optimization of endometrial receptivity to embryo implantation]. *Medyko-sotsialni problemy rodyny – Medical and Social Problems of Family*, 2, 17, 17-20 [in Ukrainian].
27. Damario, M.A., Goudas, V.T., Session, D.R., Hammitt, D.G., & Dumesic, D.A. (1999). Crinon 8 % vaginal progesterone gel results in lower embryonic implantation efficiency after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil. Steril.*, 72 (5), 830-836. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00364-7.
28. Stavreus-Evers, A., Aghajanova, L., Brismar, H., Eriksson, H., Landgren, B.M., & Hovatta, O. (2002). Co-existence of heparin-binding epidermal growth factor-like growth-factor and pinopodes in human endometrium at the time of implantation. *Hum. Reprod.*, 8 (8), 765-769. DOI: 10.1093/molehr/8.8.765.
29. Ferenczy, A., Richart, R.M., Agate, F.J. Jr, Purkerson, M.L., & Dempsey, E.W. (1972). Scanning electron microscopy of the human endometrial surface epithelium. *Fertil. Steril.*, 23 (8), 515-521.

30. Xu, B., Sun, X., Li, L., Wu, L., Zhang, A., & Feng, Y. (2012). Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin-3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril.*, 98 (2), 389-395. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.032.
31. Lutskyi, A.S. (2019). Osoblyvosti formuvannia pinopodiy v endometrii zalezno vid pidtrymky liuteinovoї fazy tsykladu u prohramakh ekstrakorporalnoho zaplydnennia [Peculiarities of pinopods formation in endometrium depending on luteal phase support in cycles of in vitro fertilization]. *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal – Int. Med. J.*, 25, 3 (99), 38-43 [in Ukrainian].
32. Gaggiotti-Marre, S., Álvarez, M., González-Foruria, I., Parriego, M., Garcia, S., Martínez, F., ..., & Coroleu, B. (2020). Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates. *Hum. Reprod.*, 35 (7), 1623-1629. DOI: 10.1093/humrep/deaa092.
33. Boynukalin, F.K., Gultomruk, M., Turgut, E., Demir, B., Findikli, N., Serdarogullari, M., ..., & Bahceci, M. (2019). Measuring the serum progesterone level on the day of transfer can be an additional tool to maximize ongoing pregnancies in single euploid frozen blastocyst transfers. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 17 (1), 102. DOI: 10.1186/s12958-019-0549-9.
34. Netter, A., Mancini, J., Buffat, C., Agostini, A., Perrin, J., & Courbiere, B. (2019). Do early luteal serum progesterone levels predict the reproductive outcomes in IVF with oral dydrogesterone for luteal phase support? *PLoS One*, 14 (7), e0220450. DOI: 10.1371/journal.pone.0220450.
35. Mahajan, N., & Sharma, S. (2016). The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? *J. Hum. Reprod. Sci.*, 9 (1), 3-8. DOI: 10.4103/0974-1208.178632.
36. Alalfy, M., Osman, O.M., Salama, S., Lasheen, Y., Soliman, M., Fikry, M., ..., & Abdella, R. (2020). Evaluation of the cesarean scar niche in women with secondary infertility undergoing ICSI using 2D sonohysterography versus 3D sonohysterography and setting a standard criteria; Alalfy simple rules for scar assessment by ultrasound to prevent health problems for women. *Int. J. Womens Health*, 12, 965-974. DOI: 10.2147/IJWH.S267691.
37. Arya, S., & Kupescic Plavsic, S. (2017). Preimplantation 3D ultrasound: current uses and challenges. *J. Perinat. Med.*, 45 (6), 745-758. DOI: 10.1515/jpm-2016-0361.
38. Levaillant, J.-M., Pasquier, M., & Massin, N. (2019). A novel concept for female infertility exploration: the Fertiliscan®, a dedicated all-in-one 3D ultrasound exploration. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.*, 48 (5), 363-367. DOI: 10.1016/j.jogoh.2019.01.008.
39. Kim, A., Jung, H., Choi, W.J., Hong, S.N., & Kim, H.Y. (2014). Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.*, 53 (3), 360-365. DOI: 10.1016/j.tjog.2013.05.007.
40. Craciunas, L., Gallos, I., Chu, J., Bourne, T., Quenby, S., Brosens, J.J., & Coomarasamy, A. (2019). Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*, 25 (2), 202-223. DOI: 10.1093/humupd/dmy044.
41. Lédée, N., Chaouat, G., Serazin, V., Lombroso, R., Dubanchet, S., Oger, P., ..., & Ville, Y. (2008). Endometrial vascularity by three-dimensional power Doppler ultrasound and cytokines: a complementary approach to assess uterine receptivity. *J. Reprod. Immunol.*, 77 (1), 57-62. DOI: 10.1016/j.jri.2007.07.006.

Отримано 26.03.21

Прийнято до друку 28.04.21

Електронна адреса для листування: kozyrochka27@gmail.com

УДК 618.11-008.61-07-085.357
DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.12361

©Д. В. Лецин

Запорізький державний медичний університет

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК УСПІШНОГО ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЇ ЯЄЧНИКІВ ТЯЖКОГО СТУПЕНЯ В РАНЬОМУ ТЕРМІНІ ВАГІТНОСТІ (ІСТОРІЯ ХВОРОБИ)

Мета дослідження – опис клінічного випадку з використанням різних методів обстеження та лікування синдрому гіперстимуляції яєчників у ранньому терміні вагітності.

Матеріали та методи. Описано клінічний випадок синдрому гіперстимуляції яєчників, який виник у пацієнтки З., 34 роки, в ранньому терміні вагітності в результаті екстракорпорального запліднення. У роботі використано загальноклінічні (клінічний аналіз крові та сечі), біохімічні (біохімічний аналіз крові) та інструментальні методи дослідження (ультразвукове обстеження органів грудної та черевної порожнин). Терапію проводили з урахуванням принципів лікування відповідно до чинних нормативних документів МОЗ України.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами аналізу даних по клінічному випадку слід сказати, що у пацієнтки синдром гіперстимуляції яєчників виник у пізні терміни з моменту проведення трансвагінальної пункції фолікулів, а клінічна картина синдрому гіперстимуляції яєчників у хворої типова для III ступеня тяжкості.

Висновки. Застосування комплексного підходу в діагностиці та лікуванні синдрому гіперстимуляції яєчників дозволяє простежити динаміку патологічного процесу під впливом вагітності в ранньому терміні та призначених лікувальних заходів. Таким чином, синдром гіперстимуляції яєчників є важливим фактором ризику ускладненого перебігу вагітності, індукованої в програмі екстракорпорального запліднення та репродуктивних втрат у I триместрі. Тому до кожної конкретної пацієнтки повинен бути індивідуальний підхід при виборі протоколів екстракорпорального запліднення, враховуючи ступінь ризику виникнення синдрому гіперстимуляції яєчників у жінки.

Ключові слова: синдром гіперстимуляції яєчників; екстракорпоральне запліднення; вагітність.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ В РАННЕМ СРОКЕ БЕРЕМЕННОСТИ (ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ)

Цель исследования – описание клинического случая с использованием различных методов обследования и лечения синдрома гиперстимуляции яичников в раннем сроке беременности.

Материалы и методы. Описан клинический случай синдрома гиперстимуляции яичников, который возник у пациентки З., 34 лет, в раннем сроке беременности в результате экстракорпорального оплодотворения. В ходе работы были использованы общеклинические (клинический анализ крови и мочи), биохимические (биохимический анализ крови) и инструментальные методы исследования (ультразвуковое исследование органов грудной и брюшной полости). Терапия проводилась с учетом принципов лечения в действующих нормативных документах МОЗ Украины.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализируя данные клинического случая, можно сказать, что у пациентки синдром гиперстимуляции яичников возник в поздние сроки с момента проведения трансвагинальной пункции фолликулов, а клиническая картина синдрома гиперстимуляции яичников у больной типичная для III степени тяжести.

Выводы. Применение комплексного подхода в диагностике и лечении синдрома гиперстимуляции яичников позволяет проследить динамику патологического процесса под влиянием беременности в раннем сроке беременности и назначенных лечебных мероприятий. Таким образом, синдром гиперстимуляции яичников является важным фактором риска осложненного течения беременности, индуцированной в программе экстракорпорального оплодотворения и репродуктивных потерь в I триместре. Поэтому к каждой конкретной пациентке должен быть индивидуальный подход при выборе протоколов экстракорпорального оплодотворения, учитывая степень риска возникновения синдрома гиперстимуляции яичников у женщины.

Ключевые слова: синдром гиперстимуляции яичников; экстракорпоральное оплодотворение; беременность.

SUCCESSFUL TREATMENT OF SEVERE OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME IN EARLY PREGNANCY (CASE REPORT)

The aim of the study – description of a clinical case using the various methods of diagnosis and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome in the early pregnancy.

Materials and Methods. A 34-year-old patient Z. presented with severe ovarian hyperstimulation syndrome that arose in the early pregnancy, which was a result of in vitro fertilization. For the purpose of investigation and monitoring of the patient condition complete blood count, basic metabolic panel, urine test and ultrasonography of the abdomen and the chest were performed. Management was based on the current Ukrainian medical guidelines.

Results and Discussion. After a thorough investigation of this clinical case we made a conclusion that ovarian hyperstimulation syndrome had started to develop immediately after oocytes retrieval and the clinical presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome corresponded to the grade 3 of the severity.

Conclusions. Application of a comprehensive approach in the diagnosis and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome allows tracing the dynamics of the pathological process under the influence of early term pregnancy and treatment measures. Needless to say, ovarian hyperstimulation syndrome is considered as an important risk factor that contributes to the complications of pregnancy after IVF and reproductive loss during the first trimester. Therefore, every patient should have an individual approach when choosing in vitro fertilization protocols, taking into account the personal risk to develop ovarian hyperstimulation syndrome.

Key words: ovarian hyperstimulation syndrome; in vitro fertilization; pregnancy.

ВСТУП. На сучасному етапі кількість шлюбів, які стикаються з діагнозом безпліддя, постійно зростає [1, 2]. Одним із методів лікування безпліддя є допоміжні репродуктивні технології, в тому числі екстракорпоральне запліднення [3]. Застосування допоміжних репродуктивних технологій у таких пацієнок не завжди є ефективним через складність підбору адекватного протоколу стимуляції яєчників при високій імовірності розвитку порушення водно-сольового обміну, в тому числі, що загрожує життю пацієнтки – синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) [1, 4, 5].

Такі предиктори, як молодий вік, синдром полікістозних яєчників, підвищений рівень антимюллерового гормону, стимуляція суперовуляції яєчників за допомогою агоністів гонадотропін-рилізінг гормону, великої кількості фолікулів у процесі стимуляції яєчників, не можна вважати інформативними через відсутність факторів ризику в разі виражених порушень водно-сольового обміну, які призводять до СГЯ [6–8].

Синдром гіперстимуляції яєчників – ятрогенний стан, в основі якого лежить нейрофізіологічна реакція яєчників на тлі введення препаратів-індукторів овуляції, що перевищує фізіологічні рамки. Етіологія синдрому гіперстимуляції яєчників не вивчена [1, 9–12]. На даний час, у зв'язку з інтенсивним розвитком новітніх допоміжних репродуктивних технологій, використанням сучасних протоколів контрольованої стимуляції яєчників, ризик розвитку СГЯ постійно зростає. По суті, даний синдром можна вважати як втрату контролю над проведеною стимуляцією яєчників. Клінічні симптоми СГЯ проявляються в лютеїнову фазу циклу і в ранній термін вагітності [3, 13, 14]. Розвиток синдрому гіперстимуляції яєчників як ускладнення програми екстракорпорального запліднення чинить негативний вплив на перебіг і результат I триместру вагітності. Високий рівень репродуктивних втрат у пацієнок із СГЯ пов'язаний з гормональним дисбалансом і явищами гіперкоагуляції, що може призвести до летального результату [15–17]. Вагітності, що наступили в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій, відрізняються високим рівнем репродуктивних втрат, причому більша частина мимовільних переривань вагітностей після екстракорпорального запліднення припадає на I триместр [15, 18–20].

Представлено випадок гіперстимуляції яєчників із тяжкою формою розвитку.

Пацієнтка 3., 34 роки, звернулася в центр репродуктивної функції людини зі скаргами на неспроможність завагітніти впродовж 5 років. Менструації з 13 років, цикл регулярний. Вагітності раніше не було. В анамнезі у хворої встановлено синдром полікістозних яєчників, ановуляторний менструальний цикл, дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарної системи та надниркових залоз, гіперпролактинемію, гіперандрогенію. У 2015 р. проведено операційне лікування в обсязі: лікувально-діагностична гістероскопія, лапароскопія, хромосальпінгоскопія, сальпінгооваріолізис. Результат ПГД – ендометрій у фазі проліферації з вогнищами залозистої гіперплазії. Результат ХСС: непрохідність маткових труб. Соматичної патології не встановлено. При обстеженні на 2–4 день менструального циклу виявлено: рівень ФСГ – 6,5 мМЕ/мл, ЛГ – 7,1 мМЕ/мл, ПРЛ – 386 нг/мл, естрадіол – 134,39 пг/мл, ДГЕА – 4,08 мкг/мл, тестостерон – 140,03 нг/дл, 17-ОНП

– 2,17 нг/мл, АМГ – 4,86 нг/мл, ТТГ – 1,3 мкМЕ/мл, Т4 – 13,8 пмоль/л. За результатами ультразвукового обстеження органів малого таза на 2-й день менструального циклу встановлено: ендометрій – 4,4 мм, кількість антральних фолікулів у правому яєчнику – 20, кількість антральних фолікулів у лівому яєчнику – 19. Результати інших досліджень не виявили суттєвих відхилень від норми. За результатами обстеження були виключені протипоказання до проведення протоколу контрольованої стимуляції яєчників. Пацієнтці призначено протокол з антагоністами-ГнРГ і оптимальні дози препаратів з урахуванням цілей проведеної терапії.

Протокол контрольованої стимуляції яєчників було розпочато на 3-й день менструального циклу введенням препарату “Гонал-ф” – 125 ОД на добу, тривалістю медикаментозної стимуляції – 8 діб та препаратом “Цетротид” – 0,25 мг на добу, тривалістю з 5 по 8 день медикаментозної стимуляції яєчників. У день введення тригера за результатами ультразвукового моніторингу фолікулогенезу встановлено: ендометрій – 12 мм, лівий яєчник: 3 фолікули розміром – 21–19,5 мм, 24–17 мм, 23–19 мм та 6 фолікулів розміром – 16,5–16,0 мм; правий яєчник: 5 фолікулів розміром – 20–21 мм та 6 фолікулів розміром – 16–17 мм.

Пацієнтці призначено тригер препаратом хоріогонадотропіну – “Прегніл” у дозі 5000 МО одноразово. Через 36 годин пацієнтці провели трансвагінальну пункцію фолікулів під контролем ультразвукового дослідження.

За результатами трансвагінальної пункції фолікулів з фолікулярної рідини отримано 12 ооцит-кумуляусних комплексів. У результаті запліднення і культивування отримано 7 ембріонів (за Гарднером): 5 ембріонів – 4 АА, 1 ембріон – 4 АВ, 1 ембріон – 3 АА. На 5-ту добу після пункції фолікулів, враховуючи відсутність протипоказань до проведення ембріотрансферу, виконано перенесення 1-го ембріона (4 АА) в порожнину матки. Кріоконсервували 6 ембріонів. На 5 добу, після проведеного ембріотрансферу, пацієнтку виписали зі стаціонару. На момент виписки скарг не було, показники лабораторних аналізів, дані ультразвукового дослідження та клінічні характеристики були стабільними.

На 11-ту добу після ембріотрансферу пацієнтку бригада екстреної (швидкої) медичної допомоги госпіталізувала в обласну клінічну лікарню зі скаргами на тягнучий біль у нижніх відділах живота, набрякність обличчя, кистей, гомілок та живота, загальну слабкість. Погіршення загального стану відмічає впродовж 3-х діб. Амбулаторно приймала призначене раніше лікування: “Прогіноорм” 200 мг – 3 рази на день per vaginam, фолієву кислоту 800 мкг/добу per os, “Достинекс” 1/4 таб. – один раз на тиждень per os.

За даними об'єктивного обстеження при госпіталізації у пацієнтки встановлено: шкірні покриви блідо-рожевого кольору, чисті, АТ – 100/70 мм рт. ст., Ps – 78 уд./хв, Т – 36,6 °С, ЧДР – 22 на хвилину, SpO₂ – 96 %. При порівняльній перкусії в легенях з обох сторін притуплення легеневого звуку не спостерігали, при аускультатії – дихання везикулярне, хрипів немає. Живіт помірно роздутий, пальпуються пухлиноподібної форми, збільшені яєчники, досягаючи мезогастральної ділянки та чутливі при пальпації. При перкусії – притуплення в пологих місцях. Симптомів подразнення очеревини не

виявлено. Спостерігається пастозність обличчя, кистей, гомілок та стоп. Сечовиділення самостійне, безболісне, виділення сечі в достатньому об'ємі. Фізіологічні випорожнення не порушені.

Дані лабораторного дослідження. У загальному аналізі крові виявлено: гемоглобін – 135 г/л, еритроцити – $4,69 \cdot 10^{12}$ Т/л, кольоровий показник – 1,02, лейкоцити – $7,5 \cdot 10^9$ Г/л, лімфоцити – 15 %, ШОЕ – 20 мм/год.

При біохімічному дослідженні крові виявлено: загальний білок – 58 г/л, глюкоза – 4,1 ммоль/л, креатинін – 89 мкмоль/л, сечовина – 5,8 мкмоль/л, АЛТ – 39 од/л, АСТ – 27 од/л, калій – 5,20 ммоль/л, натрій – 145,6 ммоль/л.

Дані коагулограми: фібриноген – 4,7 г/л, активованний частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) – 28,3 с, протромбіновий час – 13,7 с, протромбіновий індекс – 89 %, фібриноген В «-».

Показники загального аналізу сечі: питома вага – 1020, рН – 6,5, лейкоцити – 5–6 в п/з, білок та глюкозу не виявлено.

Рівень хоріонічного гонадотропіну в периферичній крові на наступний день від моменту госпіталізації склав – 458 мМО/мл.

За даними ультразвукового обстеження органів малого таза: ендометрій однорідної ехо-структури, розмір – 14,7 мм. Правий яєчник збільшений до 12,5 см, лівий яєчник збільшений до 11 см, в черевній порожнині – вільна рідина до 3,0–3,5 л. За даними ультразвукового обстеження плевральної порожнини та перикарда вільної рідини не виявлено.

Проведено консилиум у складі завідувача кафедри акушерства та гінекології, доцента кафедри акушерства та гінекології, завідувача відділення акушерства та гінекології, завідувача відділення анестезіології та реанімації. Клінічний діагноз: синдром гіперстимуляції яєчників 2 ступеня. Асцит. Вагітність в малому терміні, індукована у програмі екстракорпорального запліднення. Такий діагноз становив загрозу для життя і здоров'я жінки.

Впродовж проведеної терапії у відділенні реанімації обласної лікарні проводили контроль загального стану пацієнтки, гемодинамічних даних, клінічних показників периферичної крові та сечі, гідробалансу.

Виконували ультразвуковий моніторинг обсягу вільної рідини в малому тазі, плевральної порожнини, перикарда, розмірів яєчників. На наступну добу з моменту госпіталізації, за даними ультразвукового обстеження, виявлено випіт у плевральній порожнині; за даними Ехо-КС: пролапс мітрального клапана I ступеня без ознак регургітації. На 9-ту добу перебування у лікарні за даними ультразвукового обстеження виявлено: ехо-ознаки синдрому гіперстимуляції яєчників (розмір правого яєчника – 18 см, розмір лівого яєчника – 10 см), маткову вагітність в терміні 4–5 тижнів, вільну рідину в малому тазі. На 12-ту добу за даними ультразвукового обстеження виявлено: ехо-ознаки синдрому гіперстимуляції яєчників I–II ступеня (розмір правого яєчника – 16 см, розмір лівого яєчника – 12 см), маткову вагітність в терміні 4–5 тижнів, вільну рідину в малому тазі – до 100 мл.

З моменту госпіталізації до відділення реанімації проводили симптоматичну інфузійну терапію колоїдами – “Рефортан” 6 % – 500 мл в/в – 1 раз на день № 11, глюкокортикостероїди – “Дексаметазон” – 4 мг – 2 рази на день в/м № 8, антитромботичні препарати – “Клексан” 0,4 мг – 1

раз на день п/ш № 10, інгібітори пролактину – “Достинекс” 1/2 таб. – 1 раз на день per os № 3, потім “Достинекс” по 1 таб. – 1 раз на день впродовж наступних 7 діб.

Впродовж перших п'яти днів лікування загальний стан пацієнтки покращився, зменшився біль у нижніх відділах живота. Пастозність обличчя, кистей, гомілок усунули на 6-ту добу. Гемодинамічні показники і клінічні показники периферичної крові повільно покращувалися. Обсяг вільної рідини в плевральній порожнині, черевній порожнині та розміри яєчників за даними ультразвукового обстеження прогресивно зменшувалися, ехо-картина стану плода з позитивною динамікою.

Пацієнтка у відділенні реанімації перебувала на лікуванні впродовж 7 діб до стабілізації вітальних функцій, з подальшим переведенням до відділення гінекології, де проводили терапію: “Утрожестан” 200 мг – 3 рази на день per vaginum, “Інжеста” 2,5 % – 1,0 – 1 раз на день в/м, фолієва кислота 400 мкг/добу per os, “Достинекс” 1 таб. – 1 раз на день per os. Загальний стан та клінічні показники покращувалися. У відділенні гінекології хвора перебувала на лікуванні впродовж 16 діб. На момент виписки загальний стан пацієнтки, гемодинамічні показники, клінічні показники периферичної крові та сечі, гідробалансу та дані ультразвукового обстеження значно покращилися.

Під час об'єктивного обстеження виявлено: шкірні покриття блідо-рожевого кольору, чисті, АТ – 120/80 мм рт. ст., Рс – 76 уд./хв, Т – 36,6 °С, ЧДР – 16 на хвилину, SpO₂ – 99 %. При аускультатії – дихання везикулярне, без хрипів. Живіт звичайної форми та розмірів, м'який, безболісний, при перкусії – притуплення в пологих місцях немає. Симптомів подразнення очеревини не виявлено. Периферичні набряки відсутні. Сечовиділення самостійне, безболісне, виділення сечі в достатньому об'ємі. Фізіологічні випорожнення не порушені.

За даними загального аналізу крові: гемоглобін – 123 г/л, еритроцити – $4,2 \cdot 10^{12}$ Т/л, кольоровий показник – 0,97, лейкоцити – $4,6 \cdot 10^9$ Г/л, лімфоцити – 27 %, ШОЕ – 9 мм/год.

Показники біохімічного дослідження крові: загальний білок – 73 г/л, глюкоза – 4,33 ммоль/л, креатинін – 74,7 мкмоль/л, сечовина – 3,12 мкмоль/л, АЛТ – 21 од/л, АСТ – 24 од/л, калій – 4,68 ммоль/л, натрій – 133,8 ммоль/л.

Дані коагулограми: фібриноген – 2,6 г/л, активованний частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) – 25,8 с, протромбіновий час – 9,7 с, протромбіновий індекс – 95,1 %.

Показники загального аналізу сечі: питома вага – 1016, рН – 5,7, лейкоцити – 1-2 в п/з, білка та глюкози не виявлено.

Рівень хоріонічного гонадотропіну в периферичній крові (на 19 день після ембріотрансферу) склав – 17678 мМО/мл.

За даними УЗД органів малого таза в день виписки пацієнтки: в порожнині матки візуалізується плідне яйце розміром 24 мм, ембріон – 12 мм, СБ «+», жовтковий мішечок «+», розміри правого яєчника – 82x47x48 мм, розміри лівого яєчника – 76x51x52 мм, в черевній порожнині – вільна рідина до 20 мл. За даними ультразвукового обстеження плевральної порожнини та перикарда вільної рідини не виявлено.

Пацієнтку виписали зі стаціонару з подальшим спостереженням у лікаря акушера-гінеколога жіночої консультації за місцем проживання.

Під час перебігу вагітності у жінки спостерігали анемію легкого ступеня. Пологи відбулися в 39 тижнів шляхом кесаревого розтину в ургентному порядку з діагнозом – дистрес плода. Третій період пологів та післяпологовий період перебігали без ускладнень. Народилася жива доношена дівчинка з оцінкою за Аpgar 8–9 балів, масою – 3400 г, довжиною – 55 см.

ВИСНОВКИ. 1. За результатами аналізу даних клінічного випадку слід сказати, що у пацієнтки синдром гіперстимуляції яєчників виник у пізні терміни з моменту проведення трансвагінальної пункції фолікулів, враховуючи призначений протокол з антагоністами-ГнРГ.

2. Клінічна картина синдрому гіперстимуляції яєчників у хворої типова для III ступеня тяжкості: у пацієнтки були ознаки гіпопротеїнемії, лімфопенії, асцити з гідротораксом, в черевній порожнині – вільна рідина до 3,5 л, правий яєчник збільшений до 18 см, лівий яєчник збільшений до 12 см (за даними ультразвукового обстеження).

3. Враховуючи у хворої прояви гіпопротеїнемії (показники загального білка – 58 г/л), впродовж лікування у відділенні реанімації та відділенні гінекології білкові лікарські препарати не вводили. Патогенетична терапія

повинна бути спрямована на підвищення онкотичного тиску і збереження рідини у внутрішньосудинному просторі.

4. Використання низькомолекулярного гепарину дає можливість досягнути нормалізації показників гемостазу та є профілактикою розвитку більш грізного ускладнення – тромбоемболії легеневої артерії.

5. Вагітність, яка настала в результаті екстракорпорального запліднення, посилює тяжкість синдрому гіперстимуляції яєчників, який становить загрозу для життя жінки та плода.

6. Таким чином, синдром гіперстимуляції яєчників є важливим фактором ризику ускладненого перебігу вагітності, індукованої в програмі екстракорпорального запліднення та репродуктивних втрат у I триместрі. Тому до кожної конкретної пацієнтки повинен бути індивідуальний підхід при виборі протоколів екстракорпорального запліднення, враховуючи ступінь ризику виникнення синдрому гіперстимуляції яєчників у жінки.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. У подальшому передбачене дослідження особливостей нейроендокринної регуляції водно-сольового обміну в пацієнток у програмі екстракорпорального запліднення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Случай успешного лечения гиперстимуляции яичников тяжелой степени / А. А. Сагамонова, К. Ю. Левченко, М. В. Клепикова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2016. – № 22 (3). – С. 63–66.
2. Егорова Е. А. Синдром гиперстимуляции яичников (обзор литературы и клиническое наблюдение) / Е. А. Егорова, А. П. Терентьева // Радиология – Практика. – 2015. – № 3 (51). – С. 29–36.
3. Алехина А. Г. Синдром гиперстимуляции яичников в реалиях нашего времени / А. Г. Алехина, Ю. А. Петров, А. Е. Блесманович // Здоровье и образование. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 22–26.
4. Контролируемая гиперстимуляция в программах экстракорпорального оплодотворения у пациенток с ановуляторным бесплодием: чем меньше, тем лучше / К. С. Ермоленко, В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина, И. Н. Костин // Доктор. Ру. – 2017. – № 9 (138). – С. 69–73.
5. Тромбоэмболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Синдром гиперстимуляции яичников / В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина, М. Д. Андреева, А. Д. Макацария // Практическая медицина. – 2013. – № 7 (76). – С. 20–31.
6. Айзятупова Е. М. Сучасний підхід щодо проведення контрольованої стимуляції яєчників у циклах допоміжних репродуктивних технологій у жінок із високим ризиком синдрому гіперстимуляції яєчників / Е. М. Айзятупова // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 1. – С. 34–33.
7. Загальноклінічні, біохімічні показники та рівень гормонів периферичної крові жінок в умовах синдрому гіперстимуляції яєчників / Н. В. Авраменко, О. В. Кабаченко, Д. Є. Барковський, В. В. Копійка // Міжнародний медичний журнал. – 2018. – № 2. – С. 41–45.
8. Порушення водно-електролітного балансу та їх корекція / Д. О. Дзюба, А. Б. Диня, І. А. Гаан, О. А. Галушко // Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. – 2017. – № 3 (66). – С. 17–21.
9. Абрамян Г. Р. Профилактика тромбозов в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Г. Р. Абрамян // Практическая медицина. – 2017. – № 7 (108). – С. 143–146.
10. Гормональный профиль после замены триггера овуляции у женщин с высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников / Б. А. Мартазанова, Н. Г. Мишиева, И. А. Ведихина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 6. – С. 84–90.
11. Шлапак І. П. Дегідратаційний синдром / І. П. Шлапак, О. А. Голубовська, О. А. Галушко // Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. – 2015. – № 6 (56). – С. 15–19.
12. Ивахненко Е. В. Динамика электролитов плазмы крови и мочи на этапах наблюдений при различных типах инфузионной терапии у пациенток с инфекционно-токсическим шоком / Е. В. Ивахненко // Медицина неотложных состояний. – 2015. – № 4. – С. 28–31.
13. Практический подход к ведению пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников / П. Н. Веропотвелян, И. С. Цехмистренко, Н. П. Веропотвелян, П. С. Горук // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2016. – № 8 (105). – С. 42–51.
14. Куликов А. В. Интенсивная терапия синдрома гиперстимуляции яичников (клинические рекомендации) / А. В. Куликов, Е. М. Шифман, И. Г. Портнов // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – № 1. – С. 73–76.
15. Предупреждение развития синдрома гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения / Л. Н. Щербакова, Н. В. Иванова, А. Е. Бугеренко, О. Б. Панина // Российский медицинский журнал. – 2015. – № 21 (1). – С. 28–31.
16. Воротникова С. Ю. Применение каберголина для профилактики и лечения синдрома гиперстимуляции яичников / С. Ю. Воротникова // Ожирение и метаболизм. – 2012. – Т. 9, № 4. – С. 48–50.
17. Shvets M. V. Mechanisms of hormonal systems regulating water-salt metabolism / M. V. Shvets // Clin. Exp. Pathol. – 2017. – Vol. 3. – P. 103.

18. Outpatient management of severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) with placement of pigtail catheter / M. Abuzeid, H. Warda, S. Joseph [et al.] // *FVV in ObGyn.* – 2014. – Vol. 6 (1). – P. 31–37.

19. Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials / P. Humaidan,

S. M. Nelson, P. Devroey [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31 (9). – P. 1997–2004.

20. Ovarian hyperstimulation syndrome: a review for emergency clinicians / D. Timmons, T. Montrieff, A. Koyfman, B. Long // *Am. J. Emerg. Med.* – 2019. – Vol. 37 (8). – P. 1577–1584.

REFERENCES

1. Sagamonova, K.Yu., Levchenko, M.V., Klepikova, A.A., Kazantseva, T.A., Arabadzhan, S.M., & Pivovarchik, S.N. (2016). Sluchay uspehnogo lecheniya giperstimulyatsii yaichnikov tyazhelyoy stepeni [Successful treatment of severe ovarian hyperstimulation degree (case report)]. *Problemy reproduktivnoy – Reproduction Problems*, 22 (3), 63-66. DOI: 10.17116/repro201622363-66 [in Russian].

2. Egorova, E.A., & Terenteva, A. P. (2015). Sindrom giperstimulyatsii yaichnikov (obzor literatury i klinicheskoye nablyudeniye) [Ovarian hyperstimulation syndrome (the review of the literature and case report)]. *Radiologiya – Praktika – Radiology – Practice*, 3 (51), 29-36 [in Russian].

3. Alekhina, A.G., Petrov, Yu.A., & Blesmanovich, A.E. (2018). Sindrom giperstimulyatsii yaichnikov v realiyakh nashego vremeni [Ovarian hyperstimulation syndrome in the realities of our time]. *Zdorovye i obrazovaniye – Health and Education*, 20 (4), 22-26 DOI: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-4> [in Russian].

4. Ermolenko, K.S., Radzinsky, V.E., Khamoshina, M.B., & Kostin, I.N. (2017) Kontroliruyemaya giperstimulyatsiya v programmakh ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya u patsiyentok s anovulyatornym besplodiyem: chem menshe, tem luchshe? [Controlled ovarian hyperstimulation in patients with anovulatory infertility participating in in vitro fertilization programs: the less the better?]. *Doctor. Ru.*, 9 (138), 69-73 [in Russian].

5. Bitsadze, V.O., Akinshina, S.V., Andreeva, M.D., & Makatsariya, A.D. (2013). Tromboembolicheskiye oslozhneniya, svyazannyye s ispolzovaniyem vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologiy. Sindrom giperstimulyatsii yaichnikov [Thromboembolic complications related to the use of assistive reproductive treatment. Ovarian hyperstimulation syndrome]. *Prakticheskaya meditsina – Practical Medicine*, 7 (76), 20-31 [in Russian].

6. Айзятуллова, Е. М. (2016). Suchasnyi pidkhdid shchodo provedennia kontrolovanoy stymulatsii yaiechnykhiv u tsyklakh dopomizhnykh reproduktivnykh tekhnolohii u zhinok iz vysokym ryzkyom syndromu hiperstymulatsii yaiechnykhiv [Modern approach concerning controlled ovarian stimulation in circles of additional reproductive technologies in women with high risk of ovarian hyper stimulation syndrome]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii – Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 1, 34-33 DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2016.1.5980> [in Ukrainian].

7. Avramenko, N.V., Kabachenko, O.V., Barkovskiy, D.Ye., & Kopyika, V.V. (2018). Zahalnoklinichni, biokhimichni pokaznyky ta riven hormoniv peryferychnoy krovi zhinok v umovakh syndromu hiperstymulatsii yaiechnykhiv [General clinical, biochemical parameters and peripheral blood hormone level in women at ovarian hyperstimulation syndrome]. *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal – International Medical Journal*, 2, 41-45 [in Ukrainian].

8. Dzyuba, D.O., Dynya, A.B., Haan, I.A., & Halushko, O.A. (2017). Porushennia vodno-elektrolitnoho balansu ta yikh korektsiia [Violations of water-electrolyte balance and their correction]. *Hostri ta nevidkladni stany u praktytsi likaria – Acute and Urgent Conditions in the Doctors Practice*, 3 (66), 17-21 [in Ukrainian].

9. Abramyan, G.R. (2017). Profilaktika trombozov v programmakh vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologiy [Prophylaxis of thrombosis in programs of assisted reproductive technologies]. *Prakticheskaya meditsina – Practical Medicine*, 7 (108), 143-146 [in Russian].

10. Martazanova, B.A., Mishiyeva, N.G., Vedikhina, I.A., Akseenko, A.A., Ipen, S.M., Ibragimova, M.Kh., ..., & Abubakirov, A.N. (2015). Gormonalnyy profil posle zameny triggera ovulyatsii u zhenshchin s vysokim riskom razvitiya sindroma giperstimulyatsii yaichnikov [Hormonal profile after ovulation trigger replacement in women at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 6, 84-90 [in Russian].

11. Shlapak, I.P., Holubovska, O.A., & Halushko, O.A. (2015). Dehidratsiyniy syndrom [Dehydration syndrome]. *Hostri ta nevidkladni stany u praktytsi likaria – Acute and Urgent Conditions in the Doctors Practice*, 6 (56), 15-19 [in Ukrainian].

12. Ivakhnenko Ye.V. (2015). Dinamika elektrolitov plazmy krovi i mochi na etapakh nablyudeniya pri razlichnykh tipakh infuzionnoy terapii u patsiyentov s infektsionno-toksicheskim shokom [Dynamics of blood plasma and urine electrolytes at the stages of observation in various types of infusion therapy in patients with toxic shock syndrome]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy – Emergency Medicine*, 4, 28-31 [in Russian].

13. Veropotvelyan, P.N., Tsekhmistrenko, I.S., Veropotvelyan, N.P., & Goruk, P.S. (2016). Prakticheskiy podkhod k vedeniyu patsiyentok s sindromom giperstimulyatsii yaichnikov [A practical approach to the management of patients with ovarian hyperstimulation syndrome]. *Meditsinskiye aspekty zdorovya zhenshchiny – Medical Aspects of a Woman's Health*, 8 (105), 42-51 [in Russian].

14. Kulikov, A.V., Shifman, Ye.M., & Portnov, I.G. (2015). Intensivnaya terapiya sindroma giperstimulyatsii yaichnikov (klinicheskiye rekomendatsii) [Intensive therapy of ovarian hyperstimulation syndrome (clinical guidelines)]. *Anesteziologiya i reanimatologiya – Anesthesiology and Reanimatology*, 1, 73-76 [in Russian].

15. Shcherbakova, L.N., Ivanova, N.V., Bugerenko, A.Ye., & Panina, O.B. (2015). Preduprezhdeniye razvitiya sindroma giperstimulyatsii yaichnikov v programme ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya [The prevention of development of syndrome of hyper-stimulation of ovary in program of extra-corporeal fertilization]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal – Russian Medical Journal*, 21 (1), 28-31 [in Russian].

16. Vorotnikova, S.Yu. (2012). Primeneniye kabergolina dlya profilaktiki i lecheniya sindroma giperstimulyatsii yaichnikov [The use of cabergoline for the prevention and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome]. *Ozhireniye i metabolism – Obesity and Metabolism*, 9 (4), 48-50 [in Russian].

17. Shvets, M.V. (2017). Mechanisms of hormonal systems regulating water-salt metabolism. *Clin. Exp. Pathol.*, 3, 103.

18. Abuzeid, M., Warda, H., Joseph, S., Corrado, M.G., Abuzeid, Y., Ashraf, M., & Rizk, B. (2014). Outpatient management of severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) with placement of pigtail catheter. *FVV in ObGyn*, 6 (1), 31-37.

19. Humaidan, P., Nelson, S.M., Devroey, P., Coddington, C.C., Schwartz, L.B., Gordon, K., ..., & Stegmann, B.J. (2016). Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials. *Hum. Reprod.*, 31 (9), 1997-2004. DOI: 10.1093/humrep/dew149 [in Russian].

20. Timmons, D., Montrief, T., Koefman, A., & Long, B. (2019). Ovarian hyperstimulation syndrome: a review for emergency clinicians. *Am. J. Emerg. Med.*, 37 (8), 1577-1584. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.05.018.

Отримано 05.04.21

Прийнято до друку 06.05.21

Електронна адреса для листування: letsin.den@gmail.com

УДК 618.3-008.6-06:517.115
DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.12362

©Т. О. Лоскутова, Т. В. Демченко, О. А. Бредихіна
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС ТА АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ ПРИ РАННІЙ ТА ПІЗНІЙ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ВАГІТНИХ

Мета дослідження – провести аналіз маркерів оксидативного стресу та антиоксидантного захисту, показників ліпідного профілю для визначення їхнього впливу на розвиток ранньої та пізньої преєклампсії вагітних.

Матеріали та методи. Проведено проспективне когортне дослідження, яке включало 20 жінок із ранньою преєклампсією (РПЕ), 41 – із пізньою ПЕ (ППЕ) та 35 із фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група (К)). Для реалізації поставленої мети було обстежено: 46 вагітних із гіпертензивними розладами та акушерськими й перинатальними ускладненнями (основна група), 87 вагітних із гіпертензивними розладами без ускладнень (група порівняння) і 44 умовно здорових вагітних. Дослідження включало визначення: поліморфізму 192 Q → R гена параоксонази-1 методом полімеразної ланцюгової реакції, ліпідних фракцій, стану антиоксидантної системи – за активністю каталази та супероксиддисмутази, інтенсивності окиснювальних процесів – за рівнем ТБК-активних продуктів.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз ліпідного профілю показав, що для вагітних із ранньою та пізньою преєклампсією характерним є збільшення ХС ЛПДНЩ та коефіцієнта атерогенності в 1,09 та 1,24 раза відповідно. Встановлено, що для РПЕ типовою є активація процесів ПОЛ, про що свідчить збільшена концентрація ТБК-активних продуктів, яка перевищує показник групи контролю в 5,3 раза, а показник групи з ППЕ – в 1,54 раза ($p < 0,05$). Активація процесів ПОЛ відбувається на фоні компенсаторного збільшення в 2 рази активності СОД та незмінної активності каталази. Визначено, що при пізній преєклампсії збільшення концентрації ТБК-активних продуктів є менш значущим, ніж при ранній преєклампсії, але також перевищує показники групи контролю в 3,43 раза ($p < 0,05$). При пізній преєклампсії показники АОЗ суттєво не відрізнялись від контрольної групи, що може свідчити про їх виснаження. Відмінностей в розподілі поліморфних варіантів гена PON-1 192 Q → R між групами дослідження встановлено не було.

Висновки. Збільшення атерогенних фракцій, дисбаланс процесів ПОЛ-АОЗ відіграють важливу роль у розвитку як ранньої, так і пізньої преєклампсії вагітних. Зв'язку поліморфних варіантів гена PON-1 192 Q → R з розвитком дисбалансу ПОЛ-АОЗ при преєклампсії не встановлено.

Ключові слова: преєклампсія; ліпіди; перекисне окиснення ліпідів; антиоксидантний захист; параоксоназа-1; вагітність; поліморфізм генів.

ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС И АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА ПРИ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ БЕРЕМЕННЫХ

Цель исследования – провести анализ маркеров оксидативного стресса и антиоксидантной защиты (АОЗ), показателей липидного профиля для определения их влияния на развитие ранней и поздней преэклампсии беременных.

Материалы и методы. Проспективное когортное исследование включало 20 женщин с ранней преэклампсией (РПЭ), 41 – с поздней ПЭ (ППЭ) и 35 с физиологическим течением беременности (контрольная группа (К)). Проводили определение полиморфизма 192 Q → R гена параоксоназы-1 методом полимеразной цепной реакции, липидных фракций, состояния антиоксидантной системы – по активности каталазы и супероксиддисмутази, интенсивности окислительных процессов – по уровню ТБК-активных продуктов.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ липидного профиля показал, что для беременных с ранней и поздней преэклампсией характерно увеличение ХС ЛПОНП и коэффициента атерогенности в 1,09 и 1,24 раза соответственно. Установлено, что для ранней преэклампсии типичной является активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), о чем свидетельствует увеличенная концентрация ТБК-активных продуктов, превышающая показатели группы контроля в 5,3 раза, и в 1,54 раза – группы с ППЭ ($p < 0,05$). Активация ПОЛ происходит на фоне компенсаторного увеличения в 2 раза активности СОД и неизменной активности каталазы. Определено, что при ППЭ увеличение концентрации ТБК-активных продуктов менее значимо, чем при ранней преэклампсии, но также превышает показатель группы контроля в 3,43 раза ($p < 0,05$). При ППЭ показатели АОЗ существенно не отличались от контрольной группы, что может свидетельствовать об их истощении. Различий в распределении полиморфных вариантов гена PON-1 192 Q → R между группами исследования установлено не было.

Выводы. Увеличение атерогенных фракций, дисбаланс процессов ПОЛ-АОЗ играют важную роль в развитии как ранней, так и поздней преэклампсии беременных. Связь полиморфных вариантов гена PON-1 192 Q → R с развитием дисбаланса в системе ПОЛ-АОЗ при преэклампсии не установлена.

Ключевые слова: преэклампсия; липиды; перекисное окисление липидов; антиоксидантная защита; параоксоназа-1; беременность; полиморфизм генов.

OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN EARLY AND LATE PREECLAMPSIA OF PREGNANT WOMEN

The aim of the study – to analyze markers of oxidative stress and antioxidant protection, lipid profile indicators to determine their impact on the development of early and late preeclampsia in pregnant women.

Materials and Methods. The prospective cohort study included 20 women with early preeclampsia (EPE), 41 with late PE (LPE), and 35 with physiological pregnancy (control group (C)). The study included determination of: 192 Q → R polymorphism in paraoxonase-1 gene by polymerase chain reaction, lipid fractions, state of antioxidant system – by catalase and superoxide dismutase activity, intensity of oxidative processes – by level of TBA-active products.

Results and Discussion. Analysis of the lipid profile showed that pregnant women with early and late preeclampsia are characterized by an increase a very low density lipoproteins and atherogenic coefficient in 1.09 and 1.24 times, respectively. It was found that the activation of lipid peroxidation is typical for EPE, which is confirmed by an increase concentration of TBA-active products in 5.3 times compared with the control and in 1.54 times compared with the group with LPE ($p < 0.05$). Activation of lipid peroxidation processes occurs on the background of a compensatory 2-fold increase SOD activity and constant catalase activity level. It was determined that in LPE the increase of concentration of TBA-active products is less significant than in EPE, but also exceeds the C group in 3.43 times ($p < 0.05$). In late preeclampsia, antioxidant protection did not differ significantly from the control group, which may indicate their depletion. No differences in the distribution of polymorphic variants of the PON-1192 Q → R gene between the study groups were found.

Conclusions. An increase in atherogenic fractions, an imbalance in the processes of lipid peroxidation and antioxidant protection play an important role in the development as early as late preeclampsia of pregnant women. The relationship of polymorphic variants gene 192 Q → R with the development of an imbalance in lipid peroxidation and antioxidant protection in preeclampsia has not been established.

Key words: preeclampsia; lipids; lipid peroxidation; antioxidant protection; paraoxonase-1; pregnancy; gene polymorphism.

ВСТУП. Прееклампсія (ПЕ) являє собою мультисистемне ускладнення вагітності, що загрожує життю матері та дитини. Розглядаються численні фактори ризику, які асоціюються з розвитком прееклампсії, а саме: вік жінки, ожиріння, хронічна гіпертензія, захворювання нирок та цукровий діабет. Незважаючи на численні дослідження, досі етіологічні чинники прееклампсії остаточно не визначені.

Нещодавній метааналіз показав [1–4], що жінки з ПЕ в анамнезі мають збільшений відносний ризик розвитку в майбутньому хронічної артеріальної гіпертензії (RR 3,13; 95 % ДІ, 2,51–3,89), серцево-судинних захворювань (2,28; 1,87–2,78), серцево-судинних катастроф (1,8; 1,43–2,21), а також метаболічного синдрому та цукрового діабету. Помічено, що чим менший строк гестації на час виникнення ПЕ, тим вищий ризик розвитку серцево-судинних захворювань у майбутньому [5].

Отримані дані свідчать [6] про те, що плацентарний та системний окиснювальний стрес відіграють вирішальну роль у розвитку прееклампсії. Потенційні причини окисного стресу можуть бути віднесені до ряду фізіологічних змін, зокрема до збільшення споживання кисню під час вагітності. Зменшена перфузія та ішемічна реперфузія у плаценті призводять до гіпоксії плаценти і, як наслідок, до підвищеного синтезу вільних радикалів, включаючи супероксид-аніон у плаценті [7–10]. У нормальних умовах вироблення вільних радикалів в ендотеліальних клітинах є відносно низьким. Вільні радикали нейтралізують такі молекули антиоксидантів, як супероксиддисмутаза, каталаза та глутатіонпероксидаза. Деякі зміни рівня різних ферментативних та неферментативних антиоксидантів під час вагітності можуть вплинути на результати вагітності через зміни в материнському та плодовому обміні [11, 12]. Вільні радикали, що утворюються при прееклампсії, збільшують використання антиоксидантів. Залишається нез'ясованим, чи може ендотеліальна дисфункція внаслідок надмірного окисного стресу та антиоксидантної недостатності бути пов'язаною з розвитком ПЕ, чи сама ПЕ призводить до окиснювального стресу. Існують дані, що окиснювальний стрес виникає ще до початку ПЕ, а плацента є центральним органом, який відповідає за генерацію вільних радикалів у жінок із ПЕ [6]. Крім того, хронічна артеріальна гіпертензія, діабет, хронічні захворювання нирок та прееклампсія мають кілька загальних патологічних шляхів [12]. До них відносять ендотеліальну дисфункцію, дисбаланс ангіогенних факторів, підвищений окиснювальний стрес (наприклад, низький загальний

статус антиоксидантів, високу кількість вільних радикалів) та дисліпідемію (наприклад, підвищення рівня тригліцеридів) [6].

Відповідно до рекомендацій FIGO (2019), ПЕ можна класифікувати на: ранню ПЕ (РПЕ) (розродження в термін $< 34 + 0$ тижнів вагітності) та пізню ПЕ (ППЕ) (розродження в термін $\geq 34 + 0$ тижнів вагітності) [13].

ПЕ на ранніх строках вагітності пов'язана зі значними ризиками як коротко-, так і довгострокової захворюваності матері та перинатальної захворюваності й смертності [14–16]. Рання прееклампсія зустрічається рідше (5–20 % серед усіх вагітних з ПЕ), але призводить до більш несприятливих наслідків вагітності. Вважають, що вона асоціюється з плацентарними порушеннями, які пов'язані з дефектами плацентації, включаючи зменшення інвазії спіральних артерій, збільшення частоти апоптозу в клітинах трофобласта, зменшення середньої площі просвіту спіральних артерій, і більш високою частотою інфарктів плаценти, децидуальної артеріопатії і гіпертонії ворсинок [15, 16, 18]. Прееклампсія з раннім початком також пов'язана із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВРП), патологічними показниками доплерометрії в матковій артерії, артерії пуповини і несприятливими неонатальними наслідками [7, 16, 17]. Пізня прееклампсія спостерігається в 80 % випадків і частіше характеризується відсутністю змін у плаценті, нормальними показниками доплерометрії, нормальною масою при народженні і більш сприятливими наслідками для новонароджених [7, 16]. Накопичено докази, що гемодинамічні характеристики, частота плацентарних порушень і біомаркери у цих підтипів прееклампсії різні [18].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – провести аналіз маркерів окислювального стресу та антиоксидантного захисту, показників ліпідного профілю для визначення їхнього впливу на розвиток ранньої та пізньої прееклампсії вагітних.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Проведено проспективне когортне дослідження, яке включало 96 жінок у другій половині вагітності. Критерій залучення у дослідження – наявність прееклампсії відповідно до наказу МОЗ України № 676. Відповідно до рекомендацій FIGO (2019) [9], пацієнтки з ПЕ сформували групи з ранньою прееклампсією (РПЕ) – 20 жінок та з пізньою ПЕ (ППЕ) – 41 жінка. Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності увійшли до контрольної групи (К) – 35 вагітних.

Проводили дослідження генетичного поліморфізму гена параоксонази-1 192 Q → R (PON-1), за допомогою

алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції (ампліфікатор «MyCycler» виробництва «Bio-rad», США) з наступною детекцією методом електрофорезу в 3 % агарозному гелі (ультрафіолетовий транслюмінатор «Vilber Lourmat», Франція). Використовували комплект реагентів «SNP-експрес» (НВФ «Літех», Російська Федерація). Для аналізу використовували ДНК із лейкоцитів крові, яку виділяли за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» (НВФ «Літех», Російська Федерація). Дослідження проводили на базі клініко-діагностичної лабораторії КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова». Вибір дослідження поліморфізму гена PON-1 зумовлений тим, що однією із фізіологічних функцій PON-1 є метаболізм окиснених ліпідів переважно шляхом елімінації гідропероксидних дериватів ненасичених жирних кислот. PON-1 разом із СОД і каталазою руйнує до 25 % перекису водню. Гідролізуючи пероксили ліпідів, PON-1 сприяє елімінації окиснених ЛПНЩ, інгібуванню біосинтезу холестерину і стимуляції ЛПВЩ – опосередкованого виходу холестерину з макрофагів, перешкоджаючи акумуляції холестерину в клітинах. Зміна активності PON-1, у тому числі генетично зумовлена, призводить до послаблення захисної антиоксидантної функції ЛПВЩ та посилення оксидантного стресу [19, 20].

Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю каталази в сироватці крові й активністю супероксиддисмутази (СОД). Інтенсивність окисних процесів аналізували за рівнем ТБК-активних продуктів. Визначення СОД проводили за методикою В. А. Костюк зі співавт. (1990). Питому активність СОД визначали в умовних одиницях, віднесених до 1 г білка.

Визначення активності каталази проводили за методикою М. А. Королюк зі співавт. (1988). Розрахунок активності каталази здійснювали на 1 л сироватки крові. Інтенсивність ПОЛ оцінювали за вмістом вторинних продуктів – ТБК-активних продуктів у тесті з тіобарбітуровою кислотою за методом Л. І. Андрєєвої зі співавт. (1988). Для визначення балансу між системою антиоксидантного захисту (АОЗ) та ПОЛ розраховували такі коефіцієнти: коефіцієнт АОЗ/ПОЛ1 = каталаза/ТБК-активні продукти; коефіцієнт АОЗ/ПОЛ2 = СОД/ТБК-активні продукти; коефіцієнт АОЗ/ПОЛ3 = (каталаза+СОД)/ТБК-активні продукти.

Для визначення метаболічних змін визначали показники ліпідного обміну. Визначення концентрації загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) у плазмі крові проводили в автоматичному режимі на аналізаторі «Biochemistry Analyzer 88», із використанням реактивів «Біо-Ла-Тест» («Lachema-Pliva», Чеська Республіка). Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою (1): $КА = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ$. Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням ліцензійних комп'ютерних програм Microsoft Excel 2010 і Graph Pad Prism 5 (номер ліцензії 35В73650-6899-11DA-6784-00232A9018BE). Основні характеристики представлено у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної величини (M), стандартної помилки середньої ($\pm m$), відносних величин (абс., %), рівня статистичної значущості (p). Нормальність розподілу кількісних ознак оцінювали за допомогою критеріїв Шапіро–Уїлка

та Колмогорова–Смирнова. Порівняння статистичних характеристик у групах проводили із використанням параметричних і непараметричних критеріїв: оцінка вірогідності відмінностей середніх для незв'язаних вибірок – за критеріями Стьюдента (t), вірогідність відмінностей якісних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2), в тому числі з поправкою Йетса (Yates corrected), точним критерієм Фішера. Оцінку взаємозв'язку між чинниками проводили за показником відношення шансів (OR – odds ratio) і його 95 % довірчим інтервалом (CI). Розбіжність вважали достовірною за умови $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Характеристики обстежених жінок та результати вагітності представлено в таблиці 1. Середній вік жінок і розподіл за віковими категоріями між групами практично не відрізнявся ($p > 0,05$). Аналіз репродуктивної функції довів, що кількість жінок із пологами в анамнезі в групах також суттєво не відрізнялась. Жінки з ППЕ мали вірогідно більший індекс маси тіла (ІМТ) порівняно з К ($p < 0,05$), а $ІМТ > 30 \text{ кг/м}^2$ збільшує шанси розвитку як ППЕ (OR=10,9; 95 % CI 1,3–90,7), так і РПЕ (11,3; 1,21–105,5; $p < 0,05$).

Середній гестаційний вік на момент пологів у групі з РПЕ був меншим, ніж у групі з ППЕ та К ($p < 0,001$). Це пов'язано з тяжкістю прееклампсії та розвитком ускладнень, які потребували дострокового розродження. У групі з РПЕ вірогідно частіше новонароджені мали низькі масо-ростові характеристики, низьку оцінку за шкалою Апгар (табл. 1), а серед ускладнень вагітності вірогідно частіше діагностували дистрес плода та ЗРП порівняно з контролем. У вагітних із РПЕ в 2,7 раза частіше пологи відбувались шляхом кесаревого розтину, ніж у К групі ($p < 0,05$).

Аналіз показників ліпідного обміну показав, що для жінок із РПЕ та ППЕ характерне підвищення ХС ЛПДНЩ та збільшення коефіцієнта атерогенності порівняно з групою контролю.

Інтегральним показником обміну ліпідів і ризику пошкодження судинної стінки є коефіцієнт атерогенності (КА), який в групі з РПЕ більший в 1,09 раза, з ППЕ – в 1,24 раза, ніж у К групі ($p < 0,05$).

Значне підвищення рівня ЗХС, знижений рівень ЛПВЩ під час прееклампсії поєднується з підвищеним рівнем ЛПДНЩ, ЛПНЩ, що є «мішенню» для перекисного окиснення ліпідів. Про активацію процесів ПОЛ свідчить значне підвищення ТБК-активних продуктів у групах із ПЕ (табл. 2).

Встановлено вірогідну активацію окисних процесів у групах із ПЕ ($p < 0,05$), вона найбільше виражена в групі з раннім початком прееклампсії. Кількість ТБК-активних продуктів у групі з РПЕ перевищувала відповідний показник контрольної групи в 5,3 раза ($p < 0,05$), а показник групи з пізнім початком прееклампсії – в 1,54 раза ($p < 0,05$). Встановлено негативний кореляційний зв'язок між терміном пологів та кількістю ТБК-активних продуктів ($r = -0,612$, $p < 0,05$), позитивний зв'язок із рівнем ХС ($r = 0,314$, $p < 0,05$), ХС ЛПВЩ ($r = 0,384$, $p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,289$, $p < 0,05$).

Активність каталази мала тенденцію до збільшення в групах із прееклампсією, але вірогідно не відрізнялась від контрольної групи, тому коефіцієнт АОЗ/ПОЛ 1 в групі із РПЕ був мінімальним серед груп обстеження ($p < 0,05$).

Активність СОД у групі з РПЕ майже вдвічі перевищувала такий показник групи контролю ($p < 0,05$) та в 1,9 раза – групи з ППЕ. У групі з ППЕ не встановлено підви-

щення активності СОД порівняно з контролем ($p_k > 0,05$). Таким чином, незважаючи на підвищення продуктів ПОЛ у групі з ППЕ, не відбувається збільшення активності АОЗ, про що свідчать знижені коефіцієнти АОЗ/ПОЛ 2 та 3 (табл. 3), що говорить про виснаження системи АОЗ у групі з ППЕ, особливо активності СОД.

Аналіз поліморфізму гена параоксонази-1 (192 Q → R) між групами вірогідно не відрізнявся. Кількість носіїв генотипу 192 QQ у контрольній групі дорівнювала 20

(57,1 %), 192 QR – 8 (22,9 %), 192 RR – 7 (20,0 %); в групі із РПЕ 192 QQ – 10 (50,0 %), 192 QR – 5 (25,0 %), 192 RR – 5 (25,0 %); в групі з ППЕ 192 QQ – 25 (61,0 %), 192 QR – 10 (24,4 %), 192 RR – 6 (14,6 %). Ми встановили кореляційний зв'язок між поліморфізмом PON-1 та ХС ЛПВЩ ($r=0,368$, $p<0,05$) та з коефіцієнтом атерогенності ($r=0,272$, $p<0,05$).

Отже, під час прееклампсії відбувається порушення ліпідного обміну, накопичення атерогенних ліпопротеїдів

Таблиця 1. Характеристика обстежених вагітних, $M \pm m$

Характеристики	РПЕ (n=20)	ППЕ (n=41)	Контроль (n=35)
Вік, років, $M \pm m$	26,0±1,6	27,6±0,9	27,4±0,9
Першовагітні, n (%)	3 (15,0)*	19 (46,3) #	15 (42,9)
Перші пологи, n (%)	11 (55,0)	26 (63,4)	19 (54,3)
ІМТ, кг/м ²	26,3 ± 1,5	27,2 ± 0,84*	25,3 ± 0,6
ІМТ >30 кг/м ² , n (%)	5 (25,0)*	10 (24,4)*	1 (2,8)
Термін пологів, тиж.	31,1 ± 0,5*	37,1 ± 0,2 #	38,9±0,1
Оперативні пологи, n (%)	17 (85,0)*	14 (34,2)	11 (31,4)
Дистрес плода, n (%)	6 (30,0)*	6 (14,6)	–
ЗВРП, n (%)	4 (20,0)*	2 (4,9)	–
ПВНРП, n (%)	2 (10,0)	–	–
Маса новонародженого, кг	1676,0 ± 199,4*	2868,0±100,3*#	3469±73,6
Зріст новонародженого, см	41,2±1,7*	49,9±0,5*#	52,0±0,4
Апгар на 1 хв ≥ 7, n (%)	7 (35,0)*	19 (46,3)*#	30 (85,7)
Апгар на 5 хв ≥ 7, n (%)	17 (85,0)*	39 (95,1)*#	35 (100)

Примітки:

1) * – різниця показників статистично вірогідна порівняно з К групою ($p<0,05$).

2) # – різниця показників статистично вірогідна порівняно з групою із ранньою прееклампсією ($p<0,05$).

3) ЗВРП – затримка внутрішньоутробного розвитку плода, ПВНРП – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, ІМТ – індекс маси тіла.

Таблиця 2. Аналіз ліпідних показників сироватки крові вагітних із прееклампсією, $M \pm m$

Ліпідні показники	Групи дослідження		
	РПЕ, n=20	ППЕ, n=41	К, n=35
ТГ, ммоль/л	3,45±0,2	3,39±0,15	3,19±0,1
ЗХС, ммоль/л	7,10±0,42	6,60±0,24	6,37±0,17
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,75±0,16	1,48±0,08	1,69±0,06
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,01±0,24	3,8±0,16	3,62±0,12
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	(1,34±0,01)*	(1,3±0,09)*	1,06±0,07
Коефіцієнт атерогенності	(3,24±0,02)*	(3,65±0,15)*	2,95±0,14

Примітка. * – різниця показників статистично вірогідна з контролем ($p<0,05$).

Таблиця 3. Аналіз показників ПОЛ-АОЗ у вагітних з прееклампсією, $M \pm m$

Показники ПОЛ-АОЗ	Групи дослідження		
	РПЕ, n=20	ППЕ, n=41	К, n=35
ТБК-активні продукти, мкмоль/л	52,57±3,7*	34,10±5,8*#	9,97±0,8
Активність каталази, кат/л	7,10±0,2	8,38±0,9	6,53±0,7
Активність СОД, МЕ/1 мг білка	9,2±0,7*	4,76±0,7	4,62±0,6
Коефіцієнт АОЗ/ПОЛ 1	0,34±0,1*	0,51±0,07	0,88±0,2
Коефіцієнт АОЗ/ПОЛ 2	0,65±0,03	0,37±0,08*#	0,71±0,16
Коефіцієнт АОЗ/ПОЛ 3	0,92±0,4*	0,88±0,1*	2,31±0,36

Примітки:

1) * – різниця показників статистично вірогідна з контролем ($p<0,05$).

2) # – різниця показників статистично вірогідна із групою з РПЕ ($p<0,05$).

і дисбаланс процесів ПОЛ-АОЗ, що призводить до ендотеліопатії та патологічних процесів у фетоплацентарному комплексі.

ВИСНОВКИ. 1. Аналіз ліпідного профілю показав, що для вагітних із ранньою та пізньою прееклампсією характерним є збільшення ХС ЛПДНЩ та коефіцієнта атерогенності в 1,09 та 1,24 раза відповідно.

2. Встановлено, що для ранньої прееклампсії типовою є активація процесів ПОЛ, про що свідчить збільшена концентрація ТБК-активних продуктів, яка перевищує показник групи контролю в 5,3 раза, а показник групи із пізньою прееклампсією в 1,54 раза ($p < 0,05$). Активність процесів ПОЛ відбувається на фоні компенсаторного в 2 рази збільшення активності СОД та незмінної активності каталази.

3. Визначено, що при пізній прееклампсії збільшення концентрації ТБК-активних продуктів є менш суттєвим, ніж при ранній прееклампсії, але також перевищує показник групи контролю в 3,43 раза ($p < 0,05$). При пізній прееклампсії показники АОЗ суттєво не відрізнялись від контрольної групи, що може свідчити про його вищезгадане.

4. Відмінностей у розподілі поліморфних варіантів гена PON-1 192 Q → R між групами дослідження встановлено не було.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Перспективи подальших досліджень полягають у розробці оптимальної тактики ведення та корекції виявлених порушень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: Systematic review and meta-analysis / M. C. Brown, K. E. Best, M. S. Pearce [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 28 (1). – P. 1–19.
2. Prediction of adverse maternal outcomes from pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review / U. V. Ukah, D. A. De Silva, B. Payne [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Vol. 11. – P. 115–123.
3. Spradley F. T. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia / F. T. Spradley // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2017. – Vol. 312 (1). – P. R5–R12.
4. Iacobelli S. Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia: a cohort based study in Reunion Island / S. Iacobelli, F. Bonsante, P. Robillard // *J. Reprod. Immunol.* – 2017. – Vol. 123. – P. 12–16.
5. Carty D. M. Preeclampsia and future maternal health / D. M. Carty, C. Delles, A. F. Dominiczak // *J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 28 (7). – P. 1349–1355.
6. Taravati A. Comprehensive analysis of oxidative stress markers and antioxidants status in preeclampsia / A. Taravati, F. Tohidi // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 57 (6). – P. 779–790.
7. Лоскутова Т. О. Характеристика обміну та перекисного окислення ліпідів у вагітних з прееклампсією та акушерськими і перинатальними ускладненнями / Т. О. Лоскутова // *Укр. морфол. альманах.* – 2013. – № 1 (11). – С. 117–119.
8. Maternal serum and fetal cord-blood ischemia-modified albumin concentrations in normal pregnancy and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / V. Seshadri Reddy, P. Duggina, M. Vedhantam [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31 (24). – P. 3255–3266.
9. Maternal antioxidant levels in pregnancy and risk of preeclampsia and small for gestational age birth: a systematic review and meta-analysis / J. M. Cohen, M. Beddaoui, M. S. Kramer [et al.] // *PloS One.* – 2015. – Vol. 10 (8). – P. e0135192.
10. Oxidative stress in pre-eclampsia; have we been looking in the wrong place? / R. D. Williamson, C. McCarthy, F. P. McCarthy, L. C. Kenny // *Pregnancy Hypertens.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1–5.
11. Correlation of oxidative stress markers with ultrasound and cardiocography parameters with hypertension induced pregnancy / D. Draganovic, N. Lucic, D. Jovic, S. Milicevic // *Acta Inform. Med.* – 2017. – Vol. 25 (1). – P. 19–23.
12. Radicals, oxidative/nitrosative stress and preeclampsia / S. Taysi, A. S. Tascan, M. G. Ugur, M. Demir // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 19 (3). – P. 178–193.
13. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention / L. Poon, A. Shennan, J. Hyett [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 145 (S1). – P. 1–33.
14. Redman C. Early and late onset preeclampsia: two sides of the same coin / C. Redman // *Pregnancy Hypertens.* – 2017. – Vol. 7. – P. 58.
15. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume / J. Sonek, D. Krantz, J. Carmichael [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218 (1). – P. 126.e1–126.e13.
16. Ходжаева З. С. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патофизиологии и клиническая практика / З. С. Ходжаева, А. М. Холин, Е. М. Вихляева // *Акушерство и гинекология.* – 2013. – № 10. – С. 4–11.
17. Шамелашвили К. Л. Корреляция показателей системы гемостаза с маркерами перекисного окисления липидов у беременных с преэклампсией / К. Л. Шамелашвили, Т. А. Лоскутова, Н. И. Штеменко // *Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна. Сер. «Біологія».* – 2013. – № 1056, вип. 17. – С. 196–202.
18. Hypoxia-inducible factor-1 α gene polymorphisms in early and late onset preeclampsia in Sinhalese women / P. Andraweera, G. Dekker, S. Thompson [et al.] // *Placenta.* – 2014. – Vol. 35 (7). – P. 491–495.
19. Алтуніна Н. Параоксоназа-1 у хворих на цукровий діабет 2 типу, що перенесли не-Q-інфаркт міокарда / Н. Алтуніна // *Клініч. ендокринолог. та ендокр. хірургія.* – 2015. – № 3 (51). – С. 30–35.
20. Shunmoogam N. Paraoxonase (PON)-1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance / N. Shunmoogam, P. Naidoo, R. Chilton // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2018. – Vol. 14. – P. 137–143.

REFERENCES

1. Brown, M., Best, K., Pearce, M., Waugh, J., Robson, S., & Bell, R. (2013). Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.*, 28 (1), 1-19. DOI: 10.1007/s10654-013-9762-6.
2. Ukah, U.V., De Silva, D.A., Payne, B., Magee, L.A., Hutcheon, J.A., Brown, H., ..., & von Dadelszen, P. (2018). Prediction of adverse maternal outcomes from pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review. *Pregnancy Hypertens.*, 11, 115-123. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.11.00.
3. Spradley, F.T. (2017). Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 312 (1), R5-R12. DOI: 10.1152/ajpregu.00440.2016.
4. Iacobelli, S., Bonsante, F., & Robillard, P. (2017). Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia: a cohort based study in Reunion Island. *J. Reprod. Immunol.*, 123, 12-16. DOI: 10.1016/j.jri.2017.08.005.
5. Carty, D., Delles, C., & Dominiczak, A. (2010). Preeclampsia and future maternal health. *J. Hypertens.*, 28 (7), 1349-1355. DOI: 10.1097/hjh.0b013e32833a39d0.
6. Taravati, A., & Tohidi, F. (2018). Comprehensive analysis of oxidative stress markers and antioxidants status in preeclampsia. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.*, 57 (6), 779-790. DOI: 10.1016/j.tjog.2018.10.002.
7. Loskutova, T.A. (2013). Kharakteristika obmena i perekisnogo okisleniya lipidov u beremennykh s preeklampsiiyey i akusherskimi i perinatalnymi oslozhnieniyami [Characteristics of lipid metabolism and peroxidation in pregnant women with preeclampsia and obstetric and perinatal complications]. *Ukr. Morfol. almanakh – Ukr. Morphol. Almanac*, 11 (1), 117-119 [in Russian].
8. Seshadri Reddy, V., Duggina, P., Vedhantam, M., Manne, M., Varma, N., & Nagaram, S. (2018). Maternal serum and fetal cord-blood ischemia-modified albumin concentrations in normal pregnancy and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.*, 31 (24), 3255-3266. DOI: 10.1080/14767058.2017.1368480.
9. Cohen, J.M., Beddaoui, M., Kramer, M.S., Platt, R.W., Basso, O., & Kahn, S. R. (2015). Maternal antioxidant levels in pregnancy and risk of preeclampsia and small for gestational age birth: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 10 (8), e0135192. DOI: 10.1371/journal.pone.0135192.
10. Williamson, R.D., McCarthy, C., McCarthy, F.P., & Kenny, L.C. (2017). Oxidative stress in pre-eclampsia; have we been looking in the wrong place? *Pregnancy Hypertens.*, 8, 1-5. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.01.004.
11. Draganovic, D., Lucic, N., Jojic, D., & Milicevic, S. (2017). Correlation of oxidative stress markers with ultrasound and cardiotocography parameters with hypertension induced pregnancy. *Acta Inform. Med.*, 25 (1), 19-23. DOI: 10.5455/aim.2017.25.19-23.
12. Taysi, S., Tascan, A.S., Ugur, M.G., & Demir, M. (2019). Radicals, oxidative/nitrosative stress and preeclampsia. *Mini Rev. Med. Chem.*, 19 (3), 178-193. DOI: 10.2174/1389557518666181015151350.
13. Poon, L., Shennan, A., Hyett, J., Kapur, A., Hadar, E., Divakar, H. ..., & Hod, M. (2019). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 145 (S1), 1-33. DOI: 10.1002/ijgo.12802.
14. Redman, C. (2017). Early and late onset preeclampsia: Two sides of the same coin. *Pregnancy Hypertens.*, 7, 58. DOI: 10.1016/j.preghy.2016.10.011.
15. Sonek, J., Krantz, D., Carmichael, J., Downing, C., Jessup, K., Haidar, Z., & McKenna, D. (2018). First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 218 (1), 126.e1-126.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.10.024.
16. Khodzhaeva, Z.S., Kholyn, A.M., & Vykhlaeva, E.M. (2013). Rannyyaya i pozdnyaya preeklampsiya: paradigmy patobiologii i klinicheskaya praktika [Early and late preeclampsia: pathobiology paradigms and clinical practice]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstet. Gynecol.*, 10, 4-11 [in Russian].
17. Shamelashvily K.L., Loskutova, T.A., & Shtemenko, N.Y. (2013). Korrelyatsiya pokazateley systemy gemostaza s markerami perekisnogo okisleniya lipidov u beremennykh s preeklampsiiyey [Correlation of hemostasis system indicators with markers of lipid peroxidation in pregnant women with preeclampsia]. *Visnyk Kharkivskogo Natsionalnoho universytetu im. V. N. Karazina. Ser. Biologiya – Bulletin of Kharkiv National University named after V. N. Karazin. Ser. Biology*, 1056, 17, 196-202. [in Russian].
18. Andraweera, P., Dekker, G., Thompson, S., Dissanayake, V., Jayasekara, R., & Roberts, C. (2014). Hypoxia-inducible factor-1 α gene polymorphisms in early and late onset preeclampsia in Sinhalese women. *Placenta*, 35 (7), 491-495. DOI: 10.1016/j.placenta.2014.04.008.
19. Altunina, N. (2015). Paraoksonaza-1 u khvorykh na tsukrovyyi diabet 2 typu, shcho perenesly ne-Q-infarkt miokarda [Paraoxonase-1 in patients with type 2 diabetes who underwent non-Q-myocardial infarction]. *Klinich. endokrynol. endokr. khirurhiia – Clin. Endocrinol. Endocr. Surg.*, 3 (51), 30-35. DOI: 10.24026/1818-1384.3(51).2015.75064 [in Ukrainian].
20. Shunmoogam, N., Naidoo, P., & Chilton, R. (2018). Paraoxonase (PON)-1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance. *Vasc. Health Risk Manag.*, 14, 137-143. DOI: 10.2147/VHRM.S165173.

Отримано 15.02.21

Прийнято до друку 16.03.21

Електронна адреса для листування: Loskutovata@gmail.com

УДК 618.14-007.61-053.84:616.89-008.19
DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.12363

©Мадуаколам Корнеліус Агоді, О. Г. Бойчук

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ЖІНОК НА ТЛІ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ МАТКИ В ПІЗНЬОМУ РЕПРОДУКТИВНОМУ ВІЦІ

Мета дослідження – вивчення змін психоемоційного стану та якості життя у жінок із лейоміомою матки в пізньому репродуктивному віці.

Матеріали і методи. Для реалізації поставленої мети був проведений клініко-параклінічний аналіз історій хвороби 80 жінок із фіброміомою матки у віці від 35 до 42 років, які лікувались у гінекологічному відділенні обласного перинатального центру.

За допомогою опитувальників вивчали здатність організму людини до адаптивних реакцій на зовнішні та внутрішні стресові подразники, оцінювали рівень тривожності, використовуючи шкалу реактивної та особистісної тривожності. Також вивчали психосоматичні зміни та оцінювали якість життя.

Результати дослідження та їх обговорення. Було проведено всебічне дослідження жінок із лейоміомою матки в пізньому репродуктивному віці, яких було поділено за групами. Як показали дослідження, фіброміому матки та супроводжуючі фактори нереалізованого материнства необхідно розглядати з позиції психотравми, що повторно подумки переживається і може супроводжуватись тривогою, страхом, фобією. Високий рівень невротизації у жінок із гіперпластичними захворюваннями матки репродуктивного віку можна пояснити тривалістю захворювання, періодичним погіршенням стану (біль, кровотечі) та нереалізованою чи частково реалізованою материнською функцією. Значні психоемоційні навантаження з переважаючими негативних емоцій при тривалій дії можуть формувати субдепресивні зміни, неврози, психопатії, що, в свою чергу, створюють підґрунтя для розвитку психосоматичних змін.

Висновки. Жінки пізнього репродуктивного віку з наявністю фіброміоми матки, які не виконали репродуктивну функцію, потребують оцінки вегетативного та психоемоційного стану, корекції виявлених порушень для нормалізації якості їх життя.

Ключові слова: психоемоційний стан; пізній репродуктивний вік; лейоміома матки.

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕНЩИН НА ФОНЕ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ МАТКИ В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

Цель исследования – изучение изменений психоэмоционального состояния и качества жизни у женщин с лейомиомой матки в позднем репродуктивном возрасте.

Материалы и методы. Для реализации намеченной цели был проведен клинико-параклинический анализ историй болезни 80 женщин с фибромиомой матки в возрасте от 35 до 42 лет, которые лечились в гинекологическом отделении областного перинатального центра.

С помощью опросников изучали способность организма человека к адаптивным реакциям на внешние и внутренние стрессовые раздражители, оценивали уровень тревожности, используя шкалу реактивной и личностной тревожности. Также изучали психосоматические изменения и оценивали качество жизни.

Результаты исследования и их обсуждение. Было проведено всестороннее исследование женщин с лейомиомой матки в позднем репродуктивном возрасте, которые были распределены по группам. Как показали исследования, фибромиому матки и сопровождающие ее факторы отсутствия беременности необходимо рассматривать с позиции психотравмы, которая повторно мысленно переживается и может сопровождаться тревогой, страхом, фобией. Высокий уровень невротизации у женщин с гиперпластическими заболеваниями матки репродуктивного возраста можно объяснить длительностью заболевания, периодическим ухудшением состояния (боль, кровотечения) и отсутствием беременности. Значительные психоэмоциональные нагрузки с преобладанием негативных эмоций при длительном действии могут формировать субдепрессивные изменения, неврозы, психопатии, что, в свою очередь, создаёт почву для развития психосоматических изменений.

Выводы. Женщины позднего репродуктивного возраста с наличием фибромиомы матки, которые не выполнили репродуктивную функцию, нуждаются в оценке вегетативного и психоэмоционального состояния, коррекции выявленных нарушений для нормализации качества их жизни.

Ключевые слова: психоэмоциональное состояние; поздний репродуктивный возраст; лейомиома матки.

THE PECULIARITIES OF PSYCHO-EMOTIONAL CONDITION OF WOMEN WITH UTERINE HYPERPLASIA IN THE LATE REPRODUCTIVE AGE

The aim of the study – to learn the changes in psycho-emotional state and quality of life (QOL) in women with uterine leiomyoma in late reproductive age.

Materials and Methods. To achieve this goal, a clinical and paraclinical analysis of case histories of the gynecological department of the regional perinatal center of 80 women with uterine fibroids aged 35 to 42 years was conducted.

With the help of questionnaires we studied the ability of the human body to adaptive responses to external and internal stress stimuli, assessed the level of anxiety using a scale of reactive and personal anxiety. They also studied psychosomatic changes and assessed quality of life.

Results and Discussion. A comprehensive study of women with late-stage uterine leiomyoma, who were divided into groups, as well as studies showed, uterine fibroids and accompanying factors of unrealized maternity should be considered from the standpoint of trauma, which is repeatedly experienced mentally and may be accompanied by anxiety, fear, phobia. The high level of

neuroticism in women with hyperplastic diseases of the uterus of reproductive age can be explained by the duration of the disease, periodic deterioration (pain, bleeding) and unrealized or partially realized maternal function. Significant psycho-emotional burdens with a predominance of negative emotions during prolonged action can form subdepressive changes, neuroses, psychopathy, which, in turn, create developmental disorders.

Conclusions. Thus, women of late reproductive age with uterine fibroids, who have not performed reproductive function need to assess the autonomic and psychoemotional state, correction of identified disorders to normalize their quality of life.

Key words: psychoemotional state; late reproductive age; leiomyoma.

ВСТУП. Серед гіперпластичних процесів матки лейоміома є найбільш поширеною доброякісною пухлиною репродуктивної системи і спостерігається у 35–50 % жінок із постійною тенденцією до збільшення її частоти, незважаючи на впровадження нових методів лікування та профілактики [1–3].

Спостерігається у жінок середнього репродуктивного віку (після 30–35 років), хоча відзначається постійна тенденція до омолодження цього захворювання [4, 5].

За даними деяких авторів [6, 7], за результатами автопсії кількість хворих сягає 80 %. Для більшості жінок наявність доброякісної пухлини репродуктивної сфери стає трагедією і дуже часто супроводжується значними психоемоційними змінами, що можуть тривати довго, наслідком є вторинні зміни в соматичних органах. Виявлення лейоміоми матки як у ранньому, так і в пізньому репродуктивному віці, особливо при нереалізованій або частково реалізованій репродуктивній функції, необхідно розглядати з позиції психотравми, що повторно подумки переживається і може супроводжуватись тривогою, страхом, фобією [2, 8–10].

Тривога – це психологічний та/або фізичний стан, що включає соматичні, емоційні, когнітивні та поведінкові компоненти. Її можна розцінювати як нормальну реакцію на стрес, проте якщо тривога стає постійним супутником, необхідно говорити про тривожні розлади [11]. Рішення цих проблем лежить у площині початкового емоційного стану жінки, можливості його корекції, міжособистісних стосунків у сім'ї, соціально-економічного становища подружньої пари [12–14].

Розлади психоемоційної сфери розвиваються на тлі змін емоцій, настрою, почуттів та мають як прямий, так і зворотний зв'язок з усіма органами та системами організму, бо зароджуються в центральній нервовій системі і контролюють усю життєдіяльність, формуючи в разі тривалого розладу так звані психосоматичні захворювання [15–17]. Крім того, значну роль у формуванні даної патології відіграють зміни в ендокринній, імунній, нервовій системах [18–20].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчення змін психоемоційного стану та якості життя (ЯЖ) у жінок із лейоміомою матки в пізньому репродуктивному віці.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Для реалізації поставленої мети було проведено всебічне дослідження жінок із лейоміомою матки в пізньому репродуктивному віці, яких було розподілено за групами. До першої групи увійшли 40 жінок із фіброміомою матки пізнього репродуктивного віку з непліддям, до другої групи – 40 жінок із фіброміомою матки репродуктивного віку, що мали пологи в анамнезі.

За допомогою опитувальників вивчали здатність організму людини до адаптивних реакцій на зовнішні та внутрішні стресові подразники, оцінювали рівень тривож-

ності, використовуючи шкалу реактивної та особистісної тривожності Спілберга у модифікації Ю. Л. Ханіна (1976).

Психосоматичні зміни та ЯЖ вивчали за допомогою опитувальників САН, Гіссенського опитувальника соматичних скарг (GBV), для виявлення та вивчення рівнів тривожності та диференційної діагностики депресивних станів були використані методики Тейлора та Зунге, а також методики К. Хека й І. Х. Хесса, оцінку ЯЖ вивчали за шкалою SF-36 (Short-Form Health Survey).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Віковий склад пацієнток першої групи був 38–42 роки, відповідно, жінок другої групи – 35–37 років.

На порушення менструального циклу скаржились 55 % (22 пацієнтки), які відзначали появу рясних менструальних виділень в останні 3–5 циклів. У даній групі хворих переважала вузлова лейоміома матки – 82,8 % (24 жінки). Це були поодинокі субсерозно-інтрамуральні вузли значної величини – середній діаметр від 4,5 до 6,0–8,0 см.

Необхідно зазначити, що, незважаючи на молодий вік, було виявлено нестабільний артеріальний тиск у 12,5 % (5 пацієнток), надмірну масу тіла у 15 % (6 жінок) з індексом маси більше 26,9, патологію травного тракту та гепатобіліарної системи у 2,5 % (10 хворих). У більшості випадків мало місце поєднання патологій.

До другої групи увійшли 40 жінок репродуктивного віку з фіброміомою матки, що виконали репродуктивну функцію, тобто мали пологи в анамнезі.

На момент обстеження ці жінки знали про наявність лейоміоми від 6 міс. до 7–8 років, але з деяких причин відклали обстеження та лікування. На момент обстеження особливих скарг ніхто з них не висував. Пацієнтки цієї групи мали такі зміни соматичного стану, як підвищений артеріальний тиск, що спостерігався у 45 % (18 хворих), надмірна маса тіла – у 52,5 % (21 пацієнтка), патологія травного тракту, гепатобіліарної системи, щитоподібної залози – у близько 62,5 % (25 хворих). Також слід зазначити, що у більшості пацієнток спостерігали порушення сну, швидку втому, вегетативні зміни.

Результати тестування показали, що у жінок першої групи тривожність як особистісна риса індивідуума достовірно вища відносно показника другої групи (табл. 1), а ще вища бальна оцінка реактивної (ситуативної) тривожності у даний момент часу, яка достовірно відрізняється від результату самооцінювання жінок репродуктивного віку з фіброміомою матки, що мали пологи в анамнезі.

У пацієнток пізнього репродуктивного віку з лейоміомою матки виявлено дуже високий, високий та середній рівень тривожності з тенденцією до високого у 39 (97,5 %), на відміну від пацієнток першої групи, де дуже високий та високий рівень виявлено у 21 (52,5 %). Для пацієнток із лейоміомою матки в репродуктивному віці характерна замаскована депресія – 13 (32,5 %) та

Таблиця 1. Рівень тривожності (за шкалою Спілберга–Ханіна) у жінок, Med [LQ; UQ]

Тривожність	Перша група, n=40	Друга група, n=40
Особистісна	56 [44; 66]*	42 [33; 52]
Ситуативна	60 [48; 70]*	46 [36; 54]

Примітка. * – різниця достовірна відносно показника жінок другої групи порівняння ($p < 0,05$).

легка депресія невротичного генезу – 17 (42,5 %). Для пацієток пізнього репродуктивного віку з лейоміомою матки характерним є істинно депресивний стан – 13 (32,5 %) та замаскована депресія – 19 (47,5 %).

Рівень невротизації виявився значно вищим порівняно з жінками першої групи, що можна пояснити тривалістю захворювання, періодичним погіршенням стану (біль, кровотечі, дисфункції інших органів) та низькою ефективністю терапії. ЯЖ у пацієток із лейоміомою матки значно погіршується, особливо це стосується емоційного компонента, тобто ці пацієтки схильні до зміни настрою, виникнення депресивних змін, тривоги, тоді як компоненти фізичного здоров'я залишаються на середньому рівні.

Проведено тестування за найбільш поширеним методом вимірювання якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, опитувальником SF-36 (табл. 2).

За нашими даними, якість життя вагітних жінок пізнього репродуктивного віку нижча, ніж жінок другої групи.

При цьому оцінка фізичного компонента якості життя виявилася на 2 бали нижчою, ніж психологічного. Найнижче жінки першої групи оцінили свою життєздатність (56 [40; 70] проти 70 [62; 86] та 88 [70; 90] балів у жінок другої групи, $p < 0,05$) та загальне здоров'я (62 [50; 72] проти 80 [70; 86] та 92 [88; 96] балів відповідно, $p < 0,05$). Менше 70 балів була і медіанна оцінка шкали «Психологічне здоров'я» (68 [48; 76]). Достовірно нижчий бал інтегрального показника фізичного здоров'я у пацієток пізнього репродуктивного віку (70 [58; 89] проти 84 [75; 92] та 92 [87; 98] балів у жінок другої групи, $p < 0,05$), очевидно, є відображенням фізичного дискомфорту, пов'язаного з цією патологією.

Таким чином, при оцінці якості життя пацієток із гіперпластичними захворюваннями матки виявлено присутність емоційного компонента, тобто, ці пацієтки

схильні до зміни настрою, виникнення депресивних змін, тривоги, що заважає виконанню роботи, щоденної праці, тоді як компоненти фізичного здоров'я залишаються в задовільному стані.

Для з'ясування цього було проведено аналіз отриманих результатів методики Тейлора «Вимірювання рівнів тривожності» (адаптація Т. А. Немчинової). Для пацієток першої групи характерним є дуже високий рівень тривожності у 12,5 % (5 жінок), високий рівень виявлено у 22,5 % (9 хворих), середній рівень тривожності з тенденцією до високого – у 27,5 % (11 жінок) та середній рівень тривожності з тенденцією до низького виявлено у 15 % (6 пацієток). У другій групі в жінок пізнього репродуктивного віку дуже високий рівень тривожності діагностовано у 27,5 % (11 жінок), високий рівень – у 32,5 % (17 пацієток), середній рівень тривожності з тенденцією до високого – у 47,5 % (19 хворих), середній рівень тривожності з тенденцією до низького виявлено у 2,5 % (1 хвора). Також спостерігали депресивні зміни, які мали більший прояв у жінок першої групи на фоні зміни настрою, самопочуття, тривалої дії негативних емоцій.

Таким чином, у пацієток із гіперпластичними захворюваннями матки репродуктивного віку виявлено зміни психоемоційного стану, що проявлялись у зміні настрою при сталому самопочутті й активності, та схильність до депресивних змін в обох групах.

Для пацієток раннього репродуктивного віку, в яких наявні пологи в анамнезі, характерні незначні соматичні прояви, тоді як для пацієток другої групи характерні психосоматичні зміни, про що свідчить значний відсоток шкали «інтенсивність скарг» та «виснаження». Рівень невротизації в першій групі виявився значно вищим порівняно з хворими другої групи, що можна пояснити тривалістю захворювання, періодичним погіршенням стану (біль, кровотечі) та нереалізованою чи частково реалізованою материнською функцією.

Таблиця 2. Оцінка ЯЖ пацієток, Me [Q1–Q3] в балах

Показники	Перша група, n=40	Друга група, n=40
Фізична діяльність	84 [76; 92]	92 [85; 96]
Роль фізичних обмежень життєдіяльності	94 [60; 98]	98 [78; 96]
Суб'єктивна оцінка болю	80 [64; 92]*	90 [75; 95]
Загальне здоров'я	62 [50; 72]*	80 [70; 86]*
Життєздатність	56 [40; 70]*	70 [62; 86]*
Соціальна діяльність	76 [62; 88]*	90 [73; 100]
Роль емоційних обмежень життєдіяльності	78 [56; 98]*	94 [68; 96]
Психологічне здоров'я	68 [48; 76]*	74 [64; 90]*
Фізичний компонент здоров'я	70 [58; 89]*	84 [75; 92]
Психологічний компонент здоров'я	72 [60; 85]*	80 [67; 88]

Примітка. * – різниця достовірна відносно показника жінок другої групи порівняння ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ. 1. Жінки пізнього репродуктивного віку з наявністю фіброміоми матки, які не виконали репродуктивну функцію, потребують оцінки вегетативного та психоемоційного стану, корекції виявлених порушень для нормалізації якості їх життя.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial / G. Pron, E. Mocarski, J. Bennett [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 105 (1). – P. 67–76.
2. Jacques D. Uterine fibroid management: from the present to the future / D. Jacques, M. M. Dolmans // *Hum. Reprod. Update.* – 2016. – Vol. 22 (6). – P. 665–686.
3. Ananth C. V. Ischemic placental disease: a unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption / C. V. Ananth // *Semin. Perinatol.* – 2014. – Vol. 38 (3). – P. 131–132.
4. Borderline personality disorder in the perinatal period: early infant and maternal outcomes / G. Blankley, M. Galbally, M. Snellen [et al.] // *Australas Psychiatry.* – 2015. – Vol. 23 (6). – P. 688–692.
5. Essential actions of melatonin in protecting the ovary from oxidative damage / M. H. Cruz, C. L. Leal, J. F. Cruz [et al.] // *Theriogenology.* – 2014. – Vol. 82 (7). – P. 925–932.
6. Anderson G. Postpartum depression: psychoneuroimmunological underpinnings and treatment / G. Anderson, M. Maes // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2013. – Vol. 9. – P. 277–287.
7. Melatonin and female reproduction / H. Tamura, A. Takasaki, T. Taketani [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2014. – Vol. 40 (1). – P. 1–11.
8. Brosens I. A. Pathogenesis and medical management of uterine fibroids / I. A. Brosens, B. Lunenfeld, J. Donnez. – New York–London: The parthenon publishing group, 1999. – 158 p.
9. A pilot double-blind randomised placebo-controlled dose-response trial assessing the effects of melatonin on infertility treatment (MIART): study protocol / S. Fernando, T. Osianlis, B. Vollenhoven [et al.] // *BMJ Open.* – 2014. – Vol. 4 (8). – e005986.
10. Melatonin supplementation during controlled ovarian stimulation for women undergoing assisted reproductive technology: Systematic review and meta-analysis of randomized

REFERENCES

1. Pron, G., Mocarski, E., Bennett, J., Vilos, G., Common, A., & Vanderburgh, L. (2015). Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial. *Obstet. Gynecol.*, 105 (1), 67-76. DOI: 10.1097/01.AOG.0000149156.07061.1f.
2. Jacques, D., & Dolmans, M.M. (2016). Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum. Reprod. Update*, 22 (6), 665-686. DOI: 10.1093/humupd/dmw023.
3. Ananth, C.V. (2014). Ischemic placental disease: a unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption. *Semin. Perinatol.*, 38 (3), 131-132. DOI: 10.1053/j.semperi.2014.03.001.
4. Blankley, G., Galbally, M., Snellen, M., Power, J., & Lewis, A.J. (2015). Borderline personality disorder in the perinatal period: early infant and maternal outcomes. *Australas Psychiatry*, 23 (6), 688-692. DOI: 10.1177/1039856215590254.
5. Cruz, M.H., Leal, C.L., Cruz, J.F., Tan, D.X., & Reiter,

2. Для пацієнток пізнього репродуктивного віку характерні зміни настрою, самопочуття та часткове зниження активності. Зміни психоемоційного стану у хворих із фіброміомою матки залежать від репродуктивного віку та виконаної материнської функції.

- controlled trials / L. M. Seko, R. M. Moroni, V. M. Leita [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 101 (1). – P. 154–161. e4.
11. Kind P. Measuring success in health care – the time has come to do it properly / P. Kind, A. Williams // *Health Policy Matter.* – 2004. – Issue 9. – P. 1–8.
12. Effect of antiprogesterone RU486 on VEGF expression and blood vessel remodeling on ovarian follicles before ovulation / A. Mauro, A. Martelli, P. Berardinelli [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (4). – P. e95910.
13. Cramer S. F. Epidemiology of uterine leiomyomas. Wiht an etiologic hypothesis / S. F. Cramer, J. A. Hoisznny // *J. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 40 (8). – P. 595–600.
14. Алгоритм оцінки сімейного статусу родини з онкологічним пацієнтом / І. Р. Мухаровська, М. В. Маркова, Т. Г. Кривоніс, І. В. Жулкевич // *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.* – 2020. – № 1 (83). – С. 18–23.
15. Клиническая психология. Учебник для вузов / под ред. Б. Д. Карвасарского. – СПб. : Питер, 2010. – 864 с.
16. Рад М. Психосоматическая медицина. Краткий учебник / пер. с нем. Г. А. Обуховой и соавт. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 165 с.
17. Ferracioli-Oda E. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders / E. Ferracioli-Oda, A. Qawasmi, M. H. Bloch // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (5). – e63773.
18. Новик А. А. Концепция исследования качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова, И. Кайнд. – СПб. : Элби, 1999. – 139 с.
19. Babbar S. Exercise and yoga during pregnancy: a survey / S. Babbar, S. P. Chauhan // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28 (4). – P. 431-435.
20. Placental dysfunction is associated with altered microRNA expression in pregnant women with low folate status / B. C. Baker, F. L. Mackie, S. C. Lean [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2017. – Vol. 61 (8). – 1600646.

- R.J. (2014). Essential actions of melatonin in protecting the ovary from oxidative damage. *Theriogenology*, 82 (7), 925-932. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2014.07.011.
6. Anderson, G., & Maes, M. (2013). Postpartum depression: psychoneuroimmunological underpinnings and treatment. *Neuropsychiatric Dis. Treat.*, 9, 277-287. DOI: 10.2147/NDT.S25320.
7. Tamura, H., Takasaki, A., Taketani, T., Tanabe, M., Lee, L., Tamura, I., ..., & Sugino, N. (2014). Melatonin and female reproduction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 40 (1), 1-11. DOI: 10.1111/jog.12177.
8. Brosens, I.A., Lunenfeld, B., & Donnez, J. (1999). *Pathogenesis and medical management of uterine fibroids*. New York–London: The parthenon publishing group.
9. Fernando, S., Osianlis, T., Vollenhoven, B., Wallace, E., & Rombauts, L. (2014). A pilot double-blind randomised placebo-controlled dose-response trial assessing the effects of melatonin

on infertility treatment (MIART): study protocol. *BMJ. Open*, 4 (8), e005986.

10. Seko, L.M., Moroni, R.M., Leitao, V.M., Teixeira, D.M., Natri, C.O., & Martins, W.P. (2014). Melatonin supplementation during controlled ovarian stimulation for women undergoing assisted reproductive technology: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil. Steril*, 101 (1), 154-161. e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.036.

11. Kind, P., & Williams, A. (2004). Measuring success in health care – the time has come to do it properly. *Health Policy Matter*, 9, 1-8.

12. Mauro, A., Martelli, A., Berardinelli, P., Russo, V., Bernabò, N., Di Giacinto, O., ..., & Barboni, B. (2014). Effect of antiprogesterone RU486 on VEGF expression and blood vessel remodeling on ovarian follicles before ovulation. *PLoS One*, 9 (4), e95910. DOI: 10.1371/journal.pone.0095910.

13. Cramer, S.F., & Hoiszny, J.A. (2011). Epidemiology of uterine leiomyomas. Wiht an etiologic hypothesis. *J. Reprod. Med.*, 40 (8), 595-600.

14. Mukharovska, I.R., Markova, M.V., Krivonis, T.H., & Zhulkevych, I.V. (2020). Alhorytm otsinky simeynoho statusu rodyny z onkolohichnym patsiyentom [Algorithm for assessment family status of families with cancer patient]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy – Bulletin of Social Hygiene and Health Protection Organization*

of Ukraine, 1 (83), 18-23. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2020.1.11200> [in Ukrainian].

15. Karvasarskyi, B.D. (2010). *Klinicheskaya psikhologiya. Uchebnik dlya vuzov [Clinical psychology. Textbook for universities]*. Saint-Petersburg: Piter [in Russian].

16. Rad, M. (2012). *Psikhosomaticheskaya meditsina. Kratkiy uchebnik [Psychosomatic medicine. A short tutorial]*. Obukhova, G.A. (Transl.) Moscow: GEOTAR-Media [in Russian].

17. Ferracioli-Oda, E., Qawasmi, A., & Bloch, M.H. (2013). Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One*, 8 (5), e63773. DOI: 10.1371/journal.pone.0063773.

18. Novik, A.A., Ionova, T.I., & Kaynd, I. (1999). *Kontseptsiya issledovaniya kachestva zhizni v meditsine [The concept of research on the quality of life in medicine]*. Saint-Petersburg: Elbi [in Russian].

19. Babbar, S., & Chauhan, S.P. (2015). Exercise and yoga during pregnancy: a survey. *J. Matern Fetal Neonatal Med.*, 28 (4), 431-435. DOI: 10.3109/14767058.2014.918601.

20. Baker, B.C., Mackie, F.L., Lean, S.C., Greenwood, S.L., Heazell, A.E.P., Forbes, K., & Jones, R.L. (2017). Placental dysfunction is associated with altered microRNA expression in pregnant women with low folate status. *Mol. Nutr. Food Res.*, 61 (8), 1600646. DOI: 10.1002/mnfr.201600646.

Отримано 17.02.21

Прийнято до друку 24.03.21

Електронна адреса для листування: L.Vojchuk@gmail.com

© Л. Б. Маркін, М. В. Дорошенко-Кравчик, Л. М. Ященко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ВПРОВАДЖЕННЯ ЕЛАСТОГРАФІЇ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ГІНЕКОЛОГІЇ

Мета дослідження – вивчити ефективність застосування еластографії як додаткового методу діагностики під час УЗД обстеження органів малого таза в пацієнок із гіперпластичними процесами матки й ендометрія. Провести аналіз показників еластографічного дослідження залежно від місця локалізації процесів проліферації та отриманих результатів еластографічних індексів. Оцінити отримані показники для прийняття рішення щодо лікування та консервативного спостереження за цією групою пацієнтів.

Матеріали і методи. Обстежено 52 жінок репродуктивного віку від 24 до 40 років із гіперпластичними процесами матки й ендометрія, із яких 20 жінок із дифузно-вузловою, дифузною чи вузловою формами лейоміоми матки, 15 – із гіперплазією ендометрія, 17 – із поліпами ендометрія. Проведено загальні клінічні дослідження, УЗД органів малого таза із використанням еластографії за допомогою УЗД апарата General Electric Voluson E8. У разі підозри на атипичну етіологію процесів проводили патогістологічне дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення. Показано, що ультразвукова еластографія у пацієнок із гіперпластичними процесами матки та ендометрія є додатковим методом обстеження, що дозволяє диференціювати гіперпластичні процеси ендометрія від онкопроцесу і верифікує морфологічну етіологію поліпів ендометрія, діагностує стан вузлових і дифузних розростань при лейоміомі матки для контролю консервативного ведення і лікування.

Висновки. Ультразвукова еластографія є додатковим методом обстеження і дозволяє диференціювати гіперпластичні процеси ендометрія від онкопроцесу і дає можливість оцінити глибину інвазії та з'ясувати щільність структури ендометрія, що розширює можливості консервативного спостереження. Проведення еластографії при діагностиці міометрія підвищує верифікацію стану міометрія, ідентифікує морфологічну етіологію поліпів ендометрія за рахунок визначення щільності. Діагностує стан вузлових і дифузних розростань при лейоміомі матки для контролю консервативного ведення і подальшого лікування.

Ключові слова: еластографія; проліферативні процеси; лейоміома; поліп.

ВНЕДРЕНИЕ ЭЛАСТОГРАФИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ГИНЕКОЛОГИИ

Цель исследования – выучить эффективность применения эластографии как дополнительного метода диагностики во время УЗД обследования органов малого таза у пациенток с гиперпластическими процессами матки и эндометрия. Провести анализ показателей эластографического исследования в зависимости от места локализации процессов пролиферации и полученных результатов эластографических индексов. Оценить полученные показатели для принятия решения относительно лечения и консервативного наблюдения за этой группой пациентов.

Материалы и методы. Обследованы 52 женщины репродуктивного возраста от 24 до 40 лет с гиперпластическими процессами матки и эндометрия, из которых 20 женщин с диффузно-узловой, диффузной или узловой формами лейомиомы матки, 15 – с гиперплазией эндометрия, 17 – с полипами эндометрия. Проведены общие клинические исследования, УЗД органов малого таза с использованием эластографии с помощью УЗД аппарата General Electric Voluson E8. В случае подозрения на атипичную этиологию процессов проводили патогистологическое исследование.

Результаты исследования и их обсуждение. Показано, что ультразвуковая эластография у пациенток с гиперпластическими процессами матки и эндометрия является дополнительным методом обследования, что позволяет дифференцировать гиперпластические процессы эндометрия от онкопроцесса, верифицирует морфологическую этиологию полипов эндометрия, диагностирует состояние узловых и диффузных разрастаний при лейомиоме матки для контроля консервативного ведения и лечения.

Выводы. Ультразвуковая эластография является дополнительным методом обследования и позволяет дифференцировать гиперпластические процессы эндометрия от онкопроцесса, дает возможность оценить глубину инвазии и определить структуры эндометрия, что расширяет возможности консервативного наблюдения. Проведение эластографии в диагностике миометрия повышает верификацию состояния миометрия, идентифицирует морфологическую этиологию полипов эндометрия за счет определения плотности. Диагностирует состояние узловых и диффузных разрастаний при лейомиоме матки для мониторинга консервативного ведения и лечения.

Ключевые слова: эластография; пролиферативные процессы; лейомиома; полип.

INTRODUCTION OF ELASTOGRAPHY FOR DIAGNOSIS OF HYPERPLASTIC PROCESSES IN GYNECOLOGY

The aim of the study – to learn the effectiveness of elastography as an additional method of diagnosis during ultrasound examination of the pelvic organs in patients with hyperplastic processes of the uterus and endometrium; analyze the indicators of elastographic examination depending on the location of proliferation processes and the obtained results of elastographic indices; evaluate the indicators obtained for decision-making on treatment and conservative monitoring of this group of patients.

Materials and Methods. We examined 52 women of reproductive age from 24 to 40 years with hyperplastic processes of the uterus and endometrium, among them – 20 women with diffuse nodular, diffuse or nodular forms of uterine leiomyoma, 15 – with endometrial hyperplasia, 17 – with endometrial polyps. General clinical studies, ultrasound of the pelvic organs using elastography

using ultrasound of the General Electric Voluson E8. In case of suspicion of atypical etiology of processes, a histopathological examination was performed.

Results and Discussion. It was shown that ultrasound elastography in patients with hyperplastic processes of the uterus and endometrium is an additional method of examination, which allows differentiating hyperplastic processes of the endometrium from the oncological process, verifies the morphological etiology of endometrial polyps, diagnoses the state of nodular and diffuse growths in uterine leiomyoma to control conservative management and treatment.

Conclusions. Ultrasound elastography is an additional examination method and allows to differentiate hyperplastic processes of the endometrium from an oncological process, makes it possible to assess the depth of invasion and determine the structure of the endometrium, which expands the possibilities of conservative observation. Elastography in the diagnosis of myometrium increases the verification of the state of the myometrium, identifies the morphological etiology of endometrial polyps by determining the density. Diagnoses the condition of nodular and diffuse growths in uterine leiomyoma for monitoring conservative management and treatment.

Key words: elastography; proliferative processes; leiomyoma; polyp.

ВСТУП. Гіперпластичні процеси складають значний відсоток патологій органів малого таза, поширеність та частота яких залежать від багатьох чинників: нейроендокринних, імунних, генетичних, вікових та адаптаційних [1–11]. Зокрема, це залежить від процесів апоптозу, молекулярно-генетичних порушень, фактора росту ендодермальної тканини, ангіопоетину і цитокінів [9, 12]. Вони є однією з причин втрати репродуктивної функції та зниження працездатності у жінок віком 34–45 років [1, 2, 13]. Актуальність проблеми діагностики гіперпластичних процесів є незаперечною, позаяк існує високий ризик зл�кїсних процесів [14–16]. Діагностика цих процесів потребує комплексного підходу із залученням клінічних, лабораторних та інструментальних методів [1, 2, 17]. На сьогодні еластографія є одним із найбільш сучасних напрямків ультразвукової діагностики, який розвивається як у технічному аспекті, так і в сфері практичного застосування у щоденній медичній практиці [17]. Існують міжнародні протоколи еластографії печінки та грудних залоз, однак протоколів для застосування еластографії у гінекологічній практиці, на жаль, ще немає [18, 19].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчення ефективності еластографії як додаткового методу діагностики органів малого таза у пацієток із гіперпластичними процесами матки та ендометрія.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 52 жінок репродуктивного віку від 24 до 40 років із гіперпластичними процесами матки та ендометрія. Із них 20 пацієток із дифузно-вузловою, вузловою формами міоми матки, 15 – із гіперплазією ендометрія, 17 – із поліпами матки. Дослідження проводили згідно з базовими стандартами Належної клінічної практики (GCP, 1996), Конвенцією про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини (04.04.1997 р.), Гельсінською декларацією (1964–2008), наказом МОЗ № 690 від 23.09.2009 р. Загальні клінічні дослідження, ультразвук органів малого таза з еластографією проводили на апараті General Electric Voluson E8 на базі медичного центру «ДВ». При підозрі на атипичну етіологію процесів проводили патогістологічне дослідження. Ультразвукова еластографія є діагностичним методом, додатковим до в-режиму, який оцінює механічні властивості тканин [17, 18]. Таким чином можна додатково візуально та віртуально дослідити обстежуваний орган. Неможливо проводити обстеження, не знаючи його фізичної основи. Еластичність – це здатність протистояти деформації тканин. Відповідно, під дією сили тканина намагається повернутися до попереднього стану,

тому еластичність є прямо пропорційною імпульсу сили і обернено пропорційною різниці тисків [17, 20]. Кількісно її визначають за допомогою методу деформацій, який описує механіку тканин згідно із законом Гука (1676): $E \text{ (кПа)} = \sigma/\epsilon = (F/S)/(\Delta l/l_0)$. Основним принципом еластографії є механічне подразнення тканини, після якого прилад спостерігає за реакцією тканини і генерує зображення (рис. 1). У гінекології деформаційну еластографію застосовують як неінвазійний метод кількісної оцінки еластичності [3, 4, 18]. Переваги деформаційної еластографії: візуалізація в реальному часі, обчислювальні можливості під час процедури. Для кількісної оцінки якісного методу використовували еластографічні індекси 0–5 і шкалу кольорового картування, відтворювали природу жорсткості за 5-бальною шкалою (рис. 1). Незалежно від локалізації процесу, зл�кїсність характеризується сильним наростанням жорсткості тканини з високим коефіцієнтом деформації, а кольорове зображення перебуває в ділянці інтенсивного синього кольору.

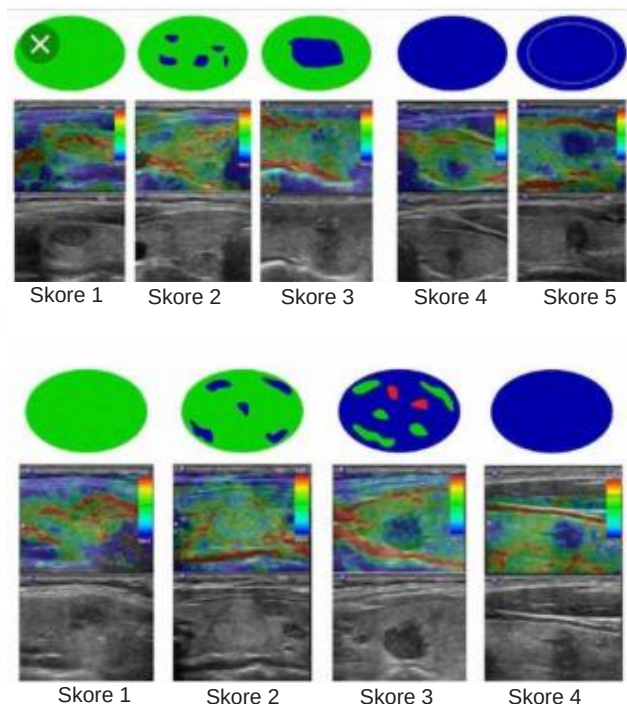


Рис. 1. Приклад еластографічних індексів за 5-бальною шкалою (верхній ряд) та кольоровою шкалою (нижній ряд).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Обстежено 20 жінок із дифузними, вузловими та дифузно-вузловими лейоміомами матки методом ультразвукової діагностики органів малого таза із використанням еластографії. Дослідження показало, що дифузні, вузлові та дифузно-вузлові лейоміоми мають синьо-зелено-червоне картування зображень, що свідчить про доброякісну етіологію процесу [21–24]. Щільність міометрія у лейоміомах була вищою порівняно з незмінним міометрієм (рис. 2). Слід зазначити, що доброякісний процес міометрія характеризується синьо-зелено-червоним картуванням, а еластографічний індекс становить 2, тоді як у пацієток із лейоміомами еластографічний індекс дорівнював 1 [23, 25]. Фіброматозні вузли є еластографічно жорсткішими порівняно з нормальним міометрієм і мають чіткі краї (рис. 3). Еластографічний індекс фіброматозних вузлів становить 1, тоді як у пацієток без змін міометрія він становить 2.

Додатково до вищеописаних досліджень ми також обстежили 15 жінок із гіперплазією ендометрія. Показано, що у випадку нормальної гіперплазії ендометрія без тенденції до атипових дегенеративних змін еластографічний індекс становить 3–4, а картування є синьо-зелено-червоним. Для атипової гіперплазії ендометрія еластографічний індекс знижується до 1–2, і характерним є синє картування. Після проведення діагностичних заходів пацієнтки з еластографічним індексом 1–2 були скеровані на патогістологічне дослідження ендометрія, результати якого підтвердили атипію процесу.

При обстеженні 15 жінок з поліпами ендометрія виявили, що внутрішньоматкові поліпи характеризуються синьо-зелено-червоним картуванням (рис. 4). Еластографічний індекс поліпів становив 3–4. При діагностуванні високощільних поліпів з еластографічним індексом 1–2 реєстрували синє картування. Таких пацієток скеровували на патогістологію, яка підтвердила атипію морфологічних змін. У випадку доброякісних змін структура є м'якшою, ніж структура нормального ендометрія. Доброякісні поліпи характеризуються синьо-червоно-зеленим типом зображення, еластографічний індекс дорівнює 3–4.

Актуальність діагностування патологій ендометрія, зокрема гіперпроліферативних процесів, головним чином, визначається високим ризиком їх переродження у злоякісні утвори та чіткою тенденцією до зростання захворюваності на цю патологію, яка становить 10–12 % серед жінок передменопаузального віку [3, 4, 22, 23, 26].

Наші порівняльні дослідження різних патологічних процесів, як от лейоміома, гіперплазія ендометрія, поліпи ендометрія, показали, що ендометріальні тканини мають різні еластографічні індекси і різний колір. Наприклад, пацієнтки, у яких щільність поліпів ендометрія асоціюється з індексом 1–2, мали характерне синє картування.

У пацієток із нормальною гіперплазією ендометрія індекс еластичності був у межах 3–4, тоді як для атипової гіперплазії індекс еластичності був 1–2. Згідно з [1, 2, 22, 24], рання діагностика гіперпластичних процесів

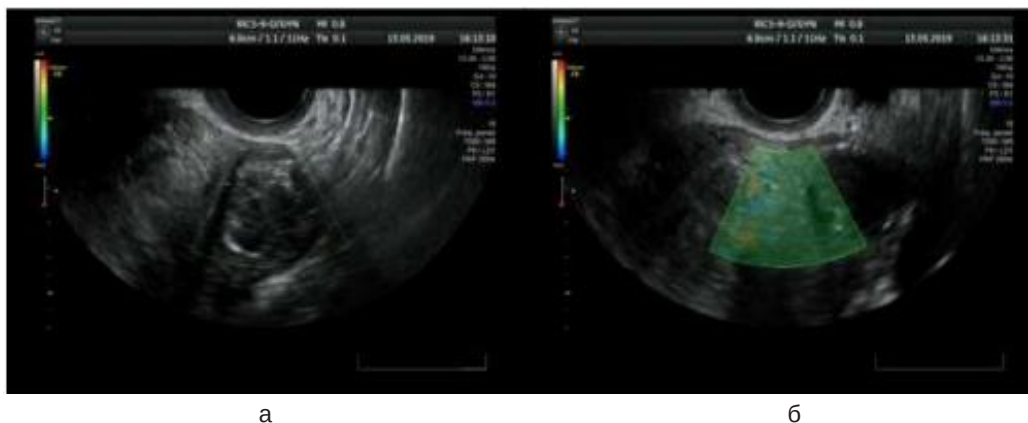


Рис. 2. Еластографія пацієнтки К. з лейоміомою: а – зміни щільності; б – характерне синьо-зелено-червоне картування.

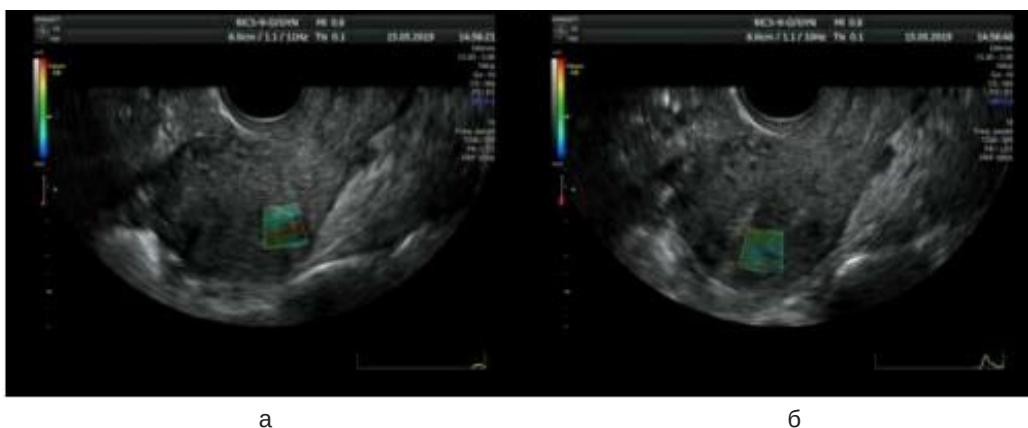


Рис. 3. Еластографічний індекс фіброматозних вузлів у пацієнтки М.: а – зміни щільності; б – зміни кольору.

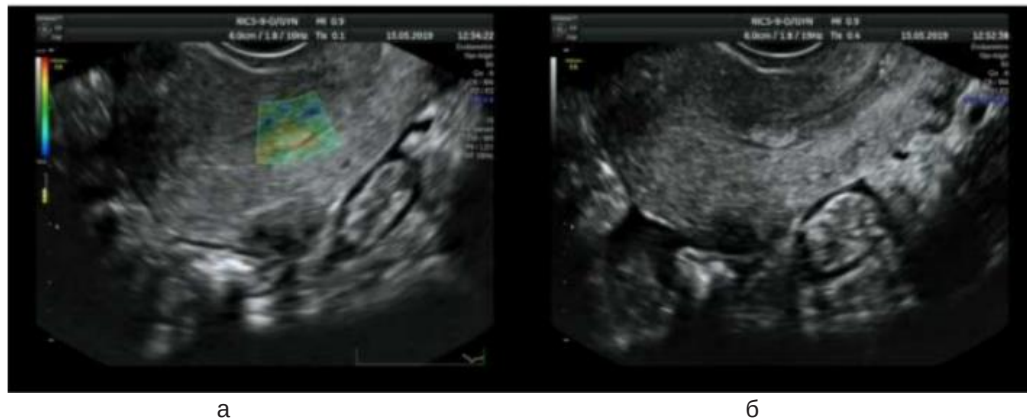


Рис. 4. Еластографія пацієнтки А. з поліпами ендометрія: а – характерне синє картування; б – підвищена щільність поліпів.

ендометрія важлива як для вибору терапії, так і для попередження розвитку раку. Дослідження авторів [6, 7, 22, 24] також підтверджують наші результати і вказують на те, що еластографія може потенційно використовуватися для раннього прогнозування у діагностиці та лікуванні патологічних процесів.

Таким чином, наші дослідження з використанням ультразвукової діагностики з еластографією показали перспективи застосування цього методу в гінекології, особливо для гіперпластичних процесів.

ВИСНОВКИ. 1. Ультразвукова еластографія є додатковим методом обстеження, дозволяє диференціювати гіперпластичні процеси ендометрія від онкопроцесу і дає можливість оцінити глибину інвазії та з'ясувати щільність структури ендометрія, що розширює можливості консервативного спостереження.

2. Проведення еластографії у поєднанні з ультразвуковою діагностикою при дослідженні міометрія підвищує верифікацію стану міометрія, ідентифікує морфологічну етіологію поліпів ендометрія за рахунок визначення щільності.

3. Діагностує стан вузлових і дифузних розростань при лейоміомі матки для контролю консервативного ведення і подальшого лікування.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. З метою покращення діагностики, планується у майбут-

ньому виконання еластографії жіночих статевих органів з іншими патологічними процесами.

Підвищення діагностичної верифікації гіперпластичних процесів при еластографії є додатковим методом до ультразвукової діагностики органів малого таза.

Еластографія відкриває нові можливості для практичного застосування, зокрема дозволяє використовувати консервативну тактику при спостереженні за процесами проліферації, не використовуючи інвазивних методів, тривало призначати консервативні лікувальні заходи. Безпечність і швидкість проведення даного методу дослідження дозволяє використовувати його для діагностики інших гінекологічних захворювань.

Можливість з'ясувати щільність структури відкриває постійний моніторинг за процесами проліферації з метою профілактики малігнізації. Особливе значення може мати еластографія у діагностиці утворів яєчників, які на сьогодні складають великий відсоток з усієї гінекологічної патології. Ультразвукова діагностика кіст і кістом яєчників надзвичайно інформативна і широко використовується у щоденній практиці, а у поєднанні з еластографією відкриє нові бачення у практичному веденні цієї патології. Підвищить якість і швидкість діагностики та розширить можливості оперативного й консервативного лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Соноэластография в диагностике гиперпластических процессов эндометрия / В. Е. Гажонова, И. С. Белозерова, Н. А. Воронцова, Т. А. Надольникова // Медицинская визуализация. – 2013. – № 6. – С. 57–65.

2. Соноэластография в диагностике рака эндометрия / В. Е. Гажонова, И. С. Белозерова, Н. А. Воронцова, Д. С. Титов // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 1. – С. 54–58.

3. Головки Т. С. Возможности эластографии в диагностике новообразований шейки матки / Т. С. Головки, О. А. Бакай // Здоровье женщины. – 2014. – № 8 (94). – С. 112–117.

4. Диомидова В. Н. Эластография сдвиговой волны в оценке эндометрия и миометрия у здоровых женщин репродуктивного возраста / В. Н. Диомидова, О. В. Захарова, О. В. Петрова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 5. – С. 51–56.

5. Магнитно-резонансная томография в диагностике рака

шейки матки / Н. А. Рубцова, Е. Г. Новикова, К. Б. Пузаков, В. А. Антипов // Российский онкологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 39–45.

6. Францевич К. А. Соноэластография як методика в алгоритмі діагностики патологічних утворів грудної залози / К. А. Францевич // Вісник Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут». Сер. Приладобудування. – 2013. – № 45. – С. 180–190.

7. Evaluation of neoadjuvant chemotherapy response in women with locally advanced breast cancer using ultrasound elastography / O. Falou, A. Sadeghi-Naini, S. Prematilake [et al.] // Transl. Oncol. – 2013. – Vol. 6 (1). – P. 17–24.

8. Imaging innovations for cancer therapy response monitoring / A. Sadeghi-Naini, O. Falou, J. M. Hudson [et al.] // Imaging Med. – 2012. – Vol. 4. – P. 311–327.

9. Screening for prostate cancer: a controversy or fact /

S. Stavridis, S. Saidi, L. Lekovski [et al.] // *Hippokratia*. – 2010. – Vol. 14 (3). – P. 170–175.

10. Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age / N. Ye. Gorban, T. D. Zadorozhna, I. B. Vovk, I. V. Zhulkevych // *Вісник наукових досліджень*. – 2019. – № 2. – С. 47–52.

11. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology / N. Y. Horban, I. B. Vovk, T. O. Lysiana, [et al.] // *J. Med. Life*. – 2019. – Vol. 12 (3). – P. 266–270.

12. Quantitative magnetization transfer studies of apoptotic cell death / C. Bailey, K. L. Desmond, G. J. Czarnota, G. J. Stanisz // *Magn. Reson. Med*. – 2011. – Vol. 66 (1). – P. 264–269.

13. Порухення менструальної функції: ситуація в світі і в Україні – у жінок репродуктивного віку та з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія / Н. Є. Горбань, І. Б. Вовк, Н. Г. Гойда, О. В. Линчак // *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. – 2019. – № 3 (81). – С. 77–83.

14. Ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant cervical lesions / R. Lu, Y. Xiao, M. Liu, D. Shi // *J. Ultrasound Med*. – 2014. – Vol. 33 (4). – P. 667–671.

15. A pilot study on real-time transvaginal ultrasonographic elastography of cystic ovarian lesions / N. Ciledag, K. Arda, E. Aktas, B. K. Aribas // *Indian J. Med. Res*. – 2013. – Vol. 137 (6). – P. 1089–1092.

16. Endometrial cancer and ultrasound: why measuring endometrial thickness is sometimes not enough / J. Naftalin, N. Nunes, W. Hoo [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. – 2012. – Vol. 39 (1). – P. 106–109.

17. Методические рекомендации по использованию инновационного метода соноэластографии для поиска различных локализаций : Метод. рук. / А. В. Зубарев, В. Е. Гажионов, С. О. Чуркина [и др.]. – М. : Медицина, 2009. – 32 с.

18. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications / R. M. S. Sigrist, J. Liao, A. E. Kaffas [et al.] // *Theranostics*. – 2017. – Vol. 7 (5). – P. 1303–1329.

19. Ultrasound elastography: principles and techniques / J. L. Gennisson, T. Deffieux, M. Fink, M. Tanter // *Diagn. Interv. Imaging*. – 2013. – Vol. 94 (5). – P. 487–495.

20. Оценка воспроизводимости результатов количественной ультразвуковой эластографии / В. В. Митьков, С. А. Хуако, Э. Р. Ампилогова, М. Д. Митькова // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. – 2011. – № 2. – С. 115–120.

21. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in the recto-sigmoid: a meta-analysis / S. Guerriero, S. Ajossa, R. Orozco [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. – 2016. – Vol. 47 (3). – P. 281–289.

22. Differentiation between endometrial carcinoma and atypical endometrial hyperplasia with transvaginal sonographic elastography / M. R. Metin, H. Aydın, Ö. Ünal [et al.] // *Diagn. Interv. Imaging*. – 2016. – Vol. 97 (4). – P. 425–431.

23. Real-time elastography for assessment of uterine disorders / B. Stoelinga, W. J. Hehenkamp, H. A. Brölmann, J. A. Huirne // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. – 2014. – Vol. 43 (2). – P. 218–226.

24. Elastasonographic evaluation of patients with a sonographic finding of thickened endometrium / I. B. Gultekin, G. I. Imamoglu, M. Turgal [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. – 2016. – Vol. 198. – P. 105–109.

25. Elastasonography: a possible new tool for diagnosis of adenomyosis? / M. Tessarolo, L. Bonino, M. Camanni, F. Deltetto // *Eur. Radiol*. – 2011. – Vol. 21 (7). – P. 1546–1552.

26. Юсупов К. Ф. Применение метода эластографии в акушерско-гинекологической практике / К. Ф. Юсупов, Е. В. Недопекина, О. Н. Вихарева // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 11. – С. 22–27.

REFERENCES

1. Gazhonova, V.E., Belozerova, I.S., Vorontsova, N.A., & Nadolnikova, T.A. (2013). Sonoelastografiya v diagnostike giperplasticheskikh protsessov endometriya [Sonoelastography in the diagnosis of endometrial pathology]. *Meditsinskaya vizualizatsiya – Medical Imaging*, 6, 57-65 [in Russian].

2. Gazhonova, V.E., Belozerova, I.S., Vorontsova, N.A., & Titov, D.S. (2014). Sonoelastografiya v diagnostike raka endometriya [Sonoelastography in the diagnosis of endometrial cancer]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 1, 54-58 [in Russian].

3. Golovko, T.S., & Bakay, O.A. (2014). Vozmozhnosti elastografii v diagnostike novoobrazovaniy sheyki matki [Possibilities of elastography for cervix tumors diagnostics]. *Zdorovye zhenshchiny – Woman's Health*, 8 (94), 112-117 [in Russian].

4. Diomidova, V.N., Zakharova, O.V., & Petrova, O.V. (2015). Elastografiya sdvigovoy volnoy v otsenke endometriya i miometriya u zdorovykh zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Endometrium and myometrium shear wave elastography in healthy women of reproductive age]. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika – Ultrasound and Functional Diagnostics*, 5, 51-56 [in Russian].

5. Rubtsova, N.A., Novikova, E.G., Puzakov, K.B., & Antipov, V.A. (2012). Magnitnorezonansnaya tomografiya v diagnostike raka sheyki matki [Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of cancer of the cervix uteri]. *Rossiyskiy*

onkologicheskii zhurnal – Russian Journal of Oncology, 2, 39-45 [in Russian].

6. Frantsevych, K.A. (2013). Sonoelastohrafiya yak metodyka v alhorytmi diahnostryky patolohichnykh utvorenykh hrudnoi zalozy [Sonoelastography as a technique in the algorithm of diagnostics of pathological formed breasts]. *Visnyk Natsionalnoho tekhnichnoho universytetu Ukrainy "Kyivskiy politekhnichnyi instytut". Ser. Pryladobuduvannia – Bulletin of the National Technical University of Ukraine "Kyiv Polytechnic Institute"*. Ser. *Instrument making*, 45, 180-190 [in Ukrainian].

7. Falou, O., Sadeghi-Naini, A., Prematilake, S., Sofroni, E., Papanicolaou, N., Iradji, S., ..., & Czarnota, G.J. (2013). Evaluation of neoadjuvant chemotherapy response in women with locally advanced breast cancer using ultrasound elastography. *Transl. Oncol.*, 6 (1), 17-24. DOI: 10.1593/tlo.12412.

8. Sadeghi-Naini, A., Falou, O., Hudson, J.M., Bailey, C., Burns, P.N., Yaffe, M.J., ..., & Czarnota, G.J. (2012). Imaging innovations for cancer therapy response monitoring. *Imaging Med.*, 4, 311-327.

9. Stavridis, S., Saidi, S., Lekovski, L., Dohcev, S., & Spasovski, G. (2010). Screening for prostate cancer: a controversy or fact. *Hippokratia*, 14 (3), 170-175.

10. Gorban, N.Ye., Zadorozhna, T.D., Vovk, I.B., & Zhulkevych, I.V. (2019). Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bulletin of Scientific Research*, 2, 47-52. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2019.2.10267> [in Ukrainian].

11. Horban, N.Y., Vovk, I.B., Lysiana, T.O., Ponomariova, I.H., & Zhulkevych, I.V. (2019). Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology. *J. Med. Life*, 12 (3), 266-270. DOI: 10.25122/jml-2019-0074.
12. Bailey, C., Desmond, K.L., Czarnota, G.J., Staniszc, G.J. (2011). Quantitative magnetization transfer studies of apoptotic cell death. *Magn. Reson. Med.*, 66 (1), 264-269. DOI: 10.1002/mrm.22820.
13. Gorban, N.Ye., Vovk, I.B., Hoida, N.H., & Linchak, O.V. (2019). Porushennia menstrualnoi funktsii: sytuatsiia v sviti i v Ukraini – u zhinok reproduktyvnoho viku ta z neatypovoiu hiperproliferatyvnoiu patolohiieiu endometriia [Menstrual dysfunction: the situation in the world and in Ukraine – in women of reproductive age and with atypical hyperproliferative pathology of the endometrium]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy – Bulletin of Social Hygiene and Health Protection Organization of Ukraine*, 3 (81), 77-83. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2019.3.10596> [in Ukrainian].
14. Lu, R., Xiao, Y., Liu, M., & Shi, D. (2014). Ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant cervical lesions. *J. Ultrasound Med.*, 33 (4), 667-671. DOI: 10.7863/ultra.33.4.667
15. Ciledag, N., Arda, K., Aktas, E., & Aribas, B.K. (2013). A pilot study on real-time transvaginal ultrasonographic elastography of cystic ovarian lesions. *Indian J. Med. Res.*, 137 (6), 1089-1092.
16. Naftalin, J., Nunes, N., Hoo, W., Arora, R., & Jurkovic, D. (2012). Endometrial cancer and ultrasound: why measuring endometrial thickness is sometimes not enough. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 39 (1), 106-109. DOI: 10.1002/uog.9062.
17. Zubarev, A.V., Gazhonov, V.E., Churkina, S.O., Khokhlova, E.A., & Panfilova, E.A. (2009). Metodicheskiye rekomendatsii po ispolzovaniyu innovatsionnogo metoda sonoelastografii dlya poiska razlichnykh lokalizatsiy. Metodicheskoye rukovodstvo [Methodical recommendations for the use of an innovative method of sonoelastography to search for various localizations. Methodical guidance]. Moscow: Meditsina [in Russian].
18. Sigrist, R.M.S., Liao, J., Kaffas, A.E., Chammas, M.C., & Willmann, J.K. (2017). Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications. *Theranostics*, 7 (5), 1303-1329. DOI: 10.7150/thno.18650.
19. Gennisson, J.L., Defieux, T., Fink, M., & Tanter, M. (2013). Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn. Interv. Imaging.*, 94 (5), 487-495. DOI: 10.1016/j.diii.2013.01.022.
20. Mitkov, V.V., Khuako, S.A., Ampilogova, E.R., & Mitkova, M.D. (2011). Otsenka vosproizvodimosti rezultatov kolichestvennoy ultrazvukovoy elastografii [Assessment of the shear wave elastography reproducibility]. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika – Ultrasound and Functional Diagnostics*, 2, 115-120 [in Russian].
21. Guerriero, S., Ajossa, S., Orozco, R., Perniciano, M., Jurado, M., Melis, G.B., & Alcazar, J.L. (2016). Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in the recto-sigmoid: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 47 (3), 281-289. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.15662>.
22. Metin, M.R., Aydın, H., Ünal, Ö., Akçay, Y., Duymuş, M., Türkyılmaz, E., & Avcu, S. (2016). Differentiation between endometrial carcinoma and atypical endometrial hyperplasia with transvaginal sonographic elastography. *Diagn. Interv. Imaging*, 97 (4), 425-431. DOI: 10.1016/j.diii.2015.11.007.
23. Stoelinga, B., Hehenkamp, W.J., Brölmann, H.A., & Huirne, J.A. (2014). Real-time elastography for assessment of uterine disorders. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 43 (2), 218-226. DOI: 10.1002/uog.12519.
24. Gultekin, I.B., Imamoglu, G.I., Turgal, M., Gultekin, S., Öcal, F.D., Alkan, A., & Kucukozkan, T. (2016). Elastosonographic evaluation of patients with a sonographic finding of thickened endometrium. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 198, 105-109. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.01.017.
25. Tessarolo, M., Bonino, L., Camanni, M., & Deltetto, F. (2011). Elastosonography: a possible new tool for diagnosis of adenomyosis? *Eur. Radiol.*, 21 (7), 1546-1552. DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-011-2064-z>.
26. Yusupov, K.F., Nedopekina, Ye.V., & Vikhareva, O.N. (2016). Primeneniye metoda elastografii v akushersko-ginekologicheskoy praktike [Use of elastography and gynecologic practice]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 11, 22-27. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.11.22-7> [in Russian].

Отримано 16.04.21

Прийнято до друку 18.05.21

Електронна адреса для листування: dvmedcentre@gmail.com

©Л. Б. Маркін, О. І. Попович, А. І. Попович

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ОСОБЛИВОСТІ РЕАЛІЗАЦІЇ «ФЕНОМЕНУ ГІПОТЕНЗИВНОЇ ДІЇ ГЕСТАЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ» У ВАГІТНИХ З ІДІОПАТИЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ

Мета дослідження – визначити провідні прояви «феномену гіпотензивної дії вагітності» у жінок з ідіопатичною артеріальною гіпотензією (ІАГ).

Матеріали та методи. Проведено оцінку центральної гемодинаміки за допомогою біоімпедансометрії з використанням аналізатора показників кровообігу АПК-01 та доплерометричне дослідження матково-плацентарного кровотоку в маткових артеріях (МА) у 50 вагітних з ІАГ і 32 вагітних із нормальним артеріальним тиском (АТ) у терміні 30–32 тиж. гестації. Контроль серцевої діяльності плода здійснювали за даними кардіотахограми (КТГ). Морфологічне дослідження плацент породілей проводили за стандартною методикою (забарвлення тканини гематоксилином-еозином) з використанням світлооптичного мікроскопа «ЛОМО» із стандартними збільшеннями: $\times 10 \times 20 \times 40 \times 100$.

Результати дослідження та їх обговорення. Фізіологічне зниження АТ у 48,0 % вагітних з ІАГ супроводжувалось появою ознак «вазовагальної непритомності». Особливості клініки формувалися за участю автономної нервової системи і свідчили про вегетативний дисбаланс у вагітних з ІАГ. Дослідження показників центральної гемодинаміки у вагітних з ІАГ виявило у 22,0 % випадків достовірне зниження таких об'ємних показників кровообігу, як УО та ХО серця, що стало тригером зниження перфузії органів і тканин і, як наслідок, порушення матково-плацентарного кровотоку. Доплерометричне дослідження показників кровотоку в МА виявило помірне збільшення пульсаційного індексу (ПІ) у 28,0 % вагітних з ІАГ; показники судинної резистентності МА були вищими в середньому на 19,0 %, ніж у групі контролю. Недостатнє постачання плацентарної тканини окисненою кров'ю зумовлювало розвиток компенсованого фетального дистресу у 18,0 % вагітних з ІАГ. Морфологічна картина плацент підтверджувала наявність хронічної плацентарної дисфункції у породілей з ІАГ у вигляді деструкції значної кількості паренхіматозних елементів і реологічних порушень у міжворсинчастому просторі.

Висновки. Надання допомоги вагітним з ІАГ передбачає урахування ефекту «гіпотензивної дії вагітності», організацію ефективного моніторингу перебігу гестаційного процесу.

Ключові слова: вагітність; ідіопатична артеріальна гіпотензія; акушерські ускладнення; морфологія плаценти.

ОСОБЕННОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ «ФЕНОМЕНА ГИПОТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ГЕСТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА» У БЕРЕМЕННЫХ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ

Цель исследования – определить ведущие проявления «феномена гипотензивного действия беременности» у женщин с идиопатической артериальной гипотензией (ИАГ).

Материалы и методы. Проведена оценка центральной гемодинамики с помощью биоимпедансометрии с использованием анализатора показателей кровообращения АПК-01 и доплерометрическое исследование маточно-плацентарного кровообращения в маточных артериях (МА) у 50 беременных с ИАГ и 32 беременных с нормальным артериальным давлением (АД) в сроке 30–32 нед. гестации. Контроль сердечной деятельности плода осуществляли по данным кардиотокограммы (КТГ). Морфологическое исследование плацент рожениц проводили по стандартной методике (окрашивание тканей гематоксилином-еозином) с использованием светлооптического микроскопа «ЛОМО» со стандартными увеличениями: $\times 10 \times 20 \times 40 \times 100$.

Результаты исследования и их обсуждение. Физиологическое снижение АД в 48,0 % беременных с ИАГ сопровождалось появлением признаков «вазовагальных обмороков». Особенности клиники формировались с участием автономной нервной системы и свидетельствовали о вегетативном дисбалансе у беременных с ИАГ. Исследование показателей центральной гемодинамики у беременных с ИАГ определило в 22,0 % случаев достоверное снижение таких объемных показателей кровообращения, как УО и МО сердца, что стало триггером снижения перфузии органов и тканей и, как следствие, нарушения маточно-плацентарного кровообращения. Доплерометрическое исследование показателей кровообращения в МА определило умеренное увеличение пульсационного индекса (ПИ) у 28,0 % беременных с ИАГ; показатели сосудистой резистентности МА были выше в среднем на 19,0 %, чем в группе контроля. Недостаточное снабжение плацентарной ткани окисгенированной кровью способствовало развитию компенсированного фетального дистресса у 18,0 % беременных с ИАГ. Морфологическая картина плацент подтверждала наличие хронической плацентарной дисфункции у рожениц с ИАГ в виде деструкции значительного количества паренхиматозных элементов и реологических нарушений в межворсинчатом пространстве.

Выводы. Оказание помощи беременным с ИАГ предвидит учет эффекта «гипотензивного действия беременности», организацию эффективного мониторинга течения гестационного процесса.

Ключевые слова: беременность; идиопатическая артериальная гипотензия; акушерские осложнения; морфология плаценты.

FEATURES OF REALIZATION OF "PHENOMENON OF HYPOTENSIVE ACTION OF GESTATION PROCESS" IN PREGNANT WOMEN WITH IDIOPATHIC ARTERIAL HYPOTENSION

The aim of the study – to identify the leading manifestations of the "phenomenon of hypotensive effect of pregnancy" in women with idiopathic hypotension (IAH).

Materials and Methods. Central hemodynamics were assessed using bioimpedancemetry using the APK-01 circulatory analyzer and Doppler examination of uterine-placental blood flow in the uterine arteries (UA) in 50 pregnant women with IAH and

32 pregnant women with normal blood pressure (BP) at 30–32 gestation. Monitoring of fetal heart rate was performed according to cardiotachogram (CTG). Morphological examination of the placenta of women in labor was performed according to standard methods (tissue staining with hematoxylin-eosin) using a light optical microscope "LOMO" with standard magnifications: $\times 10 \times 20 \times 40 \times 100$.

Results and Discussion. Physiological decrease in blood pressure in 48.0 % of pregnant women with IAH was accompanied by the appearance of signs of "vasovagal fainting". The features of the clinic were formed with the participation of the autonomic nervous system and indicated autonomic imbalance in pregnant women with IAH. The study of central hemodynamic parameters in pregnant women with IAH revealed in 22.0 % of cases a significant decrease in circulatory volume, such as SV and MV of the heart, which was a trigger for reduced perfusion of organs and tissues and, consequently, impaired uteroplacental blood flow. Doppler study of blood flow in UA revealed a moderate increase in pulsation index (PI) in 28.0 % of pregnant women with IAH; indicators of vascular resistance of UA were higher, on average, by 19.0 % than in the control group. Insufficient supply of placental tissue with oxygenated blood led to the development of compensated fetal distress in 18.0 % of pregnant women with IAH. The morphological picture of the placenta confirmed the presence of chronic placental dysfunction in women with IAH in the form of destruction of a significant number of parenchymal elements and rheological disorders in the intervillous space.

Conclusions. Providing assistance to pregnant women with IAH involves taking into account the effect of "phenomenon of hypotensive action of pregnancy", the organization of effective monitoring of the gestational process.

Key words: pregnancy; idiopathic hypotension; complications of pregnancy; placental morphology.

ВСТУП. Передусім слід урахувати, що за нормального перебігу вагітності артеріальний тиск (АТ) має тенденцію до зниження. Зниження АТ починає відбуватися з діастолічного компонента в першому триместрі і продовжується у другому триместрі зниженням як систолічного (САТ), так і діастолічного (ДАТ) тиску. Зазначене явище отримало назву «феномен гіпотензивної дії вагітності» [1–5]. Урахування цього фізіологічного процесу важливе для ведення вагітних з ідіопатичною артеріальною гіпотензією (ІАГ) (МКХ-10–I 95.0), оскільки в деяких випадках з'являються ознаки дезадаптації материнського організму до повсякденної активності, спостерігаються ортостатичні явища, які в зарубіжній літературі мають назву «вазовагальна непритомність» (vasovagal syncope) [6–9]. Етіологічних доказів щодо ІАГ залишається мало. Вважають, що патофізіологічною особливістю ІАГ є зниження скоротливої функції серця та швидкісних параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки [10, 11]. Порушення центральної гемодинаміки слугує тригером для виникнення судинних розладів та порушень мікроциркуляції у жінок з ІАГ, супроводжується системними гемодинамічними зрушеннями, зниженням перфузії органів і тканин і, як наслідок, ускладненнями з боку матері й плода [12–19].

Зазначене зумовлює актуальність подальшого поглибленого дослідження особливостей перебігу вагітності у жінок з ІАГ.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – визначити провідні прояви «феномену гіпотензивної дії вагітності» у жінок з ІАГ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Основну групу спостереження склали 50 вагітних з ІАГ, контрольну – 32 вагітних із нормальним артеріальним тиском (АТ) у терміні 30–32 тиж. гестації.

Усі вагітні були проінформовані про мету дослідження і дали згоду на участь у його проведенні. Критерієм включення в обстеження був підтверджений діагноз ІАГ шляхом добового моніторингу артеріального тиску: рівень систолічного артеріального тиску (САТ) <100 мм рт. ст., діастолічного артеріального тиску (ДАТ) <60 мм рт. ст., відсутність уроджених захворювань серця і судин, дисплазії сполучної тканини у вигляді синдрому Марфана, Елерса–Данлоса, колагенозів, гіпотиреозу, надниркової недостатності, інфекційних захворювань, ревматичної хвороби.

Стан центральної гемодинаміки у жінок оцінювали за допомогою біоімпедансометрії з використанням аналізатора показників кровообігу АПК-01. Визначали частоту

серцевих скорочень (ЧСС), ударний об'єм (УО) і хвилинний об'єм (ХО) серця, загальний периферійний судинний опір (ЗПСО). Особливу увагу було присвячено реєстрації проявів синдрому «вазовагальної непритомності».

Дослідження матково-плацентарного кровотоку проводили на ультразвуковому діагностичному приладі «SA-8000 EX» (Medison, Південна Корея). При цьому використовували кольорове доплерівське картування й імпульсну доплерометрію маткових артерій (МА). Оцінку кривих швидкостей кровотоку здійснювали шляхом визначення пульсаційного індексу (ПІ) в обох артеріях з урахуванням середнього значення. ПІ виражається відношенням різниці між максимальною систолічною та кінцевою діастолічною швидкостями до середньої швидкості кровообігу ($PI = \frac{A - D}{M}$), де А – максимальна систолічна швидкість кровообігу, Д – кінцева діастолічна швидкість кровообігу, М – середня швидкість кровообігу. При аналізі результатів доплерографії врахували рекомендації Л. Б. Маркіна та співавт. (1993) [20].

Кардіомонітором 8030А фірми «Hewlett-Packard» (США) здійснювали контроль серцевої діяльності плода. Вагітним надавали напівфowlerівського положення. Запис кардіотахограми (КТГ) проводили впродовж 20 хв на стрічці, що рухалась із швидкістю 1 см/хв. При аналізі КТГ враховували такі показники: базальну частоту серцевих скорочень (БЧСС), амплітуду миттєвих осциляцій (АМО), частоту миттєвих осциляцій (ЧМО), амплітуду повільних осциляцій (АПО), частоту повільних осциляцій (ЧПО), частоту виявлення та тривалість ділянок монотонності ритму (ділянки з АМО й АПО, що не перевищують 3 уд/хв), кількість, амплітуду, тривалість і характер акцелерацій і децелерацій ЧСС плода. Оцінку КТГ проводили за шкалою W. Fisher et al. (1976).

Морфологічне дослідження плацент породілей проводили за стандартною методикою (забарвлення тканини гематоксиліном-еозином) з використанням світлооптичного мікроскопа «ЛОМО» із стандартними збільшеннями: $\times 10 \times 20 \times 40 \times 100$.

Для перевірки нормальності розподілу кількісних даних застосовано критерій Шапіро–Уїлка. У випадку гаусівського розподілу варіаційні ряди описувались за допомогою середнього арифметичного та його стандартного відхилення ($X \pm SD$). Ряди, які мали негаусівський розподіл, описували за допомогою медіани та 25-го і 75-го перцентилів: Me [25 %; 75 %].

Значущість різниці між двома середніми величинами визначали при нормальному розподілі за допомогою t-критерію Стюдента, а при відсутності гаусівського розподілу – U-критерію Манна–Уїтні. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$. Кореляційні залежності вимірювали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (при кількісних показниках) або коефіцієнта кореляції Спірмена (при рангових показниках).

Всі статистичні обчислення проводили із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Фізіологічне зниження АТ у 48,0 % вагітних з ІАГ супроводжувалось появою ознак «вазовегальної непристосованості». Спостерігали напади головного болю, нудоти, слабості й підвищеної втомлюваності зранку, емоційної лабільності. У 72,0 % випадків жінки скаржились на задишку, головокружіння, мерзлякуватість кистей і стоп, прояви з боку серцево-судинної системи – лабільність пульсу, біль у ділянці серця, брадикардію. У 12,0 % мали місце гіпотонічні кризи. Особливості клініки формувалися за участю автономної нервової системи і свідчили про вегетативний дисбаланс у вагітних з ІАГ.

Дослідження показників центральної гемодинаміки у вагітних з ІАГ виявило у 22,0 % випадків достовірне зниження таких об'ємних показників кровообігу, як УО та ХО серця (відповідно, $(57,8 \pm 2,6)$ мл та $(4,3 \pm 0,2)$ л/хв), порівняно з аналогічними показниками у жінок з неускладненим перебігом вагітності (УО становив $(65,3 \pm 3,2)$ мл, а ХО серця – $(5,5 \pm 0,3)$ л/хв) ($p < 0,05$). Водночас середні показники ЗПСО перебували в межах норми ($(1208,0 \pm 47,2)$ дин·с·см⁻⁵).

При неускладненому перебігу вагітності кровотік у МА мав двофазний спектр і характеризувався низькою пульсацією та високим діастолічним компонентом.

Доплерометричне дослідження показників кровотоку в МА виявило помірне збільшення ПІ у 28,0 % вагітних з ІАГ. Так, показники судинної резистентності МА у вагітних з ІАГ були вищими в середньому на 19,0 %, ніж у групі контролю (у правій МА 0,97 [0,7–1,17]; 0,73 [0,55–0,89]; у лівій МА 1,17 [0,95–2,0]; 0,76 [0,38–0,96]; середнє значення 1,09 [0,97–1,13]; 0,74 [0,46–0,85] відповідно) ($p < 0,05$). Детальний аналіз доплерограм МА у вагітних з ІАГ показав, що криві швидкостей кровотоку характеризувалися низьким діастолічним компонентом. ІСО були достовірно нижчими на боці прикріплення плаценти, що свідчило про вищу інтенсивність маткового кровотоку, зумовлену більшою периферійною судинною сіткою МА на боці плацентациї.

Інтенсивність матково-плацентарного кровотоку є основним чинником, який визначає надходження кисню до плода. Недостатнє постачання плацентарної тканини оксигенованою кров'ю зумовлює розвиток компенсованого фетального дистресу у 18,0 % вагітних з ІАГ. При цьому КТГ дослідження виявляло наявність помірної тахікардії (БЧСС – $(165,2 \pm 4,7)$ уд/хв). Частота виявлення монотонності ритму сягала 52,0 %. Мало місце достовірне зниження амплітуди і частоти як миттєвих (АМО – $(2,66 \pm 0,27)$ уд/хв; ЧМО – $(3,05 \pm 0,24)$ осцил/хв), так і повільних (АПО – $(6,52 \pm 0,32)$ уд/хв; ЧПО – $(5,07 \pm 0,31)$ осцил/хв) осциляцій ($p < 0,05$). Тривалість ділянок монотонності ритму ЧСС плода складала, в середньому, $(44,52 \pm 2,54)$ % запису. Транзиторні прискорення ЧСС плода амплітудою $(16,48 \pm 1,16)$ уд/хв, тривалістю $(16,72 \pm 1,32)$ с були зареєстровані у 56,0 % випадків. Середня кількість акцелерацій за 20-хвилинний період спостереження складала $2,48 \pm 0,30$. У 32,0 % випадків мали місце поодинокі слабкі пікоподібні децелерації.

Специфічні прояви «феномену гіпотензивної дії вагітності» були виявлені при морфологічному дослідженні плацент породілей з ІАГ. Так, у 64,0 % випадків у базальній пластинці виявлено різної величини ділянки звалнення, крововиливи, у 16,0 % – ділянки склерозу. У базальному інтервільозному просторі в усіх випадках відмічали вогнищеві крововиливи, надмірне відкладання фібриноїду з утворенням псевдоінфарктів. У 36,0 % випадків спостерігали нерівномірне зменшення інтервільозного простору з розвитком афункціональних зон, у 32,0 % – гострий тромбоз (рис. 1).

Крім зазначеного, в усіх випадках у стромі проміжних та термінальних ворсин були наявні набряк, периваскулярний склероз, проліферація ендотелію (рис. 2).

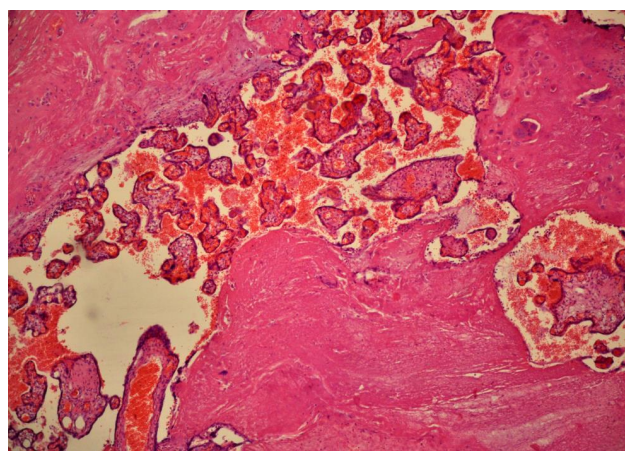


Рис. 1. Гістологічний препарат материнської частини плаценти. У базальній пластині надмірне відкладання фібриноїду та вогнищевий склероз. У базальному інтервільозному просторі крововиливи, гострий тромбоз, ішемічні інфаркти. Фарбування гематоксиліном та еозином. Збільшення 100.

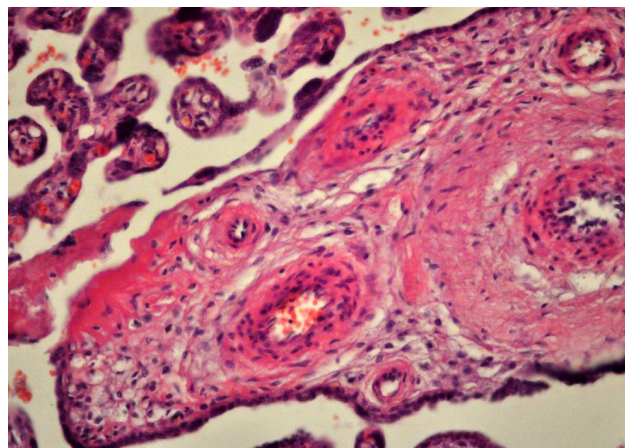


Рис. 2. Гістологічний препарат плодової частини плаценти. Гіперплазія ендотеліоцитів стінок артерій та вен опорних ворсин, в деяких з облітерацією просвіту. Вогнищеве відкладання фібриноїду в ділянках пошкодження синцитіотрофобласта. Периваскулярний склероз. Множинні синцитіальні бруньки у термінальних ворсинах. Фарбування гематоксиліном та еозином. Збільшення 400.

У 16,0 % випадків, крім цих змін, виявляли фібриноідний некроз та крововиливи в стромі. Дуже рідко зустрічали проліферацію ендотелію у стовбурових ворсинах.

У всіх плацентах породілей з ІАГ відзначено високий рівень компенсаторних процесів, що проявились вираженим розвитком синцитіальних вузликів та ангіоматозом стромы проміжних і термінальних ворсин (рис. 3).

Наявність виражених змін у інтервільозному просторі у жінок з ІАГ призводила до порушення міжворсинкового кровообігу. Склероз стромы термінальних ворсин зумов-

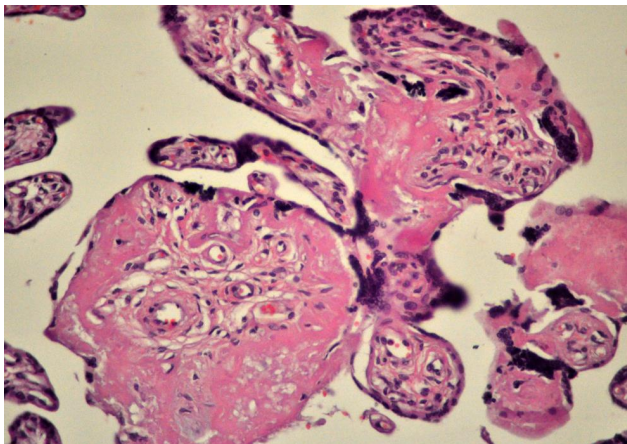


Рис. 3. Гістологічний препарат плодової частини плаценти. Відкладання фібриноїду на поверхні проміжних та термінальних ворсин у ділянках пошкодження синцитіотрофобласта з утворенням множинних синцитіальних бруньок. Склероз стромы ворсин. Фарбування гематоксилином та еозином. Збільшення 400.

ВИСНОВКИ. 1. У жінок з ІАГ у 48,0 % випадків спостерігаються прояви «феномену гіпотензивної дії вагітності».

2. Гіпотензивна дія вагітності зумовлює прояви «вазовагальної непристосованості» у жінок з ІАГ, впливає на матково-плацентарний кровотік, морфофункціональний стан плаценти, зумовлюючи розвиток компенсованого фетального дистресу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Медведь В. І. Артеріальна гіпертензія у вагітних: що змінилося і що залишилося незмінним? / В. І. Медведь // Здоров'я України. – 2013. – № 2 (27). – С. 69.
2. Adding droxidopa to fludrocortisone or midodrine in a patient with neurogenic orthostatic hypotension and Parkinson disease / D. Kremens, M. Lew, D. Claassen, B. Goodman // Clin. Auton. Res. – 2017. – Vol. 27 (Suppl 1). – P. 29–31.
3. Orthostatic hypotension: a review. / A. Joseph, R. Wanono, M. Flamant, E. Vidal-Petiot // Nephrol. Ther. – 2017. – Vol. 13 (Suppl. 1). – P. 55–67.
4. Arnold A. C. Orthostatic hypotension: a practical approach to investigation and management / A. C. Arnold, S. R. Raj // Can. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 33 (12). – P. 1725–1728.
5. Orthostatic hypotension: JACC State-of-the-Art review / R. Freeman, A. R. Abuzinadah, C. Gibbons [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2018. – Vol. 72 (11). – P. 1294–1309.
6. Choi W. Vagolytic atropine attenuates cerebral vasodilation response during acute orthostatic hypotension / W. Choi, K. Lee, Y. Kim // Korean J. Anesthesiol. – 2015. – Vol. 68 (6). – P. 594–602.

лював порушення синусоїдальної трансформації капілярів, а це, в свою чергу, зумовлювало зменшення числа синцитіокапілярних мембран, що сприяло виникненню хронічної дисфункції плаценти (рис. 4).

Таким чином, морфологічна картина плацент породілей з ІАГ виявляла деструкцію значної кількості паренхіматозних елементів і порушення мікроциркуляції, що призводило до декомпенсованої недостатності плаценти, наслідком якої стало формування фетального дистресу у 18,0 % випадків.

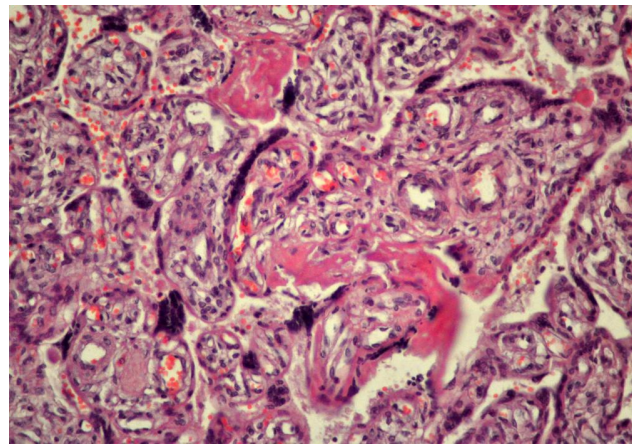


Рис. 4. Гістологічний препарат плодової частини плаценти. Ділянка афункціональної зони з утворенням множинних синцитіальних бруньок у проміжних та термінальних ворсинах та незначним відкладанням фібриноїду в інтервільозному просторі. Фарбування гематоксилином та еозином. Збільшення 400.

3. Надання допомоги вагітним з ІАГ передбачає врахування ефекту «гіпотензивної дії вагітності», організацію ефективного моніторингу перебігу гестаційного процесу.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Наведені результати дослідження прояву «феномену гіпотензивної дії вагітності» у жінок з ІАГ вказують на доцільність удосконалення моніторингу гестаційного процесу у вказаного контингенту вагітних.

7. Fedorowski A. Syndromes of orthostatic intolerance: a hiddendanger / A. Fedorowski, O. Melander // J. Intern. Med. – 2013. – Vol. 273 (4). – P. 322–335.
8. Воробей Л. І. Порушення нейровегетативної регуляції і вагітність: вплив на розвиток гестаційних ускладнень / Л. І. Воробей // Здоров'я жінки. – 2015. – № 6 (102). – С. 97–98.
9. Подольський Вл. В. Особливості стану вегетативного гомеостазу у жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я / Вл. В. Подольський // Здоров'я жінки. – 2015. – № 5 (101). – С. 145–149.
10. Баев В. М. Патогенетическая роль автономной нервной системы в ремоделировании сердца при артериальной гипотензии / В. М. Баев, Т. Ю. Агафонова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – № 18 (1). – С. 67–72.
11. Pickard J. M. Intrinsic cardiac ganglia and acetylcholine are important in the mechanism of ischaemic preconditioning / J. M. Pickard, N. Burke, S. M. Davidson // Basic Res. Cardiol. – 2017. – No. 112 (2). – P. 11.

12. Пестрикова Т. Ю. Характеристика основных показателей функционирования фетоплацентарного комплекса у беременных женщин с артериальной гипотензией / Т. Ю. Пестрикова, О. Л. Ильиных, Е. А. Юрасова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 36–40.

13. Баев В. М. Прогностическая значимость артериальной гипотензии при беременности и родах / В. М. Баев // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 20–25.

14. Критическое состояние плода: диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, Е. В. Тимохина, М. А. Карданова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 176 с.

15. Маркін Л. Б. Доплерометричне дослідження матково-плацентарно-плодового кровоплину у вагітних з первинною артеріальною гіпотонією / Л. Б. Маркін, О. І. Попович,

А. І. Попович // Актуальні питання педіатрії, акушерства і гінекології. – 2017. – № 1. – С. 100–104.

16. Duschek S. Autonomic cardiovascular control and executive function in chronic hypotension / S. Duschek, A. Hoffmann, G. A. Reyes Del Paso // Ann. Behav. Med. – 2017. – No. 3 (51). – P. 442–445.

17. Hohmann M. Low blood pressure in pregnancy / M. Hohmann, W. Kunzel // Z. Geburtshilfe Neonatol. – 2007. – Vol. 211 (2). – P. 45–53.

18. Апресова К. Г. Особенности маточно-плацентарного кровообращения при артериальной гипотонии у беременных / К. Г. Априосова, Е. Н. Дзюба // Перинатология и педиатрия. – 2006. – № 3 (27). – С. 81–82.

19. Fleming L. NO: the primary EDRF / L. Fleming, R. Busse // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1999. – № 31. – P. 5–14.

20. Маркін Л. Б. Біофізичний моніторинг плода / Л. Б. Маркін, Б. М. Венцівський, К. В. Воронін. – Львів : Світ, 1993. – 68 с.

REFERENCES

1. Medved, V.I. (2013). Arterialna hipertenzija u vahitnykh: shcho zminylosia i shcho zalyshylosia nezminnym? [Hypertension in pregnant women: what has changed and what has remained unchanged?] *Zdorovia Ukrainy – Health of Ukraine*, 2 (27), 69 [in Ukrainian].

2. Kremens, D., Lew, M., Claassen, D., & Goodman, B. (2017). Adding droxidopa to fludrocortisone or midodrine in a patient with neurogenic orthostatic hypotension and Parkinson disease. *Clin. Auton. Res.*, 27 (Suppl. 1), 20-31. DOI: 10.1007/s10286-017-0434-6.

3. Joseph, A., Wanono, R., Flamant, M., & Vidal-Petiot, E. (2017). Orthostatic hypotension: a review. *Nephrol. Ther.*, 13 (Suppl. 1), 55-67. DOI: 10.1016/j.nephro.2017.01.003.

4. Arnold, A.C., & Raj, S.R. (2017). Orthostatic hypotension: a practical approach to investigation and management. *Can. J. Cardiol.*, 33 (12), 1725-1728. DOI:10.1016/j.cjca.

5. Freeman, R., Abuzinadah, A.R., Gibbons, C., Jones, P., Miglis, M.G., & Sinn, D.I. (2018). Orthostatic hypotension: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 72 (11), 1294-1309. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.079.

6. Choi, W., Lee, K., & Kim, Y. (2015). Vagolytic atropine attenuates cerebral vasodilation response during acute orthostatic hypotension. *Korean. J. Anesthesiol.*, 68 (6), 594-602. DOI: 10.4097/kjae.2015.68.6.594.

7. Fedorowski, A., & Melander, O. (2013). Syndromes of orthostatic intolerance: a hiddendanger. *J. Intern. Med.*, 273 (4), 322-335. DOI: 10.1111/joim.12021.

8. Vorobei, L.I. (2015). Porushennia neirovehetatyvnoi rehulatsii i vahitnist: vplyv na rozvytok hestatsiinykh uskladnen [Irregularities of neurovegetative regulation and pregnancy: impact on the development of gestational complications]. *Zdorovyie zhenshchiny – Woman's Health*, 6 (102), 97-98 [in Ukrainian].

9. Podolskyi, V.I. (2015). Osoblyvosti stanu vehetatyvnoho homeostazu u zhinok fertile vohno viku z zminamy reproduktyvnoho zdorovia [Features of the state of vegetative homeostasis in women of fertile age with changes in reproductive health]. *Zdorovyie zhenshchiny – Woman's Health*, 5, 145-149 [in Ukrainian].

10. Bayev, V.M., & Agafonova, T.Yu. (2019). Patogeneticheskaya rol avtonomnoy nervnoy sistemy v remodelirovani serdtsa pri arterialnoy gipotenzii [The pathogenetic role of the autonomic nervous system in heart remodeling in arterial hypotension]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika – Cardiovascular Therapy and Prevention*, 18 (1), 67-72. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-67-72 [in Russian].

11. Pickard, J.M., Burke, N., & Davidson, S.M. (2017). Intrinsic cardiac ganglia and acetylcholine are important in the

mechanism of ischaemic preconditioning. *Basic. Res. Cardiol.*, 112 (2), 11. DOI: 10.1007/s00395-017-0601-x.

12. Pestríkova, T.Yu., Ilynykh, O.L., & Yurasova, Ye.A. (2012). Kharakteristika osnovnykh pokazateley funktsionirovaniya fetoplatsentarnogo kompleksa u beremennykh zhenshchin s arterialnoy gipotenziiyey [Characteristics of the main indicators of the functioning of the fetoplacental complex in pregnant women with arterial hypotension]. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal – Far Eastern Medical Journal*, 3, 36-40 [in Russian].

13. Bayev, V.M. (2018). Prognosticheskaya znachimost arterialnoy gipotenzii pri beremennosti i rodakh [Prognostic significance of arterial hypotension during pregnancy and childbirth]. *Prakticheskaya meditsina – Practical Medicine*, 16 (6), 20-25 [in Russian].

14. Strizhakov, A.N., Ihnatko, I.V., Timokhina, E.V. & Kardanova, M.A. (2018). Kriticheskoye sostoyaniye ploda:diagnosticheskiye kriterii, akusherskaya taktika, perinatalnyye iskhody [Fetal condition: diagnostic criteria, obstetric tactics, perinatal outcomes]. Moscow [in Russian].

15. Markin, L.B., Popovych, O.I. & Popovych, A.I. (2017). Doplerometrychne doslidzhennia matkovo-platsentarno-plo dovoho krovoplynu u vahitnykh z pervynnoiu arterialnoiu hipotoniieiu [Doppler examination of uterine-placental-fetal hemodynamic in pregnant women with arterial hypotension]. *Aktualni pytannia peditrii, akusherstva ta hinekolohii – Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 1, 100-104. DOI: 10.11603/24116-4944.2017.1.7397 [in Ukrainian].

16. Duschek, S., Hoffmann, A., & Reyes Del Paso, G.A. (2017). Autonomic cardiovascular control and executive function in chronic hypotension. *Ann. Behav. Med.*, 3 (51), 442-445. DOI: 10.1007/s12160-016-9868-7.

17. Hohmann, M., & Kunzel, W. (2007). Low blood pressure in pregnancy. *Z. Geburtshilfe Neonatol.*, 2, 45-53. DOI: 10.1055/s-2006-933493.

18. Aprisova, K.G., & Dzyuba, E.N. (2006). Osobennosti matochno-platsentarnogo krovoobrashcheniya pri arterialnoi hipotonii u beremennykh [Features utero-placental blood flow during hypotension in pregnant]. *Perinatologiya i peditriya – Perinatology and Pediatrics*, 3 (27), 81-82 [in Ukrainian].

19. Fleming, L. & Busse, R. (1999). NO: the primary EDRF. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 31, 5-14. DOI: 10.1006/jmcc.1998.0839.

20. Markin, L.B., Ventskiykyi, B.M., & Voronin, K.V. (1993). *Biophysichnyy monitorynh ploda [Biophysical monitoring of the fetus]*. Lviv: Svit [in Ukrainian].

Отримано 16.03.2021

Прийнято до друку 09.04.21

Електронна адреса для листування: ropallochka@ukr.net

УДК 618.396– 092–084
DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.12366

©В. П. Міщенко, В. В. Міщенко, Г. Л. Лавриненко, І. Л. Головатюк-Юзефпольська,
С. В. Білоусов, В. М. Котляренко

Одеський національний медичний університет

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ АЛГОРИТМУ ПІДГОТОВКИ ДО ВАГІТНОСТІ МАЙБУТНІХ БАТЬКІВ ЗІ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ В АНАМНЕЗІ ЖІНОК

Мета дослідження – зниження частоти та тяжкості гестаційних ускладнень у жінок зі звичним невиношуванням вагітності шляхом проведення персоналізованої передконцепційної підготовки.

Матеріали та методи. Обстежено 135 осіб репродуктивного віку. 45 жінок (група Аж), які страждали від звичного невиношування, 45 їх чоловіків (група Ач), які пройшли запропоновану передконцепційну підготовку, та 45 жінок (група Б) з обтяженим анамнезом звичним невиношуванням. Було розроблено та запропоновано алгоритм комплексної персоналізованої передконцепційної підготовки. Всім пацієнтам було проведено загальноприйнятне обстеження відповідно до нині діючих клінічних протоколів, затверджених наказами МОЗ України.

Результати дослідження та їх обговорення. Супутня соматична патологія у жінок склала до 73,3%. Інфекційні процеси піхви в анамнезі мали майже 100% жінок, запальні процеси шийки матки (ендоцервіцит, цервіцит) – 60,0 і 62,2%, лейомиому матки – 28,9 і 26,7%, ендометриоз – 11,1 і 13,3%, хронічний ендометрит – 8,9 і 11,1%, хронічний сальпінгоофорит – 13,3 і 15,6%, порушення менструальної функції – 44,4 і 46,7% обстежуваних груп Аж і Б. У чоловіків патологію сперматогенезу виявлено у 31,1%, уrogenітального тракту – у 55,6% обстежуваних. У жінок груп Аж і Б гомозиготний поліморфізм MTHFR був виявлений – у 32,2% і гетерозиготний – у 43,3%.

Посланий поліморфізм генів фолатного циклу MTHFR 1298 A/C, MTHFR 677 C/T, MTR 2756 A>G, MTRR 66 A>G в обстежуваного контингенту був у межах від 66,7 до 80,0% спостережень. У групі жінок, які проходили запропоновану комплексну етапну передконцепційну підготовку з біологічними батьками дітей, достовірно знижена частота синдрому загрози раннього викидня у 2,1 раз, відшарування хоріона – у 3,6 раз, пізнього викидня – у 3,1 раз.

Висновки. При звичному невиношуванні потрібні обстеження і підготовка майбутніх батьків відповідно до персоналізованого алгоритму за 3–4 місяці до запліднення, в тому числі за результатами спадкової схильності до порушень фолатного циклу із призначенням препарату «Метафолін» у фізіологічних дозах.

Ключові слова: передконцепційна підготовка; звичне невиношування; гени фолатного циклу.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ АЛГОРИТМА ПОДГОТОВКИ К БЕРЕМЕННОСТИ БУДУЩИХ РОДИТЕЛЕЙ С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ В АНАМНЕЗЕ ЖЕНЩИН

Цель исследования – снижение частоты и тяжести гестационных осложнений у женщин с привычным невынашиванием беременности путем проведения персонализированной предконцепционной подготовки.

Материалы и методы. Обследовано 135 человек репродуктивного возраста. 45 женщин (группа Аж), страдающих привычным невынашиванием, 45 их мужчин (группа Ам), которые прошли предложенную предконцепционную подготовку, и 45 женщин (группа Б) с обтяженным анамнезом привычным невынашиванием. Был разработан и предложен алгоритм комплексной персонализированной предконцепционной подготовки. Всем пациентам было проведено общепризнанное обследование в соответствии с ныне действующими клиническими протоколами, утвержденными приказами МОЗ Украины.

Результаты исследования и их обсуждение. Сопутствующая соматическая патология у женщин составила до 73,3%. Инфекционные процессы влагалища в анамнезе имели почти 100% женщин, воспалительные процессы шейки матки (эндоцервицит, цервицит) – 60,0 и 62,2%, лейомиому матки – 28,9 и 26,7%, эндометриоз – 11,1 и 13,3%, хронический эндометрит – 8,9 и 11,1%, хронический сальпингоофорит – 13,3 и 15,6%, нарушение менструальной функции – 44,4 и 46,7% обследуемых групп Аж и Б. У мужчин патологию сперматогенеза обнаружено в 31,1%, уrogenітального тракта – в 55,6% обследуемых. У женщин групп Аж и Б гомозиготный полиморфизм MTHFR был обнаружен в 32,2% и гетерозиготный – в 43,3%. Сочетанный полиморфизм генов фолатного цикла MTHFR 1298 A/C, MTHFR 677 C/T, MTR 2756 A>G, MTRR 66 A>G у обследуемого контингента был в пределах от 66,7 до 80,0% наблюдений. В группе женщин, которые проходили предложенную комплексную этапную предконцепционную подготовку с биологическими родителями детей, достоверно снижена частота синдрома угрозы раннего выкидыша в 2,1 раз, отслойки хориона – в 3,6 раз, позднего выкидыша в 3,1 раз.

Выводы. При привычном невынашивании необходимы обследование и подготовка будущих родителей согласно персонализированного алгоритма за 3–4 месяца до оплодотворения, в том числе по результатам наследственной предрасположенности к нарушениям фолатного цикла с назначением препарата «Метафолін» в физиологических дозах.

Ключевые слова: предконцепционная подготовка; привычное невынашивание; гены фолатного цикла.

PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF THE ALGORITHM OF PREPARATION FOR PREGNANCY OF FUTURE PARENTS WITH HABITUAL MISCARRIAGE IN ANAMNESIS OF WOMEN

The aim of the study – to reduce the frequency and severity of gestational complications in women with recurrent miscarriage, by carrying out personalized preconception preparation.

Materials and Methods. 135 people of reproductive age were examined. 45 women (group Aw) suffering from recurrent miscarriage, 45 of them men (group Am) who underwent the proposed preconception preparation, and 45 women (group B) with a history of recurrent miscarriage. An algorithm for complex personalized preconception preparation was developed and proposed. All patients underwent a generally recognized examination in accordance with the current clinical protocols approved by the orders of the Ministry of Health of Ukraine.

Results and Discussion. Concomitant somatic pathology in women was up to 73.3 %. Almost 100 % of women had a history of vaginal infections, cervical inflammatory processes (endocervicitis, cervicitis) – 60.0 % and 62.2 %, uterine leiomyoma – 28.9 and 26.7 %, endometriosis – 11.1 and 13.3 %, chronic endometritis – 8.9 and 11.1 %, chronic salpingo-oophoritis – 13.3 and 15.6 %, menstrual dysfunction – 44.4 and 46.7 % of the examined groups A and B. The pathology of spermatogenesis was found in men in 31.1 %, of the urogenital tract – in 55.6 % of the examined. Homozygous MTHFR polymorphism was found in 32.2 % and heterozygous – in 43.3 % in women of groups A and B. The combined polymorphism of the folate cycle genes MTHFR 1298 A/C, MTHFR 677 C/T, MTR 2756 A>G, MTRR 66 A>G in the surveyed population ranged from 66.7 % to 80.0 % of observations. The frequency of the syndrome of the threat of early miscarriage was significantly reduced by 2.1 times, chorionic detachment by 3.6 times, and late miscarriage by 3.1 times in the group of women who underwent the proposed complex staged pre-conceptual training with the biological parents of children.

Conclusions. It is necessary to examine and prepare future parents according to a personalized algorithm 3–4 months before fertilization, including, according to the results of a hereditary predisposition to violations of the folate cycle with the prescription of Metafolin in physiological doses in case of recurrent miscarriage.

Key words: preconception preparation; habitual miscarriage; folate cycle genes.

ВСТУП. Звичне невиношування вагітності (ЗНВ) становить серйозну проблему в медицині і суспільстві [1, 2]. Впродовж останніх десятиріч немає тенденції до зниження цієї патології в усіх країнах світу [3, 4]. Репродуктивні втрати, в тому числі звичне невиношування вагітності, – це патологія мультифакторної природи [5–10].

Попередження патології мультифакторної природи – багатоетапний процес [11, 12]. Важливою є підготовка до вагітності майбутніх батьків обох статей (чоловік/жінка). Визначення можливих причинних чинників як в організмі жінки, так і чоловіка є одним із основних показників до складання алгоритму передконцепційної підготовки та профілактичних заходів із позицій предиктивної медицини [4, 13–15].

Передчасне повторне переривання вагітності у різні терміни може сприяти виникненню гінекологічної (іс-тміко-цервікальної недостатності, інфекційних процесів матки та її придатків, шийки тощо), соматичної (анемій, неврозів, судинних захворювань тощо) патології, що ускладнюватиме виношування наступної вагітності [16–18]. Окрім цього, звичне невиношування вагітності, як і репродуктивні втрати в цілому, є тяжкою психологічною травмою не лише для жінки, але і її чоловіка та членів сім'ї [19, 20]. Перший викидень, звичне невиношування (коли відбулося 2–3 і більше викиднів) за патогенетичним механізмом є наслідком патологічних процесів, що виникають у відповідь на дію складних взаємопов'язаних метаболічних порушень в організмі жінки на розвиток вагітності [21, 22]. У виникненні патології ембріона й хоріона, плода і плаценти мають значення всі можливі провокуючі фактори: генетичний компонент, термін гестації, тригерні чинники, деструкція тканин тощо [22–24]. Важливою є генетична спадковість майбутніх батьків. Велике значення надається фізіологічному функціонуванню ферментної системи, гормонів тощо, можливим негативним наслідкам впливу зовнішнього середовища на організм матері з позицій епігенетики [22–27]. Метаболічні процеси в організмі людини взаємопов'язані і взаємозалежні між собою за механізмом дії різних речовин, продуктів їхнього розпаду та виведення зовні [28, 29]. У разі патології мультифакторної природи ці процеси перебігають за патологічним типом [10, 28].

Поліетіологічність проблем звичного невиношування вагітності пояснює постійний пошук науковців щодо нових методів діагностики, профілактики, терапії та попередження цієї патології з позицій предиктивної медицини

[11, 30–35]. Останнє ґрунтується на персоналізованому підході шляхом корекції метаболічних процесів в організмах майбутніх батьків.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – зниження частоти та тяжкості гестаційних ускладнень у жінок зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі шляхом проведення персоналізованої передконцепційної підготовки майбутніх батьків.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 135 (90 жінок і 45 чоловіків) осіб репродуктивного віку із числа мешканців міста Одеси. Основна (А) група об'єднала 45 сімейних пар: 45 жінок (група Аж), які страждали від звичного невиношування, та 45 їхніх чоловіків (група Ач).

Пацієнти обох статей основної групи пройшли запропоновану передконцепційну підготовку. Контрольна група представлена 45 жінками (група Б) з обтяженим анамнезом звичним невиношуванням. Розроблений та запропонований алгоритм передконцепційної підготовки включав: 1) збір анамнезу (соматичного, сімейного через два покоління, професійного, акушерсько-гінекологічного, андрологічного тощо); 2) визначення особливостей клінічного перебігу періоду до – і після переривання вагітності; 3) визначення обсягу обстеження чоловіка/жінки та можливих причинних чинників, які сприяють невиношуванню вагітності; 4) розробку персоналізованих алгоритмів підготовки до вагітності за часом, обсягом, змістом; 5) характеристику якості харчування, способу життя, наявності шкідливих звичок; 6) вивчення показань та препаратів, які пацієнтки приймали «в системі» за показаннями; 8) визначення генів ферментів фолатного циклу методом ПЛР (*MTHFR* (метилентетрагідрофолатредуктаза) 1298 A/C, *MTHFR* (метилентетрагідрофолатредуктаза) 677 C/T, *MTR* (метіонін-синтаза) 2756 A>G, *MTRR* (метіонін-синтаза-редуктаза) 66 A>G); 9) вивчення результатів спермограм, андрофлори тощо; 11) розробку персоналізованих алгоритмів ведення вагітних у I, II, III триместрах. Всім пацієнтам було проведено загально-визначене обстеження відповідно до нині діючих клінічних протоколів, затверджених наказами МОЗ України.

Пацієнти групи А (Аж, Ач) проходили обстеження за 4–6 місяців до передбачуваного природного запліднення. Алгоритм комплексної персоналізованої підготовки включав: 1) за наявності показань: санацію осередків інфекції, в тому числі за даними результатів фемофлор/андрофлор; корекцію процесу сперматогенезу; стабілізацію соматичної, гінекологічної патології; психологічну

підтримку; мікронутрієнтну підтримку; вживання продуктів, що містять природні фолати; вітамінні, мікроелементні, амінокислотні комплекси, що містять фолати 400 мкг (фолієву кислоту 200 мкг, кальцій-L-Метилфолат (Metafolin – еквівалентно 200 мкг фолієвої кислоти), докозагексанову кислоту 200 мг, вітамін Е 12 мг) в дозі 1 таблетка і 1 капсула 1 раз на день впродовж 3 місяців. Цей препарат жінки продовжували приймати в II, III триместрах і періоді лактації. У I триместрі застосовували комплекс без вказаних кислот. Пацієнти (чоловік/жінка), які приймали «в системі» за показаннями антиепілептичні (карбамазепан, вальпроат та ін.) препарати, сульфосалазин, метотрексат, та пацієнти «носії» 4-х гомозиготних алелів генів ферментів фолатного циклу застосовували вітамінні, мікроелементні, амінокислотні комплекси, що містять фолати в більших дозах: 400 мкг метафоліну (у вигляді 451 мкг кальцію-L-Метилфолат в перерахунку на фолієву кислоту) в дозі 1 таблетка і 1 капсула 1 раз на день впродовж 3 місяців. Із 16 тижнів вагітності жінки застосовували комплекси, що містять фолати в дозі 400 мкг (фолієву кислоту 200 мкг, кальцій-L-Метилфолат (Metafolin – еквівалентно 200 мкг фолієвої кислоти)).

Отримані результати оброблено із застосуванням методик математичної статистики і використанням пакета програм MS Excel XP, Statistica 6.0. Порівняння груп хворих і отриманих числових характеристик проводили із застосуванням параметричного критерію Стьюдента. При цьому статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Результати обстеження 135 пацієнтів підтвердили індивідуальні особливості гомеостазу кожного організму. Середній вік жінок склав (23 ± 2) роки, чоловіків – (27 ± 2) роки. Усі обстежувані були мешканцями Одеської області з народження. Вивчення соматичного анамнезу та соматичної патології за результатами обстеження показало, що серцево-судинні захворювання склали 31 (68,9 %), 32 (71,1 %), шлунково-кишкового тракту – 32 (71,1 %), 33 (73,3 %), гепатобіліарної системи – 28 (62,2 %), 29 (64,5 %), сечовивідної системи – 23 (51,1 %), 22 (48,9 %), хронічні закрепи – 27 (60,0 %), 25 (55,6 %), анемії різної етіології – 16 (35,6 %), 17 (37,8 %), ендокринопатії – 27 (60,0 %), 28 (62,2 %), захворювання щитоподібної залози – 28 (62,2 %), 29 (64,4 %), ожиріння – 12 (26,7 %), 13 (28,9 %), захворювання ЦНС – 10 (22,2 %), 11 (24,4 %) відповідно за групами Аж і Б. Більшість жінок приймала медикаментозні засоби впродовж останнього року. Не виявлено достовірної різниці між показниками частоти захворюваності за групами. Звертає на себе увагу наявність поліморбідності у жінок. Поєднана патологія, часті загострення екстрагенітальних захворювань, ендокринопатії, поліпрагмазія можуть бути як тригерними чинниками, так і одними із численних ланцюгів патогенетичного кола звичного невиношування вагітності [2, 3, 5].

Клінічний приклад 1. Пацієнтка 32 років. В анамнезі 5 спонтанних абортів у ранні терміни, 1 антенатальна загибель плода в 20 тижнів. Репродуктивні втрати впродовж 3-х років. Шлюб перший. Виявлено полінодозний зоб. Пацієнтка проходила підготовку до хірургічного лікування впродовж 6 місяців. Перенесла субтотальну тиреоїдектомію. Через 3 місяці після операції вдвох із чоловіком пройшли підготовку до вагітності. Жінка за-

вагітніла і виносила дитину. Пологи були без ускладнень.

Аналіз гінекологічної патології за групами обстежуваних показав, що інфекційні процеси піхви в анамнезі мали майже 100 % жінок, запальні процеси шийки матки (ендоцервіцит, цервіцит) – 27 (60,0 %) і 28 (62,2 %), лейкоміому матки – 13 (28,9 %) і 12 (26,7 %), ендометріоз – 5 (11,1 %) і 6 (13,3 %), хронічний ендометрит – 4 (8,9 %) і 5 (11,1 %), хронічний сальпінгоофорит – 6 (13,3 %) і 7 (15,6 %), порушення менструальної функції – 20 (44,4 %) і 21 (46,7 %) обстежувана груп Аж і Б. Не виявлено достовірної різниці між результатами обстеження за групами. Майже 100 % жінок впродовж останнього року постійно приймали різноманітні медикаменти.

Висока частота соматичних, гінекологічних, андрологічних захворювань інфекційної етіології підтверджує високий інфекційний індекс у обстежуваного контингенту – 1,8.

Інфекційні процеси в організмі жінок є визнаними етіологічними чинниками хронічних ендометритів, порушення процесів імплантації. Ендокринопатії, особливо недостатність лютеїнової фази циклу, є одним із причинних факторів порушення процесу прогестеронової трансформації ендометрія в децидуальну тканину [1, 2, 9]. Вищенаведене призводить до звичного невиношування вагітності.

Клінічний приклад 2. Пацієнтка 29 років. В анамнезі 1 пологи шляхом кесаревого розтину, рання дитяча смертність. В анамнезі 4 спонтанних аборти у термін 8–9 тижнів впродовж 2 років, дві спроби ЕКЗ без успіху. Виявлено неспроможність тканин матки у ділянці кесаревого розтину. Жінка перенесла дві реконструктивні операції тіла матки. Завагітніла, виносила дитину. Народжувала шляхом кесаревого розтину.

Обстеження чоловіків (група Ач) виявило патологію шлунково-кишкового тракту в 28 (62,2 %), сечовивідної системи – у 31 (68,9 %), із них хламідійний уретрит – у 17 (54,8 %), сечостатевий трихомоноз – у 14 (45,2 %). Патологію сперматогенезу різної етіології виявлено у 14 (31,1 %) обстежуваних. Патологію уrogenітального тракту виявлено у 25 (55,6 %) чоловіків.

Стан здоров'я майбутнього батька дитини має доведене принципове значення для процесу запліднення, формування та росту зародка, плода [1, 2, 4]. Соматичні захворювання, андрологічна патологія інфекційного генезу в організмі чоловіка сприяють порушенню процесу сперматогенезу, патології ембріона/плода.

Виявлення наявних вищенаведених захворювань організмів жінки і чоловіка розцінюємо як патогенетичне обґрунтування етапу комплексної персоналізованої передконцепційної підготовки майбутніх батьків до вагітності.

Результати лабораторного визначення алелів генів ферментів фолатного циклу в біологічних рідинах майбутніх батьків на етапі передконцепційної підготовки до вагітності розцінюємо як спадковий схильність до патології мультифакторної природи – звичного невиношування вагітності [25–27]. Наявність поліморфних (гомо-, гетерозиготних) алелів є патогенетичним обґрунтуванням до персоналізованого алгоритму попередження звичного невиношування вагітності, уроджених вад розвитку, репродуктивних втрат у сім'ї тощо [4, 23, 24].

Частоту лабораторного визначення алелів гена ферменту фолатного циклу метилентетрагідрофолатредук-

тази (*MTHFR*) в сироватці обстежуваних жінок і чоловіків представлено в таблиці 1.

Результат визначення не мав достовірної різниці між групами жінок і чоловіків, що підтверджує репрезентативність груп.

У жінок груп Аж і Б поліморфізм гомозиготний і гетерозиготний *MTHFR* був виявлений у 29 (32,2 %) і 39 (43,3 %) відповідно. Поєднаний поліморфізм мав місце у 34 (75,5 %) жінок в обох групах. У групі Ач поліморфні гомозиготні алелі виявлено у 14 (31,1 %), гетерозиготні – у 21 (46,7 %). Поєднаний поліморфізм визначено у 35 (77,8 %) обстежуваних.

Результати проведених досліджень підтверджують важливість визначення алелів генів ферментів фолатного циклу та застосування фолатів до та під час перебігу вагітності. Адже метаболічною активністю володіє похідне фолієвої кислоти – тетрагідрофолат (ТНФ) (5-МТНФ (метилтетрагідрофолат), що міститься в системному кровотоці організму людини). Специфічний фермент 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза (МТНФР) каталізує відновлення 5,10-метилентетрагідрофолату (МТНФ) до 5-МТНФ. Саме застосування метафоліну сприяє підвищенню фолатів у плазмі крові незалежно від генотипу мутації 677С – Т гена *MTHFR* [4, 13, 19, 32–34].

Результат визначення кількості поєднаного поліморфізму алелів генів ферментів фолатного циклу в обстежуваного контингенту представлено у таблиці 2.

За результатами лабораторного дослідження, поєднаний поліморфізм у обстежуваного контингенту був у межах від 66,7 до 80,0 % спостережень. Достовірної різниці не було виявлено між показниками у досліджуваних групах. Разом з тим, у групі чоловіків частота зустрічальності поєднаного поліморфізму була вищою, ніж у групах жінок, що підтверджує доцільність обстеження обох біологічних батьків.

Спадкова схильність є фактором ризику виникнення захворювань мультифакторної природи у різному віці людини, в тому числі в ембріональній/фетальній періоді. У «носіїв» поліморфних алелів генів ферментів фолатного циклу порушуються метаболічні процеси фолатного циклу

(перетворення амінокислоти гомоцистеїну в амінокислоту метіонін), метаболізм вітамінів та вітаміноподібних сполук групи «В», регуляція окремих біохімічних і фізіологічних (енергетичний обмін, біосинтез амінокислот, жирних кислот, пуринових та пірамідинових основ тощо) процесів в організмі. Метаболічні порушення в організмі людини є причиною багатьох захворювань мультифакторної природи, в тому числі й звичного невиношування вагітності [4, 22–27].

Клінічний перебіг вагітності мав достовірні відмінності ($p < 0,05$) між групами залежно від алгоритму ведення (запропонованого, стандартного) (табл. 3).

Порівняльний аналіз клінічного перебігу вагітності за триместрами гестації між групами спостереження довів статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$). У групі жінок, які проходили запропоновану персоналізовану комплексну етапну передконцепційну підготовку з батьками дітей, достовірно знижено частоту синдрому загрози раннього викидня у 2,1 раза, відшарування хоріона у 3,6 раза, пізнього викидня у 3,1 раза. Випадків анембріонії, уроджених вад розвитку у плода, передлежання плаценти, відшарування плаценти, передчасних пологів у групі Аж не спостерігали. Отримані результати підтверджують ефективність проведеної підготовки.

Встановлення можливих етіологічних факторів звичного невиношування вагітності для з'ясування метаболічних порушень як ланцюгів патогенетичних механізмів є важливим підґрунтям для визначення персоналізованого алгоритму попередження гестаційної патології на етапі передконцепційної підготовки.

ВИСНОВКИ. 1. Алгоритм підготовки до вагітності жінок зі звичним невиношуванням в анамнезі має включати обстеження і підготовку майбутніх батьків обох статей (чоловік/жінка).

2. Визначення можливих етіологічних факторів звичного невиношування вагітності дає можливість розробити персоналізований алгоритм передконцепційної підготовки організмів майбутніх батьків до природного запліднення.

3. Передконцепційна підготовка до вагітності показана 100 % жінок і чоловіків за 3–4 місяці до запліднення, і її

Таблиця 1. Частота визначення алелів гена *MTHFR* у крові обстежуваних, n=135

Досліджувані алелі	Групи обстежуваних					
	Аж, n – 45		Ач, n – 45		Б, n – 45	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
T677T	15	33,3	14	31,1	14	31,1
C677T	19	42,2	21	46,7	20	44,5
C677C	11	24,4	10	22,2	11	24,4

Таблиця 2. Характеристика поєднаного поліморфізму алелів генів ферментів фолатного циклу в обстежуваного контингенту, n=135

Гени	Поліморфізм	Групи обстежуваних					
		Аж, n – 45		Ач, n – 45		Б, n – 45	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>MTHFR</i>	1298 A/C	35	77,8	36	80,0	34	75,6
<i>MTHFR</i>	677 C/T	34	75,6	35	77,8	34	75,6
<i>MTR</i>	2756 A>G	31	68,9	33	73,3	32	71,1
<i>MTRR</i>	66 A>G	30	66,7	34	75,6	33	73,3

Таблиця 3. Клінічний перебіг вагітності в обстежуваних жінок, n=90

Ускладнення перебігу вагітності	Групи обстежуваних, n=90			
	Аж, n=45		Б, n=45	
	абс.	%	абс.	%
Перший триместр				
Синдром загрози раннього викидня	8	17,8	17	37,8*
Спонтанний аборт	–	–	7	15,6*
Відшарування хоріона	3	6,7	11	24,4*
Аборт, що не відбувся	–	–	4	10,5*(із 38)
Анембріонія	–	–	3	6,7*
Ранній токсикоз	5	11,1	14	31,1*
Уроджені вади розвитку	–	–	2	4,4*
Передлежання хоріона	2	4,4	5	11,1
Анемія вагітних	–	–	13	28,9*
Другий триместр				
	Групи обстежуваних, n=89			
	Аж, n=45		Б, n=34	
	абс.	%	абс.	%
Плацентарна дисфункція	7	15,6	16	47,1*
Синдром загрози пізнього викидня	3	6,7	7	20,6*
Антенатальна загибель плода	–	–	1	2,9*
Уроджені вади розвитку у плода	–	–	1	2,9*
Низька плацентажія	2	4,4	5	11,1
Передлежання плаценти	–	–	1	2,9*
Анемія	3	6,7	13	38,2*
Третій триместр				
	Групи обстежуваних, n=89			
	Аж, n=45		Б, n=34	
	абс.	%	абс.	%
Плацентарна дисфункція	7	15,6	16	47,1*
Передчасне відшарування часткове плаценти	–	–	9	26,5*
Передчасні пологи	–	–	2	5,9*
Низька плацентажія	–	–	5	11,1*
Передлежання плаценти	–	–	1	2,9*
Прееклампсія	–	–	4	11,8*
Анемія	–	–	18	52,9*

Примітка. * – статистично вірогідний результат щодо групи жінок Аж, $p < 0,05$.

алгоритм має бути персоніфікованим, етапним, комплексним, патогенетично обґрунтованим, в тому числі за результатами спадкової схильності до порушень фолатного циклу шляхом визначення алелів генів ферментів фолатного циклу в біологічному матеріалі організмів жінок та чоловіків.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вартанян Э. А. Анализ современных подходов к оценке эффективности медицинской помощи пациенткам с привычным невынашиванием беременности / Э. А. Вартанян, О. В. Гриднев, А. В. Белостоцкий // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2018. – № 4. – С. 236–239.
2. Антипкин Ю. Г. Основные направления развития перинатальной медицины / Ю. Г. Антипкин, Ю. В. Давыдова // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 2 (4). – С. 5–7.

4. «Носіям» поліморфних алелів генів ферментів фолатного циклу рекомендовано фолатвмісні препарати («Метафолін») у фізіологічних дозах.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Перспективи подальших досліджень полягають у вдосконаленні діагностики гестаційних ендотеліозів.

3. Изменения обмена коллагена в ткани внутриматочной перегородки у женщин, страдающих привычным невынашиванием / В. Н. Запорожан, И. З. Гладчук, В. Г. Маричереда, Н. Н. Рожковская // Репродуктивная эндокринология. – 2016. – № 4 (30). – С. 32–35.

4. Руденко І. В. Патогенетичне обґрунтування персоніфікованої корекції порушень фолатного циклу за допомогою комплексу з метафоліном для профілактики вроджених вад розвитку / І. В. Руденко, В. П. Міщенко //

Репродуктивна ендокринологія. – 2020. – № 2 (52). – С. 67–72.

5. Досова С. Ю. Исследование маркеров повреждения головного мозга и цитокинов у пациенток с привычным невынашиванием беременности / С. Ю. Досова, И. И. Стольникова, Н. Н. Слюсарь // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – № 5. – С. 13–17.

6. Изменения гемостаза по данным тестов тромбодинамики и контракции сгустков крови у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / А. Д. Пешкова, С. И. Сафиуллина, Д. Г. Асарова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 12. – С. 111–119.

7. Особенности заболеваний шейки матки у беременных с привычным невынашиванием в анамнезе / С. В. Ушакова, Н. В. Зароченцева, Н. С. Меньшикова, Л. В. Кешьян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – № 2. – С. 13–19.

8. Роль CD178+ мононуклеарных клеток в развитии угрожающего позднего выкидыша у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре и привычным невынашиванием в анамнезе / Н. В. Батрак, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Н. В. Крошкина // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 5. – С. 70–77.

9. Состояние биоценоза у беременных женщин с привычным невынашиванием в анамнезе / А. В. Соловьева, О. П. Герасимова, К. С. Ермоленко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 10. – С. 106–111.

10. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment / E. Celik, M. To, K. Gajewska [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 31 (5). – P. 549–554.

11. Pregnancy-related mortality in the United States 2006–2010 / A. A. Creanga, C. J. Berg, C. Syverson [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 125 (1). – P. 5–12.

12. Devall A. J. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage / A. J. Devall, A. Coomarasamy // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2020. – Vol. 69. – P. 30–39.

13. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects / A. E. Czeizel, I. Dudas, A. Vereczkay, F. Bánhidly // *Nutrients.* – 2013. – Vol. 5 (11). – P. 4760–4775.

14. A case-control study of placental lesions associated with preeclampsia / L. Devisme, B. Merlot, A. Ego [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 120 (2). – P. 165–168.

15. Dodd J. M. The role of progesterone in prevention of preterm birth / J. M. Dodd, C. A. Crowther // *Int. J. Womens Health.* – 2009. – Vol 1. – P. 73–84.

16. Foetal and maternal outcomes in hyperuricaemia pre-eclampsia patients in Hospital Universiti Sains Malaysia / F. Jummaat, A. S. Adnan, S. A. Ab Hamid [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2021. – Vol. 41 (1). – P. 38–43.

17. Figueras F. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management / F. Figueras, J. Gardosi // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204 (4). – P. 288–300.

18. Hasan Ç. Investigation of copeptin levels in foetal congenital central nervous system anomalies / Ç. Hasan // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2021. – Vol. 41 (1). – P. 49–54.

19. Homer H. A. Modern management of recurrent miscarriage / H. A. Homer // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2019. – Vol. 59 (1). – P. 36–44. DOI: 10.1111/ajo.12920.

20. Hypertensive disorders and pregnancy-related stroke: frequency, trends, risk factors, and outcomes / L. R. Leffert, C. R. Clancy, B. T. Bateman [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 125 (1). – P. 124–131.

21. Menon R. Preterm birth: a global burden on maternal and child health / R. Menon // *Pathog. Glob. Health.* – 2012. – Vol. 106 (3). – P. 139–140.

22. Баранов В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В. С. Баранов. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.

23. Венцовский Б. М. Полиморфизм генов фолатного обмена как причина преждевременных родов / Б. М. Венцовский, А. С. Загородняя, С. Ст. Леуш // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 4. – С. 8–15.

24. Гриневич Т. Н. Частота встречаемости и ассоциация с ранними эмбриональными потерями полиморфизмов G1691A гена фактора V (LEIDEN), 675 4G/5G гена PAI-1, 455G/A гена FGB, 735 C/T гена MMP-2 и 418 C/G гена TIMP-2 у женщин с привычным невынашиванием беременности / Т. Н. Гриневич, С. А. Ляликов, Т. Л. Степура // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2019. – № 5. – С. 577–585.

25. Роль полиморфизма генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла в формировании ретрохориальной гематомы / Н. Б. Кузнецова, И. О. Буштырева, А. Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 3. – С. 62–66.

26. Эффективность преимплантационного генетического скрининга у пациенток с привычным невынашиванием беременности и бесплодием / О. Е. Коротченко, А. Г. Сыркашева, Н. В. Долгушина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 3. – С. 64–69.

27. Engel S. M. Polymorphisms in folate metabolizing genes and risk for spontaneous preterm and small for gestational age birth / S. M. Engel, A. R. Olshan, A. M. Siega-Riz // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 195 (5). – P. 1231.e1–11.

28. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity; a systematic review and meta-analysis of individual patient data / R. Romero, K. Nicolaides, A. Conde-Agutelto [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206 (2). – P. 124.e1–19.

29. Factors contributing to favourable neonatal outcomes in early-onset severe preeclampsia / Y. Sato, K. Moriuchi, C. Sakae-Matsumoto [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2021. – Vol. 41 (1). – P. 60–65.

30. Комплексная терапия вагинальных вирусно-бактериальных инфекций у женщин с привычным невынашиванием / А. В. Соловьева, О. П. Герасимова, К. С. Ермоленко, Д. А. Геворгян // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 11. – С. 122–126.

31. Опыт применения сулодексида для улучшения внутриматочной гемодинамики у пациенток с первичным привычным невынашиванием беременности / А. Г. Ящук, А. В. Масленников, И. Б. Фаткуллина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 10. – С. 172–178.

32. Use of complementary and alternative medicines during the third trimester / A. R. Pallivalapila, D. Stewart, A. Shetty [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 125 (1). – P. 204–211.

33. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials / G. Saccone, C. Schoen, J. M. Fransiak [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 107 (2). – P. 430–438.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031.

34. Maternal supplementation with folic acid and other vitamins and risk of leukemia in offspring / C. Metayer, E. Milne, I. D. Dockerty [et al.] // *Epidemiology.* – 2014. – Vol. 25 (6). – P. 811–822.

35. Modeling fetal-maternal heart-rate interaction / P. Van Leeuwen, D. Geue, S. Lange, D. H. Grönemeyer // *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* – 2009. – Vol. 28 (6). – P. 49–53.

REFERENCES

- Vartanyan, E.A., Gridnev, O.V., & Belostotskiy, A.V., Pesennikova, Ye.V., Gadaboshev, M.I., & Kuchits, S.S. (2018). Analiz sovremennykh podkhodov k otsenke effektivnosti meditsinskoy pomoshchi patsiyentkam s privychnym nevnashivaniyem beremennosti, [Analysis of modern approaches to assessing the effectiveness of medical care for patients with recurrent miscarriage]. *Problemy sotsialnoy gigiyeny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny – Problems of Social Hygiene, Health Care and History of Medicine*, 4, 236-239 [in Russian].
- Antipkin, Yu.G., & Davydova, Yu.G. (2012). Osnovnye napravleniya razvitiya perinatalnoy meditsiny [The main directions of development of perinatal medicine]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive Endocrinology*, 2 (4), 5-7 [in Ukrainian].
- Zaporozhan, V.N., Gladchuk, V.I., Marichereda, V.G., & Rozhkovskaya, N.N. (2016). Izmeneniya obmena kollagena v tkani vnutrimatochnoy peregorodki u zhenshchin, stradayushchikh privychnym nevnashivaniyem [Changes in collagen metabolism in the tissue of the intrauterine septum in women suffering from recurrent miscarriage]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive Endocrinology*, 4 (30), 32-35 [in Ukrainian].
- Rudenko, I.V., & Mishchenko, V.P. (2020). Patohenetychne obrhuntuвання personifikovanoi korektsii porushen folatnoho tsyklu za dopomohoiu kompleksu z metafolinom dlia profilaktyky vrodzhenykh vad rozvytku [Pathogenetic substantiation of personalized correction of folate cycle disorders using a complex with metafolin for the prevention of congenital malformations]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive Endocrinology*, 2 (52), 67-72 [in Ukrainian].
- Dosova, S.Yu., Stolnikova, I.I., & Slyusar, N.N. (2019). Issledovaniye markerov povrezhdeniya golovnoy mozga i tsitokinov u patsiyentok s privychnym nevnashivaniyem beremennosti [Study of markers of brain damage and cytokines in patients with recurrent miscarriage]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa – Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*, 5, 13-17 [in Russian].
- Peshkova, A.D., Safiullina, S.I., Asarova, D.G., Khafizova, A.F., Ataullakhanov, F.I., & Litvinov, R.I. (2019). Izmeneniya gemostaza po dannym testov trombodnamiki i kontraktsii sgustkov krovi u zhenshchin s privychnym nevnashivaniyem beremennosti v anamneze [Changes in hemostasis according to thrombodynamic tests and blood clot contraction in women with a history of recurrent miscarriage]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 12, 111-119 [in Russian].
- Ushakova, S.V., Zarochentseva, N.V., Menshikova, N.S., & Keshyan, L.V. (2017). Osobennosti zabolevaniy sheyki matki u beremennykh s privychnym nevnashivaniyem v anamneze [Features of cervical diseases in pregnant women with a history of recurrent miscarriage]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa – Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*, 2, 13-19 [in Russian].
- Batrak, N.B., Malyshkina, A.I., Sotnikova, N.Yu., & Kroshkina, N.V. (2020). Rol CD178+ mononuklearnykh kletok v razvitiy ugrozhayushchego pozdnego vykidyrysha u zhenshchin s ugrozoy preryvaniya beremennosti v I trimestre i privychnym nevnashivaniyem v anamneze [The role of CD178+ mononuclear cells in the development of threatening late miscarriage in women with the threat of termination of pregnancy in the first trimester and recurrent miscarriage in history]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 5, 70-77 [in Russian].
- Solovyeva, A.V., Gerasimova, O.P., Yermolenko, K.S., & Gevorgyan, D.A. (2018). Sostoyaniye biotsenoza u beremennykh zhenshchin s privychnym nevnashivaniyem v anamneze, [The state of biocenosis in pregnant women with a history of recurrent miscarriage]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 10, 106-111 [in Russian].
- Celik, E., To, M., Gajewska, K., Smith, G.C., & Nicolaidis, K.H. (2011). Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 31 (5), 549-554. DOI: 10.1002/uog.5333.
- Creanga, A.A., Berg, C.J., Syverson, C., Seed, K., Bruce, F.C., & Callaghan, W.M. (2015). Pregnancy-related mortality in the United States 2006–2010. *Obstetrics and Gynecology*, 125 (1), 5-12. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000564.
- Devall, A.J., & Coomarasamy, A. (2020). Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage. *Best Prac. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 69, 30-39. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.002.
- Czeizel, A.E., Dudas, I., Vereczkey, A., & Bánhidly, F. (2013). Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*, 5 (11), 4760-4775. DOI: 10.3390/nu5114760.
- Devisme, L., Merlot, B., Ego, A., Houfflin-Debarge, V., Deruelle, P., & Subtil, D. (2013). A case-control study of placental lesions associated with preeclampsia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 120 (2), 165-168. DOI: 10.1016/j.ijgo.2012.08.023.
- Dodd, J.M. & Crowther, C.A. (2009). The role of progesterone in prevention of preterm birth. *Int. J. Women's Health*, 1, 73-84. DOI: 10.2147/ijwh.s4730.
- Jummaat, F., Adnan, A.S., Ab Hamid, S.A., Hor, J.N., Nik Mustofa, N.N., Muhammad Asri, N.A., ... & Che Hasnan, N.A. (2021). Foetal and maternal outcomes in hyperuricaemia pre-eclampsia patients in Hospital Universiti Sains Malaysia. *J. Obstet. Gynaecol.*, 41 (1), 38-43. DOI: 10.1080/01443615.2019.1679731.
- Figueras, F., & Gardosi, J. (2011). Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 204 (4), 288-300. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.055.
- Hasan, Ç. (2021). Investigation of copeptin levels in foetal congenital central nervous system anomalies. *J. Obstet. Gynaecol.*, 41 (1), 49-54. DOI: 10.1080/01443615.2019.1705774.
- Homer, H.A. (2019). Modern management of recurrent miscarriage. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 59 (1), 36-44. DOI: 10.1111/ajo.12920.
- Leffert, L.R., Clancy, C.R., Bateman, B.T., Bryant, A.S., & Kuklina, E.V. (2015). Hypertensive disorders and pregnancy-related stroke: frequency, trends, risk factors, and outcomes. *Obstet. Gynecol.*, 125 (1), 124-131. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000590.
- Menon, R. (2012). Preterm birth: a global burden on maternal and child health. *Pathog. Glob. Health*, 106 (3), 139-140. DOI: 10.1179/204777312X13462106637729.
- Baranov, V.S. (2009). *Geneticheskiy pasport – osnova individualnoy i prediktivnoy meditsiny [Genetic passport – the basis of individual and predictive medicine]*. Saint-Petersburg: Izd-vo N-L [in Russian].
- Ventskovskiy, B.M., Zagorodnyaya, A.S., & Leush, S.St. (2015). Polimorfizm genov folatnogo obmena kak prichina prezhdvremennykh rodov [Polymorphism of folate metabolism genes as a cause of preterm labor]. *Reproduktivnoye zdorovye. Vostochnaya Yevropa – Reprod. Health. East. Eur.*, 4, 8-15 [in Ukrainian].
- Grinevich, T.N., Lyalikov, S.A., & Stepuro, T.L. (2019). Chastota vstrechayemosti i assotsiatsiya s rannim i embrionalnymi poteryami polimorfizmov G1691A gena faktora V (LEIDEN), 675 4G/5G gena PAI– I, 455G/A gena FGB, 735

C/T gena MMP-2 i 418 C/G gena TIMP-2 u zhenshchin s privychnym nevnashivaniyem beremennosti, [Frequency of occurrence and association with early and embryonic losses of polymorphisms G1691A of the factor V gene (LEIDEN), 675 4G/5G of the PAI-I gene, 455G/A of the FGB gene, 735 C/T of the MMP-2 gene, and 418 C/G of the TIMP-2 gene in women with recurrent miscarriage]. *Reproduktivnoye zdorovye. Vostochnaya Yevropa – Reprod. Health. East. Eur.*, 5, 577-585 [in Ukrainian].

25. Kuznetsova, N.B., Bushtyryeva, I.O., & Donnikov, A.Ye., Mashkina, Ye.V., & Dybova, V.S. (2017). Rol polimorfizma genov sistemy gemostaza i fermentov folatnogo tsikla v formirovani retrokhorialnoy gematomy [The role of polymorphism of genes of the hemostasis system and enzymes of the folate cycle in the formation of retrochorial hematoma]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 3, 62-66 [in Russian].

26. Korotchenko, O.Ye., Syrkasheva, A.G., Dolgushina, N.V., Kulakova, Ye.V., Dokshukina, A.A., & Yekimov, A.N. (2018). Effektivnost preimplantatsionnogo geneticheskogo skringinga u patsiyentok s privychnym nevnashivaniyem beremennosti i besplodiyem [Efficiency of preimplantation genetic screening in patients with recurrent miscarriage and infertility]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 3, 64-69 [in Russian].

27. Engel, S.M., Olshan, A.F., Siega-Riz, A.M., Savitz, D.A., & Chanock, S.J. (2006). Polymorphisms in folate metabolizing genes and risk for spontaneous preterm and small for gestational age birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 195 (5), 1231. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.07.024.

28. Romero, R., Nicolaidis, K., Conde-Agudelo, A., Tabor, A., O'Brien, J.M., Cetingoz, E., ..., & Hassan, S.S. (2012). Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity; a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Obstet. Gynecol.*, 206 (2), 124.e1–19. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.003.

29. Sato, Y., Moriuchi, K., Sakae-Matsumoto, C., Ueda, M., & Fujita, K. (2021). Factors contributing to favourable neonatal

outcomes in early-onset severe preeclampsia. *J. Obstet. Gynaecol.*, 41 (1), 60-65. DOI: 10.1080/01443615.2019.1706160.

30. Solovyeva, A.V., Gerasimova, O.P., Yermolenko, K.S., & Gevorgyan, D.A. (2018). Kompleksnaya terapiya vaginalnykh virusno-bakterialnykh infektsiy u zhenshchin s privychnym nevnashivaniyem [Complex therapy of vaginal viral and bacterial infections in women with recurrent miscarriage]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 11, 122-126 [in Russian].

31. Yashchuk, A.G., Maslennikov, A.V., Fatkullina, I.B., Rakhmatullina, I.R., Berg, E.A., & Berg, P.A. (2019). Opyt primeniya sulodeksida dlya uluchsheniya vnutrimatnochnoy gemodinamiki u patsiyentok s pervichnym privychnym nevnashivaniyem beremennosti [Experience of using sulodexide to improve intrauterine hemodynamics in patients with primary recurrent miscarriage]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 10, 172-178 [in Russian].

32. Pallivalapila, A.R., Stewart, D., Shetty, A., Pande, B., Singh, R., & McLay, J.S. (2015). Use of complementary and alternative medicines during the third trimester. *Obstet. Gynecol.*, 125 (1), 204-211. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000596.

33. Saccone, G., Schoen, C., Franasiak, J.M., Scott, R.T. Jr, & Berghella, V. (2017). Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained current miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil. Steril.*, 107 (2), 430-438.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031.

34. Metayer, C., Milne, E., Dockerty, J.D., Clavel, J., Pombo-de-Oliveira, M.S., Wesseling, C., ..., & Infante-Rivard, C. (2014). Maternal supplementation with folic acid and other vitamins and risk of leukemia in offspring. *Epidemiology*, 25 (6), 811-822. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000141.

35. Van Leeuwen, P., Geue, D., Lange, S., & Grönemeyer, D.H. (2009). Modeling fetal-maternal heart-rate interaction. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, 28 (6), 49-53. DOI: 10.1109/MEMB.2009.934625.

Отримано 22.03.21

Прийнято до друку 23.04.21

Електронна адреса для листування: mischenko_vasil@i.ua

УДК 618.2+618.4 – 089.163 – 089.5:616 – 009.7
DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.12367

©Ю. В. Невишна

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України»

ЕФЕКТИВНА ДОПОЛОГОВА ПІДГОТОВКА – ЗАПОРУКА УСПІШНИХ ПОЛОГІВ, ПСИХОЕМОЦІЙНОГО ТА ФІЗИЧНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Мета дослідження – вивчити ефективність впровадження транскраніальної електростимуляції (ТЕС) у програму підготовки до партнерських пологів шляхом визначення порогів больової чутливості, психологічного стану вагітних; провести проспективний клініко-статистичний аналіз перебігу пологів у здорових жінок.

Матеріали і методи. Наукове дослідження проведено на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». У процесі дослідження нами було обстежено 61 вагітну жінку. До першої групи (порівняння) увійшли 32 жінки, які планували медикаментозне знеболювання пологів за вимогою. До другої групи (основної) увійшли 29 жінок, які визнали переваги фізіологічних (немедикаментозних) методів знеболювання пологів.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами визначення порогу болю у динаміці проведення процедури ТЕС зареєстровано прогресуюче зростання порогу терпимості болю з подальшою стабілізацією цієї величини після застосування п'ятої процедури електростимуляції. Методи психофізичної підготовки до пологів із застосуванням ТЕС і партнерської підтримки дали змогу знизити потребу медикаментозного знеболювання при пологах, що підтверджено результатами проведених досліджень.

Висновки. Використання ТЕС у комплексній допологовій підготовці до партнерських пологів дає змогу досягти та підтримувати стійку психоемоційну адаптацію вагітних і підвищити толерантність роділей до пологового болю без додаткового медикаментозного навантаження, а це сприяє фізіологічному перебігу пологів.

Ключові слова: роділля; допологова підготовка; транскраніальна електростимуляція; больовий поріг; знеболювання; партнерські пологи.

ЭФФЕКТИВНАЯ ДОРОДОВАЯ ПОДГОТОВКА – ЗАЛОГ УСПЕШНЫХ РОДОВ, ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО И ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИНЫ

Цель исследования – изучить эффективность внедрения транскраниальной электростимуляции (ТЭС) в программу подготовки к партнерским родам путем определения порогов болевой чувствительности, психологического состояния беременных; провести проспективный клинико-статистический анализ течения родов у здоровых женщин.

Материалы и методы. Научное исследование проведено на базе ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка Е. М. Лук'янової НАМН України». В процессе научного исследования нами была обследована 61 беременная женщина. В первую группу (сравнения) вошли 32 женщины, планирующие медикаментозное обезболивание родов по требованию. Во вторую группу (основную) вошли 29 женщин, которые признали преимущество физиологических (немедикаментозных) методов обезболивания.

Результаты исследования и их обсуждение. По результатам определения порога боли в динамике проведения процедуры ТЭС зарегистрирован прогрессирующий рост порога терпимости боли с последующей стабилизацией этой величины после пятой процедуры электростимуляции. Методы психофизической подготовки к родам с использованием ТЭС и партнерской поддержки позволили снизить медикаментозное обезболивание при родах, что подтверждается результатами проведенных нами исследований.

Выводы. Использование ТЭС в комплексной дородовой подготовке к партнерским родам позволяет добиться и поддержать стойкую психоэмоциональную адаптацию беременных и повышает толерантность рожениц к родовой боли без дополнительной медикаментозной нагрузки, а это помогает физиологическому течению родов.

Ключевые слова: роженица; дородовая подготовка; транскраниальная электростимуляция; болевой порог; обезболивание; партнерские роды.

EFFECTIVE PRENATAL PREPARATION IS THE KEY TO SUCCESSFUL CHILDBIRTH, PSYCHOEMOTIONAL AND PHYSICAL HEALTH OF A WOMAN

The aim of the study – to learn the effectiveness of the transcranial electrostimulation (TES) introduction program in preparation for partner labor by determining the thresholds of pain sensitivity, psychological state of pregnant women, to conduct a prospective clinical and statistical analysis of the course of labor in healthy women.

Materials and Methods. Scientific research was carried out on the basis of the State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. M. Lukyanova, NAMS of Ukraine". In the process of scientific research, we examined 61 pregnant women. Group 1 (comparison group) included 32 women, who are planning medical anesthesia of labor on demand. Group 2 (main group) consisted of 29 women, who determined the advantage of physiological, non-drug methods of pain management.

Results and Discussion. Following the results of the determination of pain rate in the dynamic of the TES procedure, a progressive growth of the pain tolerance threshold was recorded with the subsequent stabilization of this value after the 5th procedure of electrical stimulation. Methods of psychophysical preparation for childbirth using transcranial electrostimulation and partner support made it possible to reduce medical induced pain relief during childbirth, which the data we obtained indicate.

Conclusions. The use of TES in complex prenatal preparation for partner labor allows to achieve and maintain a stable psycho-emotional adaptation of pregnant women and increases the tolerance of the consonant to labor pain without additional medication load, which helps to make more physiological course of labor.

Key words: labor; prenatal preparation; transcranial electrostimulation; pain threshold; anesthesia; partner labor.

ВСТУП. Сучасна концепція ведення вагітності та пологів спрямована на забезпечення безпечного материнства, народження не тільки живої, але й здорової дитини [1]. Прогнозування і профілактика ускладнень при пологах у матері та у плода залишаються актуальною проблемою сучасного акушерства [2]. До теперішнього часу ведеться безліч дискусій стосовно загальноприйнятої концепції «нормальних пологів». Але, незважаючи на це, протягом останніх 20 років акушерська агресія зростає, що прослідковується у зниженні частоти фізіологічних пологів та збільшенні частоти оперативного родорозродження не тільки в Україні, але й в інших більш розвинених країнах [3, 4]. Механізми адаптації організму не завжди можна врахувати при плануванні акушерської тактики у вагітних і породілей. У зв'язку з цим не завжди у жінок з явною соматичною патологією пологи бувають ускладненими, а у практично здорових вагітних не можна гарантувати їх нормальний перебіг [4, 5, 6].

В умовах сьогодення на тлі розвитку ринкових відносин та соціально-економічного перетворення, що неоднозначно вплинуло на різні сфери життєдіяльності, а особливо на соціальні та медичні аспекти сім'ї, демографічна ситуація в Україні погіршилася. Про це свідчать показники народжуваності, материнської та пренатальної смертності, репродуктивного здоров'я жінок – зростає проблема непліддя у шлюбі, частка гінекологічних захворювань, частота невиношування вагітності, ускладнень під час перебігу вагітності і пологів, післяпологового періоду [7, 8]. Невід'ємною умовою забезпечення неускладненого розродження жінок є підтримка позитивної мотивації вагітності. Водночас ситуаційні детермінанти, обтяжені чинниками соціально-економічної нестабільності, негативно діють на психологічний статус вагітних жінок, підвищують рівень тривожності, інтенсивність больового відчуття і частоту виникнення ускладнень при пологах [9, 10, 11].

Під час вагітності в організмі відбуваються суттєві зміни, які проявляються у переживанні жінкою симптоматики вагітності, в її активності та психічному стані [12]. Визначення типу психологічного компонента гестаційної домінанти (ПКГД) є важливим психопрофілактичним заходом, який дозволяє визначити, як складаються відношення у сім'ї у зв'язку з вагітністю. Виділяють п'ять типів ПКГД: оптимальний, гіпогестогнозичний, ейфоричний, тривожний та депресивний. До групи практично здорових відносять вагітних, які перебувають у стані психологічного комфорту та мають оптимальний тип ПКГД. Оптимальний варіант ПКГД є найбільш сприятливим для становлення фізіологічного компонента домінанти вагітності та домінанти пологів, сприятливого перебігу післяпологового періоду, розвитку немовляти. Незалежно від віку емоційні параметри взаємодії в сім'ї пов'язані з більш адаптивними типами ПКГД, тоді як неадаптивні типи ПКГД більшою мірою пов'язані з великими емоційними переживаннями [13].

Зниження перинатальної захворюваності і материнської смертності пов'язано з раціональною підготовкою вагітних до пологів, раціональним веденням пологів і

правильним вибором методу розродження. Використання технологій допологової підготовки, спрямованих на демедикалізацію вагітності, дає змогу відновити фізіологічний перебіг пологів за обмеженням фармакологічних впливів на породіллю, плід та новонародженого [14, 15].

Безперечно, адекватне знеболювання пологової діяльності дає змогу ефективно корегувати стресорні реакції роділей, але також відомо, що фармакологічні втручання під час пологів часто супроводжуються небажаним впливом на пологи, стан плода та новонародженого [16]. Епідуральна анестезія (ЕПДА), своєю чергою, призводить до пролонгації пологів, особливо другого періоду, за рахунок зниження рівня окситоцину в плазмі крові роділлі [17].

Використання технологій допологової підготовки, спрямованих на демедикалізацію вагітності, дає змогу відновити визначення фізіологічного перебігу пологів за обмеженням фармакологічних впливів на породіллю, плід та новонародженого [18].

Традиційно залишається актуальним впровадження в сучасну акушерську практику методів формування адаптаційної відповіді на стрес, альтернативних медикаментозних способів регуляції стрес-реалізуючих і стрес-лімітуючих систем реагування жінок на вагітність та пологи [19].

Упродовж двох десятиліть досліджуються терапевтичні можливості транскраніальної електростимуляції (ТЕС) структур мозку як методу вибіркової активації опіоїдних та серотонінергічних ланок підтримки ноцицептивної норми гомеостазу, ноцицептивної відповіді та виконавчих реакцій [9, 13]. Результати застосування ТЕС для комплексної допологової підготовки жінок із переносуванням і знеболюванням пологів свідчать про перспективу подальшого впровадження методу ТЕС в акушерську практику [14, 20]. Визнання цих тверджень аргументує доцільність дослідження можливості застосування методу ТЕС у комплексній підготовці до партнерських пологів.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчити ефективність впровадження ТЕС у програми підготовки до партнерських пологів шляхом визначення порогів больової чутливості, психологічного стану вагітних; провести проспективний клініко-статистичний аналіз перебігу пологів у здорових жінок.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Наукове дослідження проведено на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Для досягнення поставленої мети нами було проведено проспективний клініко-статистичний аналіз. Оцінювали психоемоційний стан та больові порогові в жінок основної групи, аналізували акушерські та перинатальні ускладнення ведення партнерських пологів в обох групах жінок.

Критерії включення до асоційованої групи: доношена одноплідна вагітність, перші майбутні пологи в головному передлежанні, компенсований стан плода, відсутність соматичної патології та показань до планового кесаревого розтину.

Розподіл на групи проводили після закінчення загального курсу психофізичної підготовки з формуванням позитивної мотивації до партнерських пологів, за критерієм ставлення вагітних до медикаментозного знеболювання пологів.

До першої групи (порівняння) увійшли 32 жінки, які планували медикаментозне знеболювання пологів за вимогою. До другої групи (основна) увійшли 29 жінок, які визнали переваги фізіологічних (немедикаментозних) методів знеболювання пологів. Після отримання згоди на включення до програми дослідження жінкам основної групи призначали курс допологової підготовки методом ТЕС, який починали не раніше ніж за 10 днів до прогнозованого терміну пологів. Тривалість кожного сеансу електростимуляції становила 60 хв із дотриманням добової циклічності виконання процедур. Необхідну кількість сеансів визначали індивідуально за акушерською ситуацією, з урахуванням можливості дії досягнутого загального анальгезивного ефекту ТЕС, при розвитку пологової діяльності впродовж однієї доби після закінчення чергового сеансу ТЕС.

Електростимуляцію здійснювали апаратом «Медатон» (модулятор МДК 4) у режимі генерації уніполярних прямокутних імпульсів позитивної полярності з постійною гальванічною складовою та зміною сумарного значення струмів у межах 0,5–2,5 Ма залежно від комфортності в зонах накладання електродів.

Психоемоційний стан жінок визначали за рівнем суб'єктивної оцінки ситуаційної тривожності за методикою Ч. Д. Спілбергера та Ю. Л. Ханіна [11]. Тестування проводили тричі: напередодні курсу ТЕС, після закінчення четвертої процедури електростимуляції та за добу після пологів. Перед кожною процедурою ТЕС визначали больові порогові в абсолютних величинах – міліамперах (мА), шляхом дозованої стимуляції шкіри лівого вказівного пальця імпульсним струмом із частотою 50–100 Гц та послідовним збільшенням сили струму. Повідомлення про перші больові відчуття під

електродом визначало поріг болю (ПБ), максимально допустима сила струму відповідала значенню порогу терпимості болю (ПТБ). Розрахунок значення інтервалу больової переносимості (ІБП) проводили за формулою: $ІБП = ПТБ - ПБ$.

Суб'єктивну оцінку пологового болю проводили жінками основної групи в першу добу післяпологового періоду за вербально-описовою шкалою оцінки болю (Verbal Descriptor Scale, 1990). Відповідно до цієї методики, передбачено 6 варіантів оцінки болю: максимальна оцінка – 10 балів – визначає відчуття болю як «нестерпний», оцінки 0–2 бали означають, відповідно, що болю немає та біль слабкий [13].

Клінічну характеристику перебігу пологів у групах визначали за медикаментозною стимуляцією пологової діяльності із застосуванням інвазивного знеболювання першого періоду пологів та частотою ускладнень.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

За результатами самооцінки ситуаційної тривожності, отриманими напередодні ТЕС, психологічний стан вагітних основної групи відповідав стресу середнього рівня. Повторне дослідження ситуаційної тривожності свідчило про достовірність зниження показника, значення якого після четвертої процедури електростимуляції становило $(36,9 \pm 0,7)$ бала проти $(42,9 \pm 0,5)$ бала до ТЕС ($p < 0,05$).

Упродовж другої доби післяпологового періоду значення показника становило $(40,6 \pm 0,3)$ бала, що відповідало стану тривожності здорової дорослої людини за звичайних умов [14].

За результатами визначення ПБ у динаміці проведення процедури ТЕС, зареєстровано прогресуюче зростання ПТБ із подальшою стабілізацією цієї величини після п'ятої процедури електростимуляції (рис. 1). Відпо-

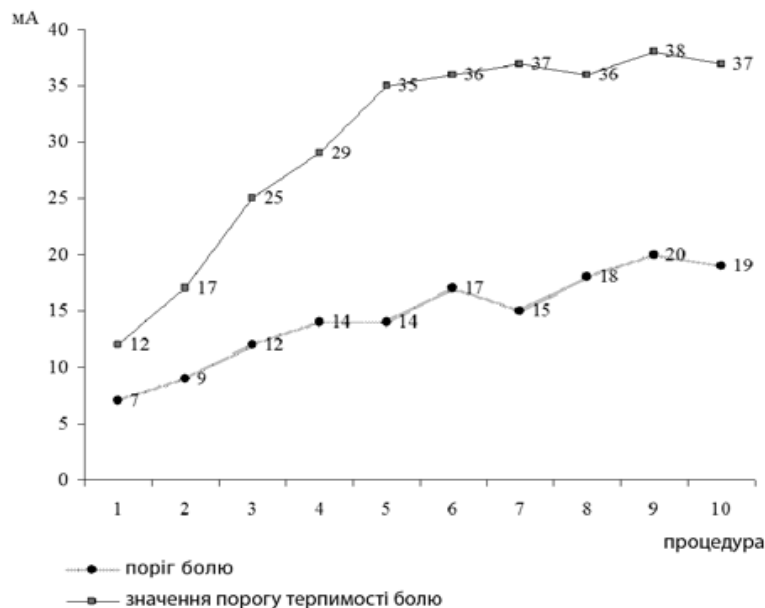


Рис. 1. Значення больового порогу в динаміці проведення ТЕС (виміри значень до процедури ТЕС).

відно до змін величин ПБ суттєво зросли значення ІБП, який збільшився в 4,2 раза після четвертої процедури ТЕС (рис. 2).

Пологи розвинулися спонтанно у 30 (93,8 %) вагітних групи порівняння, натомість в основній групі всі пологи розвинулися самостійно: після третьої процедури ТЕС – у 2 (6,9 %) жінок; після четвертої та подальших електро-стимуляцій – у 27 (93,1 %) жінок.

Під час аналізу пологів двох груп жінок встановлено, що стимуляція пологів у 1-й групі використовувалася у 2 (6,3 %) жінок, у 2-й групі – у жодної (рис. 3). Визначено, що пологодіслення окситоцином у зв'язку зі слабкістю першого та другого періоду пологів у 1-й групі застосовували в 7 (21,9 %) жінок, а у 2-й групі – лише у 2 (6,9 %) жінок ($p < 0,05$), з них слабкість потуг відмічали, відповідно, у 5 (15,6 %) та в 1 (3,5 %) жінки ($p < 0,05$).

У разі партнерських пологів у групі із застосуванням ТЕС частота медикаментозного знеболювання пологів була меншою, а самі методи більш щадними. Медикаментозне знеболювання пологів у 1-й та 2-й групах за вимогою жінок проводили методом монотерапії фентанілом у 8 (25 %) та 6 (20,6 %) жінок відповідно, так як і ЕПДА – у 8 (25 %) та 2 (6,9 %) жінок ($p < 0,05$) (рис. 4, 5).

Операцію кесаревого розтину в ургентному порядку провели в 1-й групі в 1 (3,13 %) жінки, а накладання вакуумекстрактора – у 4 (12,5 %) жінок, у 2-й групі – відповідно, у жодної та в 1 (3,45 %) жінки.

ВИСНОВКИ. Із наведених характеристик перебігу пологів можна зробити висновок, що ТЕС у комплексній допологовій підготовці до партнерських пологів дає змогу досягти та підтримувати стійку психоемоційну адаптацію вагітних і підвищити толерантність роділей

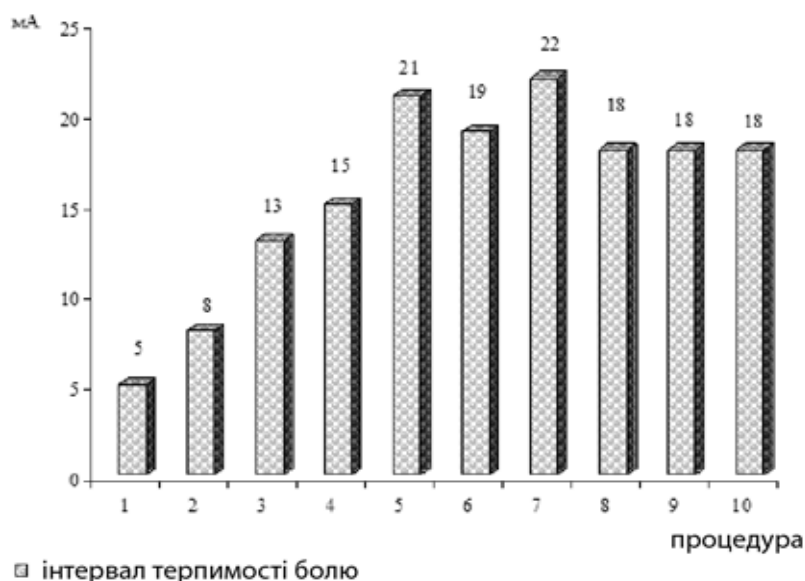


Рис. 2. Значення інтервалу больової терпимості в динаміці ТЕС.



Рис. 3. Структура аномалій пологової діяльності в 1-й та 2-й групах.

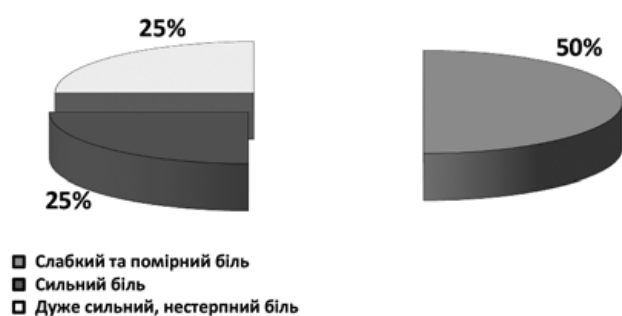


Рис. 4. Структура пологового болю в жінок групи порівняння за вербально-описовою шкалою оцінки болю (Verbal Descriptor Scale, 1990): слабкий та помірний біль (0–4 бали) – 16 (50 %) жінок. Сильний біль (4–6 балів) – 8 (25 %) жінок. Дуже сильний, нестерпний біль (6–10 балів) – 8 (25 %) жінок.

до пологового болю без додаткового медикаментозного навантаження, а це сприяє фізіологічному перебігу пологів.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ полягають у поглибленому вивченні нових немедикаментозних методів знеболювання пологів, що надають можливість

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вдовиченко С. Ю. Профілактика акушерської та перинатальної патології при використанні родинно-орієнтованих технологій під час вагітності та пологів / С. Ю. Вдовиченко // *Здоровье женщины*. – 2017. – № 2. – С. 78–82.
2. Ласая Е. Искусство быть беременной / Е. Ласая // *Журнал практикующего психолога*. – 2011. – № 5. – С. 47–53.
3. Качалина Т. С. Применение новых методов психологического сопровождения беременности и психологической подготовки к родам / Т. С. Качалина, Е. В. Лохина // *Медицинский альманах*. – 2013. – № 6 (30). – С. 37–41.
4. Жабченко І. А. Сучасні підходи до профілактики акушерського травматизму та його наслідків / І. А. Жабченко // *Медичні аспекти здоров'я жінки*. – 2020. – № 1. – С. 5–10.
5. Медведев М. В. Профилактика перинатальных потерь: на пути к персонализированной медицине / М. В. Медведев, Ю. В. Давыдова // *Перинатология и педиатрия*. – 2016. – № 1 (65). – С. 59–65.
6. Вдовиченко С. Ю. Вплив партнерських пологів на характер пологової діяльності жінок, які народжують уперше і повторно / С. Ю. Вдовиченко // *Здоровье женщины*. – 2015. – № 7 (103). – С. 32–33.
7. Іщенко Г. І. Динаміка оперативного розродження в сучасному акушерстві (огляд літератури) / Г. І. Іщенко, Н. К. Деменіна // *Перинатология и педиатрия*. – 2019. – № 2 (78). – С. 54–57.
8. Вдовиченко С. Ю. Роль психологічної оцінки подружніх пар при проведенні партнерських пологів / С. Ю. Вдовиченко // *Здоровье женщины*. – 2015. – № 2 (98). – С. 87–89.
9. Бойко В. І. Профілактика аномалій пологової діяльності та перинатальної патології з використанням партнерських пологів здорових жінок / В. І. Бойко, Н. А. Кобилицька // *Здоровье женщины*. – 2015. – № 7. – С. 34–36.
10. Манухин И. Б. Роль психопрофилактической подготовки беременных к родам / И. Б. Манухин, К. А. Силаев // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2016. – № 16 (6). – С. 9–13.

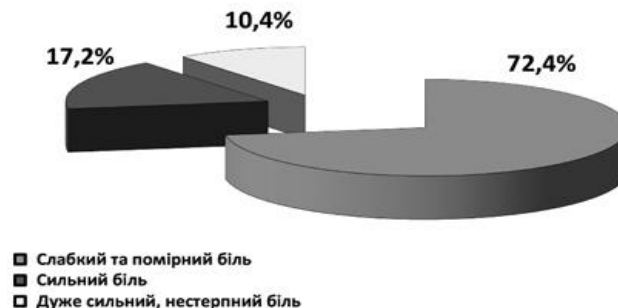


Рис. 5. Структура пологового болю в жінок основної групи за вербально-описовою шкалою оцінки болю (Verbal Descriptor Scale, 1990): слабкий та помірний біль (0–4 бали) – 21 (72,4 %) жінок. Сильний біль (4–6 балів) – 5 (17,2 %) жінок. Дуже сильний, нестерпний біль (6–10 балів) – 3 (10,4 %) жінок.

підтримувати стійку психоемоційну адаптацію жінок, приводять до підвищення порогу больової чутливості без додаткового медикаментозного навантаження, що сприяє фізіологічному перебігу пологів, збереженню фізичного та психоемоційного здоров'я пацієнтки та здорового мікроклімату в родині.

11. Сюсюка В. Г. Оцінка впливу програми медико-психологічної корекції психоемоційної дезадаптації у вагітних на перинатальні наслідки їх розродження / В. Г. Сюсюка // *Перинатология и педиатрия*. – 2016. – № 3. – С. 43–48.
12. Пупышев А. Г. Применение транскраниальной электростимуляции головного мозга для обезболивания родов : автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед. наук / А. Г. Пупышев. – Волгоград, 2002. – 32 с.
13. Темкина А. А. Медикализация репродукции и родов : борьба за контроль / А. А. Темкина // *Журнал исследований социологии*. – 2014. – № 12 (3). – С. 312–316.
14. Ткаченко Р. О. Вплив регіональної анестезії на перебіг пологів. Відповіді на гострі питання / Р. О. Ткаченко // *Репродуктивне здоров'я жінки*. – 2007. – № 1 (30). – С. 52–56.
15. Щербатых Ю. В. Психология стресса и методы коррекции / Ю. В. Щербатых. – Питер, 2006. – 256 с.
16. Plasma oxytocin levels in women during labor with or without epidural analgesia: a prospective study / V. Arahm, A. Hallgren, H. Hogberg [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2002. – Vol. 81 (11). – P. 1033–1039.
17. Transmitting biological effects of gressin utero: implications for mother and off sping / R. M. Reynolds, J. Labad, C. Buss, P. Ghaemmaghami // *Psychoneuroendocrinology*. – 2013. – Vol. 38 (9). – P. 1843–1849.
18. Romanzi L. J. Natural childbirth – a global perspective / L. J. Romanzi // *Virtual Mentor*. – 2014. – Vol. 16 (10). – P. 835–844. DOI: 10.1001/virtualmentor.2014.16.10.oped1-1410.
19. Simkin P. Update on nonpharmacologic approaches to relieve labor pain and prevent suffering / P. Simkin, A. Bolding // *J. Midwifery Womens Health*. – 2013. – Vol. 49 (6). – P. 489–504.
20. Similarities in pain descriptors of four different ethniccultural groups / F. Gaston-Johansson, M. Albert, E. Fagan, L. Zimmerman // *J. Pain Symptom Manage.* – 1990. – Vol. 5 (2). – P. 94–100. DOI: 10.1016/s0885-3924(05)80022-3.

REFERENCES

1. Vdovychenko, S.Yu. (2017). Profilaktyka akusherskoi ta prenatalnoi patolohii pry vykorystanni rodynno-orientovanykh tekhnolohii pid chas vahitnosti ta polohiv [Prevention of obstetric and prenatal pathology using family-oriented technologies during pregnancy and childbirth]. *Zdorove zhenshchyny – Women's Health*, 2, 78-82 [in Ukrainian].
2. Lasaya, Ye. (2011). Iskusstvo byt beremnoy [The art of being pregnant]. *Zhurnal praktikuyushchego psikhologa – Practicing Psychologist J.*, 5, 47-53 [in Russian].
3. Kachalina, T.S., & Lokhina, E.V. (2013). Primeneniye novykh metodov psikhologicheskogo soprovozhdeniya beremennosti i psikhologicheskoy podgotovke k rodam [Application of new methods of psychological support of pregnancy and psychological preparation for childbirth]. *Meditsynskiy almanakh – Medical Almanac*, 6 (30), 37-41 [in Russian].
4. Zhabchenko, I.A. (2020). Suchasni pidkhody do profilaktyky akusherskoho travmatyzmu ta yoho naslidkiv [Modern approaches to the prevention of obstetric injuries and its consequences]. *Medychni aspekty zdorovia zhinky – Medical Aspects of Women's Health*, 1, 5-10 [in Ukrainian].
5. Medvedev, M.V., & Davydova, Yu.V. (2016). Profilaktika perinatalnykh poter: na puti k personalizirovannoy meditsine [Prevention of perinatal losses: on the way to personalized medicine]. *Perinatologiya i pediatriya – Perinatology and Pediatrics*, 1 (65), 59-65 [in Russian].
6. Vdovychenko, S.Yu. (2015). Vplyv partnerskykh polohiv na kharakter polohovoi diialnosti zhinok, yaki narodzhuiut upershe i povtorno [The impact of partner childbirth on the nature of labor of women who give birth for the first and second time]. *Zdorove zhenshchyny – Women's Health*, 7 (103), 32-33 [in Ukrainian].
7. Ishchenko, H.I., & Demenina, N.K. (2019). Dynamika operativnoho rozrodzhennia v suchasnomu akusherstvi (ohliad literatury) [Dynamics of operative delivery in modern obstetrics (literature review)]. *Perynatalohiia i pediatriia – Perinatology and Pediatrics*, 2 (78), 54-57 [in Ukrainian].
8. Vdovychenko, S.Yu. (2015). Rol psikhologichnoi otsinky podruznykh par pry provedenni partnerskykh polohiv [The role of psychological assessment of married couples in partner childbirth]. *Zdorove zhenshchyny – Women's Health*, 2 (98), 87-89 [in Ukrainian].
9. Boiko, V.I., & Kobyletska, N.A. (2015). Profilaktyka anomalii polohovoi diialnosti ta perynatalnoi patolohii z vykorystanniam partnerskykh polohiv zdorovykh zhinok [Prevention of benign anomalies for perinatal pathology for vicarious conditions of partners' beds of healthy women]. *Zdorove zhenshchyny – Women's Health*, 7, 34-36 [in Ukrainian].
10. Manukhin, I.B., & Silayev, K.A. (2016). Rol psikhoprofilakticheskoy podgotovki beremennykh k rodam [The role of psychoprophylactic preparation of pregnant women for childbirth]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa – Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*, 16 (6), 9-13 [in Russian].
11. Syusyuka, V.H. (2016). Otsinka vplyvu prohramy medyko-psikhologichnoi koreksii psykhoemotsiinoi dezadaptatsii u vahitnykh na perynatalni naslidky yikh rozrodzhennia [Assessment of the impact of the program of medical and psychological correction of psychoemotional maladaptation in pregnant women on the perinatal consequences of their birth]. *Perinatologiya i pediatriya – Perinatology and Pediatrics*, 3, 43-48 [in Ukrainian].
12. Pupyshev, A.G. (2002). Primeneniye transkraniialnoy elektrostimulyatsii golovnoho mozga dlya obezbolivaniya rodov [The use of transcranial electrostimulation of the brain for pain relief in labor]. *Candidate's thesis*. Volgograd [in Russian].
13. Temkina, A.A. (2014). Medikalizatsiya reproduksii i rodov: borba za kontrol [Medicalization of reproduction and childbirth: the struggle for control]. *Zhurnal issledovaniy sotsypolitiki – Journal of Social Policy Research*, 12 (3), 312-316 [in Russian].
14. Tkachenko, R.O. (2007). Vplyv rehionalnoi anestezii na perebih polohiv. Vidpovidi na hostri pytannia [The effect of regional anesthesia on childbirth. Answers to acute questions]. *Reproduktyvne zdorovia zhinky – Reproductive Health of Women*, 1 (30), 52-56 [in Ukrainian].
15. Shcherbatykh, Yu.V. (2006). *Psikhologiya stressa i metody koreksii [Psychology of stress and methods of correction]*. Piter [in Russian].
16. Rahm, V.A., Hallgren, A., Högberg, H., Hurtig, I., & Odland, V. (2002). Plasma oxytocin levels in women during Labor with or without epidural analgesia: a prospective study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 81 (11), 1033-1039. DOI: 10.1034/j.1600-0412.2002.811107.x.
17. Reynolds, R.M., Labad, J., Buss, C., & Ghaemmaghami, P. (2013). Transmitting biological effects of gtressin utero: implications for mother and off sping. *Psychoneuro Endocrinology*, 38 (9), 1843-1849. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.05.018.
18. Romanzi, L.J. (2014). Natural childbirth – a global perspective. *Virtual Mentor*, 16 (10), 835-844. DOI: 10.1001/virtualmentor.2014.16.10.oped1-1410.
19. Simkin, P., & Bolding, A. (2013). Update on nonpharmacologic approaches to relieve labor pain and prevent suffering. *J. Midwifery Womens Health*, 49 (6), 489-504. DOI: 10.1016/j.jmwh.2004.07.007.
20. Gaston-Johansson, F., Albert, M., Fagan, E., & Zimmerman, L. (1990). Similarities in pain descriptors of four different ethniccultural groups. *J. Pain Symptom Manage*, (2), 94-100. DOI: 10.1016/s0885-3924(05)80022-3.

Отримано 08.04.21

Прийнято до друку 06.05.21

Електронна адреса для листування: lapochka2011@ukr.net

УДК 618.3-06:616.24-002.2
DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.12368

©О. І. Олексяк, С. М. Геряк

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

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ)

Мета дослідження – вивчення та аналіз факторів, що впливають на виникнення акушерських ускладнень у вагітних із хронічними обструктивними захворюваннями легень.

Матеріали та методи. У цьому огляді літератури використовували бібліосемантичний та аналітичний методи.

Результати дослідження та їх обговорення. Наявність хронічних обструктивних захворювань супроводжується активацією вільнорадикальних процесів у легенях. Вільні радикали мають властивість модифікувати білки, ліпіди, нуклеїнові кислоти, що в результаті стає причиною ендотеліальної дисфункції. У хворих із хронічними обструктивними захворюваннями легень виявлено зв'язок між вираженням ендотеліальної дисфункції, пероксидного окиснення ліпідів та активністю системи антиоксидантного захисту. Ендотеліальну дисфункцію на даний час вважають одним з основних патогенетичних механізмів, що лежить в основі розвитку таких акушерських ускладнень, як передчасні пологи, плацентарна дисфункція, синдром затримки росту плода, гестози та ін. Проведений ретроспективний аналіз 120 історій показав, що у вагітних із хронічними обструктивними захворюваннями легень розвиваються такі акушерські ускладнення, як дисфункція плаценти в 65,0 %, загроза передчасних пологів у 55,8 %, гестози в 38,3 %, синдром затримки росту плода у 16,6 %, передчасний розрив навколоплідних оболонок у 15,0 %, дистрес плода в 12,5 %.

Висновок. Враховуючи значну поширеність акушерських ускладнень у вагітних із хронічними обструктивними захворюваннями легень, ця проблема є актуальною і вимагає поглибленого вивчення та аналізу для розробки адекватних програм прогнозування, діагностики ускладнень та ведення вагітних із хронічними обструктивними захворюваннями легень.

Ключові слова: хронічні обструктивні захворювання легень; ендотеліальна дисфункція; ускладнення вагітності; оксидативний стрес; кислотно-лужний баланс.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

Цель исследования – изучение и анализ факторов, влияющих на возникновение акушерских осложнений у беременных с хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Материалы и методы. В данном обзоре литературы использовали библиосемантический и аналитический методы.

Результаты исследования и их обсуждение. Наличие хронических обструктивных заболеваний сопровождается активацией свободнорадикальных процессов в легких. Свободные радикалы имеют свойство модифицировать белки, липиды, нуклеиновые кислоты, что в результате становится причиной эндотелиальной дисфункции. У больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких была обнаружена связь между выраженностью эндотелиальной дисфункции, перекисного окисления липидов и активностью системы антиоксидантной защиты. Эндотелиальная дисфункция в настоящее время считается одним из основных патогенетических механизмов, лежащих в основе развития таких акушерских осложнений, как преждевременные роды, плацентарная дисфункция, синдром задержки роста плода, гестозы и др. Проведенный ретроспективный анализ 120 историй показал, что у беременных с хроническими обструктивными заболеваниями легких развиваются следующие акушерские осложнения: дисфункция плаценты у 65,0 %, угроза преждевременных родов у 55,8 %, гестозы у 38,3 %, синдром задержки развития плода у 16,6 %, преждевременный разрыв околоплодных оболочек у 15,0 %, дистресс плода у 12,5 %.

Вывод. Учитывая значительную распространенность акушерских осложнений у беременных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, данная проблема является актуальной и требует углубленного изучения и анализа для разработки адекватных программ прогнозирования, диагностики осложнений и ведения беременных с хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания легких; эндотелиальная дисфункция; осложнения беременности; оксидативный стресс; кислотно-щелочной баланс.

THE FEATURES OF OBSTETRIC COMPLICATIONS DEVELOPMENT IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES (THE LITERATURE REVIEW AND OWN RESEARCH)

The problem of chronic obstructive pulmonary diseases in pregnant women increasingly has become relevant in obstetrics. The body's oxygen needs increasing by 15–20 % during physiological pregnancy, and therefore, in the presence of chronic pathology, this can cause decompensation of the disease as well as change the clinical course of pregnancy. Thus, the combination of chronic obstructive pulmonary disease with pregnancy can cause unpredictable complications for both mother and fetus.

The aim of the study – to determine and analyze the factors that affecting occurrence on the obstetric complications in pregnant women with chronic obstructive pulmonary diseases.

Materials and Methods. Bibliosemantic and analytical methods were used in this literature review.

Results and Discussion. A connection between the severity of endothelial dysfunction, lipid peroxidation, and the activity of the antioxidant defense system in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease, was found. The chronic

obstructive diseases are accompanied by the activation of free radical processes in the lungs. Free radicals have the ability to modify proteins, lipids, nucleic acids, which cause endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction is currently considered one of the main pathogenetic mechanisms underlying the development of such obstetric complications as premature birth, placental dysfunction, intrauterine growth retardation, preeclampsia and others. A retrospective analysis of 120 histories of pregnant women with chronic obstructive pulmonary diseases revealed that the following obstetric complications had been developed: placental dysfunction in 65.0 %, premature birth in 55.8 %, preeclampsia in 38.3 %, intrauterine growth retardation in 16.6 %, premature ruptured membrane in 15 %, fetal distress in 12.5 %.

Conclusion. Chronic obstructive pulmonary diseases in pregnant women are accompanied with endothelial dysfunction, lipid peroxidation violation and increascent oxidative stress that need to develop an adequate programs for prediction of the obstetrics and perinatal complications in pregnant women with chronic obstructive pulmonary diseases.

Key words: chronic obstructive pulmonary diseases; endothelial dysfunction; pregnancy complications; oxidative stress; acid-base balance.

ВСТУП. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) на даний час залишається найбільш непередбачуваним захворюванням легеневої системи, оскільки характеризується повільним розвитком, персистуючим обмеженням прохідності дихальних шляхів, різноманітністю клінічних проявів та тригерів, які негативно впливають та погіршують перебіг захворювання. Попередити дану патологію та її ускладнення можна лише за умови профілактики факторів ризику, що погіршують якість життя хворих та, навіть, можуть призвести до інвалідизації, шляхом відмови від тютюнокуріння, раннього призначення постійної базисної фармакотерапії, вчасного лікування загострень [1, 2].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчення та аналіз факторів, що впливають на виникнення акушерських ускладнень у вагітних із хронічними обструктивними захворюваннями легень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У цьому огляді літератури використовували бібліосемантичний та аналітичний методи.

Частка ХОЗЛ, як однієї з провідних причин інвалідизації та смертності, постійно збільшується. Так, у 1990 р. ХОЗЛ були на 6-му місці серед причин смертності, до 2020 р. перемістилися на 3-тє місце [3–5]. Серед усіх пацієнтів із ХОЗЛ тільки у половини встановлений клінічний діагноз, а 20 % припадає на людей, які ніколи не зловживали курінням. При цьому, суспільство мало знає про цю проблему, а за витратами на наукові дослідження ХОЗЛ знаходиться на 13-му місці [1, 6, 7].

У суспільстві поширена думка, що ХОЗЛ – це захворювання курців чоловічої статі старшої вікової категорії. Останні доказові дані свідчать про швидке поширення та високу смертність від ХОЗЛ і серед жінок [8, 9]. За даними ВООЗ, ускладнення хронічних обструктивних захворювань легень у жінок є причиною смертності в 1,5 раза більше, ніж від раку молочної залози та раку легень [10]. Причини такого явища різноманітні: куріння, яке за останні десятиліття значно поширилося серед жінок, продукти згоряння біоорганічного палива, пасивне куріння, гірша переносимість тютюну, на відміну від чоловіків, тяжчий перебіг на тлі порушень гормонального фону в жінок. Важлива роль належить і соціально-економічному статусу: чим він нижчий, тим вищі шанси захворіти [1].

На думку експертів Європейського респіраторного товариства (ERS 2013), від 9 до 30 % хворих, які страждають від ХОЗЛ, не підозрюють про наявність у них захворювання, оскільки хворобу зазвичай не діагностують до розвитку клінічно виражених стадій захворювання, і

лише у 25 % випадків діагностують своєчасно, а близько 65 % пацієнтів не отримують адекватної терапії [7].

Особливо чутливу категорію завжди становили вагітні жінки. Властивість дихальної системи забезпечувати повноцінний газообмін вкрай необхідна під час вагітності, оскільки використання кисню в цей період зростає на 15–20 %. Чутливість дихального центру до вуглекислого газу підвищується, що зумовлено дією прогестерону [11]. Ці потреби задовольняються за рахунок підвищення навантаження на дихальну систему шляхом структурних та функціональних змін, а при наявності хронічної патології дихальної системи недостатня оксигенація може як спричинити декомпенсацію захворювання, так і змінити клінічний перебіг вагітності.

ХОЗЛ належить до класичного прикладу взаємодії генів та навколишнього середовища. Найбільш вивченим генетичним фактором ризику розвитку хронічного обструктивного захворювання легень є дефіцит α_1 -антитрипсину. Відповідно до даних дослідження The Global Burden of Disease study (2017), активне та пасивне куріння, забруднення твердих часток навколишнього середовища та атмосферного повітря, професійна діяльність людини, тверде паливо, свинець належать до поширених причин ХОЗЛ. Серед вагомих анатомічних та функціональних змін дихальної системи під час вагітності можна виділити: підняття діафрагми до 4 см, зниження загальної ємності легень, функціональної залишкової ємності легень (ФЗЄЛ), залишкового об'єму легень, збільшення хвилинної вентиляції, зменшення дифузних властивостей легень на 15 %, зростання споживання кисню, гіперсекреція і набряк слизової оболонки дихальних шляхів (переважно в третьому триместрі). Водночас адаптація дихальної системи вагітної також відбувається за рахунок збільшення легеневої вентиляції на 40 %, через це дихальний об'єм зростає від 500 до 700 мл. В організмі жінки під час вагітності відбувається перебудова кістково-м'язового каркаса грудної клітки, збільшення передньо-заднього і транслатерального розміру грудної клітки. У результаті розширюються міжреберні проміжки, зберігається черевний тип дихання (особливо в положенні на спині), що забезпечує достатню екскурсію діафрагми. Незважаючи на підняття діафрагми, підвищення внутрішньочеревного тиску та збільшення дихального об'єму, критичної зміни легеневої ємності не відбувається [12]. Оскільки життєва ємність легень та частота дихання при цьому не змінюються, як наслідок, відбувається зниження функціональної залишкової ємності, остаточного об'єму і, відповідно, форсованого об'єму видиху за 1 с

[13, 14]. У зв'язку з цим, вагітні з хронічним обструктивним захворюванням легень є особливою категорією пацієнтів, які потребують посиленого спостереження та перебувають в зоні ризику не лише загострень супутньої патології бронхолегеневої системи під час вагітності, а й розвитку перинатальних та акушерських ускладнень.

Також існують дані про зміни показників функції зовнішнього дихання у вагітних із ХОЗЛ, що зумовлює ще більше зниження сатурації та погіршення перебігу вагітності, особливо при наявності супутньої патології легень. Ця теорія ґрунтується на тому, що слизова оболонка дихальних шляхів набрякає в результаті гормонально-опосередкованого капілярного застою [15]. У цьому аспекті, окрім стану матері, залишається відкритим питання внутрішньоутробної адаптації плода, який на етапі свого розвитку потребує більшої оксигенації.

Зі збільшенням терміну вагітності зростання потреби в насиченості киснем фетального гемоглобіну викликає збільшення частоти серцевих скорочень матері на 10–20 % та серцевого викиду на 30–60 % при максимальній вазодилатації, що сприяє збільшенню кровопостачання матки в 10 разів, а різке підвищення перфузії органів плода може стати причиною внутрішньоутробного ушкодження. Таким чином, дисбаланс рівнів PaO_2 і PaCO_2 у вагітних жінок може бути причиною тяжкої респіраторної дисфункції та порушення споживання кисню плодом [16].

У третьому триместрі вагітності у жінок за рахунок високого стояння діафрагми відбувається поглиблення легенево-діафрагмальних синусів. У результаті в 50 % жінок виникає задишка, тому навіть легкі форми легеневої патології можуть провокувати хронічну гіпоксію у матері. Перебіг бронхіальної астми під час вагітності часто недооцінюють за рахунок змін функцій зовнішнього дихання (зниження O_2V_1 , залишкового об'єму легень, співвідношення $\text{O}_2\text{V}_1 / \text{ЖЄЛ}$, форсованої життєвої ємності легень, виходу до аналогічного параметра при вдиху, збільшення бронхіального опору) та часто інтерпретують у вагітних як фізіологічний [16]. За рахунок збільшення об'єму плазми зростає частота серцевих скорочень у вагітної та ударного об'єму серця. Внаслідок цього при патології дихальної системи раптово може розвинути легенева гіпертензія, збільшитися навантаження на праві відділи серця та може спостерігатися симптоматика легенево-серцевої недостатності [16].

Порушується і кислотно-лужний баланс. У першому триместрі вагітності розвивається хронічний компенсований алкалоз: відбувається піднімання PaO_2 до 104–108 мм рт. ст., а PaCO_2 знижується до рівня 27–32 мм рт. ст., проте внаслідок підвищеної екскреції бікарбонату нирками рН артеріальної крові при фізіологічному перебігу вагітності не змінюється.

За даними дослідження О. Б. Приходько, Е. Б. Романцова, А. Ф. Бабцева (2007), у 50 % вагітних спостерігали порушення адаптації дихальної системи при хронічних обструктивних захворюваннях легень [17]. Незважаючи на фізіологічну адаптацію дихальної системи матері, організм дитини гірше реагує на кисневе голодування. Оскільки обмін кисню між матір'ю та плодом відбувається пасивно, pO_2 плода ніколи не може бути більшим за материнське. Як результат, погіршується оксигенація органів плода, що спричиняє гіпоксію та затримку його внутрішньоутробного росту.

Одним з найскладніших завдань у веденні вагітних із екстрагенітальною патологією залишається адекватне прогнозування та попередження загострень основного захворювання у матері та розвитку акушерських ускладнень, що часто погіршують перебіг пологів та перинатальні наслідки. У контексті хронічного обструктивного захворювання легень такий негативний вплив являє собою хронічне запалення. Vafadhel M. et al. (2011) виділили декілька фенотипів загострення ХОЗЛ, що ґрунтується на виявленні специфічних біомаркерів [18, 19]. У ході дослідження виявлено загострення, асоційоване з бактеріями (35 %), що характеризується збільшенням нейтрофілів у мокротинні та периферичній крові. Біомаркерами для цього типу є рівень $\text{IL-}\beta$ у мокротинні та С-реактивний білок. Наступний тип – це загострення, асоційоване з вірусами (35 %), для якого специфічним біомаркером є хемокін CXCL10 у сироватці крові. Специфічним маркером для еозинофільного загострення (24 %) є рівень еозинофілії в периферичній крові. Четвертий фенотип дослідники віднесли до слабозапального типу (11 %) [20]. У контексті цього дослідження рано говорити про широке розповсюдження представленої класифікації, але цілком реально передбачити виникнення загострень, що для вагітних жінок може мати вирішальне значення для перебігу гестації.

Основну роль у виникненні ускладнень вагітності при хронічному обструктивному захворюванні легень відводять розвитку гіпоксичного ураження, яке можна поділити на три стадії. Компенсована стадія дихальної недостатності проявляється лише наявністю респіраторної гіпоксії. Субкомпенсована стадія характеризується приєднанням циркуляторної гіпоксії, що призводить до ураження тканинного дихання. При декомпенсованій стадії в організмі розвивається респіраторна, циркуляторна та вторинна тканинна гіпоксія, що значно погіршує перебіг основного захворювання та викликає порушення стану плода. Обтяжливими факторами респіраторної гіпоксії у вагітних із хронічними обструктивними захворюваннями легень можуть бути довготривалі запальні процеси в бронхіальному дереві, що супроводжуються швидким зменшенням життєвої ємності легень (ЖЄЛ), альвеолярної вентиляції, дифузної поверхні легень та, як наслідок, прогресуючим розвитком дихальної недостатності [21].

У патогенезі ХОЗЛ, що ґрунтується на хронічному запаленні повітроносних шляхів, основну роль відводять паренхімі та судинам легень, дисбалансу системи протеаз/антипротеаз у легенях і оксидативному стресу [22].

Одну з провідних ролей у появі перинатальних ускладнень та прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень під час вагітності відіграють лімфоцити. У підслизовій оболонці дихальних шляхів і в периферичній крові збільшується кількість $\text{CD8}+$ -лімфоцитів, які мають цитотоксичну пам'ять, що стає можливим завдяки зменшенню ЖЄЛ та зниженню циркуляції повітря в нижніх відділах легень під час вагітності [22]. Також збільшуються допоміжні $\text{CD4}+$ -клітини, що відповідають за вироблення прозапальних цитокінів. Majori M. et al. (1999) показали, що особливо збільшується кількість клітин, що продукують γ -інтерферон [23]. Декілька досліджень показали зв'язок між ХОЗЛ та системним запаленням низького ступеня [22]. Метааналіз, проведений Gan WQ et al. (2004), показав, що пацієнти зі стабільним перебігом

ХОЗЛ мають високий рівень лейкоцитів, СРБ та фібриногену, деяких цитокінів (IL-6) та TNF- α [24].

Під час вагітності, особливо у третьому триместрі, при загостренні хронічного обструктивного захворювання легень спостерігають збільшення концентрації циркулюючих імунних комплексів та ендотоксинів, які регулюють проникність гематоплацентарного бар'єра і тонус судин [25]. Внаслідок цього розвивається хронічне порушення фетоплацентарного кровообігу у вагітної та церебрального кровообігу у новонародженого [15]. Спостерігають порушення регуляції Т-клітинного імунітету і розвиток дисфункції судин ендотелію жінок у першому триместрі гестації за рахунок зниження молекул CD4 і CD8, які беруть участь у підтриманні запальної реакції [26]. Відповідно, відсутність адекватної відповіді на запальний процес в легенях погіршує перебіг як хронічного обструктивного захворювання легень, так і вагітності.

Загалом захворювання органів дихання є досить частою причиною ускладнень вагітності (від 5 до 9 %), оскільки загострення ХОЗЛ складає 10 % випадків серед усієї екстрагенітальної патології та вимагає негайної госпіталізації таких вагітних [27]. Найчастіше під час вагітності спостерігають бронхіальну астму, бронхіти та пневмонії. Вагітні жінки, які страждають від бронхіальної астми, мають вищий ризик несприятливого перебігу вагітності та пологів, тому в рекомендаціях GINA (2016) ХОЗЛ належить до факторів ризику ускладнень вагітності [28]. У дослідженнях Мерфі (2011) виявлено, що найчастіше бронхіальна астма ускладнюється токсикозом (до 37 %), пізнім гестозом (до 43 %), загрозою переривання вагітності (до 26 %), плацентарною дисфункцією (до 29 %) [29].

До цього часу науковці та лікарі не дійшли остаточної думки щодо діапазону виникнення загострень ХОЗЛ протягом вагітності, проте вважають, що більш небезпечний період – це II і III триместри вагітності з піком загострень у 22–34 тижні [30, 31]. Також, за даними Murphy and Gibson (2011), до ризиків виникнення ускладнень ХОЗЛ під час вагітності належать: несвоєчасно призначене лікування, недостатня доза кортикостероїдної терапії, ожиріння, метаболічні порушення [29].

Наявність ХОЗЛ супроводжується активацією вільнорадикальних процесів у легенях. Вільні радикали мають властивість модифікувати білки, ліпіди, нуклеїнові кислоти, що в результаті стає причиною ендотеліальної дисфункції. У хворих із ХОЗЛ виявлено зв'язок між вираженням ендотеліальної дисфункції, пероксидного окиснення ліпідів та активністю системи антиоксидантного захисту [32].

Несприятливий вплив на плід у вагітних із ХОЗЛ відбувається в тому числі й за рахунок збільшення оксидативного стресу. Кліфтон та ін. (2005) експериментально вперше довели підвищення оксидативного стресу у вагітних із бронхіальною астмою. Плаценти вагітних з астмою мали більш високий рівень маркерів пероксидного окиснення ліпідів і маркерів оксидативного стресу порівняно з плацентами жінок без астми [33]. Пізніше підвищена експресія мРНК плацентарних цитокінів також була виявлена в плацентах вагітних, які хворіли на ХОЗЛ легкого та середнього ступенів тяжкості, порівняно з плацентами жінок без патології [34].

Ендотеліальну дисфункцію на даний час вважають одним з основних патогенетичних механізмів, що лежить в

основі розвитку таких акушерських ускладнень, як передчасні пологи, плацентарна дисфункція, синдром затримки росту плода, гестози тощо [35]. За даними дослідження О. Ю. Іванова та ін. (2010), висока частота обтяженого акушерського анамнезу (71 %) підвищує ризик негативного впливу судинного фактора на розвиток комплексу «мати – плацента – плід» [36]. Серед екстрагенітальної патології, що сприяє виникненню порушень судинної стінки, не останнє місце належить хронічним обструктивним захворюванням легень. При бронхіальній астмі та інших хронічних обструктивних захворюваннях легень ендотеліальна дисфункція погіршує наростаючу дихальну недостатність, гіпоксемію та гіпоксію тканин [37].

Тема функціональної активності ендотелію вперше була озвучена в 1980 р. R. F. Furchgott та J. V. Zawadzki [38]. Завдяки виявленню багатofункціональності ендотелію, його з того часу прийнято вважати найважливішою ендокринною залозою в організмі [39]. Цілісний ендотелій бере участь в регуляції гемореологічних властивостей крові. Це допомагає забезпечувати нормальне функціонування фетоплацентарного комплексу. До однієї з базових функцій ендотелію належить здатність виділяти вазоактивні агенти. Основний з них – це оксид азоту (NO), який є важливим компонентом для сприятливого перебігу вагітності. Відомо, що рівень оксиду азоту під час вагітності зростає, оскільки в організмі жінки відбувається перебудова захисних систем у відповідь на посилення фізіологічного стресу. В крові підвищується кількість нейтрофілів та порушується система нейтрофільного апоптозу. Ця системна запальна реакція супроводжується виробленням активних форм кисню за рахунок респіраторного вибуху в нейтрофілах [25], при цьому відповідальна за вироблення активних форм кисню плацента як головний регулюючий орган вагітності [48].

Водночас активація оксидативних процесів є необхідною умовою для нормального функціонування клітин та нормальної відповіді редокс-системи під час вагітності [40–43]. Адекватне вироблення NO допомагає забезпечити достатній кровообіг, живлення та оксигенацію плода. За вироблення оксиду азоту відповідає NO-синтазна система, яка бере участь в плацентарному кровообігу під час вагітності [44]. Недостатнє вироблення NO-синтази ендотелієм призводить до хронічної дисфункції, яка, за даними дослідження В. Л. Зверко, Н. Е. Максимович, Т. С. Милош (2010), може бути причиною загрози передчасних пологів. Заявлені порушення супроводжуються зниженням перфузії тканин, погіршенням транспорту кисню в тканинах, розвитком гіпоксії та метаболічного ацидозу не лише в матері, а й у плода [44].

Також важлива роль в патогенезі ендотеліальної дисфункції належить ендотеліну-1 (ET-1) – великому біциклічному поліпептиду, що синтезується в бронхіальному епітелії, ендотелії та альвеолярних макрофагах. При гіпоксемії, загостренні хронічного обструктивного захворювання легень відбувається збільшення в крові ендотеліну-1 [45]. Тому серед ускладнень хронічних обструктивних захворювань ризик виникнення прееклампсії збільшується не менше як у 1,5 раза [16].

Одним із факторів ризику розвитку прееклампсії є і попередньо високий рівень фактора некрозу пухлин альфа. На фоні загострень ХОЗЛ відбувається підвищення рівня в крові таких жінок прозапальних цитокінів

(IL-1, IL-6), ендотеліну-1, фактора активації тромбоцитів, фактора Віллебранда, продуктів пероксидного окиснення ліпідів, загального IgE та зниження рівня простагліцину, а підвищення рівня IL-1а можна трактувати як маркер ушкодження ендотеліоцитів, що підтверджує теорію судинного ураження при прееклампсії. Порушення балансу судинної регуляції причиною підвищеної активації ендотелію, що в комплексі зі складними імунними порушеннями в організмі вагітної жінки з ХОЗЛ (ріст в периферичній крові молекул адгезії sVCAM-1 і sICAM-1) стає причиною підвищеної частоти виникнення прееклампсії [46].

Під час дії інфекційних чинників на фоні загострення хронічних обструктивних захворювань легень посилюється вироблення інтерферону- γ , що стає причиною цитотоксичних реакцій та призводить до передчасного старіння плаценти. За рахунок порушень компенсаторних механізмів на молекулярному, клітинному та тканинному рівнях формується хронічна плацентарна дисфункція [47, 58].

Згідно з даними А. І. Синопальникова та ін. (2017), позалікарняні пневмонії, які розвиваються на фоні ураження легень, стають причиною таких перинатальних ускладнень, як загроза передчасних пологів (68,4 %), дисфункція плаценти (60,5 %), внутрішньоутробна гіпоксія плода (44,7 %), порушення матково-плацентарного кровообігу (36,8 %). Також ймовірність виникнення ускладнень залежить від терміну гестації, коли було перенесене захворювання (у першому триместрі – 31,6 %, в другому – 23,7 %, у третьому – 21,1 %) [49, 50].

Метааналіз перинатальних наслідків у вагітних із бронхіальною астмою V. E. Murphy (2011) показав достовірне збільшення ризику передчасних пологів у вагітних із неконтрольованим перебігом бронхіальної астми. За умов гіпоксії, яка є основною ознакою хронічних обструктивних захворювань легень, в матці запускається специфічний механізм, що стає причиною гіперреактивності гладкої мускулатури [29].

Ризики для плода також складають велику частину ускладнень у вагітних із ХОЗЛ. Так, у когортному дослідженні M. C. Breton (2010), що включало 13 100 хворих на бронхіальну астму і 28 042 жінок без бронхіальної астми, виявили збільшений ризик перинатальної смертності на 34 % [38]. Blais and Forget у 2008 р. дійшли висновку, що загострення бронхіальної астми під час першого триместру може бути причиною уроджених вад розвитку дитини, зокрема патології серцево-судинної та опорно-рухової систем, які асоціюються з прийманням таблетованих глюкокортикостероїдів [51].

Метааналіз (V. E. Murphy, 2011) показав збільшення на 24 % частоти випадків незрілості плода щодо терміну гестації і, відповідно, при некоректній терапії бронхіальної астми – нижчий ризик народження дитини масою тіла більше 3 кг [29].

Горіков І. Н. та ін. (2010) виявили, що у вагітних із хронічним бронхітом були клінічно діагностовані ознаки внутрішньоутробної затримки росту, а новонароджені мали нижчі антропометричні показники. Також у період гестації була відзначена тенденція до збільшення судинного опору в середній мозковій артерії (СМА), особливо у дітей з церебральною ішемією [52].

Основними напрямками профілактики ускладнень хронічного обструктивного захворювання легень зали-

шаються відмова від активного куріння, вейпінгу та мінімізація пасивного куріння, зменшення впливу шкідливих чинників навколишнього середовища, вчасна діагностика та лікування основного та супутніх захворювань [1].

Для терапевтичного контролю хронічних обструктивних захворювань легень використовують інгаляційні глюкокортикостероїди, короткодійні β_2 -агоністи, пероральні та внутрішньовенні теофіліни. Вагітність не може бути причиною відмови від таблетованих глюкокортикостероїдів, хоча і доведено, що ендогенні глюкокортикостероїди можуть бути причиною внутрішньоутробної затримки росту плода [29]. Як альтернативну терапію можна застосовувати антилейкотрієнові препарати, але лише для категорії жінок, які досягли покращення симптомів до вагітності порівняно з ефективністю препаратів першої лінії [53].

Для лікування хронічного обструктивного захворювання легень першою лінією препаратів є бронходилататори. При наявності вираженого запального компонента необхідно використовувати комбіновані препарати з глюкокортикостероїдами, що допоможе запобігти виникненню ускладнень [53].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Проаналізовано близько 120 історій вагітності та пологів у жінок із хронічними обструктивними захворюваннями легень різного ступеня тяжкості, які перебували на лікуванні у Тернопільському обласному клінічному перинатальному центрі «Мати і дитина», за період 2010–2020 рр. Усі історії містили дані про перебіг вагітності та пологів. У вагітних із ХОЗЛ виявлено протягом вагітності такі захворювання легеневої системи, як бронхіти – 82 (68,3 %), бронхіальна астма – 18 (15,0 %), бронхоектатична хвороба – 7 (5,8 %), пневмонії – 20 (16,6 %). Серед акушерських ускладнень найчастіше спостерігають дисфункцію плаценти – 78 (65,0 %), загрозу передчасних пологів – 67 (55,8 %), гестози – 46 (38,3 %), синдром затримки росту плода – 20 (16,6 %), передчасний розрив навкоплідних оболонок – 18 (15,0 %), дистрес плода – 15 (12,5 %). Постнатально в 33,3 % (40 новонароджених) була діагностована мала маса тіла, що не відповідає терміну гестації. У 21,6 % спостерігали два і більше акушерських ускладнень.

Провідне місце серед акушерських ускладнень займає дисфункція плаценти, що при відсутності адекватної терапії може призводити до значного порушення гемодинамічних показників плода. Встановлено, що в період 26–28 та 34–36 тижнів гестації показник індексу резистентності в маткових артеріях статистично більш виражений у вагітних із ХОЗЛ та плацентарною дисфункцією порівняно зі здоровими вагітними [54].

ВИСНОВОК. Вчасна діагностика, попередження та лікування акушерських ускладнень у вагітних із хронічними обструктивними захворюваннями легень є важливим напрямком дослідження, що потребує розроблення критеріїв прогнозування, діагностики, програм акушерського супроводу та методу розродження, що допоможе в майбутньому зменшити частоту ускладненого перебігу вагітності та пологів.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Хронічні обструктивні захворювання легень супроводжуються ендотеліальною дисфункцією, пероксидним окисненням ліпідів та наростаючим оксидативним

стресом. Це вимагає подальшої розробки адекватних програм прогнозування акушерських та перинатальних

ускладнень у вагітних із хронічними обструктивними захворюваннями легень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017.
2. Blais L. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women / L. Blais, A. Forget // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 121 (6). – P. 1379–1384.
3. Global and regional trends in COPD mortality, 1990–2010 / P. G. Burney, J. Patel, R. Newson [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 45 (5). – P. 1239–1247.
4. Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters / M. K. Han, D. Postma, D. M. Mannino [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176 (12). – P. 1179–1184.
5. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / T. Vos, A. D. Flaxman, M. Naghavi [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380 (9859). – P. 2163–2196.
6. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study / B. Lamprecht, M. A. McBurnie, W. M. Vollmer [et al.] // *Chest.* – 2011. – Vol. 139 (4). – P. 752–763.
7. Хронічне обструктивне захворювання легені. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16.04.2014 № 270 зі змінами [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_555_hozl_kn.pdf.
8. Aryal S. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes / S. Aryal, E. Diaz-Guzman, D. M. Mannino // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2014. – Vol. 9. – P. 1145–1154.
9. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? / I. C. Sorheim, A. Johannessen, A. Gulsvik [et al.] // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65 (6). – P. 480–485.
10. Овчаренко С. И. Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности у женщин / С. И. Овчаренко, В. А. Капустина // *Пульмонология.* – 2009. – № 2. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-2-102-112>.
11. Архипов В. В. Заболевания легких при беременности / под ред. А. Г. Чучалина, В. И. Краснопольского, Р. С. Фассахова. – М. : Атмосфера, 2002. – 88 с.
12. Суховский В. С. Динамическая гиперинфляция легких в период гестации / В. С. Суховский, Ф. Ф. Тетенов, В. В. Суховская // *Пульмонология.* – 2012. – № 2. – С. 25–29.
13. The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease / X. Huang, X. Mu, L. Deng [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2019. – Vol. 14. – P. 1139–1158.
14. Respiratory function in pregnant women / L. Hirnle, L. Lysenko, H. Gerber [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2013. – Vol. 788. – P. 153–160.
15. Влияние обострения хронического неструктивного и обструктивного бронхита вирусной этиологии у женщин во втором триместре беременности на состояние церебрального кровотока у их новорожденных / И. Н. Гориков, Л. Г. Нахамчен, Н. О. Косторомина, А. Г. Судаков // *Бюл. физиологии и патологии дыхания.* – 2012. – Вып. 46. – С. 48–51.
16. Лаврова О. В. Влияние течения беременности и родов у женщин, страдающих бронхиальной астмой, на формирование этой патологии / О. В. Лаврова, Г. Б. Федосеева // *Многоликая астма, диагностика, лечение и профилактика.* – СПб., 2011. – С. 344.
17. Приходько О. Б. Адаптационные реакции у беременных с хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания / О. Б. Приходько, Е. Б. Романцова, А. Ф. Бабцева // *Бюл. физиологии и патологии дыхания.* – 2007. – Вып. 24. – С. 66–68.
18. Wise R. A. Respiratory physiologic changes in pregnancy / R. A. Wise, A. J. Polito, V. Krishnan // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2006. – Vol. 26 (1). – P. 1–12.
19. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers / M. Bafadhel, S. McKenna, S. Terry [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. Vol. 184 (6). – P. 662–671.
20. Time course and pattern of COPD exacerbation onset / S. D. Aaron, G. C. Donaldson, G. A. Whitmore [et al.] // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67 (3). – P. 238–243.
21. Авдеев С. Н. Значение обострений для пациентов с ХОБЛ / С. Н. Авдеев // *Эффективная фармакотерапия.* – 2014. – № 2 (29). – С. 36–41.
22. Predominant TH1 cytokine pattern in peripheral blood from subjects with chronic obstructive pulmonary disease / M. Majori, M. Corradi, A. Caminati [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1999. – Vol. 103 (3 Pt 1). – P. 458–462.
23. Борукаева И. Х. Особенности респираторной гипоксии у больных хронической обструктивной болезнью легких / И. Х. Борукаева // *Успехи современного естествознания.* – 2007. – № 1. – С. 54–56.
24. Gillet S. Inflammation in COPD: pathogenesis, local and systemic effects / S. Gillet, C. A. Barbu, M. Poncelet // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2011. – Vol. 52 (1). – P. 21–27.
25. Состояние фетоплацентарной системы при обострении хронического неструктивного и обструктивного бронхита у женщин в третьем триместре беременности / Л. Г. Нахамчен, И. Н. Гориков, В. Б. Приходько, И. Г. Квиткина // *Бюл. физиологии и патологии дыхания.* – 2015. – Вып. 55. – С. 73–77.
26. Нахамчен Л. Г. Изменение местной специфической защиты и цитокинового статуса у женщин в I триместре беременности при обострении хронического бронхита, обусловленного вирусами респираторной группы / Л. Г. Нахамчен, И. Н. Гориков, Т. Е. Тальченко // *Бюл. физиологии и патологии дыхания.* – 2012. – Вып. 46. – С. 44–47.
27. Белан Э. Б. Бронхиальная астма и беременность / Э. Б. Белан, А. С. Кляусов // *Лекарственный вестник.* – 2014. – Т. 8, № 1 (53). – С. 8–17.
28. The Global Initiative for Asthma (GINA) 2016.
29. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in woman with asthma / V. E. Murphy, J. A. Namazy, H. Powell [et al.] // *VJOG.* – 2011. – Vol. 118 (11). – P. 1314–1323.
30. Management of asthma during pregnancy / D. J. Maselli, S. G. Adams, J. I. Peters, S. M. Levine // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2013. – Vol. 7 (2). – P. 87–100.
31. Этиопатогенетические аспекты течения бронхиальной астмы во время гестации / А. Н. Рыбалка, З. С. Румянцева, Е. Н. Лященко [и др.] // *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* – 2015. – № 3. – С. 35–37.

32. Влияние оксидативного стресса на микрососудистый эндотелий при бронхиальной астме / Л. П. Воронина, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – № 4, т. 8. – С. 54–57.
33. Clifton V. L. Increased anti-oxidant enzyme activity and biological oxidation in placentae of pregnancies complicated by maternal asthma / V. L. Clifton, J. Vanderlelie, A. V. Perkins // *Placenta*. – 2005. – Vol. 26 (10). – P. 773–779.
34. Placental cytokine expression covaries with maternal asthma severity and fetal sex / N. M. Scott, N. A. Hodyl, V. E. Murphy [et al.] // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 182 (3). – P. 1411–1420.
35. Вереина Н. К. Течение беременности и родов, состояние эндотелия у пациенток, куривших до беременности / Н. К. Вереина, В. С. Чулков // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2010. – Т. LIX, вып. 3. – С. 110–113.
36. Иванова О. Ю. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия при физиологическом и осложненном течении беременности / О. Ю. Иванова, М. Г. Газязан, Н. А. Пономарева // *Курский науч.-практ. вест. «Человек и его здоровье»*. – 2010. – № 4. – С. 68–72.
37. Ахминеева А. Х. Дисфункция эндотелия при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина // *Астраханский медицинский журнал*. – 2012. – № 3, т. 7. – С. 43–46.
38. Furchgott R. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R. Furchgott, J. Zawadzki // *Nature*. – 1980. – Vol. 288 (5789). – P. 373–376.
39. Дорофиевко Н. Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы) / Н. Н. Дорофиевко // *Бюл. физиологии и патологии дыхания*. – 2018. – Вып. 68. – С. 107–116.
40. Burton G. J. Oxidative stress / G. J. Burton, E. Jauniaux // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – Vol. 25 (3). – P. 287–299.
41. Oxidative stress: placenta function and dysfunction / F. Wu, F. J. Tian, Y. Lin, W. M. Xu // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 76 (4). – P. 258–271.
42. Oxidative stress, placental ageing-related pathologies and adverse pregnancy outcomes / Z. Sultana, K. Maiti, J. Aitken [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2017. – Vol. 77 (5). DOI: 10.1111/aji.12653.
43. Oxidative stress markers in hypertensive states of pregnancy: preterm and term disease / L. O. Kurlak, A. Green, P. Loughna, F. Broughton Pipkin // *Front. Physiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 310. DOI: 10.3389/fphys.2014.00310.
44. Зверко В. Л. Недостаточное образование оксида азота как один из патогенетических факторов угрозы невынашивания беременности / В. Л. Зверко, Н. Е. Максимович, Т. С. Милош // *Журнал Гродн. гос. мед. ун-та*. – 2010. – № 3. – С. 60–62.
45. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких / М. Г. Мамаева, И. В. Демко, Я. И. Вериго [и др.] // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2014. – № 1. – С. 12–16.
46. Serum levels of tumor necrosis factor- α , interleukin-15 and interleukin-10 in patients with pre-eclampsia in comparison with normotensive pregnant women / F. Kalantar, S. Rajaei, A. V. Heidari [et al.] // *Iran J. Nurs. Midwifery Res.* – 2013. – Vol. 18 (6). – P. 463–466.
47. Айламазян Э. К. Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии (нейроиммуноэндокринологические аспекты) / Э. К. Айламазян, В. О. Полякова, И. М. Кветной. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2012. – 175 с.
48. Плацентарная недостаточность: учеб.-метод. пособие / Н. Г. Павлова, О. П. Аржанова, М. С. Зайнулина, А. В. Колобов; под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб.: ООО "Изд-во Н-Л", 2007. – 32 с.
49. Синопальников А. И. Внебольничная пневмония / А. И. Синопальников, О. В. Фесенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 112 с.
50. Абулдинов А. С. Особенности течения внебольничной пневмонии у беременных: матер. XXI регион. науч.-практ. конф. «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (Благовещенск, 20 мая 2020 г.). В 4 т. Т. 3. – Благовещенск: Изд-во Дальневост. гос. аграр. ун-та, 2020.
51. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy: a 2-stage sampling cohort study / M. C. Breton, M. F. Beauchesne, C. Lemièrre [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2010. – Vol. 105 (3). – P. 211–218.
52. Гориков И. Н. Состояние здоровья новорожденных от матерей с хроническим бронхитом вне обострения / И. Н. Гориков, Л. Г. Нахамчен, Н. О. Костромина // *Бюл. физиологии и патологии дыхания*. – 2010. – № 37. – С. 53–55.
53. Interleukin-10 deficiency exacerbates toll-like receptor 3-induced preeclampsia-like symptoms in mice / P. Chatterjee, V. L. Chiasson, S. E. Kopriva [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58 (3). – P. 489–496.
54. Шилыева Е. Г. Клинико-морфологические особенности плацентарной недостаточности у беременных с бронхиальной астмой: автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед. наук: спец.: 14.01.01 / Екатерина Геннадиевна Шилыева. – Казань, 2012. – 25 с.

REFERENCES

1. (2017). *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*.
2. Blais, L., & Forget, A. (2008). Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 121 (6), 1379–1384. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.038.
3. Burney, P.G., Patel, J., Newson, R., Minelli, C., & Naghavi, M. (2015). Global and regional trends in COPD mortality, 1990–2010. *Eur. Respir. J.*, 45 (5), 1239–1247. DOI: 10.1183/09031936.00142414.
4. Han, M.K., Postma, D., Mannino, D.M., Giardino, N.D., Buist, S., Curtis, J.L., & Martinez, F.J. (2007). Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 176 (12), 1179–1184. DOI: 10.1164/rccm.200704-553CC.
5. Vos, T., Flaxman, A.D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., ..., & Memish, Z.A. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380 (9859), 2163–2196. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
6. Lamprecht, B., McBurnie, M.A., Vollmer, W.M., Gudmundsson, G., Welte, T., Nizankowska-Mogilnicka, E., ..., & Buist, S.A. (2011). COPD in never smokers: results from the

population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*, 139 (4), 752-763. DOI: 10.1378/chest.10-1253.

7. Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia leheni. Adaptovana klinichna nastanova zasnovana na dokazakh (Zatverdzheno Nakazom Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 16.04.2014 № 270 zi zminamy) [Chronic obstructive pulmonary disease. Adapted clinical guidelines based on evidence (approved by Order of the Ministry of Health of Ukraine dated April 16, 2014 No. 270 as amended)]. Retrieved from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_555_hozl_kn.pdf [in Ukrainian].

8. Aryal, S., Diaz-Guzman, E., & Mannino, D.M. (2014). Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 9, 1145-1154. DOI: 10.2147/COPD.S54476.

9. Sørheim, I.C., Johannessen, A., Gulsvik, A., Bakke, P.S., Silverman, E.K., & DeMeo, D.L. (2010). Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*, 65 (6), 480-485. DOI: 10.1136/thx.2009.122002.

10. Ovcharenko, S.I., & Kapustina, V.A. (2009). Khronicheskaya obstruktyvnaya bolezn legkikh: osobennosti u zhenshchin [Chronic obstructive pulmonary disease: particularities in women]. *Pulmonologiya – Pulmonology*, 2. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-2-102-112> [in Russian].

11. Arkhipov, V.V. (2002). *Zabolevaniya legkikh pri beremennosti [Lung diseases in pregnancy]*. Chuchalin, A.G., Krasnopolsky, V.I., & Fassakhov, R.S. (Eds.). Moscow: Atmosfera [in Russian].

12. Sukhovskiy, V.S., Tetenev, F.F., & Sukhovskaya, V.V. (2012). Dinamicheskaya giperinflatsiya legkikh v period gestatsii [Dynamic lung hyperinflation in pregnancy]. *Pulmonologiya – Pulmonology*, 2, 25-29. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-2-25-29>.

13. Huang, X., Mu, X., Deng, L., Fu, A., Pu, E., Tang, T., & Kong, X. (2019). The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 14, 1139-1158. DOI: 10.2147/COPD.S203215.

14. Hirnle, L., Lysenko, L., Gerber, H., Lesnik, P., Baranowska, A., Rachwalik, M., ..., & Strozecki, L. (2013). Respiratory function in pregnant women. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 788, 153-160. DOI: 10.1007/978-94-007-6627-3_23.

15. Gorikov, I.N., Nakhamchen, L.G., Kostoromina, N.O., & Sudakov, A.G. (2012). Vliyaniye obostreniya khronicheskogo neobstruktyvnogo i obstruktyvnogo bronkhita virusnoy etiologii u zhenshchin vo vtorom trimestre beremennosti na sostoyaniye tserebralnogo krovotoka u ikh novorozhdennykh [The Influence of the acute form of chronic non-obstructive and obstructive bronchitis of virus etiology in women in II trimester of pregnancy on the state of cerebral bloodflow in their newborns]. *Byul. fiziologii i patologii dykhaniya – Bull. Physiology and Pathology of Respiration*, 46, 48-51 [in Russian].

16. Lavrova, O.V., & Fedoseyeva, G.B. (2011). *Vliyaniye techeniya beremennosti i rodov u zhenshchin, stradayushchikh bronkhialnoy astmoy, na formirovaniye etoy patologii. Mnogolikaya astma, diagnostika, lecheniye i profilaktika [The influence of the course of pregnancy and childbirth in women suffering from bronchial asthma on the formation of this pathology. The many faces of asthma, diagnosis, treatment and prevention]*. Saint-Petersburg [in Russian].

17. Prikhodko, O.B., Romantsova, Ye.B., & Babtseva, A.F. (2007). Adaptatsionnyye reaktsii u beremennykh s khronicheskimi obstruktyvnymi zabolevaniyami oragnov dykhaniya [Adaptive reactions in pregnant women with chronic obstructive diseases of respiratory organs]. *Byul. fiziologii i patologii dykhaniya – Bull. Physiology and Pathology of Respiration*, 24, 66-68 [in Russian].

18. Wise, R.A., Polito, A.J., & Krishnan, V. (2006). Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 26 (1), 1-12. DOI: 10.1016/j.iaac.2005.10.004.

19. Bafadhel, M., McKenna, S., Terry, S., Mistry, V., Reid, C., Haldar, P., ..., & Brightling, C.E. (2011). Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 184 (6), 662-671. DOI: 10.1164/rccm.201104-0597OC.

20. Aaron, S.D., Donaldson, G.C., Whitmore, G.A., Hurst, J.R., Ramsay, T., & Wedzicha, J.A. (2012). Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax*, 67 (3), 238-243. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200768.

21. Avdeev, S.N. (2014). Znacheniyе obostreniy dlya patsiyentov s KhOBL [Importance of relapses in COPD patients]. *Effektivnaya farmakoterapiya – Effective Pharmacotherapy*, 2 (29), 36-41 [in Russian].

22. Majori, M., Corradi, M., Caminati, A., Cacciani, G., Bertacco, S., & Pesci, A. (1999). Predominant TH1 cytokine pattern in peripheral blood from subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 103 (3 Pt 1), 458-462. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70471-9.

23. Borukayeva, I.Kh. (2007). Osobennosti respiratornoy gipoksii u bolnykh khronicheskoy obstruktyvnoy boleznnyu legkikh [Features of respiratory hypoxia in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya – Advances in Current Natural Sciences*, 1, 54-56 [in Russian].

24. Gillet, S., Barbu, C.A., & Poncelet, M. (2011). Inflammation in COPD: pathogenesis, local and systemic effects. *Rom. J. Morphol. Embryol.*, 52 (1), 21-27.

25. Nakhamchen, L.G., Gorikov, I.N., Prikhodko, V.B., & Kvitkina, I.G. (2015). Sostoyaniye fetoplatsentarnoy sistemy pri obostrenii khronicheskogo neobstruktyvnogo i obstruktyvnogo bronkhita u zhenshchin v tretyem trimestre beremennosti [The state of fetoplacental system at exacerbation of chronic nonobstructive and obstructive bronchitis in women in iii trimester of pregnancy]. *Byul. fiziologii i patologii dykhaniya – Bull. Physiology and Pathology of Respiration*, 55, 73-77 [in Russian].

26. Nakhamchen, L.G., Gorikov, I.N., & Talchenkova, T.Ye. (2012). Izmeneniya mestnoy spetsificheskoy zashchity tsitokinovogo statusa u zhenshchin v 1 trimestre beremennosti pri obostrenii khronicheskogo bronkhita obuslovlennogo virusami respiratornoy grup [Change of local specific protection and cytokine status in women in the first trimester of pregnancy at the acute form of chronic bronchitis conditioned by the viruses of respiratory group]. *Byul. fiziologii i patologii dykhaniya – Bull. Physiology and Pathology of Respiration*, 46, 44-47 [in Russian].

27. Belan, E.B., & Klyausov, A.S. (2014). Bronkhialnaya astma i beremennost [Bronchial asthma and pregnancy]. *Lekarstvennyy vestnik – Drug Bulletin*, 8, 1 (53), 8-17 [in Russian].

28. (2016). *The Global Initiative for Asthma (GINA)*.

29. Murphy, V.E., Namazy, J.A., Powell, H., Schatz, M., Chambers, C., Attia, J., & Gibson, P.G. (2011). A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in woman with asthma. *BJOG*, 118 (11), 1314-1323. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03055.x.

30. Maselli, D.J., Adams, S.G., Peters, J.I., & Levine, S.M. (2013). Management of asthma during pregnancy. *Ther. Adv. Respir. Dis.*, 7 (2), 87-100. DOI: 10.1177/1753465812464287.

31. Rybalka, A.N., Rummyantseva, Z.S., Lyashenko, H.N., Dizha, M.A., Gurskij, A.V. (2015). Etiopatogeneticheskiye aspekty techeniya bronkhialnoy astmy vo vremya gestatsii [Etiopathogenical aspects of bronchial asthma during gestation]. *Zhurnal fundamentalnoy meditsiny i biologii – J. Fund. Med. Biol.*, 3, 35-37 [in Russian].

32. Voronina, L.P., Polunina, O.S., Sevostyanova, I.V., Kudryasheva, I.A., Kagin, A.V., & Serdyukov, V.G. (2013). Vliyaniye oksidativnogo stressa na mikrososudisty endoteliyu pri bronkhialnoy astme [The influence of oxidative stress on endothelium of microvessels at bronchial asthma]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal – Astrakhan Medical Journal*, 4, 8, 54-57 [in Russian].
33. Clifton, V.L., Vanderlelie, J., & Perkins, A.V. (2005). Increased anti-oxidant enzyme activity and biological oxidation in placenta of pregnancies complicated by maternal asthma. *Placenta*, 26 (10), 773-779. DOI: 10.1016/j.placenta.2004.10.018.
34. Scott, N.M., Hodyl, N.A., Murphy, V.E., Osei-Kumah, A., Wyper, H., Hodgson, D.M., ..., & Clifton, V.L. (2009). Placental cytokine expression covaries with maternal asthma severity and fetal sex. *J. Immunol.*, 182 (3), 1411-1420. DOI: 10.4049/jimmunol.182.3.1411.
35. Vereina, N.K., & Chulkov, V.S. (2010). Techeniye beremennosti i rodov sostoyaniye endoteliya u patsiyentok kurivshikh do beremennosti [The course of pregnancy and childbirth, the state of the endothelium in female patients who smoked before pregnancy]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney – Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, LIX, 3, 110-113 [in Russian].
36. Ivanova, O.Yu., Gazazyan, M.G., & Ponomaryova, N.A. (2010). Sostoyaniye vazoregulyuyushchey funktsii endoteliya pri fiziologicheskom i oslozhnennom techenii beremennosti [Condition of vasoregulative function of endothelium in case of uncomplicated and complicated pregnancies]. *Kurskiy nauch.-prakt. vest. «Chelovek i yego zdorovye» – Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*, 4, 68-72 [in Russian].
37. Ahmineeva, A.H., & Polunina, O.S. (2012). Disfunktsiya endoteliya pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh i bronkhialnoy astme [The dysfunction of endothelium in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal – Astrakhan Medical Journal*, 3, 7, 43-46 [in Russian].
38. Furchgott, R., & Zawadzki, J. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288 (5789), 373-376. DOI: 10.1038/288373a0.
39. Dorofienko, N.N. (2018). Rol sosudistogo endoteliya v organizme i universalnyye mekhanizmy izmeneniya yego aktivnosti (obzor literatury) [The role of vascular endothelium in the organism and the universal mechanisms of changing its activity (review)]. *Byul. fiziologii i patologii dykhaniya – Bull. Physiology and Pathology of Respiration*, 68, 107-116 [in Russian].
40. Burton, G.J., & Jauniaux, E. (2011). Oxidative stress. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 25 (3), 287-299. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016.
41. Wu, F., Tian, F.J., Lin, Y., & Xu, W.M. (2016). Oxidative stress: placenta function and dysfunction. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 76 (4), 258-271. DOI: 10.1111/aji.12454.
42. Sultana, Z., Maiti, K., Aitken, J., Morris, J., Dedman, L., & Smith, R. (2017). Oxidative stress, placental ageing-related pathologies and adverse pregnancy outcomes. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 77 (5). DOI: 10.1111/aji.12653.
43. Kurlak, L.O., Green, A., Loughna, P., & Broughton Pipkin, F. (2014). Oxidative stress markers in hypertensive states of pregnancy: preterm and term disease. *Front. Physiol.*, 5, 310. DOI: 10.3389/fphys.2014.00310.
44. Zverko, V.L., Maksimovich, N.Ye., & Milosh, T.S. (2010). Nedostatochnoye obrazovaniye oksida azota kak odin iz patogeneticheskikh faktorov ugrozy nevnashivaniya beremennosti [Insufficient formation of nitrogen oxide as one of the pathogenetic factors of the threat of miscarriage]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta – Journal of Grodno State Medical University*, 3, 60-62 [in Russian].
45. Mamaeva, M.G., Demko, I.V., Verigo, Y.I., Kraposhina, A.Yu., Solovieva, I.A., & Hendogina, V.T. (2014). Markery sistemnogo vospaleniya i endotelialnoy disfunktsii u bolnykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye – Siberian Medical Review*, 1, 12-16 [in Russian].
46. Kalantar, F., Rajaei, S., Heidari, A.B., Mansouri, R., Rashidi, N., Izad, M.H., & Mirahmadian, M. (2013). Serum levels of tumor necrosis factor- α , interleukin-15 and interleukin-10 in patients with pre-eclampsia in comparison with normotensive pregnant women. *Iran J. Nurs. Midwifery Res.*, 18 (6), 463-466.
47. Aylamazyan, E.K., Polyakova, V.O., & Kvetnoy, I.M. (2012). *Funktsionalnaya morfologiya platsenty cheloveka v norme i pri patologii (neyroimmunoendokrinologicheskoye aspekt)* [Functional morphology of the human placenta in health and disease (neuroimmunoendocrinological aspects)]. Saint-Petersburg: Izd-vo N-L [in Russian].
48. Pavlova, N.G., Arzhanova, O.N., Zaynulina, M.S., & Kolobov, A.V. (2007). *Platsentarnaya nedostatochnost: ucheb.-metod. posobiye* [Placental insufficiency: study guide]. Aylamazyan, E.K. (Ed.). Saint-Petersburg: Izd-vo N-L [in Russian].
49. Sinopalnikov, A.I., & Fesenko, O.V. (2017). *Vnebolnichnaya pnevmoniya [Community-acquired pneumonia]*. Moscow: GEOTAR-Media [in Russian].
50. Abul'dinov, A.S. (2020). Osobennosti techeniya vnebolnichnoy pnevmonii u beremennykh [Features of the course of community-acquired pneumonia in pregnant women]. Proceedings of the XXI regional Scientific and Practical Conference «*Molodezh XXI veka: shag v budushcheye*» – "Youth of the XXI century: a step into the future". Blagoveshchensk: Izd-vo Dalnevost. gos. agrar. un-ta [in Russian].
51. Breton, M.C., Beauchesne, M.F., Lemièrre, C., Rey, E., Forget, A., & Blais, L. (2010). Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy: a 2-stage sampling cohort study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 105 (3), 211-218. DOI: 10.1016/j.anai.2010.06.021.
52. Gorikov, I.N., Nakhamchen, L.G., & Kostromina, N.O. (2010). Sostoyaniye zdorovya novorozhdennykh ot materey s khronicheskimi bronkhitom vne obostreniya [State of health of newborn from mothers with chronic bronchitis without exacerbation]. *Byul. fiziologii i patologii dykhaniya – Bull. Physiology and Pathology of Respiration*, 37, 53-55 [in Russian].
53. Chatterjee, P., Chiasson, V.L., Kopriva, S.E., Young, K.J., Chatterjee, V., Jones, K.A., & Mitchell, B.M. (2011). Interleukin-10 deficiency exacerbates toll-like receptor 3-induced preeclampsia-like symptoms in mice. *Hypertension*, 58 (3), 489-496. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172114.
54. Shilyayeva, E.G. (2012). *Kliniko-morfologicheskkiye osobennosti platsentarnoy nedostatochnosti u beremennykh s bronkhialnoy astmoy* [Clinical and morphological features of placental insufficiency in pregnant women with bronchial asthma]. *Candidate's thesis*. Kazan [in Russian].

Отримано 08.04.21

Прийнято до друку 05.05.21

Електронна адреса для листування: oleksiakoi@tdmu.edu.ua

©А. Я. Сенчук, В. І. Чермак, А. В. Заболотна, Т. П. Андрійчук
ПВНЗ «Київський медичний університет»

РЕЗУЛЬТАТИ ЕХОГРАФІЇ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ ІЗ УСКЛАДНЕНИМ ПЕРЕБІГОМ ГЕСТАЦІЇ

Мета дослідження – вивчення за допомогою ехографії особливостей фетоплацентарного комплексу (ФПК) у вагітних із запальними захворюваннями нирок, анемією та гіпертензивними розладами.

Матеріали та методи. Для комплексного вивчення стану ФПК у жінок групи високого ризику розвитку плацентарної дисфункції (ПД) вагітні були поділені на групи. До основної групи увійшли 150 вагітних, із них у 50 жінок вагітність ускладнилася залізодефіцитною анемією легкого та середнього ступенів тяжкості (I група), 50 жінок страждали від запальних захворювань нирок (гестаційний пієлонефрит, загострення хронічного пієлонефриту під час вагітності) (II група), у 50 було виявлено пізній гестоз (ПГ) у вигляді прееклампсії легкого та середнього ступенів тяжкості (III група). До IV групи зараховано 50 здорових вагітних (контрольна група). Показники стану ФПК у здорових вагітних та вагітних групи високого ризику розвитку ПД визначали за допомогою апарата GE Voluson S10 (США).

Результати дослідження та їх обговорення. Показники середнього бала оцінки стану ФПК, за класифікацією І. С. Сидорової, І. О. Макарова [1], свідчать про розвиток компенсованої форми ФПК у жінок, вагітність яких ускладнюється запальними захворюваннями нирок, та тенденцію до субкомпенсації у разі ускладнення вагітності ПГ. Визначені зміни не є діагнозом, це маркери динамічного стану, і ці показники можуть змінюватись у той чи інший бік у разі ПД. За формування і прогресування ФПН показники можуть різко змінюватись у негативний бік і мати незворотний характер. Отже, аналізуючи дані дослідження стану ФПК за методикою ехографії, можна простежити наявність прогресивного погіршення стану ФПК у жінок групи високого ризику розвитку ПД.

Висновки. Категорія пацієнток із виявленими ехографічними ознаками порушень ФПК потребує ретельнішого спостереження і прийняття рішень залежно від терміну вагітності і прогресування ознак ФПН.

Ключові слова: вагітність; ехографія; пієлонефрит; анемія; прееклампсія; плацентарна дисфункція.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭХОГРАФИИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА У БЕРЕМЕННЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГЕСТАЦИИ

Цель исследования – изучение с помощью эхографии особенностей фетоплацентарного комплекса (ФПК) у беременных с воспалительными заболеваниями почек, анемией и гипертензивными расстройствами.

Материалы и методы. Для комплексного изучения состояния ФПК у женщин группы высокого риска развития плацентарной дисфункции (ПД) беременные были поделены на группы. В основную группу вошли 150 беременных, из них у 50 женщин беременность осложнилась железодефицитной анемией легкой и средней степени тяжести (I группа), 50 женщин имели воспалительные заболевания почек (гестационный пиелонефрит, обострение хронического пиелонефрита во время беременности) (II группа), у 50 было обнаружено поздний гестоз (ПГ) в виде преэклампсии легкой и средней степеней тяжести (III группа). К IV группе отнесены 50 здоровых беременных (контрольная группа). Показатели состояния ФПК у здоровых беременных и беременных группы высокого риска развития ПД определяли с помощью аппарата GE Voluson S10 (США).

Результаты исследования и их обсуждение. Показатели среднего балла оценки состояния ФПК, по классификации И. С. Сидоровой, И. А. Макарова [1], свидетельствуют о развитии компенсированной формы ФПК у женщин, беременность которых осложняется воспалительными заболеваниями почек, и тенденции к субкомпенсации в случае осложнения беременности ПГ. Данные изменения не являются диагнозом, это маркеры динамического состояния, и эти показатели могут изменяться в ту или иную сторону в случае ПД. В случае формирования и прогрессирования ФПН показатели могут резко изменяться в отрицательную сторону и иметь необратимый характер. Итак, анализируя данные исследования состояния ФПК по методике эхографии, можно проследить наличие прогрессивного ухудшения состояния ФПК у женщин группы высокого риска развития ПД.

Выводы. Категория пациенток с выявленными эхографическими признаками нарушений ФПК требует тщательного наблюдения и принятия решений в зависимости от срока беременности и прогрессирования признаков ФПН.

Ключевые слова: беременность; эхография; пиелонефрит; анемия; преэклампсия; плацентарная дисфункция.

RESULTS OF ULTRASOUND OF THE PHETOPLACENTARY COMPLEX IN PREGNANT WOMEN WITH COMPLICATED GESTATION

The aim of the study – ultrasound study of the features of the fetoplacental complex (FPC) in pregnant women with inflammatory kidney disease, anemia and hypertension.

Materials and Methods. To comprehensively study the state of FPC in women at high risk of placental dysfunction (PD), pregnant women were divided into groups. The main group included 150 pregnant women, of whom 50 women had complicated by iron deficiency anemia of mild and moderate severity (group I), 50 women suffered from inflammatory kidney disease (gestational pyelonephritis, exacerbation of chronic pyelonephritis during pregnancy) (group II), in 50 late gestosis was detected in the form of mild and moderate preeclampsia (group III). Group IV included 50 healthy pregnant women (control group). Indicators of FPC status in healthy pregnant women and pregnant women at high risk of developing PD were determined using the GE Voluson S10 (USA).

Results and Discussion. Indicators of the average score of the assessment of the state of FPC according to the classification by I. S. Sidorova, I. O. Makarov [1] indicate the development of a compensated form of FPC in women whose pregnancy is complicated by inflammatory kidney disease and the tendency to subcompensation in case of complication of late gestosis pregnancy. Certain

changes are not a diagnosis, they are markers of a dynamic state, and these indicators can change in one direction or another in the case of PD. With the formation and progression of fetoplacental insufficiency indicators can change dramatically in a negative direction and be irreversible. Therefore, analyzing the data of the study of the state of FPC by ultrasound, we can trace the presence of progressive deterioration of the state of FPC in women at high risk of developing PD.

Conclusions. The category of patients with detected ultrasound signs of FPC disorders requires more careful monitoring and decision-making depending on the gestational age and the progression of fetoplacental insufficiency symptoms.

Key words: pregnancy; ultrasound; pyelonephritis; anemia; preeclampsia; placental dysfunction.

ВСТУП. Сприятливий перебіг вагітності та її результат залежать від стану здоров'я матері та наявності ускладнень під час гестації. Порушення функціонального стану фетоплацентарної системи (ФПС) є головною причиною ускладненого перебігу вагітності та пологів, які також мають несприятливі наслідки для плода і новонародженого [2–5].

Патологічні зміни у системі мати–плацента–плід із самого початку мають функціональний і компенсаторний характер. Сучасними методами діагностики ми можемо визначити наявність ПД, яка проявляється зменшенням матково-плацентарного і фетоплацентарного кровообігу, що призводить до зниження постачання артеріальної крові до плаценти і плода, порушення газообміну і метаболічних процесів, зниження синтезу і дисбалансу гормонів плаценти [6–9].

У випадку тривалої дії несприятливих факторів (погіршення перебігу екстрагенітальної патології, ускладнення вагітності: анемія, гіпертензія і прееклампсія та ін.), несвоєчасної діагностики і лікування ПД відбувається виснаження і пригнічення компенсаторно-приспосовувальних реакцій, порушення процесів дозрівання плаценти, уповільнюється ріст і розвиток плода [6, 7]. Отже, формуються морфофункціональні зміни, і цей стан визначається терміном «фетоплацентарна недостатність» (ФПН). На цьому етапі патологічні зміни мають вже незворотний (патоморфологічний) характер і призводять до ускладненого перебігу вагітності та пологів (загроза переривання вагітності і передчасних пологів, гестоз, аномалії пологової діяльності, передчасне відшарування плаценти, дистрес плода тощо), несприятливо впливають на перинатальну захворюваність і смертність [2, 7, 10].

Все це вказує на необхідність динамічного спостереження за станом матері і плода за наявності у вагітної екстрагенітальної патології і факторів високого ризику перинатальної захворюваності і смертності [11]. Найкращим шляхом вирішення цього питання є використання комплексного підходу до вивчення єдиної системи мати–плацента–плід. Тільки на підставі результатів комплексної оцінки стану системи мати–плацента–плід може бути обрана раціональна тактика ведення вагітної, проведена своєчасна патогенетична терапія, обрана правильна тактика розродження і отриманий оптимальний результат пологів для матері та дитини [2, 7, 8].

Сидорова І. С. і Макаров І. О. [1] запропонували бальну шкалу визначення стану ФПК за результатами ехографічного дослідження (2000). Шкалу використовують для визначення функціонального стану ФПК, виявлення і оцінки тяжкості ФПН та визначення ступеня вираженості його компенсаторних можливостей.

Найчастіше під час вагітності ми натрапляємо на запальні захворювання нирок (ЗЗН) [12], ускладнення

гестації [13], анемію [14] та гіпертензивні розлади [15]. Перераховані патології належать до факторів ризику розвитку ПД і ФПН.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчення за допомогою ехографії особливостей ФПК у вагітних із запальними захворюваннями нирок, анемією та гіпертензивними розладами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Для комплексного вивчення стану ФПК у жінок групи високого ризику розвитку ПД вагітні були поділені на групи. До основної групи увійшли 150 вагітних, із них у 50 жінок вагітність ускладнилася залізодефіцитною анемією легкого та середнього ступенів тяжкості (I група), 50 жінок страждали від ЗЗН (гестаційний пієлонефрит, загострення хронічного пієлонефриту під час вагітності) (II група), у 50 було виявлено ПГ у вигляді прееклампсії легкого та середнього ступенів тяжкості (III група). До IV групи зараховано 50 здорових вагітних (контрольна група).

Показники стану ФПК у здорових вагітних та вагітних групи високого ризику розвитку ПН ми визначали за допомогою апарата GE Voluson S10 (США). На підставі результатів ехографічного дослідження, проведеного в терміни 34–40 тижнів, визначались бали, які занесли до шкали Сидорової І. С., Макарова І. О. (2000) [1]. Перераховані в шкалі показники оцінювали протягом 30 хвилин. Підсумковий індекс в 5 балів свідчив про відсутність ФПН, у 4 бали – про наявність ознак компенсованої форми ФПН, у 3 бали – декомпенсованої та 1 бал – про наявну критичну форму ФПН.

Отримані результати опрацювали методами варіаційної статистики: абсолютні величини – з використанням критерію (t) Стьюдента, відносні величини (%) – непараметричного критерію кутового перетворення (f) Фішера. Рівень ймовірності безпомилкового прогнозу обмежувався t-критерієм, відповідно, $t \geq 2$ та $P \geq 95\%$ або для оцінки ймовірнісних характеристик результатів будь-якого з використаних статистичних методів $0,001 < p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Фетометричні показники плодів в обстежених вагітних представлені в таблиці 1.

З таблиці, що ілюструє показники фетометрії в обстежених групах, помітно, що в контрольній групі фетометричні показники всіх плодів відповідають нормативам для відповідного гестаційного терміну, у I групі зареєстровано симетричну форму синдрому затримки розвитку плода (СЗРП) у 2-х випадках ((4,0±2,77) %), у вагітних II групи – в 4-х випадках ((8,0±3,84) %) спостерігалась асиметрична форма СЗРП та в 3-х випадках ((6,0±3,36) %) – симетрична форма СЗРП. Значні відхилення показників фетометрії було виявлено у вагітних із ПГ (III група). А саме: у 10 випадках ((20,0±5,66) %) зареєстровано

Таблиця 1. Фетометричні показники (P±m)

Обстежені групи	СП	Бали			
		5	3	1	0
I. Вагітні з анемією, n=50	абс. %	48 96,0±2,77	0	2 4,0±2,77	0
II. Вагітні з ЗЗН, n=50	абс. %	43 86,0±4,91*	4 8,0±3,84*	3 6,0±3,36	0
III. Вагітні з ПГ, n=50	абс. %	32 64,0±6,79*	10 20,0±5,66*	6 12,0±4,60*	2 4,0±2,7
IV. Контрольна група, n=50	абс. %	50 100,0	0	0	0

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

симетричну, в 6 випадках ((12,0±4,60) %) – асиметричну і в 2-х випадках ((4,0±2,77) %) – змішану форму СЗРП.

Показники серцевої діяльності плода (СДП) представлено в таблиці 2.

Отримані результати СДП свідчать про наявність дистресу плодів у вагітних основної групи, яка проявлялася змінами ЧСС від тахікардії з поодинокими та періодичними екстрасистолями, нестабільної ЧСС до брадикардії. У вагітних контрольної групи такі зміни СДП не спостерігались.

Вивчаючи показники дихальних рухів плода (ДРП), які також несуть інформацію про ступінь вираженості ФПН, ми виявили наступні зміни (табл. 3).

У контрольній групі вагітних показники ДРП практично не виходили за межі норми, тоді як в основній групі зареєстровано зміни частоти та тривалості ДРП, у III групі навіть зафіксовано в 1 випадку ДРП за типом

gasps. Зниження частоти ДРП, вкорочення їх епізодів та наявність патологічних форм свідчать про порушення стану плода і є чутливим індикатором порушення його гомеостазу [16, 17].

Показники рухової активності плода (РАП) представлено в таблиці 4.

В основній групі зареєстровано зміни РАП у вигляді зменшення кількості епізодів, хаотичність РАП, відсутність генералізованих рухів та наявність рухів тільки кінцівками. Найяскравіші зміни спостерігались в групі жінок із ПГ. За даними F. A. Manning et al. [18], виявлені зміни є ознакою порушення стану плода.

Тонус плода (ТП) є також важливим діагностичним критерієм стану ФПК. Показники ТП представлено в таблиці 5.

Показники ТП, за нашими даними, були нормальними у жінок контрольної групи. У 5 випадках ((10,0±4,24) %)

Таблиця 2. Показники серцевої діяльності плода (P±m)

Обстежені групи	СП	Бали					
		5	4	3	2	1	0
I. Вагітні з анемією, n=50	абс. %	39 78,0±5,86*	6 12,0±4,60*	3 6,0±3,36	2 4,0±2,77	0	0
II. Вагітні з ЗЗН, n=50	абс. %	41 82,0±5,43*	5 10,0±4,24*	2 4,0±2,77	2 4,0±2,77	0	0
III. Вагітні з ПГ, n=50	абс. %	26 52,0±7,07*	7 14,0±4,91*	9 18,0±4,05*	4 8,0±3,84*	3 6,0±3,36	1 2,0±1,41
IV. КГ, n=50	абс. %	50 100,0	0	0	0	0	0

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

Таблиця 3. Показники дихальних рухів плода (P±m)

Обстежені групи	СП	Бали					
		5	4	3	2	1	0
I. Вагітні з анемією, n=50	абс. %	36 72,0±6,35*	6 12,0±4,60*	8 16,0±5,18*	0	0	0
II. Вагітні з ЗЗН, n=50	абс. %	40 80,0±6,93*	6 12,0±4,60*	2 4,0±2,77	2 4,0±2,77	0	0
III. Вагітні з ПГ, n=50	абс. %	23 46,0±5,95*	9 18,0±4,05*	9 18,0±4,05*	8 16,0±5,18*	1 2,0±1,41	0
IV. КГ, n=50	абс. %	48 96,0±2,77	1 2,0±1,41	1 2,0±1,41	0	0	0

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

Таблиця 4. Показники рухової активності плода ($P \pm m$)

Обстежені групи	СП	Бали					
		5	4	3	2	1	0
I. Вагітні з анемією, n=50	абс. %	37 74,0±6,83 *	4 8,0±3,84**	3 6,0±3,36**	6 12,0±4,60*	0	0
II. Вагітні з ЗЗН, n=50	абс. %	33 66,0±6,65 *	6 12,0±4,60*	2 4,0±2,77**	9 18,0±4,05*	0	0
III. Вагітні з ПГ, n=50	абс. %	20 40,0±6,93 *	8 16,0±5,18*	8 16,0±5,18*	12 24,0±4,60*	2 4,0±2,77**	0
IV. КГ, n=50	абс. %	49 98,0±7,07	1 2,0±1,41	0	0	0	0

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

Таблиця 5. Показники тонуусу плода ($P \pm m$)

Обстежені групи	СП	Бали		
		5	3	0
I. Вагітні з анемією, n=50	абс. %	45 90,0±4,24*	5 10,0±4,24*	0
II. Вагітні з ЗЗН, n=50	абс. %	47 94,0±3,36	3 6,0±3,36	0
III. Вагітні з ПГ, n=50	абс. %	31 62,0±6,86*	15 30,0±6,48*	4 8,0±3,84*
IV. КГ, n=50	абс. %	50 100,0	0	0

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

I групи, 3-х випадках ((6,0±3,36) %) II групи та 15 випадках ((30,0±6,48) %) III групи було зареєстровано в процесі рухів неповне повернення кінцівок та тулуба в стан згинання. В 4-х випадках ((8,0±3,84) %) у вагітних із ПГ зафіксовано розігнуте положення кінцівок плода. Зниження ТП, за даними А. М. Vintzileus [19], свідчить про дистрес плода та є несприятливою ознакою.

У таблиці 6 продемонстровано відхилення в структурі плаценти обстежених жінок.

У жінок контрольної групи ступінь зрілості та товщина плаценти майже ((96,0±2,77) %) відповідали гестаційному віку [17]. У 8 випадках ((16,0±5,18) %) у вагітних з анемією, 9 випадках ((18,0±4,05) %) у вагітних із запальними захворюваннями нирок та у 18 жінок з ПГ ((36,0±6,79) %) спостерігалось передчасне старіння плаценти різного ступеня вираженості. У 3 жінок II та 8 жінок III групи зафіксовано зміни товщини плаценти, а в 1 жінки III групи

реєструвалось поєднання потовщення плаценти з її стоншенням.

Відставання ступеня зрілості плаценти від гестаційного віку в жодній групі не виявлено.

Показники об'єму навколоплідних вод (ОНВ) представлено в таблиці 7.

Нормальні показники ОНВ зафіксовано у всіх вагітних контрольної групи і майже в усіх вагітних з анемією ((96,0±2,77) %). У вагітних із ЗЗН виявлена велика частота багатоводдя ((42,0±5,76) %), а в III групі жінок – маловоддя ((24,0±6,04) %), в тому числі значного ((8,0±3,84) %). Маловоддя у жінок з ПГ, ймовірно, пов'язане з атрофією ворсин цитотрофобласта, внаслідок чого знижується резорбція навколоплідних вод. Багатоводдя часто є наслідком урогенітальної інфекції [17]. Цей факт було доведено і нами [20].

Після вивчення кожного показника ми розрахували середній бал оцінки стану ФПК (табл. 8).

Таблиця 6. Показники структури плаценти ($P \pm m$)

Обстежені групи	СП	Бали					
		5	4	3	2	1	0
I. Вагітні з анемією, n=50	абс. %	42 84,0±5,18*	6 12,0±4,60	2 4,0±2,77	0	0	0
II. Вагітні з ЗЗН, n=50	абс. %	38 76,0±6,86*	6 12,0±4,60	3 6,0±3,36	3 6,0±3,36	0	0
III. Вагітні з ПГ, n=50	абс. %	23 46,0±5,95*	8 16,0±5,18*	10 20,0±5,66	8 16,0±5,18*	1 2,0±1,41	0
IV. КГ, n=50	абс. %	48 96,0±2,77	2 4,0±2,77	0	0	0	0

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

Таблиця 7. Показники об'єму навколоплідних вод (P±m)

Обстежені групи	СП	Бали			
		5	3	1	0
I. Вагітні з анемією, n=50	абс.%	48 96,0±2,77**	1 2,0±1,41**	1 2,0±1,41**	0
II. Вагітні з ЗЗН, n=50	абс.%	23 46,0±5,95*	21 42,0±5,76*	6 12,0±4,60*	0
III. Вагітні з ПГ, n=50	абс.%	30 60,0±6,48*	4 8,0±3,84*	12 24,0±6,04*	4 8,0±3,84*
IV. КГ, n=50	абс.%	50 100,0	0	0	0

Примітка. * – p<0,05 між показниками контрольної і I, II та III груп.

Таблиця 8. Середній бал оцінки стану фетоплацентарного комплексу методом ехографічного дослідження (M±m)

Обстежувані групи	Середній бал
I. Вагітні з анемією, n=50	4,71±0,16**
II. Вагітні з запальними захворюваннями нирок, n=50	4,48±0,18**
III. Вагітні з пізнім гестозом, n=50	3,82±0,19***
IV. Контрольна група, n=50	4,98±0,02

Примітка. ** – p<0,01, *** – p<0,001 між показниками в контрольній і I, II та III групах.

Визначені зміни не є діагнозом, це маркери динамічного стану, і показники можуть змінюватись у той чи інший бік у разі ПД. За формування і прогресування ФПН ці показники можуть різко змінюватись в негативний бік і мати незворотний характер.

ВИСНОВКИ. 1. Аналізуючи дані дослідження стану ФПК за методикою ехографії можна простежити наявність прогресивного погіршення стану ФПК у жінок групи високого ризику розвитку ПД.

2. Показники середнього бала оцінки стану ФПК, за класифікацією І. С. Сидорової, І. О. Макарова [1], свідчать про розвиток компенсованої форми ФПК у

жінок, вагітність яких ускладнюється запальними захворюваннями нирок, та тенденцію до субкомпенсації у разі ускладнення вагітності пізнім гестозом.

3. Категорія пацієнток із виявленими ехографічними ознаками порушень ФПК потребує ретельнішого спостереження і прийняття рішень залежно від терміну вагітності і прогресування ознак ФПН.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Визначені ехографічні порушення в системі мати-плацента-плід можна використовувати для визначення ефективності медикаментозної корекції виявлених функціональних порушень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сидорова І. С. Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты / И. С. Сидорова, И. О. Макаров. – М. : Знание-М, 2000. – 127 с.
 2. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. – М. : Изд-во журнала Status Praesens, 2017. – 872 с.
 3. Невідкладні стани в акушерській практиці : практичне керівництво / А. І. Сенчук, В. Х. Гінзбург, І. І. Чермак [та ін.]. – К. : Видавництво «Фенікс», 2019. – 336 с.
 4. Brosens I. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes / I. Brosens, P. Puttemans, G. Benagiano // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2019. – Vol. 221, No. 5. – P. 437–456.
 5. Burton G. J. Placental origins of chronic disease / G. J. Burton, A. L. Fowden, K. L. Thornburg // Physiol. Rev. – 2016. – Vol. 96, No. 4. – P. 1509–1565.
 6. Липатов І. С. Патогенетичні механізми формування плацентарної недостатності і прееклампсії / І. С. Липатов, Ю. В. Тезіков, О. І. Лінева // Акушерство і гінекологія. – 2017. – № 9. – С. 64–76.
 7. Макацария А. Д. Беременность высокого риска / А. Д. Макацария, Ф. А. Червенака, В. О. Бицадзе. – М. : Медицинское информационное агентство, 2015. – 920 с.
 8. Placental lake in high-risk pregnancy / D. Bursac,

V. Madzarac, V. Kardum [et al.] // Z. Geburtshilfe Neonatol. – 2014. – Vol. 218, No. 1. – P. 43–44.
 9. Bowman C. E. Regulation of maternal-fetal metabolic communication / C. E. Bowman, Z. Arany, M. J. Wolfgang // Cell Mol. Life Sci. – 2021. – Vol. 78, No. 4. – P. 1455–1486.
 10. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology / T. Chaiworapongsa, P. Chaemsaitong, L. Yeo, R. Romero // Nat. Rev. Nephrol. – 2014. – Vol. 10, No. 8. – P. 466–480.
 11. Holness N. High-risk pregnancy / N. Holness // Nurs. Clin. North Am. – 2018. – Vol. 53, No. 2. – P. 241–251.
 12. Hladunewich M. A. Chronic kidney disease and pregnancy / V. A. Hladunewich // Semin. Nephrol. – 2017. – Vol. 37, N 4. – P. 337–346.
 13. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines / E. Phipps, D. Prasanna, W. Brima, B. Jim // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2016. – Vol. 11, No. 6. – P. 1102–1113.
 14. Horowitz K. M. Anemia in pregnancy / K. M. Horowitz, C. J. Ingardia, A. F. Borgida // Clin. Lab. Med. – 2013. – Vol. 33, No. 2. – P. 281–291.
 15. Antza C. Hypertensive complications of pregnancy: A clinical overview. C. Antza, R. Cifkova, V. Kotsis // Metabolism. – 2018. – Vol. 86. – P. 102–111.

16. Оценка и мониторинг жизнедеятельности плода / ред. Кертис Л. Бейсингер, Бренда А. Баклин, Дэвид Р. Гэмблинг, М. Дж. Ричардсон, М. Димичели-Зигмонд // Практическая акушерская анестезиология. – 2-е изд. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2020. – С. 115–141.
17. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии : в 2 т. / Эберхард Мерц ; пер. с англ. ; под общ. ред. проф. А. И. Гуса. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – Т. 1: Акушерство. – 720 с.
18. Мэнинг Ф. А. Глава 26. Оценка биофизического профиля плода: теоретические предпосылки и практическое

- применение // Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика. 6-е изд. В II частях. Часть вторая / под ред. А. Флейшера, Ф. Мэнинга, П. Дженти, Р. Ромеро ; пер. с англ. – М. : Изд. Дом Видар-М, 2004. – С. 41–51.
19. The fetal biophysical profile and its predictive value / A. M. Vintzileos, W. A. Campbell, C. J. Ingardia, D. J. Nochimson // *Obstet. Gynec.* – 1983. – Vol. 62. – P. 271–274.
20. Безопасное материнство: подготовка, беременность, роды, послеродовый период : руководство для практикующих врачей / под ред. А. Я. Сенчука, И. И. Чермака [и др.]. – Минск : Профессиональные издания, 2021. – 216 с.

REFERENCES

1. Sidorova, I.S. & Makarov, I.O. (2000). *Fetoplatsentarnaya nedostatochnost. Kliniko-diagnosticheskiye aspekty* [Fetoplacental insufficiency. Clinical and diagnostic aspects]. Moscow: Znaniye-M [in Russian]
2. Radzinskii, V.E. (2017). *Akusherskaya agressiya v. 2.0 [Obstetric aggression v. 2.0]*. Moscow: StatusPraesens [in Russian].
3. Senchuk, A.Ia., Hinzburh, V.H., & Chermak, I.I. (2019). *Nevidkladni stany v akusherskii praktitsi: praktichne kerivnytstvo* [Emergencies in obstetric practice: a practical guide]. Kyiv: Fenix [in Ukrainian].
4. Brosens, I., Puttemans, P., & Benagiano, G. (2019). *Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 221 (5), 437-456.
5. Burton, G.J., Fowden, A.L., & Thornburg, K.L. (2016). *Placental origins of chronic disease. Physiological Reviews*, 96 (4), 1509-1565.
6. Lipatov, I.S., Tezikov, Yu.V., & Linev, O.I. (2017). *Patogeneticheskie mekhanizmy formirovaniya platsentarnoi nedostatochnosti i preeklampsii* [Pathogenetic mechanisms of placental insufficiency and preeclampsia]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 9, 64-76 [in Russian].
7. Makatsariya, A.D., Chervenaka, F.A., & Bitsadze, V.O. (2015). *Beremennost vysokogo riska* [High risk pregnancy]. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo [in Russian].
8. Bursac, D., Madzarac, V., Kardum, V., Skrtic, A., Kulas, T., & Hrgovic, Z. (2014). *Placental lake in high-risk pregnancy. Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, 218 (1), 43-44.
9. Bowman, C. E., Arany, Z., & Wolfgang, M. J. (2021). Regulation of maternal–fetal metabolic communication. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78 (4), 1455-1486.
10. Chaiworapongsa, T., Chaemsaitong, P., Yeo, L., & Romero, R. (2014). Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nature Reviews Nephrology*, 10 (8), 466-480.
11. Holness, N. (2018). High-risk pregnancy. *Nursing Clinics*, 53(2), 241-251.
12. Hladunewich, M.A. (2017). Chronic kidney disease and pregnancy. *Seminars in Nephrology*, 37 (4), 337-346.
13. Phipps, E., Prasanna, D., Brima, W., & Jim, B. (2016). Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11 (6), 1102-1113.
14. Horowitz, K.M., Ingardia, C.J., & Borgida, A.F. (2013). Anemia in pregnancy. *Clinics in Laboratory Medicine*, 33 (2), 281-291.
15. Antza, C., Cifkova, R., & Kotsis, V. (2018). Hypertensive complications of pregnancy: a clinical overview. *Metabolism*, 86, 102-111.
16. Richardson, M.Dzh., Dimicheli-Zigmond, M., & Gembling, D.R. (2020). *Otsenka i monitoring zhiznedeyatel'nosti ploda // Prakticheskaya akusherskaya anesteziologiya [Assessment and monitoring of fetal activity // Practical obstetric anesthesiology]*. Moscow: ООО «Медицинское информационное агентство» [in Russian].
17. Hus, A.Y. (2011). *Ultrazvukovaya diagnostika v akusherstve i ginekologii: v 2 t. [Ultrasound diagnostics in obstetrics and gynecology: in 2 volumes]*. Moscow: MEDpress-inform [in Russian].
18. Fleyshera, A., Manning, F.A., Dzhenti, P., & Romero, R. (2004). *Glava 26. Otsenka biofizicheskogo profilya ploda: teoreticheskiye predposylki i prakticheskoye primeneniye // Ekhografiya v akusherstve i ginekologii. Teoriya i praktika. 6-ye izd. V II chastyakh. Chast vtoraya* [Assessment of the biophysical profile of the fetus: theoretical background and practical application // Echography in obstetrics and gynecology. Theory and practice. 6th ed. In the II parts. Part two]. Moscow: Izd. Dom Vidar-M [in Russian].
19. Vintzileos, A.M., Campbell, W.A., Ingardia, C.J., & Nochimson, D.J. (1983). The fetal biophysical profile and its predictive value. *Obstet. Gynec.*, 62, 271-274.
20. Senchuk, A.Ya., & Chermak, I.I. (2021). *Bezopasnoye materinstvo: podgotovka, beremennost, rody, poslerodovyy period: rukovodstvo dlya praktikuuyshchikh vrachey [Safe motherhood: preparation, pregnancy, childbirth, the postpartum period: a guide for practitioners]*. Minsk: Professionalnyye izdaniya [in Russian].

Отримано 09.04.21

Прийнято до друку 11.05.21

Електронна адреса для листування: 0509453723@ukr.net

©М. О. Франчук, О. А. Франчук, Я. О. Кумпаненко, І. В. Корда
Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

ВМІСТ ВІТАМІНУ D У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ

Мета дослідження – визначення дефіциту вітаміну D у жінок репродуктивного віку з вперше діагностованим субклінічним гіпотиреозом, а також встановлення взаємозв'язку між дефіцитом вітаміну D та аутоімунною тиреоїдною патологією (аутоімунний тиреоїдит, субклінічний гіпотиреоз) і призначення до курсу лікування вітаміну D.

Матеріали та методи. Під наглядом перебували 25 пацієнток віком від 16 до 35 років. У 20 із них діагностовано аутоімунний тиреоїдит і в 5 – гіпоплазію щитоподібної залози. Підтвердження діагнозу субклінічного гіпотиреозу полягало в наявності у крові жінок нормального рівня тиреоїдних гормонів $вT_3$ і $вT_4$ та підвищеного рівня ТТГ. За стандартною методикою УЗД проводили вимірювання об'єму і оцінку структури щитоподібної залози, а також визначали рівень вітаміну D в сироватці крові цих пацієнток.

Результати дослідження та їх обговорення. Всім жінкам із субклінічним гіпотиреозом протягом 3-х місяців призначали L-тироксин у дозі 25–37,5 мкг/добу та вітамін D – Аквадетрим 6 кр./добу, а пацієнткам з АІТ ще додатково Лізорм 30 кр./двічі на день. У всіх пацієнток після лікування нормалізувався рівень ТТГ. У жінок з гіпоплазією щитоподібної залози рівень вітаміну D повернувся до норми, а у жінок з підвищенням антитіл до ТПО – незначно.

Висновки. Жінкам репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом до курсу лікування необхідно додавати препарати вітаміну D задля покращення ефективності терапії.

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз $вT_3$; $вT_4$; ТТГ; вітамін D; аутоімунний тиреоїдит; гіпоплазія щитоподібної залози.

СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА D У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Цель исследования – определение дефицита витамина D у женщин репродуктивного возраста с впервые диагностированным субклиническим гипотиреозом, а также установление взаимосвязи между дефицитом витамина D и аутоиммунной тиреоидной патологией (аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз) и назначение курса лечения витамином D.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 25 пациенток в возрасте от 16 до 35 лет. У 20 из них диагностирован аутоиммунный тиреоидит и у 5 – гипоплазия щитовидной железы. Подтверждением субклинического гипотиреоза было наличие в крови нормального уровня тиреоидных гормонов $вT_3$ и $вT_4$ и повышенного уровня ТТГ. По стандартной методике УЗИ проводилось измерение объема и оценка структуры щитовидной железы. А также определяли уровень витамина D в сыворотке крови этих пациенток.

Результаты исследования и их обсуждение. Всем женщинам с субклиническим гипотиреозом в течение 3-х месяцев назначали L-тироксин в дозировке 25–37,5 мкг/сутки и витамин D – Аквадетрим 6 к/сутки, а пациенткам с АИТ ещё дополнительно Лизорм 30 к/дважды в день. У всех пациенток после лечения нормализовался уровень ТТГ. У женщин с гипоплазией щитовидной железы уровень витамина D возвратился к норме, а у женщин с повышением антител к ТПО – незначительно.

Выводы. Женщинам репродуктивного возраста с субклиническим гипотиреозом к курсу лечения необходимо добавлять препараты витамина D.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз $вT_3$; $вT_4$; ТТГ; аутоиммунный тиреоидит; витамин D; гипоплазия щитовидной железы.

VITAMIN D CONTENT IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

The aim of the study – to determine vitamin D deficiency in women of reproductive age with newly diagnosed subclinical hypothyroidism, as well as to establish the relationship between vitamin D deficiency and autoimmune thyroid pathology (autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism) and prescribing vitamin D to the course of treatment.

Materials and Methods. 25 patients aged 16 to 35 years were monitored. In 20 of them autoimmune thyroiditis was diagnosed and in 5 – hypoplasia of the thyroid gland. Confirmation of the diagnosis of subclinical hypothyroidism was the presence in the blood of women of normal levels of thyroid hormones in T3 and T4 and elevated levels of TSH. The standard ultrasound technique was used to measure the volume and assess the structure of the thyroid gland. And also determined the level of vitamin D in the serum of these patients.

Results and Discussion. All women with subclinical hypothyroidism for 3 months were prescribed L-thyroxine at a dose of 25–37.5 $\mu\text{g/day}$ and vitamin D – Aquadetrim 6 drops/day, and patients with AIT additional Lizorm 30 drops/twice a day. All patients had normal TSH levels after treatment. In women with hypoplasia of the thyroid gland, the level of vitamin D returned to normal, and in women with increased antibodies to TPO slightly.

Conclusions. Women of reproductive age with subclinical hypothyroidism should be supplemented with vitamin D to the course of treatment.

Key words: subclinical hypothyroidism in T3, in T4; autoimmune thyroiditis; vitamin D; hypothyroidism; TSH.

ВСТУП. В останні десятиліття значну увагу приділяють проблемі дефіциту вітаміну D, який надходить до організму людини здебільшого внаслідок фотосинтезу в шкірі під дією ультрафіолетового випромінювання, що є основним джерелом і становить до 80 % добової потреби людини, а також з продуктами харчування рослинного та тваринного походження. Вітамін D, який потрапляє у організм в результаті реакцій гідроксилування біологічно малоактивних форм (переважно в печінці, до 90 %), перетворюється на активні гормональні сполуки – так звані D-гормони [10, 14, 20, 21, 23]. Ендокринна система вітаміну D, функції якої полягають у здатності генерувати біологічні реакції більш ніж у 40 тканинах-мішенях, бере участь в регуляції мінерального гомеостазу, концентрації електролітів та обміну енергії, пригнічує клітинну проліферацію та індукцію кінцевого диференціювання, інгібує ангиогенез, стимулює синтез інсуліну, пригнічує секрецію реніну, підвищує синтез кателіцидину в макрофагах [10, 13, 17, 24]. За даними сучасних досліджень, вітамін D як гормон відіграє значну роль у патогенезі розвитку порушень серцево-судинної системи, неврологічних захворювань, онкологічної патології, інсулінорезистентності, автоімунних станів та метаболічних розладів [3, 5, 7–9, 15, 28, 31, 33]. Автоімунні захворювання – одна із основних причин інвалідизації та смертності внаслідок серцево-судинних та онкологічних захворювань. Етіологія і патогенез більшості автоімунних розладів залишаються нез'ясованими. На патогенез автоімунної патології впливає велика кількість чинників, до яких віднедавна відносять і порушення обміну вітаміну D. Виявлення VDR (vitamin D receptor) в усіх клітинах імунної системи, особливо в макрофагах і активних Т-клітинах, зробило необхідним дослідження вітаміну D як імуномодулятора [14, 16, 29]. Таким чином, дефіцит вітаміну D у найрізноманітніших популяціях асоціюється зі зростанням загальної смертності, а результати клінічних досліджень демонструють достовірне зниження ризику смертності від будь-яких причин на 7 % у хворих, що отримували лікування вітаміном D [4]. Причинами дефіциту вітаміну D можуть бути: недостатнє перебування людини на сонці, обмежене вживання харчових продуктів, збагачених вітаміном D; також суттєво пригнічують синтез вітаміну D гіперпігментація шкіри, застосування сонцезахисних засобів, старший і похилий вік, надлишкова маса тіла, низка лікарських засобів, включаючи глюкокортикоїди та протисудомні препарати; недоотримується вітамін D у пацієнтів з синдромом мальабсорбції жирів, з нефротичним синдромом, гіперпаратиреозом та з лімфомами [11, 13, 21, 22, 25, 30]. За даними ВООЗ, дефіцит вітаміну D у багатьох країнах світу визнаний пандемією з багатьма негативними наслідками для здоров'я [6, 19]. На сьогодні не викликає сумніву участь вітаміну D в регулюванні функцій жіночої репродуктивної системи та асоціація вітаміну D-статусу з порушеннями репродуктивного здоров'я, ускладненнями вагітності та результатами застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [2]. Як відомо, захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) посідають одне із перших місць у структурі ендокринопатій, при цьому автоімунна тиреоїдна патологія трапляється найчастіше серед автоімунних захворювань [1, 4, 7, 15, 26, 28, 31]. Зокрема, автоімунний тиреоїдит, на який хворіє 3–4 % населення земної кулі, при якому внаслідок лімфо-

їдної інфільтрації ЩЗ відбувається поступова деструкція паренхіми ЩЗ, що є основною причиною гіпотиреозу як субклінічного (підвищений рівень ТТГ та нормальний рівень T_4), так і маніфестного (зниження рівня T_4) у жінок репродуктивного віку. Щодо репродуктивної системи, то гіпотиреоз може бути причиною безпліддя, розвитку прееклампсії, виникнення передчасних пологів та післяпологової кровотечі, а також існує велика ймовірність розвитку вагітності з високим ризиком порушень формування нервової системи плода [2, 27]. Вітамін D бере участь у підтримці адекватного рівня уродженого імунітету, що сприяє профілактиці хронічних автоімунних захворювань [7, 9, 15, 26, 28, 32]. Американська асоціація ендокринологів (2011) [18] заявляє про виняткову роль вітаміну D для нормального розвитку плода і рекомендує визначати його рівень у сироватці крові до настання вагітності, а також усім вагітним, з проведення адекватної профілактики та компенсацією при його дефіциті. На думку експертів міжнародного ендокринологічного товариства, дефіцит 25-(ОН)D у сироватці крові встановлюється при рівні нижче 20 нг/мл, недостатність його – при рівні між 20–30 нг/мл, а оптимальним вважається рівень вище 30 нг/мл.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчення поширеності дефіциту вітаміну D у жінок репродуктивного віку, в яких вперше був діагностований субклінічний гіпотиреоз, і проведення відновлювального лікування із призначенням вітаміну D.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Під спостереженням перебували 25 пацієнток віком від 16 до 35 років, в яких вперше діагностовано субклінічний гіпотиреоз, з них у 20 – автоімунний тиреоїдит (АІТ) і у 5 – гіпоплазія щитоподібної залози. З метою встановлення або підтвердження діагнозу проводили обстеження за допомогою клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Підтвердженням субклінічного гіпотиреозу була наявність рівня тиреоїдних гормонів: T_4 і T_3 – в межах норми та підвищений рівень ТТГ. Підтвердження діагнозу АІТ полягало у підвищеному титрі антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТПО). У 20 пацієнток діагностований дифузний нетоксичний зоб з наявністю підвищеного титру АТПО і в 5 – гіпоплазія ЩЗ без підвищеного титру антитіл. Для визначення об'єму і структури ЩЗ проводили УЗД за стандартною методикою. Функціональний стан ЩЗ оцінювали за допомогою визначення концентрацій ТТГ і вільної фракції у сироватці крові (vT_4 і vT_3) і автоімунної патології – антитіла до ТПО.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Найчастіше дефіцит вітаміну D виникав у пацієнток з АІТ, рівень його коливався від 10,39 до 19,1 нг/мл. Рівень антитіл до ТПО перевищував 120 МО/мл і сягав 694,35 МО/мл. До того ж, найвищі титри антитіл до ТПО спостерігалися у пацієнток із більш низькими показниками 25-(ОН)D. ТТГ у таких пацієнток був вище норми і становив в середньому 6,80 МО/мл. У 5 жінок з гіпоплазією ЩЗ, у яких об'єм часток був 2,13 – 3,0 см³, титр антитіл до ТПО становив <35 МО/мл. Спостерігалась недостатність вітаміну D в межах 22,27–28,4 нг/мл. Рівень ТТГ був підвищений, в середньому 8,80 мкМО/мл при показниках T_4 і T_3 в межах норми. Протягом 3 місяців усім пацієнткам із субклінічним гіпотиреозом призначали L-тироксин 25–37,5 мкг/добу; вітамін D Аквадетрим 6 кр/добу і пацієнткам з АІТ ще додатково Лізорм 30 кр/двічі на день. Після трьох місяців

лікування у всіх обстежуваних рівень ТТГ нормалізувався, рівень вітаміну D підвищився до нормальних показників у жінок із гіпоплазією ЩЗ і з АІТ, у яких антитіла до ТПО були підвищеними незначно.

Попри те, що сучасні огляди припускають вплив низьких рівнів вітаміну D на розвиток автоімунних захворювань, зв'язок між вітаміном D і автоімунними захворюваннями, до яких належать АІТ і ДТЗ, досі не встановлений. З'ясовано, що рівні вітаміну D нижчі у пацієнтів з автоімунною патологією ЩЗ, порівняно зі здоровими добровольцями, а також при хворобі Грейвса, порівняно з нетоксичним вузловим зобом [26, 29]. Аналіз клінічних та лабораторних досліджень, у яких вивчався взаємозв'язок дисфункції ЩЗ і порушень репродуктивної функції жінок, дозволяє стверджувати, що недооцінювання функції ЩЗ у діагностиці та лікуванні акушерсько-гінекологічної патології призводить до збільшення репродуктивних порушень у жінок та зниження якості життя [12, 16, 27].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / за ред. В. В. Поворознюка, П. Плутовскі. – Донецьк : Заславський О. Ю., 2014. – 262 с.

2. Корчинська О. О. Роль дефіциту вітаміну D у виникненні акушерських та перинатальних ускладнень (огляд літератури) / О. О. Корчинська, Н. О. Лоя // Здоров'я жінки. – 2018. – № 5. – С. 93–96.

3. Паньків І. В. Вплив призначення вітаміну D на рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази у хворих на гіпотиреоз автоімунного генезу / І. В. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – № 5. – С. 78–82.

4. Паньків В. І. Клінічні аспекти недостатності та дефіциту вітаміну D у тиреоїдології / В. І. Паньків // Здоров'я України. Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади». – 2017. – № 4 (40). – С. 27–30.

5. Паньків В. І. Практична тиреоїдологія / В. І. Паньків. – Донецьк : Заславський О. Ю., 2011. – 224 с.

6. Перспективи изучения биологической роли витамина D / С. Г. Семин, Л. В. Волкова, А. Б. Моисеев, Н. В. Никитина // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 2. – С. 122–131.

7. Поворознюк В. В. Вміст вітаміну D у хворих на автоімунний тиреоїдит із зниженою функцією щитоподібної залози / В. В. Поворознюк, І. В. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2014. – № 5 (61). – С. 27–30.

8. Поворознюк В. В. Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку / В. В. Поворознюк, Н. І. Балацька // Репродуктивна ендокринологія. – 2013. – № 5 (13). – С. 7–13.

9. Спиричев В. Б. Витамин D и его синергисты / В. Б. Спиричев, О. А. Громова // Земский врач. – 2012. – № 2. – С. 33–38.

10. Шварц Г. Я. Витамин D и D-гормон / Г. Я. Шварц. – Москва : Анахарсис, 2005. – 152 с.

11. Adams J. S. Hypercalcemia caused by granuloma-forming disorders / J. S. Adams, M. Hewison // Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism / ed. by M. J. Favus. – 6th ed. – Washington, 2006. – P. 200–202.

12. Ahi S. Vitamin D deficiency in non-autoimmune hypothyroidism: a case-control study / S. Ahi, M. R. Dehdar, N. Hatami // BMC Endocrine Disorders. – 2020. – Vol. 20, No. 41. – P. 41.

ВИСНОВКИ. 1. У 20 (80 %) обстежених пацієнток із субклінічним гіпотиреозом та у 5 (20 %) із гіпоплазією ЩЗ відзначався дефіцит вітаміну D.

2. Найчастіше він спостерігався серед хворих з АІТ.

3. Додаткове призначення вітаміну D призвело до суттєвого зниження антитіл у пацієнток із незначним підвищенням їхнього рівня.

4. Враховуючи доступність визначення вітаміну D, рекомендується визначати його рівень в сироватці крові та включати препарати вітаміну D до курсу лікування хворих із субклінічним гіпотиреозом автоімунного генезу.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. У зв'язку із зростанням діагностованих випадків субклінічного гіпотиреозу в жінок репродуктивного віку, необхідно продовжувати дослідження впливу вітаміну D на покращення клінічної ситуації та збереження репродуктивних функцій цих жінок.

13. Bikle D. D. Vitamin D: Newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements / D. D. Bikle // Trends. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 21, No. 6. – P. 375–384.

14. Bikle D. D. Vitamin D: role in skin and hair / D. D. Bikle // Vitamin D: in 2 vol. / ed. by D. Feldman. – 2nd ed. – San Diego, Calif : Elsevier Academic Press, 2005. – Vol. 1. – P. 609–630.

15. Bizzaro G. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases: facts and unresolved questions / G. Bizzaro, Y. Shoenfeld // Immunol. Res. – 2015. – Vol. 61, No. 1–2. – P. 46–52.

16. Can supplementation with vitamin D modify thyroid autoantibodies (anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and thyroid profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's thyroiditis? A double blind, randomized clinical trial / R. Chahardoli, A. A. Saboor-Yaraghi, A. Amouzegar [et al.] // Horm. Metab. Res. – 2019. – Vol. 51, No. 5. – P. 296–301.

17. Dusso A. S. Vitamin D / A. S. Dusso, A. J. Brown, E. Slatopolsky // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2005. – Vol. 289, No. 1. – P. F8–28.

18. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, No. 7. – P. 1911–1930.

19. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D / A. Mithal, D. A. Wahl, J.-P. Bonjour [et al.] // Osteoporos Int. – 2009. – Vol. 20, No. 11. – P. 1807–1820.

20. Holick M. F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health / M. F. Holick // Mayo Clin. Proc. – 2006. – Vol. 81, No. 3. – P. 353–373.

21. Holick M. F. Vitamin D deficiency / M. F. Holick // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357, No. 3. – P. 266–281.

22. Holick M. F. Vitamin D: a millennium perspective / M. F. Holick // J. Cell Biochem. – 2003. – Vol. 88, No. 2. – P. 296–307.

23. Mechanisms in endocrinology: vitamin D as potential contributor in endocrine health and disease / G. Muscogiuri, J. Mitri, C. Mathieu [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 171, No. 3. – P. 101–110.

24. New insights into the mechanisms of vitamin D action / S. Christakos, P. Dhawan, Y. Liu [et al.] // J. Cell Biochem. – 2003. – Vol. 88, No. 4. – P. 695–705.

25. Nutritional rickets around the world: causes and future directions / T. D. Thacher, P. R. Fischer, M. A. Strand, J. M. Pettifor // *Ann. Trop. Paediatr.* – 2006. – Vol. 26, No. 1. – P. 1–16.

26. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis / G. Tamer, S. Arik, I. Tamer, D. Coksert // *Thyroid.* – 2011. – Vol. 21, No. 8. – P. 891–896.

27. Study on the changes in TSH, TPO-Ab and other indicators due to Vitamin D deficiency in Pregnant Women with subclinical hypothyroidism in the first trimester / X. Zhou, B. Li, C. Wang, Z. Li // *Pak. J. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 36, No. 6. – P. 1313–1317.

28. Vitamin D and autoimmune thyroid disease: to D or not to D? / G. Muscogiuri, G. Tirabassi, G. Bizzaro [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2015. – Vol. 69, No. 3. – P. 291–296.

29. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases / S. Kivity, N. Agmon-Zevin, M. Zaisappe [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* – 2011. – Vol. 8, No. 3. – P. 243–247.

REFERENCES

1. Povorozniuk, V.V., & Plutovski, P. (Eds.). (2014). *Defitsyt ta nedostatnist vitaminu D: epidemiolohiia, diahnostyka, profilaktyka ta likuvannia [Vitamin D deficiency and deficiency: epidemiology, diagnosis, prevention and treatment]*. Donetsk: Zaslavskiy O. Yu. [in Ukrainian].

2. Korchynska, O.O., & Loia, N.O. (2018). Rol defitsytu vitaminu D u vynyknenni akusherskykh ta perynatalnykh uskladnen (ohliad literatury) [Role of vitamin D deficiency in the development obstetric and perinatal complications (Literature review)]. *Zdorovye zhenshchiny – Women's Health*, 5, 93-96 [in Ukrainian].

3. Pankiv, V.I. (2016). Vplyv pryznachennia vitaminu D na riven antytil do tyreoidnoi peroksydazy u khvorykh na hipotyreoza avtoimmunno henezu [Impact of vitamin D supplementation on the level of thyroid peroxidase antibodies in patients with autoimmune hypothyroidism]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal – International Journal of Endocrinology*, 5, 78-82. DOI: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78759 [in Ukrainian].

4. Pankiv, V.I. (2017). Klinichni aspekty nedostatnosti ta defitsytu vitaminu D u tyreoidolohii [Clinical aspects of vitamin D deficiency and deficiency in thyroidology]. *Zdorovia Ukrainy. Tematychnyi nomer "Diabetolohiia, tyreoidolohiia, metabolichni rozlady" – Health of Ukraine Thematic issue "Diabetology, thyroidology, metabolic disorders"*, 4 (40), 27-30 [in Ukrainian].

5. Pankiv, V.I. (2011). *Praktychna tyreoidolohiia [Practical thyroidology]*. Donetsk: Zaslavskiy O. Yu. [in Ukrainian].

6. Semyn, S.H., Volkova, L.V., Moyseev, A.B., & Nykytyna, N.V. (2012). Perspektivy izucheniya biologicheskoy roli vitaminu D [Prospects for studying the biological role of vitamin D]. *Pediatrics – Pediatry*, (2), 122-131 [in Russian].

7. Povorozniuk, V.V., & Pankiv, I.V. (2014). Vmist vitaminu D u khvorykh na avtoimunnyi tyreoidyz iz znyzhenoiu funktsiieiu shchypodibnoi zalozy [Vitamin D content in patients with autoimmune thyroiditis with hypothyroidism]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal – International Journal of Endocrinology*, 5, 27-30 [in Ukrainian].

8. Povoroznyuk, V.V., & Balatska, N.I. (2013). Defitsyt vitaminu D u naselennia Ukrainy ta chynnyky ryzyku yoho rozvytku [Deficiency of vitamin D among ukrainian population: risk-factors of development]. *Reproduktyvnaya endokrynologiya – Reproductive Endocrinology*, 5, 7-13. [in Ukrainian].

9. Spirichev, V.B., & Gromova, O.A. (2012). Vitamin D i ego sinergisty [Vitamin D and its synergists]. *Zemskiy vrach – Zemstvo Doctor*, 2, 33-38. [in Russian].

30. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency / A. Grey, J. Lucas, A. Horne [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, No. 4. – P. 2122–2126.

31. Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health / I. Bendik, A. Friedel, F. F. Roos [et al.] // *Front. Physiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 248.

32. Vitamin D: modulator of the immune system / F. Baeke, T. Takiishi, H. Korf [et al.] // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 10, No. 4. – P. 482–496.

33. Vitamin-D supplementation in prediabetes reduced progression to type 2 diabetes and was associated with decreased insulin resistance and systemic inflammation: An open label randomized prospective study from Eastern India / D. Dutta, S. A. Mondal, S. Choudhuri [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 103, No. 3. – P. e18–23.

10. Shvarts, G.Ya. (2005). *Vitamin D i D-gormon [Vitamin D and D-hormone]*. Moscow: Anacharsis [in Russian].

11. Adams, J.S., & Hewison, M. (2006). Hypercalcemia caused by granulomaforming disorders. Favus, M.J. (Ed.). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington, DC.

12. Ahi, S., Dehdar, M.R., & Hatami, N. (2020). Vitamin D deficiency in non-autoimmune hypothyroidism: a case-control study. *BMC Endocrine Disorders*, 20 (1), 41. DOI: 10.1186/s12902-020-0522-9

13. Bikle, D.D. (2010). Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol. Metab.*, 21 (6), 375-384. DOI: 10.1016/j.tem.2010.01.003

14. Bikle, D.D. (2005). Vitamin D: role in skin and hair. In: D. Feldman (Ed.). *Vitamin D: in 2 vol. Vol. 1* (2nd ed.). San Diego, Calif: Elsevier Academic Press.

15. Bizzaro, G., & Shoenfeld, Y. (2015). Vitamin D and autoimmune thyroid diseases: facts and unresolved questions. *Immunol Res.*, 61 (1-2), 46-52. DOI: 10.1007/s12026-014-8579-z.

16. Chahardoli, R., Saboor-Yaraghi, A.A., Amouzegar, A., Khalili, D., Vakili, A.Z., & Azizi, F. (2019). Can supplementation with vitamin D modify thyroid autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and thyroid profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's thyroiditis? A Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Horm. Metab. Res.*, 51 (5), 296-301. DOI: 10.1055/a-0856-1044

17. Dusso, A.S., Brown, A.J., & Slatopolsky, E. (2005). Vitamin D. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 289 (1), F8-F28. DOI: 10.1152/ajprenal.00336.2004

18. Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., Murad, M.H., Weaver, C.M., & Endocrine Society (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96 (7), 1911-1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385

19. Mithal, A., Wahl, D. A., Bonjour, J. P., Burckhardt, P., Dawson-Hughes, B., Eisman, J. A., El-Hajj Fuleihan, G., Josse, R. G., Lips, P., Morales-Torres, J., & IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group (2009). Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis Int.*, 20 (11), 1807-1820. DOI: 10.1007/s00198-009-0954-6.

20. Holick, M.F. (2006). High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic Proceedings*, 81 (3), 353-373. DOI: 10.4065/81.3.353

21. Holick, M.F. (2007). Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 357 (3), 266-281. DOI: 10.1056/NEJMra070553
22. Holick, M.F. (2003). Vitamin D: A millenium perspective. *J. Cell. Biochem.*, 88 (2), 296-307. DOI: 10.1002/jcb.10338
23. Muscogiuri, G., Mitri, J., Mathieu, C., Badenhoop, K., Tamer, G., Orio, F., Mezza, T., Vieth, R., Colao, A., & Pittas, A. (2014). Mechanisms in endocrinology: Vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *Eur. J. Endocrinol.*, 171 (3), R101-R110. Retrieved from: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/171/3/R101.xm>
24. Christakos, S., Dhawan, P., Liu, Y., Peng, X., & Porta, A. (2003). New insights into the mechanisms of vitamin D action. *J. Cell. Biochem.*, 88 (4), 695–705. DOI: 10.1002/jcb.10423
25. Thacher, T.D., Fischer, P.R., Strand, M.A., & Pettifor, J.M. (2006). Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann. trop. Paediatr.*, 26 (1), 1-16. DOI: 10.1179/146532806X90556
26. Tamer, G., Arik, S., Tamer, I., & Coksert, D. (2011). Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.*, 21 (8), 891-896. DOI:10.1089/thy.2009.0200
27. Zhou, X., Li, B., Wang, C., & Li, Z. (2020). Study on the changes in TSH, TPO-Ab and other indicators due to Vitamin D deficiency in Pregnant Women with subclinical hypothyroidism in the first trimester. *Pak. J. Med. Sci.*, 36 (6), 1313-1317. DOI: 10.12669/pjms.36.6.1982.
28. Muscogiuri, G., Tirabassi, G., Bizzaro, G., Orio, F., Paschou, S. A., Vryonidou, A., Balercia, G., Shoenfeld, Y., & Colao, A. (2015). Vitamin D and thyroid disease: to D or not to D? *Eur. J. Clin. Nutr.*, 69 (3), 291-296. DOI:10.1038/ejcn.2014.265
29. Kivity, S., Agmon-Levin, N., Zisappl, M., Shapira, Y., Nagy, E.V., Dankó, K., Szekanecz, Z., Langevitz, P., & Shoenfeld, Y. (2011). Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell. Mol. Immunol.*, 8 (3), 243-247. DOI: 10.1038/cmi.2010.73
30. Grey, A., Lucas, J., Horne, A., Gamble, G., Davidson, J.S., & Reid, I.R. (2005). Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90 (4), 2122-2126. DOI: 10.1210/jc.2004-1772
31. Bendik, I., Friedel, A., Roos, F.F., Weber, P., & Eggersdorfer, M. (2014). Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health. *Front. Physiol.*, 5, 248. DOI:10.3389/fphys.2014.00248
32. Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C., & Mathieu, C. (2010). Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 10 (4), 482-496. DOI:10.1016/j.coph.2010.04.001
33. Dutta, D., Mondal, S.A., Choudhuri, S., Maisnam, I., Hasanooor Reza, A. H., Bhattacharya, B., Chowdhury, S., & Mukhopadhyay, S. (2014). Vitamin-D supplementation in prediabetes reduced progression to type 2 diabetes and was associated with decreased insulin resistance and systemic inflammation: an open label randomized prospective study from Eastern India. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 103 (3), e18-e23. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.12.044

Отримано 29.03.21

Прийнято до друку 30.04.21

Електронна адреса для листування: franchukmo@tdmu.edu.ua

УДК 618.3-008.6-071:616-008.9:159.972
DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.12371

©С. В. Хміль, У. Я. Франчук, Л. М. Маланчук, М. В. Франчук
Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ З ОЦІНКОЮ ПСИХОСОМАТИЧНОГО СТАНУ ЖІНОК

Мета дослідження – оптимізувати маркери визначення ступеня тяжкості преєклампсії у жінок на тлі метаболічного синдрому з оцінкою їх психосоматичного стану.

Матеріали та методи. Нами обстежено 60 вагітних жінок у третьому триместрі вагітності (28–38 тижнів вагітності), залежно від наявності та відсутності у них преєклампсії, ступеня тяжкості та метаболічного синдрому. При преєклампсії легкого ступеня на тлі метаболічного синдрому рівень сечової кислоти перевищував контроль приблизно в 1,3 раза, а при преєклампсії середнього ступеня на тлі метаболічного синдрому цей показник перевищував контрольну групу в півтора раза.

Результати дослідження та їх обговорення. Таким чином, при наростанні ступеня тяжкості преєклампсії на тлі метаболічного синдрому відбувається підвищення рівня сечової кислоти в крові, що може стати прогностичним критерієм виникнення преєклампсії. При визначенні сироваткового заліза ми також виявили досить суттєві зміни. При преєклампсії легкого ступеня рівень сироваткового заліза достовірно підвищувався, порівняно з контрольною групою, і ще більше наростав при преєклампсії середнього ступеня. Аналізуючи отримані дані, можна говорити про порушення обміну сироваткового заліза при преєклампсії. Оцінюючи психоемоційний стан жінок, встановили, що більшість обстежуваних вагітних схильна сприймати ситуації, як загрозові, реагувати на них станом тривоги, нервозності та неспокою.

Висновок. Оцінюючи дані дослідження, встановлено вагоме значення визначення рівня сечової кислоти та сироваткового заліза як маркерів оцінки ступеня преєклампсії на тлі метаболічного синдрому.

Ключові слова: преєклампсія; сечова кислота; сироваткове залізо; метаболічний синдром; психосоматичний стан.

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА С ОЦЕНКОЙ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕНЩИН

Цель исследования – оптимизировать маркеры определения степени тяжести преэклампсии у женщин на фоне метаболіческого синдрома с оценкой их психосоматического состояния.

Материалы и методы. Нами обследовано 60 беременных женщин в третьем триместре беременности (28–38 недель беременности) в зависимости от наличия и отсутствия у них преэклампсии, степени тяжести и метаболіческого синдрома. При преэклампсии легкой степени на фоне метаболіческого синдрома уровень мочево́й кислоты превышал контроль примерно в 1,3 раза, а при преэклампсии средней степени на фоне метаболіческого синдрома этот показатель превышал контрольную группу в полтора раза.

Результаты исследования и их обсуждение. Таким образом, при нарастании степени тяжести преэклампсии на фоне метаболіческого синдрома происходит повышение уровня мочево́й кислоты в крови, что может быть прогностическим критерием возникновения преэклампсии. При определении сывороточного железа мы также обнаружили достаточно существенные изменения. При преэклампсии легкой степени уровень сывороточного железа достоверно повышался, сравнительно с контрольной группой, и еще больше нарастал при преэклампсии средней степени. Анализируя полученные данные, можно говорить о нарушении обмена сывороточного железа при преэклампсии. Оценивая психоэмоциональное состояние женщин, установили, что большинство обследуемых беременных склонно воспринимать ситуации, как угрожающие, реагировать на них состоянием тревоги, нервозностью и беспокойством.

Вывод. Оценивая данные исследования, установлено большое значение определения уровня мочево́й кислоты и сывороточного железа как маркеров оценки степени преэклампсии на фоне метаболіческого синдрома.

Ключевые слова: преэклампсия; мочево́я кислота; сывороточное железо; метаболіческий синдром; психосоматическое состояние.

OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS OF DEGREE OF PREECLAMPSIA DIFFICULTY ON THE BACKGROUND OF METABOLIC SYNDROME WITH ASSESSMENT OF PSYCHOSOMATIC CONDITION OF WOMEN

The aim of the study – to optimize markers for determining the severity of preeclampsia in women on the background of metabolic syndrome with an assessment of their psychosomatic state.

Materials and Methods. We examined 60 pregnant women in the third trimester of pregnancy (28–38 weeks of pregnancy), depending on the presence and absence of preeclampsia, severity and metabolic syndrome. In mild preeclampsia on the background of metabolic syndrome, the level of uric acid exceeded the control by about 1.3 times, and in moderate preeclampsia on the background of metabolic syndrome, this figure exceeded the control group by one and a half times.

Results and Discussion. Thus, with increasing severity of preeclampsia on the background of metabolic syndrome there is an increase in the level of uric acid in the blood, which may indicate a prognostic criterion for preeclampsia. In determining the serum iron, we also found quite significant changes. In mild preeclampsia, serum iron levels increased significantly compared with the control group, and increased even more in moderate preeclampsia. Analyzing the data obtained, we can talk about a violation of serum iron metabolism in preeclampsia. Assessing the psycho-emotional state of women, it was found that most of the surveyed pregnant women tend to perceive situations as threatening, react to them with anxiety, nervousness and anxiety.

Conclusion. Evaluating the study data, the importance of determining the level of uric acid and serum iron as markers for assessing the degree of preeclampsia on the background of metabolic syndrome.

Key words: preeclampsia; uric acid; serum iron; metabolic syndrome; psychosomatic state.

ВСТУП. Преєклампсія (ПЕ) вважається однією з найважливіших проблем у сучасному акушерстві. Дана патологія уражає 3–5 % вагітних і характеризується набряками, підвищенням артеріального тиску та протеїнуриєю. Більше того, у жінок із гестозом діагностується дисфункція таких внутрішніх органів, як нирки і печінка. У країнах із низьким рівнем доходу цей розлад є однією з основних причин смертності матері та дитини. ПЕ впливає на розвиток у подальшому житті серцево-судинних захворювань [3, 4, 7, 11, 14, 15]. Найбільшим фактором ризику розвитку ПЕ є гестоз в анамнезі. На сьогодні не існує ефективних засобів профілактики ПЕ. Після перенесення ПЕ спостерігаються зміни у внутрішніх органах у подальшому. Приблизно у 39 % пацієнтів, у яких діагностовано гестоз, виявляють гіпертонію, у 20 % – протеїнурію через 3 місяці після пологів [16, 17, 21]. Класичним розладом перфузії плаценти є ПЕ, при якій нирка також є органом-мішенню, що призводить до порушення функції нирок. Імунна відповідь матері на галогенний плід і надмірна активація системи комплементу можуть бути причетні до патогенезу преєклампсії [6, 9].

Метаболічний синдром (МС) – проблема хронічного порушення здоров'я людини, значення якої зростає у всіх галузях медицини. Такі важливі фактори ризику розвитку метаболічного синдрому, як гіперліпідемія, ожиріння, артеріальна гіпертензія та гіперглікемія натще, пов'язують із стресовими чинниками: тютюнокурінням, незбалансованим харчуванням, малорухливим способом життя та ін. ПЕ та метаболічний синдром є багатофакторними умовами і основними причинами захворюваності та смертності матерів і новонароджених у всьому світі [2]. Високочутливим тестом ушкодження клітин *in vivo* при МС вважають гіперурикемію. Встановлено, що навіть незначне підвищення концентрації сечової кислоти зумовлює ризик розвитку гіпертензії, цукрового діабету (ЦД) 2 типу. При вивченні взаємозв'язку компонентів МС ряд вчених вивчав залежність між ступенем тяжкості МС і рівнем сечової кислоти в крові [22]. Сечова кислота є ключовим фактором, що сприяє патогенезу ПЕ. Ряд досліджень показав, що рівень сечової кислоти в сироватці крові збільшується із вираженням ПЕ. Інші стверджують, що ПЕ викликає підвищення сечової кислоти. Вчені дослідили, що поєднання підвищення сечової кислоти, гемоглобіну та білірубину є оптимальним для прогнозування низької маси при народженні у жінок з гестозом [1, 12, 13, 20]. Гіперурикемія є ключовою біохімічною ознакою при гестозі, коли підвищений рівень сечової кислоти діагностується ще на 10 тижні вагітності. Внесок сечової кислоти в патогенез гестозу останнім часом досліджується все частіше і може мати діагностичну здатність при виникненні ПЕ [10, 18, 19, 22]. Вчені досліджували частоту мутації алеля FVL при ПЕ та встановили, що мутація була пов'язана із збільшенням сечової кислоти, печінкових ферментів, що свідчить про гостре запалення [8].

Науковці вивчали питання впливу сироватково-го заліза на перебіг преєклампсії та дослідили, що підвищення рівня сироваткового заліза пов'язано з ПЕ.

Захворюваність на тромбоцитопенію була вищою у жінок з гестозом, однак решта гематологічних показників була в нормі [5]. ПЕ становить серйозний ризик як для захворюваності матері, так і плода та смертності. Тому вивчення біомаркерів та кореляційних зв'язків між ними та основною патологією має вирішальне значення для оцінки ризику та об'єму втручання при гестозі.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оптимізувати маркери визначення ступеня тяжкості преєклампсії у жінок на тлі метаболічного синдрому з оцінкою їх психосоматичного стану.

Критеріями включення в дослідження були: термін гестації 28 тижнів і більше, наявність метаболічного синдрому в анамнезі. Критеріями виключення із групи дослідження були: гострі інфекційні захворювання, антифосфоліпідний синдром, наркоманія, алкогольна інтоксикація, алергічні реакції, багатоплідна вагітність, вірус імунodefіциту людини, психічні захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Застосовано загальноклінічні методи обстеження вагітних жінок, а також біохімічні, гематологічні і статистичні методи дослідження. Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали з вирахуванням середнього значення величини (M) та стандартної похибки середнього значення величини (m). Для оцінки взаємозв'язку між окремими показниками використовували кореляційний аналіз (із розрахунком як параметричних (Пірсона), так і непараметричних (Спірмена) коефіцієнтів кореляції). Усі розрахунки здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою пакета статистичних програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) і пакета статистичних функцій Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Нами обстежено 60 вагітних жінок у третьому триместрі вагітності (28–38 тижнів вагітності), яких залежно від наявності та відсутності у них преєклампсії, ступеня тяжкості та метаболічного синдрому було поділено на три групи: 1 група – 35 осіб – пацієнтки з нормальним перебігом вагітності; 2 група – 17 осіб – легка преєклампсія на тлі метаболічного синдрому; 3 група – 8 осіб – середня преєклампсія на тлі метаболічного синдрому.

Діагноз встановлювали на основі скарг пацієнтки, анамнезу, даних клінічного, лабораторного й УЗД-дослідження. Виділяли підгрупи – преєклампсія легкого та середнього ступенів тяжкості, наведених в МКХ-10 відповідно до протоколу 2013 року. Для встановлення діагнозу метаболічного синдрому використовували такі діагностичні критерії: абдомінальне ожиріння, підвищення артеріального тиску, гіперглікемія, гіперхолестеринемія, порушення дихання під час сну та супутні захворювання: ішемічна хвороба серця і ранній атеросклероз. Наявність двох критеріїв підтверджує діагноз. Критеріями ожиріння за індексом маси тіла були такі: ожиріння I ступеня – 30,0–34,9, ожиріння II ступеня – 35,0–39,9, ожиріння III ступеня – 40 і більше. Індекс маси тіла визначали за формулою: маса : ріст². Розподіл хворих за віком показав, що основну кількість хворих склали жінки у віці 18–35 років (табл. 1).

Таблиця 1. Визначення вікового цензу в жінок досліджуваних груп

Вікова градація	I група	II група	III група
до 20 років	18,7±1,11	18,5±1,12	18,9±1,09
21–25 років	22,58±1,09	23,09±1,08	22,34±1,1
26–30 років	28,16±1,16	27,12±1,12	27,54±1,02
31–35 років	32±1,01	31,1±1,02	31,03±1,01

Кореляційний аналіз здійснювали відповідно до значень коефіцієнта кореляції: 0–0,2 – дуже слабкий взаємозв'язок, 0,2–0,3 – слабкий, 0,3–0,5 – помірний, 0,5–0,8 – взаємозв'язок середньої сили, більше 0,8 – сильний взаємозв'язок.

Рівень сечової кислоти при нормальному перебігу вагітності в третьому триместрі становив (236,2±4,94) мкмоль/л, що збігається з літературними даними (рис. 1).

При прееклампсії легкого ступеня на тлі метаболічного синдрому рівень сечової кислоти перевищував контроль приблизно в 1,3 раза, а при прееклампсії середнього ступеня на тлі МС цей показник перевищував контрольну групу в півтора раза. При визначенні сироваткового заліза ми також виявили досить суттєві зміни.

При нормальному перебігу вагітності в третьому триместрі рівень сироваткового заліза складає (13,8±0,67) мкмоль/л (рис. 2).

При прееклампсії легкого ступеня рівень сироваткового заліза достовірно підвищувався, порівняно з контрольною групою, і ще більше наростає при прееклампсії середнього ступеня. Показники при прееклампсії легкого ступеня були гетерогенні від 11,1 мкмоль/л до 39,6 мкмоль/л, при прееклампсії середнього ступеня нижня межа була 12,4 мкмоль/л, верхня межа – 56,4 мкмоль/л.

Встановлено кореляційні зв'язки між рівнем сечової кислоти в крові та сироватковим залізом у пацієнток із прееклампсією легкого ступеня на тлі метаболічного синдрому $r=0,84$, що свідчить про виражену залежність показників. При прееклампсії середнього ступеня на тлі МС взаємообтяження становило $r=0,81$, що також відповідає взаємозв'язку, близькому до функціонального (табл. 2).

Проведено дослідження для самооцінки тривожності за Ч. Д. Спілбергом та Ю. Л. Ханіним у жінок обстежуваних груп. Даний тест є інформативним та надійним способом визначення рівня реактивної та особистісної тривожності. У жінок кожної із груп було виявлено низьку та помірну тривожність. Дослідили, що у 30 пацієнток (85,7 %) контрольної групи була присутня низька тривожність, у 5 (14,3 %) – помірна тривожність. У 13 (76,5 %) вагітних другої групи виявлено помірну тривожність, у 4 (23,5 %) – низьку тривожність. У 6 (75 %) пацієнток третьої досліджуваної групи виявлено помірну тривожність, у 2 (25 %) – низьку тривожність. Високої тривожності не було виявлено у жодної вагітної жінки (рис. 3).

Аналізуючи отримані результати, ми виявили, що при наростанні ступеня тяжкості прееклампсії на тлі метаболічного

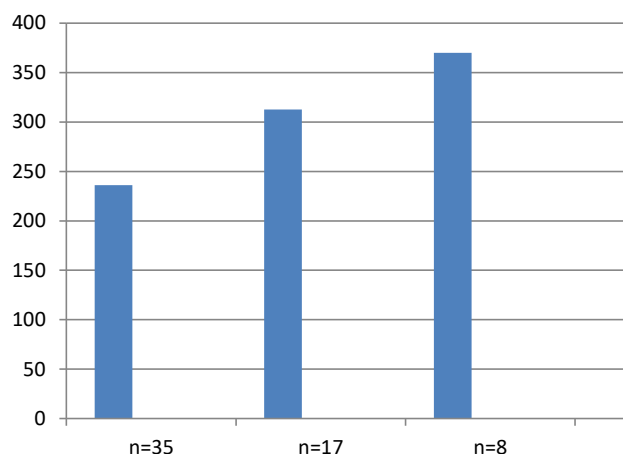


Рис. 1. Рівень сечової кислоти при прееклампсії різних ступенів тяжкості.

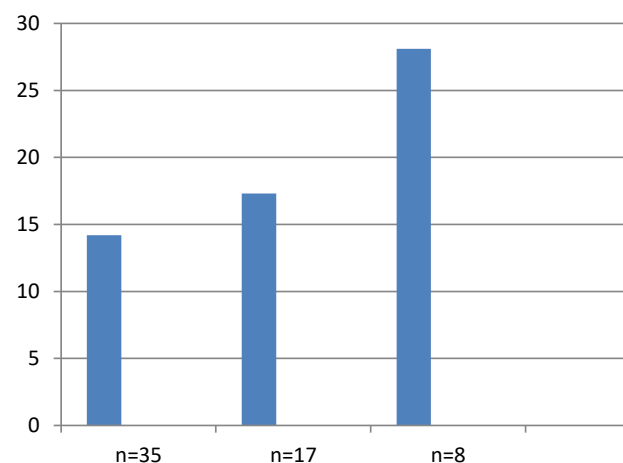


Рис. 2. Рівень сироваткового заліза при прееклампсії легкого та середнього ступенів на тлі МС.

лічного синдрому відбувається підвищення рівня сечової кислоти та сироваткового заліза в крові, що може стати прогностичним критерієм виникнення прееклампсії. Відомо, що функція ендотелію порушена при прееклампсії, тому можна припустити, що підвищення рівня сечової кислоти при вагітності на тлі метаболічного синдрому може покращувати функцію ендотелію. Сечова кислота здатна

Таблиця 2. Визначення сечової кислоти та сироваткового заліза у пацієнток із прееклампсією на тлі метаболічного синдрому

Показник	Контроль	ПЕ легкого ступеня	ПЕ середнього ступеня
Сечова кислота	236,2±1,16*	312,6±2,04**	369,8±2,89***
Залізо	14,2±1,02*	21,3±4,34**	28,1±13,78

Примітка. Показники достовірні, де $p<0,05$.

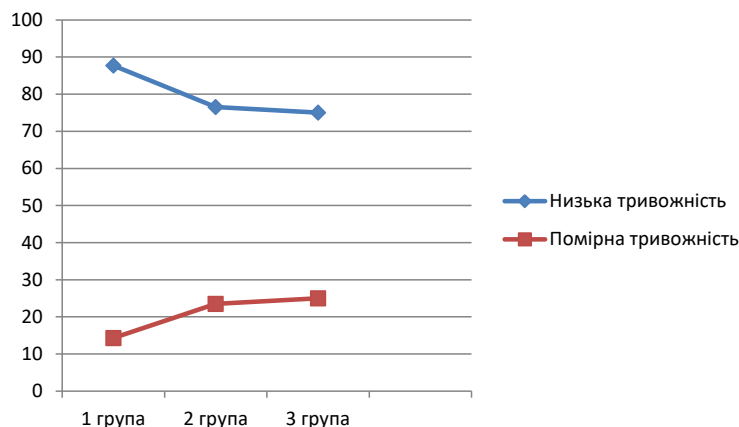


Рис. 3. Визначення рівня тривожності у жінок із преєклампсією на тлі метаболічного синдрому.

діяти як хелатор заліза, що дозволяє інгібувати залізом пошкоджені тканини, в тому числі й ендотелій судин. Варто відмітити, що максимальні цифри сироваткового заліза, які в 4 рази перевищують показники контрольної групи, були наявні при преєклампсії середнього ступеня на тлі МС. Більшість обстежуваних вагітних схильна сприймати ситуації, як загрозові, реагувати на них станом тривоги, нервозністю та неспокоєм. Існуючий протягом тривалого часу «стрес очікування» пологів припускає формування в свідомості жінки відображення майбутньої ситуації та програми її поведінки.

ВИСНОВКИ. 1. Оцінюючи дані виконаного дослідження, встановлено вагоме значення визначення рівня сечової кислоти та сироваткового заліза як маркерів

оцінки ступеня преєклампсії на тлі метаболічного синдрому. Таким чином, виявлена нами гіперурикемія при преєклампсії може бути одним із механізмів, які беруть участь у дисфункції ендотелію, ушкодженні нирок, що присутні при преєклампсії. Підвищення рівня сечової кислоти в крові може відображати порушення в системі оксиданти–антиоксиданти в плаценті при преєклампсії.

2. Виявлено вагомий вплив реактивної та особистісної тривожності на перебіг вагітності у жінок із пізніми гестозами на тлі метаболічного синдрому.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Пов'язані з дослідженням нових маркерів прогнозування виникнення пізнього гестозу на тлі метаболічного синдрому та впровадженням їх у повсякденну акушерську практику.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Tracking placental development in health and disease / J. D. Aplin, J. E. Myers, K. Timms, M. Westwood // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 16 (9). – P. 479–494.
2. Association of resolvins level in pregnant women with preeclampsia and metabolic syndrome / S. Farhat, M. Zafar, M. Sheikh [et al.] // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 59 (1). – P. 105–108.
3. Brown D. Preeclampsia, hypertension, and a possible treatment for preeclampsia / D. Brown // *Med. Hypotheses.* – 2020. – Vol. 140. – 109669.
4. Common variants of fetal and maternal complement genes in preeclampsia: pregnancy specific complotype / M. Banadakoppa, M. Balakrishnan, C. Yallampalli [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1). – 4811.
5. Comparative analysis of iron status and other hematological parameters in preeclampsia / C. Gutierrez-Aguirre, J. García-Lozano, O. Treviño-Montemayor [et al.] // *Hematology.* – 2016. – Vol. 22 (1). – P. 36–40.
6. Complement component C4d deposition in the placenta of preeclampsia patients and renal glomeruli in 1 postpartum renal biopsy / S. Choi, K. Kim, M. Lee [et al.] // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* – 2020. – Vol. 28 (2). – P. 139–145.
7. Distribution of preeclampsia risk factors in pregnant woman with mild preeclampsia in banyumas district / D. Yuliani, S. Hadisaputro, S. Nugraheni [et al.] // *J. Kebid.* – 2019. – Vol. 9. – P. 135.

8. Effects of factor v Leiden polymorphism on the pathogenesis and outcomes of preeclampsia / G. Ababio, K. Adu-Bonsaffoh, E. Abindau [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2019. – Vol. 20 (1). – P. 189.
9. Fetal renal artery impedance in pregnancies affected by preeclampsia / M. Ma'ayeh, V. Krishnan, S. Gee [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2020. – Vol. 48 (4). – P. 313–316.
10. Investigating the diagnostic capacity of uric acid in the occurrence of preeclampsia / S. Pasyar, L. Wilson, J. Pudwell [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2020. – Vol. 19. – P. 106–111.
11. Novel interventions for the prevention of preeclampsia / M. Ma'ayeh, K. M. Rood, D. Kniss, M. M. Costantine // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2020. – Vol. 22 (2). – P. 17. doi: 10.1007/s11906-020-1026-8.
12. Inflammation-A molecular link for altered immunoregulation and inflammation mediated vascular dysfunction in preeclampsia / P. Murthi, A. A. Pinar, E. Dimitriadis, C. S. Samuel // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21 (4). – P. 1406.
13. Predictive value of serum uric acid levels for adverse perinatal outcomes in preeclampsia / A. Ryu, N. J. Cho, Y. S. Kim, E. Y. Lee // *Medicine.* – 2019. – Vol. 98 (18). – e15462.
14. Preeclampsia: a review of early predictors / A. Riwa, L. Ghulmiyyah, E. Hobeika [et al.] // *Mat. Fet. Med.* – 2021. *Pub Ah of Pr.*
15. Preeclampsia: Pathophysiology and management / R. Nirupama, D. Sheshadri, P. Janhavi [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2020. – Vol. 50 (2). – 101975.

16. Placental extracellular vesicles and preeclampsia / J. Schuster, S. B. Cheng, J. Padbury, S. Sharma // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2020. – Vol. 85 (2). – e13297.

17. Sibai B. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia / B. Sibai, K. Stella // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 200 (5). – P. 481. e1-7.

18. The involvement of uric acid in the pathogenesis of preeclampsia / S. Masoura, K. Makedou, T. Theodoridis [et al.] // *Curr. Hypertens. Rev.* – 2015. – Vol. 11 (2). – P. 110–115.

19. The role of inflammation in the pathogenesis of preeclampsia / M. Michalczyk, A. Celewicz, M. Celewicz [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 3864941.

REFERENCES

1. Aplin, J.D., Myers, J.E., Timms, K., & Westwood, M. (2020). Tracking placental development in health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 16 (9), 479-494. DOI: 10.1038/s41574-020-0372-6.

2. Farhat, S., Zafar, M.U., Sheikh, M.A., Qasim, C.M., Urooj, F., & Fatima, S.S. (2020). Association of resolvin level in pregnant women with preeclampsia and metabolic syndrome. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.*, 59 (1), 105-108. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.11.016.

3. Brown, D. (2020). Preeclampsia, hypertension, and a possible treatment for preeclampsia. *Med. Hypotheses.*, 140, 109669. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109669.

4. Banadakoppa, M., Balakrishnan, M., & Yallampalli, C. (2020). Common variants of fetal and maternal complement genes in preeclampsia: pregnancy specific clonotype. *Sci. Rep.*, 10 (1), 4811. DOI: 10.1038/s41598-020-60539-9.

5. Gutierrez-Aguirre, C.H., García-Lozano, J.A., Treviño-Montemayor, O.R., Iglesias-Benavides, J.L., Cantú-Rodríguez, O.G., González-Llano, & Gómez-Almaguer, D. (2017). Comparative analysis of iron status and other hematological parameters in preeclampsia. *Hematology*, 22 (1), 36-40. DOI: 10.1080/10245332.2016.1220120.

6. Choi, S.Y., Kim, K.H., Lee, M., Yeo, M.K., Kim, J., & Suh, K.S. (2020). Complement component C4d deposition in the placenta of preeclampsia patients and renal glomeruli in 1 postpartum renal biopsy. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.*, 28 (2), 139-145. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000755.

7. Yuliani, D., Hadisaputro, S., & Nugraheni, S. (2019). Distribution of preeclampsia risk factors in pregnant woman with mild preeclampsia in banyumas district. *J. Kebid*, 9, 135. DOI: 10.31983/jkb.v9i2.5162.

8. Ababio, G.K., Adu-Bonsaffoh, K., Abindau, E., Narh, G., Tetteh, D., Botchway, F., & Quaye, I.K. (2019). Effects of factor v Leiden polymorphism on the pathogenesis and outcomes of preeclampsia. *BMC Med. Genet.*, 20 (1), 189. DOI: 10.1186/s12881-019-0924-6.

9. Ma'ayeh, M., Krishnan, V., Gee, S.E., Russo, J., Shellhaas, C., & Rood, K.M. (2020). Fetal renal artery impedance in pregnancies affected by preeclampsia. *J. Perinat. Med.* DOI: 10.1515/jpm-2020-0024.

10. Pasyar, S., Wilson, L.M., Pudwell, J., Peng, Y.P., & Smith, G.N. (2020). Investigating the diagnostic capacity of uric acid in the occurrence of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*, 19, 106-111. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.12.010.

11. Ma'ayeh, M., Rood, K.M., Kniss, D., & Costantine, M.M. (2020). Novel interventions for the prevention of preeclampsia.

20. The role of uric acid in preeclampsia: is uric acid a causative factor or a sign of preeclampsia? / O. P. Khaliq, T. Konoshita, J. Moodley, T. Naicker // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2018. – Vol. 20 (9). – P. 80.

21. Update in the management of patients with preeclampsia / N. Dhariwal, G. Lynde // *Anesthesiol. Clin.* – 2017. – Vol. 35 (1). – P. 95–106.

22. Zhao X. Uric acid levels in gestational hypertensive women predict preeclampsia and outcome of small-for-gestational-age infants / X. Zhao, S. T. Frempong, T. Duan // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2019. – P. 1–7.

Curr. Hypertens. Rep., 22 (2), 17. DOI: 10.1007/s11906-020-1026-8.

12. Murthi, P., Pinar, A.A., Dimitriadis, E., & Samuel, C.S. (2020). Inflammasomes-A molecular link for altered immunoregulation and inflammation mediated vascular dysfunction in preeclampsia. *Int. J. Mol. Sci.*, 21 (4), 1406. DOI: 10.3390/ijms21041406.

13. Ryu, A., Cho, N.J., Kim, Y.S., & Lee, E.Y. (2019). Predictive value of serum uric acid levels for adverse perinatal outcomes in preeclampsia. *Medicine*, 98 (18), e15462. DOI: 10.1097/MD.00000000000015462.

14. Riwa, A., Ghulmiyyah, L., Hobeika, E., Usta, I., Mirza, F., & Nassar, A. (2021). Preeclampsia: a review of early predictors. *Mat. Fet. Med.* DOI: 10.1097/FM9.0000000000000088. Pub Ah of Pr.

15. Nirupama, R., Sheshadri, D., Janhavi, P., Peddha, M., & Ravindra, P. (2020). Preeclampsia: Pathophysiology and management. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.*, 50 (2). DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101975.

16. Schuster, J., Cheng, S.B., Padbury, J., & Sharma, S. (2021). Placental extracellular vesicles and pre-eclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 85 (2), e13297. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.13297>.

17. Sibai, B.M., & Stella, C.L. (2009). Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 200 (5), 481. e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.07.048.

18. Masoura, S., Makedou, K., Theodoridis, T., Kourtis, A., Zepiridis, L., & Athanasiadis, A. (2015). The involvement of uric acid in the pathogenesis of preeclampsia. *Curr. Hypertens. Rev.*, 11 (2), 110-115. DOI: 10.2174/1573402111666150529130703.

19. Michalczyk, M., Celewicz, A., Celewicz, M., Woźniakowska-Gondek, P., & Rzepka, R. (2020). The role of inflammation in the pathogenesis of preeclampsia. *Mediators Inflamm.*, 2020, 3864941. DOI: 10.1155/2020/3864941.

20. Khaliq, O.P., Konoshita, T., Moodley, J., & Naicker, T. (2018). The role of uric acid in preeclampsia: is uric acid a causative factor or a sign of preeclampsia? *Curr. Hypertens. Rep.*, 20 (9), 80. DOI: 10.1007/s11906-018-0878-7.

21. Dhariwal, N.K., & Lynde, G.C. (2017). Update in the management of patients with preeclampsia. *Anesthesiol. Clin.*, 35 (1), 95-106. DOI: 10.1016/j.anclin.2016.09.009.

22. Zhao, X., Frempong, S.T., & Duan, T. (2019). Uric acid levels in gestational hypertensive women predict preeclampsia and outcome of small-for-gestational-age infants. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 1-7. DOI: 10.1080/14767058.2019.1671339.

Отримано 09.02.21

Прийнято до друку 12.03.21

Електронна адреса для листування: franchuk_uua@tdmu.edu.ua

©Ю. Б. Якимчук

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

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ ОБСТЕЖЕННЯ ЖІНОК ІЗ ВНУТРІШНЬОЕПІТЕЛІАЛЬНОЮ НЕОПЛАЗІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ

Мета дослідження – ретроспективна оцінка особливостей анамнезу внутрішньоепітеліальної неоплазії шийки матки.

Матеріали і методи. У дослідженні проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 450 пацієнток із патологією шийки матки (ПШМ) у порівнянні з 30 гінекологічно здоровими пацієнтками. Для уточнення ролі деяких анамнестичних чинників у розвитку ПШМ в обстежених пацієнток ми проаналізували наявність спадкової схильності, характер та особливості менструальної і репродуктивної функцій.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед обстежених жінок першої групи було виявлено уреоплазмоз у 83,33 % пацієнток, мікоплазмоз – у 30,00 % випадків, хламідіоз – у 43,33 % жінок. Мікст інфікування було виявлено в 76,67 % пацієнток. Поєднання даних інфекцій було виявлено в 83,33 % хворих. Серед обстежених пацієнток вірус простого герпесу (ВПГ) 1-го і 2-го типів мав місце у 16 (53,33 %) пацієнток, цитомегаловірус (ЦМВ) – у 12 (40,0 %), вірус Епштейна–Барр (ЕБВ) – у 3 (10,0 %) хворих. Поєднання кількох типів вірусів було відмічено у 36,67 % жінок. При цитологічному дослідженні за допомогою рідинної цитології обстежених пацієнток було виявлено LSIL у 76,67 % пацієнток, тоді як ASCUS – у 23,33 %, а при ко-тестингу, або рефлекс тестуванні, у всіх пацієнток виявлено HPV високоонкогенного типу. Аналітична оцінка вагомості факторів ризику виникнення ПШМ дозволила припустити, що раннє менархе майже втричі збільшує шанси розвитку ПШМ (OR=2,72; 95 % CI: (1,02-5,11); p<0,002), порушення менструального циклу – вдвічі (OR=2,04; 95 % CI: (1,09-3,14); p<0,05), хронічні запальні захворювання придатків (OR=3,14; 95 % CI: (0,91-5,14); p<0,05).

Висновки. У пацієнток із патологією шийки матки доцільно проводити комплексну оцінку вагінальної мікст-інфекції та відповідну санацію і відновлення нормальної мікрофлори для профілактики розвитку патології шийки матки. Пацієнток із патологією шийки матки необхідно обстежувати на наявність вірусної інфекції і при тривалій персистенції ВПГ та вірусів родини герпесу понад один рік необхідно застосовувати методику противірусної санації у широкій клінічній практиці.

Ключові слова: патологія шийки матки; папіломавірусна інфекція; герпесвірусна інфекція; фактори ризику.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН С ВНУТРИЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Цель исследования – ретроспективная оценка особенностей анамнеза внутриэпителиальной неоплазии шейки матки.

Материалы и методы. В исследовании проведен ретроспективный анализ историй болезней 450 пациенток с патологией шейки матки (ПШМ) по сравнению с 30 гинекологически здоровыми пациентками. Для уточнения роли некоторых анамнестических факторов в развитии ПШМ у обследованных пациенток мы проанализировали наличие наследственной предрасположенности, характер и особенности менструальной и репродуктивной функций.

Результаты исследования и их обсуждение. Среди обследованных женщин первой группы был обнаружен уреоплазмоз у 83,33 % пациенток, микоплазмоз – в 30,00 % случаев, хламидиоз – у 43,33 % женщин. Микст инфицирования был выявлен у 76,67 % пациенток. Сочетание данных инфекций было обнаружено у 83,33 % больных. Среди обследованных пациенток вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов имел место у 16 (53,33 %) пациенток, цитомегаловирус (ЦМВ) – у 12 (40,0 %), вирус Эпштейна–Барр (ЭБВ) – у 3 (10,0 %) больных. Сочетание нескольких типов вирусов было отмечено у 36,67 % женщин. При цитологическом исследовании с помощью жидкостной цитологии обследованных пациенток было выявлено LSIL у 76,67 % пациенток, тогда как ASCUS – у 23,33 %, а при ко-тестинге, или рефлекс тестировании, у всех пациенток выявлено HPV высокоонкогенного типа. Аналитическая оценка значимости факторов риска возникновения ПШМ позволила предположить, что раннее менархе почти втрое увеличивает шансы развития ПШМ (OR=2,72; 95 % CI: (1,02-5,11), p<0,002), нарушения менструального цикла – вдвое (OR=2,04; 95 % CI: (1,09-3,14), p<0,05), хронические воспалительные заболевания яичников (OR=3,14; 95 % CI: (0,91-5,14) p<0,05).

Выводы. У пациенток с патологией шейки матки целесообразно проводить комплексную оценку вагинальной микст-инфекции и соответствующую санацію и восстановление нормальной микрофлоры для профилактики развития патологии шейки матки. Пациенток с патологией шейки матки необходимо обследовать на наличие вирусной инфекции и при длительной персистенции ВПЧ и вирусов семейства герпеса более одного года необходимо применять методику противовирусной санації в широкой клинической практике.

Ключевые слова: патология шейки матки; папилломавирусная инфекция; герпесвирусная инфекция; факторы риска.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF RETROSPECTIVE ANALYSIS CHARACTERISTICS EXAMINATION IN WOMEN WITH INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA OF THE CERVIX

The aim of the study – retrospective assessment of the history features of intraepithelial neoplasia of the cervix.

Materials and Methods. The study carried out a retrospective analysis of the case histories of 450 patients with cervical pathology (CP) compared with 30 gynecologically healthy patients.

Results and Discussion. Among the examined women, ureoplasmosis was first detected in (83.33) patients, mycoplasmosis – (30.00 %) cases, chlamydia – (43.33 %) women. Mixed infection was detected in 76.67 % of patients. The combination of these

infections was found in (83.33 %) patients. Among the examined patients, herpes simplex virus (HSV) type ½ – in 16 (53.33 %), cytomegalovirus (CMV) – in 12 (40.0 %), EBV virus (Epstein-Barr) – in 3 (10.0 %) patients. The combination of several types of viruses was noted in (36.67 %) women. The combination of several types of viruses was noted in (76.67 %) women. When cytological examination using liquid cytology of the examined patients, LSIL was detected in (76.67 %) patients, while ASCUS – (23.33 %), and when co-testing or reflex testing, HPV of a highly oncogenic type was revealed in all patients. An analytical assessment of the significance of risk factors for the onset of CP allowed us to assume that early menarche almost triples the chances of developing CP (OR = 2.72; 95 % CI: (1.02–5.11), $p < 0.002$), disorders of the menstrual cycle – twice (OR = 2.04; 95 % CI: (1.09–3.14), $p < 0.05$), chronic inflammatory diseases of applications (OR = 3.14; 95 % CI: (0.91–5.14) $p < 0.05$).

Conclusions. In patients with cervical pathology, it is advisable to conduct a comprehensive assessment of vaginal mixed infection and appropriate rehabilitation and restoration of normal microflora to prevent the development of cervical pathology. Patients with cervical pathology should be examined for the presence of viral infection and with long-term persistence of HPV and herpes viruses for more than one year should use the technique of antiviral resuscitation in general clinical practice.

Key words: pathology of the cervix; papillomavirus infection; herpesvirus infection; risk factors.

ВСТУП. Патологія шийки матки посідає одне з перших місць у структурі амбулаторної гінекологічної захворюваності та становить 15–40 %, а у жінок, які не народжували, – до 52–90 % [1–7]. Патологія шийки матки є однією з найважливіших у сучасній медицині, оскільки вимагає особливої уваги не тільки гінекологів, а й онкологів, імунологів та інших спеціалістів [1–3]. Тривалість захворювання, часті рецидиви, неадекватне лікування та приєднання вірусної інфекції можуть призвести до передракових процесів та раку шийки матки. В Україні ця патологія перебуває на другому місці та на сьомому серед усіх злоякісних пухлин [8, 9].

Оскільки хронічні персистуючі інфекції сечостатевого тракту в гінекологічних хворих, а особливо мікт-інфекції з вірусними компонентами супроводжуються ознаками вторинної імунної недостатності змішаного типу з переважним порушенням клітинної та гормональної ланок імунітету, пошук препаратів з імуноактивною дією в комплексному лікуванні патології шийки матки має патогенетичне підґрунтя [11–20].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – ретроспективна оцінка особливостей анамнезу внутрішньоепітеліальної неоплазії шийки матки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. У дослідженні проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 450 пацієнток із патологією шийки матки (ПШМ) в порівнянні з 30 гінекологічно здоровими пацієнтками. Для уточнення ролі деяких анамнестичних чинників у розвитку ПШМ в обстежених пацієнток ми проаналізували наявність спадкової схильності, характер та особливості менструальної і репродуктивної функцій.

У дослідження було включено 60 жінок віком від 18 до 42 років. Середній вік пацієнтів склав $(25,92 \pm 0,61)$ року. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: гістологічно підтверджена внутрішньоепітеліальна неоплазія шийки матки (CIN I), асоційована з вірусом папіломи людини високоонкогенного типу, та регулярний менструальний цикл, наявність статевих стосунків, інфікування вірусом папіломи людини понад один рік, відсутність консервативного та хірургічного лікування шийки матки, іншої гінекологічної, соматичної та ендокринної патології. Участь у дослідженні пацієнтки здійснювали на підставі письмової згоди.

Оцінка відмінностей між групами та їх помилки була проведена за допомогою t-критерію Манна-Уїтні та Стьюдента. Статистичну значимість визначили як $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Обстеження всіх пацієнтів розпочалося з вивчення скарг та збору анамнезу. Особливу увагу приділяли цервікальній інфекції, хворобам, що передаються статевим шляхом.

Серед обстежених жінок першої групи було виявлено уреоплазмоз у 83,33 % пацієнтів, мікоплазмоз – у 30,00 % випадків, хламідіоз – у 43,33 % жінок. Мікст інфікування було виявлено в 76,67 % пацієнтів. Поєднання даних інфекцій було виявлено в 83,33 % хворих.

Серед обстежених пацієнтів вірус простого герпесу (ВПГ) 1-го і 2-го типів мав місце у 16 (53,33 %) пацієнтів, цитомегаловірус (ЦМВ) – у 12 (40,0 %), вірус Епштейна-Барр (ЕБВ) – у 3 (10,0 %) хворих. Поєднання кількох типів вірусів було відмічено у 36,67 % жінок.

При цитологічному дослідженні за допомогою рідинної цитології обстежених пацієнтів було виявлено LSIL у 76,67 % пацієнтів, тоді як ASCUS – у 23,33 %, а при ко-тестингу, або рефлекс тестуванні, у всіх пацієнтів виявлено HPV високоонкогенного типу. Усі пацієнти були обстежені кольпоскопічно.

При вивченні родинного анамнезу обстежених пацієнток було встановлено, що близькі родичі у 198 $(44,00 \pm 2,34)$ % (OR=9,81; 95 % CI: (0,68-10,53); $p < 0,002$) випадках страждали від запальних захворювань матки та придатків в ізольованому вигляді або в різних поєднаннях. Також виявлено, що у 97 пацієнток $(21,56 \pm 1,94)$ % зустрічалися онкозахворювання, що може вказувати на генетичну схильність даного захворювання.

Звертає на себе увагу досить висока частота ендокринних порушень, які мали місце у найближчих родичів хворих на ПШМ: у 113 $(25,11 \pm 2,04)$ % обстежених у батьків відмічено проблеми з молочними залозами, в 62 $(13,78 \pm 1,62)$ % – цукровий діабет, а в 59 $(13,11 \pm 1,59)$ % виявлено захворювання щитоподібної залози, що в сумі склало $(52,00 \pm 2,36)$ % (OR=9,81; 95 % CI: (0,68–10,53); $p < 0,002$).

Таким чином, серед чинників, що мають прогностичне значення в розвитку ПШМ, можна назвати чинник обтяженої спадковості, частіше по материнській лінії (родичі першого ступеня), в основному доброякісними (родичі першого ступеня), в основному доброякісними і злоякісними пухлинами статевих органів і пухлинами екстрагенітальної локалізації різної етіології. Крім цього, виявлено високий відсоток захворюваності ендокринного генезу – $(52,00 \pm 2,36)$ %.

Аналітична оцінка вагомості факторів ризику виникнення ПШМ дозволила припустити, що раннє менархе

майже втричі збільшує шанси розвитку ПШМ (OR=2,72; 95 % CI: (1,02–5,11); $p<0,002$), порушення менструального циклу – вдвічі (OR=2,04; 95 % CI: (1,09–3,14); $p<0,05$), хронічні запальні захворювання придатків (OR=3,14; 95 % CI: (0,91–5,14); $p<0,05$).

Аналіз перенесених дитячих інфекцій (кір, краснуха, вітряна віспа, скарлатина, епідемічний паротит у різних поєднаннях), захворювань ЛОР-органів (хронічний тонзиліт, викривлення носової перегородки, гайморит тощо), а також грипу і ГРВІ у пацієнток дозволив виявити досить високу частоту ((91,33±1,33) %) інфекційних захворювань, перенесених у дитячому і юнацькому віці.

Ми проаналізували перенесені хронічні екстрагенітальні захворювання в обстежуваній групі. У більшій половині хворих було відмічено поєднання двох або більше перенесених екстрагенітальних захворювань.

Захворювання ШКТ і органів гепатобіліарного комплексу (хронічні гастрити, ентероколіти, холецистити, гепатити) виявлено у 5,7 раза частіше (OR=5,27; 95 % CI: (1,89–12,03); $p<0,05$) у досліджуваній групі пацієнток; захворювання серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, гіпотонія) – в 53 (48,2 %), дисфункція ЩЗ – у 18 (16,4 %), мастопатія, хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів – у 34 (30,9 %), хронічний пієлофрит – в 18 (16,4 %) хворих.

Всі обстежені жінки пред'являли скарги на мено- і метрорагії. Виникнення циклічного больового синдрому, що посилюється, з моменту менархе виявили в (86,00±1,64) % пацієнток. Тривалість менструацій складала від 7 до 10–12 днів, при цьому тривалість МЦ варіювала від 21 до 26 днів, і чим інтенсивніший був больовий синдром за шкалою 3. Mac Laverty, P. Shav, тим коротший був менструальний цикл. Дисметаболичні прояви (ФКМ, дисфункція щитоподібної залози) – (OR=5,11; 95 % CI: (1,61–9,503); $p<0,002$).

У (17,56±1,79) % хворих із ПШМ в анамнезі були одні пологи, у (8,22±1,29) % – 1–2 мимовільних викидні і вагітності різних термінів гестації, що завмерли, в (3,11±0,82) % – післяпологові ускладнення (лохіометра, субінволюція матки, метроендометрит). Безпліддя так званого нез'ясованого генезу, тобто при прохідних трубах (підтверджених гістеросальпінгографією), овуляторних циклах,

фертильній спермі й позитивному тесті пенетрації, виявлено у (51,33±2,36) % жінок. Безпліддя було первинним у (81,00±1,61) % пацієнток, вторинним – у (19,00±1,16) %. Тривалість безпліддя склала (5,7±2,2) року.

Обговорення результатів дослідження.

Проведені дослідження свідчать про необхідність віднесення жінок із вказаними чинниками до групи високого ризику щодо розвитку ускладненого перебігу ПШМ. Раннє менархе майже втричі збільшує шанси розвитку ПШМ (OR=2,72; 95 % CI: (1,02–5,11); $p<0,002$), порушення менструального циклу – вдвічі (OR=2,04; 95 % CI: (1,09–3,14); $p<0,05$), стрес, вища освіта, жителі міста (OR=2,27; 95 % CI: (1,11–3,63); $p<0,05$), захворювання ШКТ й органів гепатобіліарного комплексу (OR=5,27; 95 % CI: (1,89–12,03); $p<0,05$), часто рецидивуючі запальні захворювання придатків (OR=3,14; 95 % CI: (0,91–5,14); $p<0,05$), дисметаболичні прояви (дисфункція щитоподібної залози) – (OR=5,11; 95 % CI: (1,61–9,503); $p<0,002$). Проведено клініко-статистичний аналіз перебігу ендометріозу після розробленого комплексного лікування порівняно із загальноприйнятною терапією.

Таким чином, результати досліджень та їх оцінка дали можливість обґрунтувати і сформулювати висновки та практичні рекомендації щодо лікування пацієнток із захворюваннями шийки матки.

ВИСНОВКИ. 1. У пацієнток із патологією шийки матки доцільно проводити комплексну оцінку вагінальної мікрофлори для профілактики розвитку патології шийки матки.

2. Пацієнток із патологією шийки матки необхідно обстежувати на наявність вірусної інфекції і при тривалій персистенції ВПЛ та вірусів родини герпесу понад один рік необхідно застосовувати методику противірусної санації у широкій клінічній практиці.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Пошук препаратів з імуноактивною дією в комплексному лікуванні патології шийки матки дозволить підвищити ефективність елімінації вірусного навантаження цих хворих, покращить кольпоскопічну картину за рахунок зменшення площі ураження шийки матки та дозволить отримати нормалізацію цитологічних обстежень у хворих з CIN I.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Хаитов Р. М. Иммуноterapia / под ред. Р. М. Хаитова, Р. И. Атауллаханова, А. Е. Шульженко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 768 с. – Режим доступа : <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453728.html> (дата обращения: 27.04.2021).
- Противовирусная активность пептидных иммуномодуляторов при экспериментальных инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса типов 1 и 2 / И. Ф. Баринский, Л. М. Алимбарова, А. А. Лазаренко [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2003. – № 5.
- Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – 3-е изд., доп. – К. : ООО «Полиграф плюс», 2006. – 482 с.
- Экстракорпоральная антибиотикотерапия и иммуноterapia в лечении хронических персистирующих урогенитальных инфекций у гинекологических больных / А. Н. Дробинская, Н. А. Хонина, Н. М. Пасман [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 5.

- Зайков С. В. Лиастен: новый оригинальный иммуномодулятор / С. В. Зайков // Аптека. – 2006. – № 41 (562).
- Комплексное лечение пациенток с локальным и распространенным кондиломатозом шейки матки / И. Б. Манухин, Г. Н. Минкина, М. М. Высоцкий, О. Г. Харлова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 6. – С. 20–24.
- Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 in a patient following Gardasil vaccination / В. McLucas, E. Vail, K. J. Chua, G. Walt // BMJ Case Rep. – 2019. – Vol. 12 (8). – pii: e230366. DOI: 10.1136/bcr-2019-230366.
- Назарова Н. М. ВПЧ и ассоциированные с ним заболевания шейки матки у женщин, применяющих гормональные методы контрацепции: лечебно-диагностическая тактика при аномальных результатах цитологии / Н. М. Назарова, К. И. Гусakov, Е. Г. Сычева // Медицинский совет. – 2019. – № 7. – С. 34–38. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-34-38>.

9. Cervical cancer screening programs in europe: the transition towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing / A. C. Chrysostomou, D. C. Stylianou, A. Constantinidou, L. G. Kostrikis // *Viruses*. – 2018. – Vol. 10 (12). – P. 729. DOI: 10.3390/v10120729.

10. Предопухолева патология шейки матки: объем компетенции врача-гинеколога / В. Н. Запорожан, Т. Ф. Татарчук, В. Г. Дубинина [и др.] // *Репродуктивная эндокринология*. – 2013. – № 4 (12). – С. 7–17.

11. Хаитов Р. М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // *Иммунология*. – 2003. – № 4. – С. 196–203.

12. Иммунотерапия инфекционных послеоперационных осложнений с помощью нового иммуностимулятора ликопида / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, А. А. Бутаков [и др.] // *Иммунология*. – 1994. – № 2. – С. 47–50.

13. Опыт применения препарата бластен (лиастен) у больных с разными формами злокачественных новообразований / С. И. Шпилевая, О. В. Пономарьова, В. М. Пивнюк, Л. Н. Шинкаренко // *Сучасні проблеми експериментальної і клінічної онкології: тези VII міжнародної конференції молодих онкологів*. – К., 2006. – С. 87.

REFERENCES

1. Khaitova, R.M., Ataullakhanova, R.I., & Shulzhenko, A.Ye. (Eds.). (2020). *Immunoterapiya [Immunotherapy]*. Moscow: GEOTAR-Media. Retrieved from: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453728.html> [in Russian].

2. Barinskiy, I.F., Alimbarova, L.M., & Lazarenko, A.A. (2003). Protivovirusnaya aktivnost peptidnykh immunomodulyatorov pri eksperimentalnykh infektsiyakh, vyzvannykh virusami prostogo herpesa tipov 1 i 2 [Antiviral activity of peptide immunomodulators in experimental infections caused by herpes simplex viruses types 1 and 2]. *Voprosy virusologii – Virology Issues*, 5 [in Russian].

3. Drannik, G.N. (2006). *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya [Clinical immunology and allergology]*. Kyiv: OOO «Poligraf plyus» [in Russian].

4. Drobinskaya, A.N., Khonina, N.A., & Pasman, N.M. (2006). Ekstrakorporalnaya antibiotikoterapiya i immunoterapiya v lechenii khronicheskikh persistiruyushchikh urogenitalnykh infektsiy u ginekologicheskikh bolnykh [Extracorporeal antibiotic therapy and immunotherapy in the treatment of chronic persistent urogenital infections in gynecological patients]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 5 [in Russian].

5. Zaykov, S.V. (2006). Liasten: novyi originalnyi immunomodulyator [Liaisten: a new original immunomodulator]. *Apteka – Pharmacy*, 41 (562) [in Russian].

6. Manukhin, I.B., Minkina, G.N., Vysotskiy, M.M., & Kharlova, O.G. (2005). Kompleksnoye lecheniye patsiyentok s lokalnym i rasprostranennym kondilomatozom sheyki matki [Complex treatment of patients with local and widespread condylomatosis of the cervix]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii – Issue of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 4, 6, 20-24 [in Russian].

7. McLucas, B., Vail, E., Chua, K.J., & Walt, G. (2019). Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 in a patient following Gardasil vaccination. *BMJ Case Rep.*, 12 (8), pii: e230366. DOI: 10.1136/bcr-2019-230366.

8. Nazarova, N.M., Gusakov, K.I., & Sycheva, E.G. (2019). VPCH i assotsirovannyye s nim zabolovaniya sheyki matki u zhenshchin, primenyayushchikh gormonalnyye

14. Azuma I. Review: Inducer of cytokines in vivo: overview of field and romurtide experience / I. Azuma // *Int. J. Immunol-pharmac.* – 1992. – Vol. 14. – P. 487–496.

15. Werner G. H. Immunostimulating agents: what next? A review of their present and potential medical applications / G. H. Werner, P. Jolles // *Eur. J. Immunol.* – 1996. – Vol. 242. – P. 1–19.

16. CTV Report Consortium. ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae / K. Van Doorslaer, Z. Chen, H. U. Bernard [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2018. – Vol. 99 (8). – P. 989–990. DOI: 10.1099/jgv.0.001105.

17. Cryoelectron microscopy maps of human papillomavirus 16 reveal L2 densities and heparin binding site / J. Guan, S. M. Bywaters, S. A. Brendle, [et al.] // *Structure*. – 2017. – Vol. 25:253–263. DOI: 10.1016/j.str.2016.12.001.

18. Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 in a patient following Gardasil vaccination / B. McLucas, E. Vail, K. J. Chua, G. Walt // *BMJ Case Rep.* – 2019. – Vol. 12 (8). – pii: e230366. DOI: 10.1136/bcr-2019-230366.

19. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology / N. Y. Horban, I. B. Vovk, T. O. Lysiana [et al.] // *J. Med. Life*. – 2019. – Vol. 12 (3). – P. 266–270. DOI: 10.25122/jml-2019-0074.

metody kontratsepsii: lecheno-diagnosticheskaya taktika pri anomalnykh rezultatakh tsitologii [HPV and associated diseases of the cervix uteri in women using hormonal methods of contraception: treatment and diagnostic tactics in case of abnormal results of cytology]. *Meditinskiy sovet – Medical Advice*, 7, 34-38. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-34-38> [in Russian].

9. Chrysostomou, A.C., Stylianou, D.C., Constantinidou, A., & Kostrikis, L.G. (2018). Cervical cancer screening programs in europe: the transition towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. *Viruses*, 10 (12), 729. DOI: 10.3390/v10120729.

10. Zaporozhan, V.N., Tatarchuk, T.F., Dubinina, V.G., Volodko, N.A., & Silina, N.K. (2013). Predopukholevaya patologiya sheyki matki: obyem kompetentsii vracha-ginekologa [Pretumor pathology of the cervix: the scope of competence of a gynecologist]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive Endocrinology*, 4 (12), 7-17 [in Russian].

11. Khaïtov, R.M., & Pinegin, B.V. (2003). Immunomodulyatory: mekhanizm deystviya i klinicheskoye primeneniye [Immunomodulators: mechanism of action and clinical application]. *Immunologiya – Immunology*, 4, 196-203 [in Russian].

12. Khaïtov, R.M., Pinegin, B.V., & Butakov, A.A. (1994). Immunoterapiya infektsionnykh posleoperatsionnykh oslozhneniy s pomoshchyu novogo immunostimulyatora likopida [Immunotherapy of infectious postoperative complications using a new immunostimulant lycopid]. *Immunologiya – Immunology*, 2, 47-50 [in Russian].

13. Shpilevaya, S.I., Ponomarova, O.V., Pivnyuk, V.M., & Shinkarenko, L.N. (2006). Opyt primeneniya preparata blasten (liasten) u bolnykh s raznymi formami zlokachestvennykh novoobrazovaniy [Experience of using the drug blasten (liasten) in patients with different forms of malignant neoplasms]. Abstracts of the YII International Conference of Young Oncologists: *Suchasni problemy eksperymentalnoi i klinichnoi onkologii – Modern Problems of Experimental and Clinical Oncology*. Kyiv [in Russian].

14. Azuma, I. (1992). Review: Inducer of cytokines

in vivo: overview of field and romurtide experience. *Int. J. Immunopharmac*, 14, 487-496. DOI: 10.1016/0192-0561(92)90180-s.

15. Werner, G.H., & Jolles, P. (1996). Immunostimulating agents: what next? A review of their present and potential medical applications. *Eur. J. Immunol.*, 242, 1-19. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1996.0001r.x.

16. Van Doorslaer, K., Chen, Z., Bernard, H.U., Chan, P.K.S., DeSalle, R., Dillner, J., & Burk, R.D. (2018). ICTV Report Consortium. ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae. *J. Gen. Virol.*, 99 (8), 989-990. DOI: 10.1099/jgv.0.001105.

17. Guan, J., Bywaters, S.M., Brendle, S.A., Ashley, R.E., Makhov, A.M., ..., & Hafenstein, S. (2017). Cryoelectron

microscopy maps of human papillomavirus 16 reveal L2 densities and heparin binding site. *Structure*, 25 (2), 253-263. DOI: 10.1016/j.str.2016.12.001.

18. McLucas, B., Vail, E., Chua, K.J., & Walt, G. (2019). Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 in a patient following Gardasil vaccination. *BMJ Case Rep.*, 12 (8), pii: e230366. DOI: 10.1136/bcr-2019-230366.

19. Horban, N.Y., Vovk, I.B., Lysiana, T.O., Ponomarova, I.H., & Zhulkevych, I.V. (2019). Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology. *J. Med. Life*, 12 (3), 266-270. DOI: 10.25122/jml-2019-0074.

Отримано 12.04.21

Прийнято до друку 10.05.21

Електронна адреса для листування: apprag@ukr.net

УДК 618.3-06:616.98:578.831.1-06
DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.12422

©А. В. Бойчук, О. І. Хлібовська, В. С. Шадріна, Ю. Б. Якимчук

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

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА РОДОРОЗРІШЕННЯ ВАГІТНИХ ЖІНОК, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19 ПРОТЯГОМ ВАГІТНОСТІ

Мета дослідження – вивчення перебігу вагітності, ускладнень, які виникають у вагітних жінок та внутрішньоутробного плода після перенесеного COVID-19, його впливу на виношування вагітності, родорозршення та стан новонародженого.

Матеріали та методи. У статті висвітлено особливості перебігу вагітності та пологів у 142 вагітних, які перенесли COVID-19 при вагітності.

Результати дослідження та їх обговорення. Доведено негативний вплив перенесеного COVID-19 на перебіг вагітності, яких був ускладнений фетоплацентарною дисфункцією. З метою корекції виявлених порушень розроблено комплексну терапію, яка сприяла покращенню матково-плацентарного кровообігу.

Висновки. Перенесений COVID-19 у легкій формі у вагітних жінок спричиняє ускладнення перебігу вагітності через патологічний кровотік у судинах малого таза та матки. Своєчасна діагностика порушень внутрішньоутробного стану плода та призначення антиагрегантної терапії позитивно впливають на перебіг вагітності та пологів.

Ключові слова: вагітні; плід; плацентарна дисфункція; COVID-19.

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДРАЗРЕШЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 В ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Цель исследования – изучение течения беременности, осложненной, которые возникают у беременных женщин и внутриутробного плода после перенесенного COVID-19, его влияния на вынашивание беременности, родоразрешение и состояние новорожденного.

Материалы и методы. В статье освещены особенности течения беременности и родов у 142 беременных, перенесших COVID-19 при беременности.

Результаты исследования и их обсуждение. Доказано негативное влияние перенесенного COVID-19 на течение беременности, которое было осложнено фетоплацентарной дисфункцией. С целью коррекции выявленных нарушений разработана комплексная терапия, которая способствовала улучшению маточно-плацентарного кровообращения.

Выводы. Перенесенный COVID-19 в легкой форме у беременных женщин вызывает осложнения течения беременности через патологический кровоток в сосудах малого таза и матки. Своевременная диагностика нарушений внутриутробного состояния плода и назначение антиагрегантной терапии положительно влияют на течение беременности и родов.

Ключевые слова: беременные; плод; плацентарная дисфункция; COVID-19.

PREGNANCY AND DELIVERY OF PREGNANT WOMEN WHO HAD COVID-19 DURING PREGNANCY

The aim of the study – to examine the course of pregnancy, complications that occur in pregnant women and the fetus after COVID-19, childbirth and the state of a newborn.

Materials and Methods. The article covers the course of pregnancy and childbirth in 142 pregnant women who had COVID-19 during pregnancy.

Results and Discussion. The negative effect of COVID-19 on pregnancy, which was complicated by feto-placental dysfunction, was proved. In order to correct the identified disorders, a comprehensive therapy was developed, which helped to improve uteroplacental circulation.

Conclusions. Mild COVID-19 in pregnant women causes complications during pregnancy due to abnormal blood flow in the vessels of the pelvis and uterus. Timely diagnosis of fetal disorders and the prescription of antiplatelet therapy has a positive effect on pregnancy and childbirth.

Key words: pregnant women; fetus; placental dysfunction; COVID-19.

ВСТУП. COVID-19 – це захворювання, спричинене новим коронавірусом SARS-CoV. У більшості пацієнтів із COVID-19 розвиваються симптоми інфекції дихальних шляхів, що в частини хворих трансформується у системне захворювання із тяжчим перебігом, яке характеризується рефрактерною лихоманкою, гострим пошкодженням легень із гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС), поліорганною недостатністю (MOF), шоком і високою летальністю [1, 2].

Новий штам коронавірусу (SARS-CoV-2), що спричиняє COVID-19, ще не достатньо вивчений за впливом на

перебіг вагітності та стан плода. Ретельне спостереження за хворими на COVID-19 показало, що у багатьох із них відзначено порушення в результатах лабораторних досліджень системи згортання крові, які нагадують інші системні коагулопатії, наприклад, дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ) або тромботичні мікроангіопатії (ТМА) [3, 4].

COVID-19-асоційована коагулопатія водночас має ознаки, що відрізняють її як від ДВЗ, так і від ТМА. Спочатку інфекція, спричинена SARS-CoV-2, проявляється лихоманкою, м'язовою слабкістю, кашлем та

задишкою, рідше головним болем, діареєю, нудотою та блюванням, а також порушеннями смаку і нюху. Вірус поширюється гематогенно і локалізується, головним чином, у легенях, шлунково-кишковому тракті та серці [5, 6].

Підсумовуючи дані, опубліковані до цього часу, слід припустити, що у відповідь на інфікування SARS-CoV-2 гемостатична система збільшує свій протромботичний потенціал завдяки механізмам, головним чином, залежним від сильної запальної реакції (т. зв. цитокиновий шторм) та ураження ендотелію, а можливо, і пригнічення системи фібринолізу. Також не можна виключати прямого, специфічного впливу коронавірусу на окремі складові системи гемостазу, що призводить до збільшення тромбогенного потенціалу зараженого організму, хоча поки що немає вагомих даних, які б підтверджували таку гіпотезу [7–10].

Через високий ризик розвитку ВТЕ (венозна тромбоемболія) у кожного госпіталізованого пацієнта із COVID-19 без абсолютних протипоказань до антикоагуляції слід застосовувати тромбопрофілактику з використанням НФГ або НМГ [11–20].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчення перебігу вагітності, ускладнень, які виникають у вагітних жінок та внутрішньоутробного плода після перенесеного COVID-19, його впливу на виношування вагітності, родорозрішення та стан новонародженого.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження проведено на базі пологового будинку КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня № 2».

Під нашим спостереженням були вагітні жінки віком від 18 до 38 років, тобто молодого та середнього віку. Як показали епідеміологічні дані, вагітні жінки в даній віковій категорії заражались відносно нечасто, а саме зараження на COVID-19 перебігало в легкій формі. Під нашим спостереженням не було жодної вагітної жінки із середнім або тяжким ступенем тяжкості захворювання на COVID-19. Діагноз перенесеного COVID-19 підтверджений ПЛР. У відділенні патології вагітних (ВПВ) перинатального центру міської лікарні № 2 м. Тернополя було обстежено 142 вагітні жінки, у яких був імуноферментний аналіз (ІФА) на COVID-19 позитивний.

Всім цим вагітним проводили аналіз полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) на COVID-19. Було виявлено 10 вагітних жінок із позитивним результатом ПЛР. Практично у всіх вагітних жінок із позитивним результатом ІФА та ПЛР перебіг COVID був легким. Він проявлявся в анамнезі незначним незитом, субфебрильною температурою тіла впродовж 2–3 днів, короткочасною відсутністю відчуття запаху та смаку, які швидко відновились. У переважній більшості вагітних ці явища COVID-19 проявлялися задовго до прийняття у відділення, в термін близько 2-х місяців до дня госпіталізації. Загальна кількість вагітних жінок, які перенесли COVID-19 і в яких були показання до госпіталізації у відділення патології вагітних, складала 20 %. Всі вагітні жінки, які в анамнезі перенесли COVID-19 у легкій формі, госпіталізовані з явищами дисфункції плаценти, тобто фетоплацентарної недостатності.

У 30 % обстежених вагітних жінок (47 жінок), які перенесли COVID-19 в I–II триместрах і госпіталізовані після 30 тиж. вагітності, відмічали виражені порушення кровотоку в плаценті та пуповині плода. Обстеження вагітних жінок у відділенні проводили типово, в тому числі

виконували коагулограму. Майже у всіх цих жінок не відмічали суттєвих змін у згортанні крові, зокрема незначно підвищений фібриноген (5,14 г/л). Звертали на себе увагу особливості ультразвукової діагностики вагітних жінок, які перенесли COVID-19. При госпіталізації вагітних жінок із відносно недавно перенесеним COVID-19 (до 1 міс.) основні зміни УЗД діагностики стосувались плаценти та стану вен малого таза та параметрію. У цих жінок відмічали розширення вен малого таза й параметрія і патологічний кровотік у маткових артеріях. Як правило, стандартне лікування фетоплацентарної недостатності із включенням антиагрегантної терапії давало позитивний ефект. Особливої уваги потребували вагітні жінки, які перенесли COVID-19 більше ніж 1 міс. до госпіталізації та в малих термінах вагітності. У цих вагітних жінок внаслідок формування тривалої фетоплацентарної недостатності без лікування в анамнезі на момент госпіталізації у ВПВ сформувались виражені зміни фетоплацентарного комплексу, а саме: виражене передчасне старіння плаценти, синдром затримки розвитку плода.

На УЗД, окрім вищеписаних змін, на доплерометрії плода визначався високорезистентний кровотік із відсутністю діастолічної частини компоненту, який переходив у більш патологічний стан, а саме нульовий доплер з елементами реверсного кровотоку, що свідчить про загрозливий стан внутрішньоутробного плода.

Усім вагітним жінкам, у яких було неефективне лікування із включенням антиагрегантної терапії (дипіридабол в/в кр., трентал в/в кр., кардіомагніл 150 мг або аспірин кардіо 100 мг), підключали підшкірне введення клексану 0,2–0,4 мл (залежно від маси тіла вагітної). Тривалість введення клексану залежала від ефективності змін УЗД, доплерометрії та КТГ плода. Впродовж 7–14 днів тривало стаціонарне лікування, в окремих випадках (5 вагітних жінок) пацієнтки отримували клексан амбулаторно, до зрілості плода й родорозрішення під контролем КТГ та УЗД амбулаторно.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Загальна кількість вагітних жінок, які перенесли COVID-19 і в яких були показання до госпіталізації у ВПВ, серед всіх жінок, які прийняті у ВПВ, складала 20 %. Але у вагітних жінок, які перенесли COVID-19 у легкій формі, за деякий час виникли акушерські проблеми, тобто ускладнений перебіг вагітності того чи іншого ступеня тяжкості.

Всі вагітні жінки, які в анамнезі перенесли COVID-19 у легкій формі, госпіталізовані з явищами дисфункції плаценти, тобто з фетоплацентарною недостатністю. У всіх вагітних жінок, які перенесли COVID-19 у легкій формі, тією чи іншою мірою відмічено порушення кровотоку в плаценті, що мало негативний вплив на розвиток плода. Метаболічна терапія із включенням антиагрегантів давала позитивний ефект на кровотік у плаценті, що відображалось на даних доплерометрії та біофізичному профілі плода. У 30 % вагітних до загальноприйнятої терапії включали низькомолекулярний гепарин (НМГ), який значно покращував результати лікування і давав стабільний тривалий позитивний ефект на кровотік. Використання НМГ при вагітності негативного впливу на згортання крові під час пологів не мало.

У 127 (89,4 %) жінок, які перенесли COVID-19 і перебували на стаціонарному лікуванні у ВПВ, вагітність закінчилась терміновими пологами. З (2,1 %) жінки наро-

дили в термін 26–27 тижнів, 12 (8,5 %) вагітних – у 33–34 тижні. Передчасні пологи у цих жінок мали місце через дистрес плода, коли навіть лікування клексаном не дало ефекту. У цих пацієнок відмічався частковий тромбоз вен пуповини, з наявністю реверсного кровотоку. Одну вагітну жінку із двійнею було переведено та родорозрішено шляхом кесаревого розтину в перинатальному центрі III рівня в 26–27 тиж., один із плодів загинув, другий плід вижив. Решту вагітних жінок було родорозрішено шляхом кесаревого розтину в терміні 32–34 тиж. Народжені діти мали малу масу, але вижили.

У вагітних жінок, які доносили вагітність, пологи відбулися без особливих відхилень від загальноприйнятих у загальній популяції роділей у нашому пологовому будинку. В жодній роділлі не було патологічної крововтрати. Новонароджені діти від жінок, які перенесли COVID-19 протягом вагітності, були виписані в задовільному стані.

Аналізуючи перебіг вагітності у вагітних жінок, які перенесли COVID-19 протягом вагітності, можна зауважити, що перенесений COVID-19 у легкій формі у вагітних жінок спричиняє ускладнення перебігу вагітності. У всіх вагітних жінок, які перенесли COVID-19 у легкій формі, тією чи іншою мірою відмічено порушення кровотоку в плаценті, що мало негативний вплив на розвиток плода та проявлялося явищами дисфункції плаценти, тобто фетоплацентарною недостатністю, яка потребувала

коригувальної терапії із застосуванням антикоагулянтів. Із усіх обстежених 30 % вагітних отримували низькомолекулярні гепарини в профілактичній дозі, що значно покращувало результати лікування і давало стабільний тривалий позитивний ефект на кровотік у фетоплацентарному комплексі. В групі вагітних, які перенесли COVID-19, кесаревим розтином було родорозрішено 10,6 % пацієнтів. Новонароджені від жінок, які перенесли COVID-19, мали достовірно меншу масу тіла порівняно зі здоровими вагітними, що, очевидно, є наслідком тривалої фетоплацентарної дисфункції та хронічного дистресу плода.

ВИСНОВКИ. 1. Перенесений COVID-19 у легкій формі у вагітних жінок спричиняє ускладнення перебігу вагітності через патологічний кровотік у судинах малого таза та матки.

2. Своєчасна діагностика порушень внутрішньоутробного стану плода та призначення антиагрегантної терапії позитивно впливають на перебіг вагітності та пологів.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Пандемія COVID-19 негативно впливає на загальний перебіг вагітності. Важливо вчасно вакцинувати категорію молодих жінок, які не реалізували свою репродуктивну функцію. Пацієнтки, які перехворіли на COVID-19 під час вагітності, потребують тривалого застосування антикоагулянтів. Потребує подальшого дослідження розробка критеріїв для застосування дози та виду антикоагулянтної терапії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Cellular and molecular mechanisms of viral infection in the human placenta / M. Leon-Juarez, M. Martinez-Castillo, L. D. Gonzalez-Garcia [et al.] // *Pathog. Dis.* – 2017. – Vol. 75 (7). – P. ftx093.
- Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission / M. C. Alzamora, T. Paredes, D. Caceres [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2020. – Vol. 37 (8). – P. 861–865.
- Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know / S. Rasmussen, J. Smulian, J. Lednický [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 222 (5). – P. 415–426.
- Endothelial cell serine proteases expressed during vascular morphogenesis and angiogenesis / R. T. Aimes, A. Zijlstra, J. D. Hooper [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 89 (3). – P. 561–572.
- Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research / B. Bikdeli, M. V. Madhavan, A. Gupta [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2020a. – Vol. 120 (7). – P. 1004–1024.
- Zaigham M. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies / M. Zaigham, O. Andersson // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2020. – Vol. 99 (7). – P. 823–829.
- Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients / J. J. Mulvey, C. M. Magro, L. X. Ma [et al.] // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2020. – Vol. 46. – P. 151530.
- Increased circulating microparticles and inflammatory factors aggravate coronavirus disease 2019 (COVID-19) / D.-Z. GUO, Y. Lv, Y. Qi, S. Pan // *Res. Square.* – 2020.
- COVID-19 - guidance for secondary care 2020. – Access mode : <https://www.hps.scot.nhs.uk/web-resources/container/covid-19-guidance-for-secondary-care> (accessed 06 March 2020).
- Aggregated NETs sequester and detoxify extracellular histones / J. Knopf, M. Leppkes, G. Schett [et al.] // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2176.
- Schwartz D. A. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes / D. A. Schwartz // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2020. – Vol. 144 (7). – P. 799–805.
- Pregnancy and COVID-19 / E. A. N. Wastnedge, R. M. Reynolds, van S. R. Boeckel [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2021. – Vol. 101 (1). – P. 303–318.
- Pregnancy and COVID-19: management and challenges / Y. Wenling, Q. Junchao, Z. Xiao, S. Ouyang // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao. Paulo.* – 2020. – Vol. 62. – P. e62.
- Covid-19 and pregnancy: an overview / P. Castro, A. P. Matos, H. Werner [et al.] // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 42 (7). – P. 420–426.
- Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy / P. Dashraath, J. L. J. Wong, M. X. K. Lim [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 222 (6). – P. 521–531.
- Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis / F. Di Toro, M. Gjoka, G. Di Lorenzo [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2021. – Vol. 27 (1). – P. 36–46.
- Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission / M. C. Alzamora, T. Paredes, D. Caceres [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2020. – Vol. 37 (8). – P. 861–865.
- Zaigham M. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies / M. Zaigham, O. Andersson // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2020. – Vol. 99 (7). – P. 823–829.
- SARS-CoV-2 infection and COVID-19 during pregnancy: a multidisciplinary review / K. Narang, E. A. L. Enninga,

M. D. S. K. Gunaratne [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2020. – Vol. 95 (8). – P. 1750–1765.

20. COVID-19 and Treg/Th17 imbalance: Potential

relationship to pregnancy outcomes / K. P. Muyayalo, D. H. Huang, S. J. Zhao [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2020. – Vol. 84 (5). – e13304.

REFERENCES

1. León-Juárez, M., Martínez-Castillo, M., González-García, L.D., Helguera-Repetto, A.C., Zaga-Clavellina, V., García-Cordero, J., ..., & Reyes-Muñoz, E. (2017). Cellular and molecular mechanisms of viral infection in the human placenta. *Pathog. Dis.*, 75 (7), ftx093. DOI: 10.1093/femspd/ftx093.
2. Alzamora, M.C., Paredes, T., Caceres, D., Webb, C.M., Valdez, L.M., & La Rosa, M. (2020). Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am. J. Perinatol.*, 37 (8), 861-865. DOI: 10.1055/s-0040-1710050.
3. Rasmussen, S.A., Smulian, J.C., Lednický, J.A., Wen, T.S., & Jamieson, D.J. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 222 (5), 415-426. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>.
4. Aimes, R.T., Zijlstra, A., Hooper, J.D., Ogbourne, S.M., Sit, M.L., Fuchs, S., ..., & Antalis, T.M. (2003). Endothelial cell serine proteases expressed during vascular morphogenesis and angiogenesis. *Thromb. Haemost.*, 89 (3), 561-572.
5. Bikdeli, B., Madhavan, M.V., Gupta, A., Jimenez, D., Burton, J.R., Der Nigoghossian, C., ..., & Lip, G.Y.H. (2020a). Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research. *Thromb. Haemost.*, 120 (7), 1004-1024. DOI: 10.1055/s-0040-1713152.
6. Zaigham, M., & Andersson, O. (2020). Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 99 (7), 823-829. DOI: 10.1111/aogs.13867.
7. Mulvey, J.J., Magro, C.M., Ma, L.X., Nuovo, G.J., & Baergen, R.N. (2020). Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. *Ann. Diagn. Pathol.*, 46, 151530. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151530.
8. GUO, D.-Z., Lv, Y., Qi, Y., & Pan, S. (2020). Increased circulating microparticles and inflammatory factors aggravate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Res. Square*. DOI: 10.21203/rs.3.rs-19182/v1.
9. COVID-19 – guidance for secondary care 2020. Retrieved from: <https://www.hps.scot.nhs.uk/web-resources-container/covid-19-guidance-for-secondary-care> (accessed 06 March 2020).
10. Knopf, J., Leppkes, M., Schett, G., Herrmann, M., & Muñoz, L.E. (2019). Aggregated NETs sequester and detoxify extracellular histones. *Front. Immunol.*, 10, 2176. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02176.
11. Schwartz, D.A. (2020). An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 144 (7), 799-805. DOI: 10.5858/arpa.2020-0901-SA.
12. Wastnedge, E.A.N., Reynolds, R.M., van Boeckel, S.R., Stock, S.J., Denison, F.C., Maybin, J.A., & Critchley, H.O.D. (2021). Pregnancy and COVID-19. *Physiol. Rev.*, 101 (1), 303-318. DOI: 10.1152/physrev.00024.2020.
13. Wenling, Y., Junchao, Q., Xiao, Z., & Ouyang S. (2020). Pregnancy and COVID-19: management and challenges. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao. Paulo.*, 62, e62. DOI: 10.1590/s1678-9946202062062.
14. Castro, P., Matos, A.P., Werner, H., Lopes, F.P., Tonni, G., & Araujo Júnior, E. (2020). Covid-19 and pregnancy: an overview. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 42 (7), 420-426. DOI: 10.1055/s-0040-1713408.
15. Dashraath, P., Wong, J.L.J., Lim, M.X.K., Lim, L.M., Li, S., Biswas, A., ..., & Su, L.L. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 222 (6), 521-531. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.
16. Di Toro, F., Gjoka, M., Di Lorenzo, G., De Santo, D., De Seta, F., Maso, G., ..., & Ricci, G. (2021). Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.*, 27 (1), 36-46. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.10.007.
17. Alzamora, M.C., Paredes, T., Caceres, D., Webb, C.M., Valdez, L.M., & La Rosa, M. (2020). Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am. J. Perinatol.*, 37 (8), 861-865. DOI: 10.1055/s-0040-1710050.
18. Zaigham, M., & Andersson, O. (2020). Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 99 (7), 823-829. DOI: 10.1111/aogs.13867.
19. Narang, K., Enninga, E.A.L., Gunaratne, M.D.S.K., Ibirogba, E.R., Trad, A.T.A., Elrefaei, A., ..., & Garovic, V.D. (2020). SARS-CoV-2 infection and COVID-19 during pregnancy: a multidisciplinary review. *Mayo Clin. Proc.*, 95 (8), 1750-1765. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.05.011.
20. Muyayalo, K.P., Huang, D.H., Zhao, S.J., Xie, T., Mor, G., & Liao, A.H. (2020). COVID-19 and Treg/Th17 imbalance: Potential relationship to pregnancy outcomes. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 84 (5), e13304. DOI: 10.1111/aji.13304.

Отримано 06.04.21

Прийнято до друку 05.05.21

Електронна адреса для листування: boychuk_ alla@tdmu.edu.ua