

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2786-6009

ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

UKRAINIAN JOURNAL HEALTH OF WOMAN

1(164)/2023



КИЇВ 2023

ГРУПА КОМПАНІЙ
«МедЕксперт»
медичні видання,
конференції і семінари,
маркетингові дослідження
med-expert.com.ua

Група компаній

МедЕксперт

Контакти редакції
Відповідальний редактор:
Шейко Ірина
Олександрівна
+3 044 498)08)80
+3 097 110)34)20
pediatr@med)expert.com.ua

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

Видавництво ТОВ «Група компаній МедЕксперт» випускає журнали для лікарів різних спеціальностей. Ми створюємо видання європейського зразка з інноваційним для України підходом до формування наповнення кожного випуску і висвітлення профільної тематики. Нашими експертами є не лише визнані українські вчені, але й провідні фахівці країн Балтії, Польщі, Великої Британії, Молдови, Франції, Італії, Туреччини, Ізраїлю, Китаю та інших. Усі наші журнали видаються великими накладками, доступні для читачів і мають авторитет у фаховому середовищі. Кожен з них надійно закріпив за собою позиції кращого у спеціалізованих рейтингах.

**«Український
журнал
Перинатологія
і педіатрія»**



**«Український
журнал
Здоров'я
жінки»**



**«Сучасна педіатрія.
Україна»**



**«Хірургія
дитячого віку.
Україна»**



Всі журнали включені у Перелік наукових фахових видань України (категорії А та Б), у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

Визнанням авторитетності наших журналів є те, що всі вони входять у міжнародні наукометричні бази. Статтям присвоюється цифровий ідентифікатор об'єкта DOI.

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАМН УКРАЇНИ»

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Д.О. БАХТІЯРОВА

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ»

Науко-вопрактичний журнал

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Говсєєв Дмитро Олександрович, лікар акушер-гінеколог, директор КНП
«Київський міський пологовий будинок №5», завідувач кафедри акушерства,
гінекології та неонатології ІПО НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних
наук, професор, м. Київ, Україна

ЗАСТУПНИКИ

Кучин Юрій Леонідович, ректор НМУ імені О.О. Богомольця, професор кафедри
хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії ІПО НМУ імені О.О. Богомольця,
член-кор. НАМН України, доктор медичних наук, професор, м. Київ, Україна

Моїсєєнко Раїса Олександрівна, проректор з науково-педагогічної та лікувальної
роботи НУОЗ України імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор,
м. Київ, Україна

НАУКОВИЙ РЕДАКТОР

Вєрголяс Майя Розметівна, доктор біол. наук, професор, Радник директора
з наукових питань навчально-наукового інституту «Європейська медична
школа», Міжнародний європейський університет, м. Київ, Україна

ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР

Марушко Ростислав Володимирович, д.мед.н., зав. наукового відділення
медико-інформаційних технологій у педіатрії, акушерстві та гінекології
ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Бєнюк В.О. (м. Київ, Україна)
Бєрєстовий О.О. (м. Київ, Україна)
Бітман Г. (Бней-Брак, Ізраїль)
Ботчорішвілі Р. (Клермон-Ферран, Франція)
Брєхман Г.Й. (Хайфа, Ізраїль)
Булавінова К. (м. Київ, Україна)
Вєнцківська І.Б. (м. Київ, Україна)
Гладчук І.З. (м. Одеса, Україна)
Гнатко О.П. (м. Київ, Україна)
Голяновський О.В. (м. Київ, Україна)
Горбунова О.В. (м. Київ, Україна)
Жук С.І. (м. Київ, Україна)
Іванюта С.О. (м. Київ, Україна)
Корнацька А.Г. (м. Київ, Україна)
Ліві П. (Флоренція, Італія)
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)
Мєдвєдєв М.В. (м. Дніпро, Україна)

Наконєчна А.А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Подольський В.В. (м. Київ, Україна)
Потопов В.О. (м. Дніпро, Україна)
Романєнко Т.Г. (м. Київ, Україна)
Ромашенко О.В. (м. Київ, Україна)
Рожковська Н.М. (м. Одеса, Україна)
Скрипченко Н.Я. (м. Київ, Україна)
Соловійов О.І. (м. Київ, Україна)
Суханова А.А. (м. Київ, Україна)
Ткаченко Р.О. (м. Київ, Україна)
Туманова Л.Є. (м. Київ, Україна)
Хусаїн Ш. (Лондон, Великобританія)
Юзько О.М. (м. Чернівці, Україна)
Яроцький М.Є. (м. Київ, Україна)

ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ: Бахтіярова Дана Олегівна

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ РЕДАКТОР: Шейко Ірина Олександрівна

ВЕРСТКА ТА ДИЗАЙН: Шєрбатих Володимир Станіславович

Видаєць

**ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ
МЕД ЕКСПЕРТ»**

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ № 25059-14999 ПР від 28.12.2021 р.

Видається з 1999 р.

Періодичність виходу — 6 номерів на рік
Рекомендовано вченою радою

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології імені академіка
О.М. Лук'янової НАМН України»

Протокол № 03 від 01.03.2023

Підписано до друку 12.03.2023 р.

Наклад — 3000 примірників

«Український журнал Здоров'я жінки»
реферується Інститутом проблем
реєстрації інформації НАН України

Статтям журналу «Український журнал
Здоров'я жінки» надається DOI

Адреса для листування:

**ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ
МЕДЕКСПЕРТ»**,

Журнал «Український журнал
Здоров'я жінки»

вул. Межигірська, 28, оф. 19,
м. Київ-071, Україна, 04071

E-mail: pediatr@med-expert.com.ua;
seminar@med-expert.com.ua

<http://medexpert.com.ua/>

Формат 60х90/8. Папір офсетний.

Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95

Зам. № 14.03/01 від 14.03.2023

Видруковано у друкарні

«Аврора-принт»,

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.

вул. Причальна, 5, м. Київ,
тел. (044) 550-52-44

Усі статті рецензовані. Цілковите
або часткове копіювання у будь-який
спосіб матеріалів, опублікованих
у цьому виданні, допускається лише
з письмового дозволу редакції.
Відповідальність за зміст рекламних
матеріалів несе рекламодавець

Наказами МОН України від 15.10.2019 р. №1301 та від 6.06.2022 №530 (Додаток 4) журнал
«Український журнал Здоров'я жінки» включено до **категорії Б** переліку наукових видань
України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових
фахових ступенів доктора і кандидата наук

Київ 2023

©ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології імені академіка
О.М. Лук'янової НАМН України», 2023
©Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, 2023
©Бахтіярова Д.О., 2023

STATE INSTITUTION «INSTITUTE OF PEDIATRICS, OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
NAMED AFTER ACADEMICIAN O. LUKYANOVA OF THE NAMS OF UKRAINE»

BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

D.O. BAKHTIYAROVA

UKRAINIAN JOURNAL
«HEALTH OF WOMAN»

Scientific and Practical journal

EDITOR-IN-CHIEF

Govsiev Dmytro, Director of Medical Officer of Kyiv City Maternity Hospital No.5, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology Institute of Postgraduate education of Bogomolets National Medical University, Doctor of Medical Science, Professor, Kyiv, Ukraine

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

Kuchyn Iurii, Rector of Bogomolets National Medical University, Professor of the Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care of Institute of Postgraduate education of Bogomolets National Medical University, Corresponding Member the NAMS of Ukraine, Doctor of Medical Science, Professor, Kyiv, Ukraine

Moiseenko Raisa, Deputy Rector of the Shupyk National University of Health of Ukraine, Doctor of Medical Science, Professor, Kyiv, Ukraine

SCIENTIFIC EDITOR

Vergolyas Maya, Doctor of Biological Sciences, Professor, Adviser to the Director on Scientific Affairs Educational and Scientific institute «European Medical School», International European University, Kyiv, Ukraine

ACADEMIC SECRETARY

Marushko Roctislav Vlodomyrovich — doctor of medical sciences, head of the department of medical information technologies in pediatrics, obstetrics and gynecology, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Publisher

**GROUP OF COMPANIES
MED EXPERT, LLC**

Certificate of State Registration
KB 25059-14999 IIP from 28.12.2021

Published since 1999 y.

Publishing frequency — 6 Times/Year

Recommended by the Academic Council
SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics
and Gynecology named after academician
O. Lukyanova of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine»
Protocol No. 03 from 01.03.2023

Passed for printing 12.03.2023

Circulation: 3000

The «Ukrainian journal «Health of woman»
abstracted by the Institute of Information
Recording Problems of Ukraine

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES
MED EXPERT, LLC,
«Ukrainian journal «Health of woman»,
Mezhyhirska, of. 19, Kyiv, Ukraine, 04071.
Email: pediatr@med-expert.com.ua;
seminar@med-expert.com.ua
<http://medexpert.com.ua>

Format 60x90/8. Offset paper.
Conventional printed sheet. 13,95.
Ord. No. 14.03/01 from 14.03.2023
Printed in the «Aurora-print» printing
house, 5, Prichal'naya Str., Kyiv,
tel. (044) 550-52-44
Certificate A00 No. 777897
from 06.07.2009 y.

All articles reviewed. Total or partial copy
of materials published in this publication
at any way is available only by the letter of
permission of the journal staff. Advertiser is
responsible for the content of advertising
materials.

EDITORIAL BOARD:

Beniuk Vasyl (Kyiv, Ukraine)
Berestoviy Oleg (Kyiv, Ukraine)
Bitman Gennady (Bnei Brak, Israel)
Botchorishvili Revaz
(Clermont-Ferrand, France)
Brekhan Gregory (Haifa, Israel)
Bulavinova Kateryna (Kyiv, Ukraine)
Ventskivska Iryna (Kyiv, Ukraine)
Hladchuk Igor (Odessa, Ukraine)
Gnatko Olena (Kyiv, Ukraine)
Golyanovskiy Oleg (Kyiv, Ukraine)
Gorbunova Olha (Kyiv, Ukraine)
Zhuk Svitlana (Kyiv, Ukraine)
Ivaniuta Serhii (Kyiv, Ukraine)
Alla Kornatska (Kyiv, Ukraine)
Livi Paola (Florence, Italy)
Markin Leonid (Lviv, Ukraine)

Medvedev Mykhailo (Dnipro, Ukraine)
Nakonechna Alla (Liverpool, Great Britain)
Podolskiy Volodymyr (Kyiv, Ukraine)
Potapov Valentyn (Dnipro, Ukraine)
Romanenko Tamara (Kyiv, Ukraine)
Romashchenko Oksana (Kyiv, Ukraine)
Rozhkivska Natalia (Odessa, Ukraine)
Skrypchenko Nataliia (Kyiv, Ukraine)
Soloviov Oleksiy (Kyiv, Ukraine)
Sukhanova Auryka (Kyiv, Ukraine)
Tkachenko Ruslan (Kyiv, Ukraine)
Tumanova Larisa (Kyiv, Ukraine)
Husain Shahid (London, UK Great Britain)
Yuzko Olexandr (Chernivtsi, Ukraine)
Yarotskyi Mykola (Kyiv, Ukraine)

PROJECT DIRECTOR Bakhtiarova Dana Olegivna

EXECUTIVE EDITOR Sheiko Irina Olexandrivna

LAYOUT AND DESIGN Shcherbatykh Vlodomyr Stanislavovych

By the orders of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 1301 from
October 15, 2019 and No. 530 (Appendix 4) from June 08, 2022 the journal
«Ukrainian journal Health of woman» is included in the List of specialized scientific editions
of Ukraine in the field of medical sciences, **category B**.

Kyiv 2023

©SI «Institute of Pediatrics,
Obstetrics and Gynecology named after
academician O. Lukyanova of the NAMS
of Ukraine», 2023

©Bogomolets National
Medical University, 2023

©Bakhtiarova Dana Olegivna, 2023

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ»

Науково-практичний журнал

UKRAINIAN JOURNAL «HEALTH OF WOMAN»

Scientific and Practical journal

1(164)/2023

ЗМІСТ

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

Stock S.J., Thomson A.J., Papworth S.
Антенатальні кортикостероїди для зниження
неонатальної захворюваності та смертності

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дука Ю.М., Ющенко М.І.
Аналіз перинатальних наслідків у жінок
із високим і критичним рівнем
співвідношення sFlt-1/PlGF

Кротик О.І.
Зміни в гемокоагуляційній системі
після прегравідарної підготовки перед
програмою ДРТ у вагітних з інфекціями,
що передаються статевим шляхом, в
анамнезі

Шаганов П.Ф.
Прозапальні цитокіни в перитонеальній рідині
жінок з перитонеальними спайками

Леміш Н.Ю.
Перебіг вагітності та пологів
у жінок із преєклампсією

Стаселович Л.Ю., Жалоба Г.М.
Цитокіновий профіль у вагітних
із безсимптомною бактеріурією

Єсип Н.В.
Клінічна характеристика вагітних
з алогенним плодом

Запопадна Ю.М.
Стан здоров'я новонароджених
від матерів із HCV-інфекцією

ОГЛЯДИ

Кушніренко С.В., Кушніренко О.В.
Інфекції сечової системи — діагностика
та лікування, оновлення 2022 року

CONTENT

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

4 *Stock S.J., Thomson A.J., Papworth S.*
Antenatal corticosteroids to reduce neonatal
morbidity and mortality

ORIGINAL ARTICLES

21 *Duka Yu.M., Yushchenko M.I.*
Analysis of perinatal outcomes in women
with high and critical levels
of the sFlt-1/PlGF ratio

28 *Krotik O.I.*
Changes in the haemocoagulation system
after pregravid preparation
before ART programme in pregnant
women with a history of sexually
transmitted infections

34 *Shaganov P.F.*
Proinflammatory cytokines in peritoneal fluid
of women with peritoneal adhesions

39 *Lemish N.Y.*
The course of pregnancy and childbirth
in women with preeclampsia

45 *Staselovych L.Y., Zhaloba H.M.*
Cytokine profile in pregnant women
with asymptomatic bacteriuria

51 *Yesyp N.V.*
Clinical characteristics of pregnant women
with an allogeneic fetus

59 *Zapopadna Yu.M.*
Health status of newborns from mothers
with HCV infection

REVIEWS

64 *Kushnirenko S.V., Kushnirenko O.V.*
Urinary tract infections — diagnosis
and treatment, updates 2022

S.J. Stock, A.J. Thomson, S. Papworth

Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)

Green-top Guideline No. 74

July 2022

BJOG 2022; 129: e35-e60

doi: 10.1111/1471-0528.17027

This guideline will supplement NICE guideline (NG25) Preterm labour and birth (November 2015, updated 2019) and the archived RCOG Green-top Guideline No. 7 Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality (October 2010).

1. Key recommendations

- A course of antenatal corticosteroids given within the seven days prior to preterm birth reduces perinatal and neonatal death and respiratory distress syndrome. **[Grade A]**
- For women undergoing planned caesarean birth between 37⁺⁰ and 38⁺⁶ weeks an informed discussion should take place with the woman about the potential risks and benefits of a course of antenatal corticosteroids. Although antenatal corticosteroids may reduce admission to the neonatal unit for respiratory morbidity, it is uncertain if there is any reduction in respiratory distress syndrome, transient tachypnoea of the newborn or neonatal unit admission overall, and antenatal corticosteroids may result in harm to the neonate which includes hypoglycaemia and potential developmental delay. **[Grade B]**
- Corticosteroids should be offered to women between 24⁺⁰ and 34⁺⁶ weeks' gestation in whom imminent preterm birth is anticipated (either due to established preterm labour, preterm prelabour rupture of membranes (PPROM) or planned preterm birth). **[Grade A]**
- Women with twins and triplets should be offered targeted antenatal corticosteroids for early birth in line with recommendations for singletons. **[Grade D]**
- Birth should not be delayed for antenatal corticosteroids if the indication for birth is impacting the health of the woman or her baby. **[Grade GPP]**
- Antenatal corticosteroids should be offered to women with PPRM, who are at increased risk of preterm birth. **[Grade A]**
- Antenatal corticosteroid use reduces neonatal death when the first dose is given within the 48 hours prior to birth. **[Grade D]**
- Benefits are also seen when the first dose is given within 24 hours of birth and antenatal corticosteroids should still be given if birth is expected within this time. **[Grade D]**

2. Background and scope

Maternal administration of antenatal corticosteroids before anticipated preterm birth is one of the most important interventions to improve neonatal outcomes [1]. They are effective in reducing neonatal respiratory morbidity and other complications of prematurity. The aim of this guideline is to provide evidence-based recommendations on the use of antenatal corticosteroids in women at risk of preterm birth or undergoing caesarean birth at term.

This guideline replaces the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Green-top guideline No. 7, Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality (published October 2010 and archived in 2016) and supplements NICE guideline (NG25), Preterm labour and birth (published November 2015, updated 2019) [2]. Relevant recommendations can also be found in:

- RCOG Green-top Guideline No. 73, Care of women presenting with suspected preterm, prelabour rupture of membranes from 24⁺⁰ weeks of gestation [3].
- RCOG Green-top Guideline No. 31, Investigation and management of the small-for-gestational-age fetus [4].

- RCOG Green-top Guideline No. 27a, Placenta Praevia and Placenta Accreta: diagnosis and management [5].
- NICE NG133, Hypertension in pregnancy: diagnosis and management [6].
- NICE NG137, Twin and triplet pregnancy [7].

Within this document we use the terms woman and women's health. However, it is important to acknowledge that it is not only people who identify as women for whom it is necessary to access women's health and reproductive services in order to maintain their gynaecological health and reproductive wellbeing. Gynaecological and obstetric services and delivery of care must therefore be appropriate, inclusive and sensitive to the needs of those individuals whose gender identity does not align with the sex they were assigned at birth.

3. Identification and assessment of evidence

The Cochrane Library and electronic databases (DARE, EMBASE, Trip, MEDLINE and PubMed) were searched looking for the following terms in the title or abstract 'corticosteroids', 'glucocorticoids', 'pregnancy', 'obstetrics', 'antenatal' and 'fetal'. The search was restricted to articles published until January 2021. The full search strategy is available to view online as supporting information (Appendix S1 and S2).

This guideline was developed using the standard methodology for developing Green-top Guidelines. The recommendations have been graded according to the SIGN hierarchy of evidence [8].

4. The benefits of antenatal corticosteroids

4.1. What are the benefits of corticosteroids in preterm labour and birth?

| Recommendation | Evidence quality | Strength | Rationale for the recommendation |
|---|------------------|----------|--|
| A course of antenatal corticosteroids given within the seven days prior to preterm birth reduces perinatal and neonatal death and respiratory distress syndrome | 1++ | A | Corticosteroids recommended by a Cochrane systematic review of randomised controlled trials and supported by NICE NG25 [2] |
| A Cochrane systematic review (including 27 studies with 11 272 women and 11 925 babies) investigating the effects of corticosteroids administered prior to anticipated preterm birth found high certainty of the benefit of antenatal corticosteroids for the neonate [9]. These benefits include reductions in perinatal death (risk ratio (RR) 0.85, 95% confidence interval (CI) 0.77–0.93), neonatal death (RR 0.78, 95% CI 0.70–0.87) and respiratory distress syndrome (RDS) (RR 0.71, 95% CI 0.65–0.78). There was moderate certainty evidence that antenatal corticosteroids reduce intraventricular haemorrhage (IVH) (RR 0.58, 95% CI 0.45–0.75), and reduce developmental delay in childhood (RR 0.51, 95% CI 0.27–0.97) | | | Evidence level 1++ |

No studies were identified that showed direct beneficial effects of antenatal corticosteroids for the woman.

4.2. What are the benefits of corticosteroids in planned caesarean birth at term?

| Recommendation | Evidence quality | Strength | Rationale for the recommendation |
|--|------------------|----------|--|
| NICE CG132 recommends that planned caesarean birth should not routinely be carried out before 39 ⁺⁰ weeks' gestation | 4 | D | Recommended by NICE CG132 [10]. |
| For women undergoing planned caesarean birth between 37 ⁺⁰ and 38 ⁺⁶ weeks an informed discussion should take place with the woman (and her family members or carers as appropriate) about the potential risks and benefits of a course of antenatal corticosteroids. Although antenatal corticosteroids may reduce admission to the neonatal unit (NNU) for respiratory morbidity, it is uncertain if there is any reduction in RDS, transient tachypnoea of the newborn (TTN) or NNU admission overall, and antenatal corticosteroids may result in harm to the neonate which includes hypoglycaemia and potential developmental delay (see table 1) | 2+ | B | Supported by a Cochrane systematic review that found that steroids may reduce admission to the neonatal unit for respiratory morbidity, but the quality of evidence was low to moderate and came from a single trial |

| | |
|--|-------------------|
| Compared with vaginal birth, infants born by caesarean birth are at greater risk of RDS, TTN, and admission to the neonatal intensive care unit (NICU) [11]. The risk of respiratory morbidity at term is low (~5%) and decreases with advancing gestational age [12]. Ideally, planned caesarean births should be undertaken at or after 39 ⁺⁰ weeks' gestation [10]. | Evidence level 4 |
| When a planned caesarean birth is being undertaken before 39 ⁺⁰ weeks' gestation, corticosteroids may be considered to reduce the risk of neonatal respiratory morbidity. A Cochrane systematic review has assessed the effects of antenatal corticosteroid administration given before planned caesarean birth at term (at or after 37 ⁺⁰ weeks' gestation) [13]. A previous version of this review [14] included data from four trials, but in the updated version data from three trials were removed as trials did not meet pre-specified trustworthiness criteria [13]. The updated review includes only one multicentre randomised controlled trial of 998 women and infants, of whom 943 were analysed. As the trial was not placebo controlled and so both participants and personnel knew whether or not antenatal corticosteroids were given, the trial was classified as having high risk of performance and detection bias. There was uncertainty if antenatal corticosteroid administration decreased the risk of RDS (RR 0.34 95% CI 0.07–1.65; low certainty evidence) or TTN, (RR 0.52, 95% CI 0.25–1.11; low certainty evidence). Antenatal corticosteroids probably reduced admission to NNU or NICU for respiratory morbidity (all levels of care; RR 0.45, 95% CI 0.22–0.90) with an absolute reduction of NNU admission for respiratory morbidity from 5.1 to 2.3% (moderate certainty evidence). However, it was uncertain if overall admissions to NNU were reduced (RR 0.81, 95% CI 0.49–1.33). The authors of this Cochrane review concluded that there is currently insufficient evidence to draw any definite conclusions and that further studies of higher quality and larger sample sizes are required. There are several ongoing trials of antenatal corticosteroids that may inform future guidelines. | Evidence level 2- |

There is a paucity of evidence on the balance of benefits versus harms when corticosteroids are administered in late pregnancy. Antenatal corticosteroids may increase the risk of neonatal hypoglycaemia in term neonates (extrapolating data from trials of corticosteroids in the late preterm period [15] and observational data [16,17]) and there is some evidence that they may be associated with developmental delay (based on limited and incomplete trial follow-up [18] and observational studies [19]; see section 9.2). As the risk of respiratory distress at term is low (~5%), and it is usually mild and transient, and there is low certainty of benefit, clinicians should discuss these factors with the woman when considering the administration of corticosteroids prior to caesarean birth at term (See Table 1).

5. At what gestation should antenatal corticosteroids be discussed and offered?

| Recommendation | Evidence quality | Strength | Rationale for the recommendation |
|--|------------------|----------|---|
| Corticosteroid administration has benefits when administered to women in whom imminent preterm birth is anticipated (either due to established preterm labour, PPRM or planned preterm birth) before 24 ⁺⁰ weeks' gestation. The obstetric and neonatal team should discuss the administration of corticosteroids at these early gestations with the woman in the context of her individual circumstances and preferences | 2+ | B | The benefits of corticosteroids at the threshold of viability are supported by a systematic review and meta-analysis of observational studies, and recommended by guidance from the British Association of Perinatal Medicine [20]. |
| Corticosteroids should be offered to women between 24 ⁺⁰ and 34 ⁺⁶ weeks' gestation in whom imminent preterm birth is anticipated (either due to established preterm labour, PPRM or planned preterm birth) | 1++ | A | Corticosteroids recommended by a Cochrane systematic review of randomised controlled trials and supported by NICE NG25 [2]. |
| Clinicians and women should consider the balance of risks and benefits of corticosteroids in women in whom imminent preterm birth is anticipated from 35 ⁺⁰ to 36 ⁺⁶ weeks' gestation | 4 | D | In late preterm birth, steroids have short term respiratory benefits for the neonate but increase the likelihood of neonatal hypoglycaemia. This is addressed in the Cochrane systematic review and in NICE NG25 [2]. |

Table 1

**Risks and benefits of antenatal corticosteroids to inform discussions with the woman
(and her family members or carers as appropriate) FIGO scoring system**

| Benefits | | Harms | Uncertainties |
|--|---|--|---|
| 22+0* to 34+6 weeks (*when the woman, in discussion with the perinatal care team, has made an informed decision that active care for the baby is appropriate) | Highly likely to reduce: | | There is less evidence for women with multiple pregnancy [9]. Effects of unnecessary antenatal corticosteroids (i.e. if birth more than 7 days after steroids) are not well described. While no long term harms have been proven, large scale observational studies necessary for pharmacovigilance are lacking |
| | <ul style="list-style-type: none">• perinatal mortality (RR 0.85, 95% CI 0.77–0.93; 2.3% fewer, 95% CI 1.1%–3.6% fewer) [9]. NNT 43.5 (95% CI 27.8–100); | Likely to affect maternal glucose tolerance for up to 5 days after administration (with higher risk in diabetic women) [28]. | |
| | <ul style="list-style-type: none">• neonatal death (RR 0.78, 95% CI 0.70–0.87; 2.6% fewer, 95% CI 1.5%–3.6% fewer) [9]. NNT 38.5 (95% CI 27.8–62.5) | Likely to reduce birthweight if birth more than 7 days after steroids (MD — 147.01 g, 95% CI -291.97 to -2.05) [1]. | |
| | <ul style="list-style-type: none">• neonatal respiratory distress (RR 0.71, 95% CI 0.65–0.78; 4.3% fewer, 95% CI 3.2%–5.2% fewer) [9]. NNT 23.3 (95% CI 19.2–30.3) | No benefits are likely to be seen if birth is more than 7 days after starting treatment [1]. | |
| | Likely to reduce: | May increase psychiatric and behavioural diagnoses if children born at term NNH 38.8 (95% CI 30–52.4) [19] | |
| | <ul style="list-style-type: none">• intraventricular haemorrhage (RR 0.58, 95% CI 0.45–0.75; 1.4% fewer, 95% CI 0.8%–1.8% fewer) [9]. NNT 71.4 (95% CI 55.6–125) | | |
| | <ul style="list-style-type: none">• developmental delay in childhood (RR 0.51, 95% CI 0.27–0.97; 95% CI 0.2%–5.7% fewer) [9]. NNT 27 (95% CI 17.9–500) | | |
| | Reductions in the above conditions are most likely to be seen if birth is 24–48 hours after starting treatment [1]. | | |
| | A reduction in respiratory morbidity (but not mortality or interventricular haemorrhage) likely to be seen if birth is within 7 days of starting treatment [1]. | | |

Table 1 (Continued)

| Benefits | | Harms | Uncertainties |
|--|---|--|---|
| 35 ⁺⁰ to 36 ⁺⁶ weeks | <p>Likely to reduce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • respiratory support (reduction from 146/1000 to 116/1000, RR 0.80 (0.66–0.97))* [15]. <p>NNT 33.3 (95% CI 21.5–76.9)</p> | <p>Likely to increase neonatal hypoglycaemia (150/1000 to 240/1000, RR 1.60 (1.37–1.87))** [15].</p> <p>NNH 11.1 (95% CI 8.8–14.7)</p> <p>May increase psychiatric and behavioural diagnoses if children born at term.</p> <p>NNH 38.8 (95% CI 30.5–52.4) [19]</p> | <p>While no long term harms have been proven, large scale observational studies necessary for pharmacovigilance are lacking.</p> <p>Benefits seem unlikely if birth is more than 7 days after starting treatment, but this has not been studied in women at this gestation</p> |
| Before planned caesarean birth at term 37–39 weeks | <p>May decrease:</p> <ul style="list-style-type: none"> • admission to NNU with respiratory morbidity (reduction from 51 per 1000 to 23 per 1000 RR 0.45 (0.22 to 0.90)) [13]. <p>NNT 35.7 (95% CI 25.1–196.1)</p> | <p>May reduce educational attainment at school age (increase in the proportion of children ranked by teachers as being in lower quartile of academic ability from 9 to 18%; and reduction in proportion of children obtaining English proficiency from 13 to 7%) [18].</p> | <p>There is uncertainty as to whether there is any reduction in RDS, TTN or NNU admission overall. Risk of bias in the single centre study means there is low certainty around estimates.</p> <p>Short term complications such as hypoglycaemia have not been rigorously studied, but are likely to also apply at these gestational ages [16] as well as at late preterm gestations.</p> <p>Benefits seem unlikely if birth is more than 7 days after starting treatment, but this has not been studied in women at this gestation.</p> <p>While no long term harms have been proven, large scale observational studies necessary for pharmacovigilance are lacking</p> |
| Rescue Course if treatment more than 7 days ago | <p>Likely to reduce need for respiratory support (reduction from 395 per 1000 to 311 per 1000 RR 0.91 (0.85–0.97)).</p> <p>NNT 11.9 (95% CI 9.9–14.9) [64]</p> | <p>Likely to reduce birthweight (mean difference 80 g), head circumference and length, and neonatal blood pressure [64].</p> | <p>Dose effects are seen for harms</p> |

Notes. NNH, number needed to harm; NNT, Number needed to treat; MD, mean difference. *Figures include women 34–36+5 weeks' gestation.

**Figures include women 34–36+5 weeks' gestation. 'Highly likely' indicates high certainty evidence; 'Likely' indicates moderate certainty evidence and 'May' indicates low certainty evidence. Certainty of evidence was aligned to the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) system [75].

| | |
|--|--------------------|
| The gestational age range at which antenatal corticosteroids provide benefit and should therefore be considered or offered, remains controversial [21]. NICE NG25 addresses the administration of corticosteroids to women at risk of preterm birth, recommending that when offering or considering corticosteroids a discussion should take place with the woman about how steroids may help and the potential risks associated with their administration [2]. | Evidence level 4 |
| There is evidence that corticosteroid administration has benefits when given prior to birth at the threshold of viability (before 24 ⁺⁰ weeks' gestation) [22–24]. A systematic review and meta-analysis investigating corticosteroid administration before 25 ⁺⁰ weeks' gestation, (nine observational studies and a total of 13 443 neonates) found that compared with controls, corticosteroid administration was associated with reduced mortality (odds ratio [OR] 0.48, 95% CI 0.42–0.55), and reduced IVH/periventricular leukomalacia (PVL) (OR 0.70, 95% CI 0.63–0.79) [25]. In this study, antenatal corticosteroids were associated with significantly reduced neonatal mortality at 22, 23 and 24 weeks; the benefit for severe IVH/PVL was significant only at 23 and 24 weeks. | Evidence level 2+ |
| The British Association of Perinatal Medicine recommends that neonatal stabilisation and resuscitation may be considered for babies born from 22 ⁺⁰ weeks' gestation [20]. When a woman has made an informed decision, that active care for the baby is appropriate, then active obstetric management, including the administration of corticosteroids, is important. | Evidence level 4 |
| The 2020 Cochrane systematic review looked at outcomes in two gestational age subgroups at trial entry: up to 35 weeks ⁺⁰ days and from 34 weeks ⁺⁰ days [9]. No differences between subgroups for the outcomes of perinatal death, neonatal death, fetal death, RDS, IVH, birthweight or chorioamnionitis were seen. | Evidence level 1++ |
| The subgroup analysis of antenatal corticosteroids from 34 ⁺⁰ weeks gestation included in the Cochrane review [9] was dominated by a single trial which assessed the effects of corticosteroids in 2831 woman at risk of late preterm birth (34 ⁺⁰ until 36 ⁺⁵ weeks' gestation) [15]. In this trial the administration of corticosteroids significantly reduced the requirement for respiratory support in the first 72 hours of life (11.6% versus 14.4%; RR 0.80, 95% CI 0.66–0.97). Neonatal hypoglycaemia was more common in the betamethasone group than in the placebo group (24.0 versus 15.0%; RR 1.6, 95% CI 1.37–1.87). | Evidence level 1+ |

There are currently insufficient data to assess on long-term effects of late preterm antenatal corticosteroids for the child [9].

| | |
|--|------------------|
| In very late preterm gestation women (from 35 ⁺⁰ weeks') the use of antenatal corticosteroids should be considered in light of the balance of risks and benefits. | Evidence level 4 |
|--|------------------|

6. In what particular circumstances should antenatal corticosteroids be discussed with and offered to women?

6.1. Multiple pregnancy

| Recommendation | Evidence quality | Strength | Rationale for the recommendation |
|---|------------------|----------|---|
| Women with twins and triplets should be offered targeted antenatal corticosteroids for early birth in line with recommendations for singletons | 3 | D | There is little direct evidence of benefit in twins, but no indication that the effects of corticosteroids are different in multiple pregnancies than in singletons in a Cochrane systematic review of randomised controlled trials |
| Uncertainties around the benefits and risks of antenatal corticosteroids in twins and triplets should be discussed with women | 4 | GPP | This is regarded as good practice |
| Single or multiple untargeted (routine) courses of corticosteroids should not be used in twin or triplet pregnancy. Women should be informed that there is no evidence of benefit in using untargeted administration of corticosteroids | 4 | D | Recommendation from NICE NG137 on basis of no evidence of benefit [7] |

| | |
|---|-------------------|
| The majority of antenatal corticosteroid trials has excluded women with multiple pregnancy so there is little evidence regarding use in twins or higher order multiple pregnancies. Eleven trials included in the Cochrane Systematic Review of Antenatal Corticosteroids for lung maturity included some women with multiple pregnancies, but outcomes were only reported separately for twins in four included studies [9]. In a prespecified subgroup analysis of these studies there were no statistically significant differences in the maternal or perinatal outcomes of multiple pregnancies that received antenatal corticosteroids compared to those that did not. However, the analyses included a limited number of cases so these findings should be interpreted with caution. | Evidence level 3 |
| A secondary analysis of data from a trial of progesterone to prevent preterm birth in multiple pregnancy suggested there may be harm associated with antenatal corticosteroid use (432 women; 850 neonates). Babies of women who received antenatal corticosteroid treatment were more likely to be admitted to a neonatal intensive care unit (235 (78%) versus 322 (59%)) and receive mechanical ventilation (70 (23%) versus 66 (12%)) with no apparent improvement in RDS or neonatal morbidity compared with babies of women who did not receive treatment [26]. | Evidence level 2- |

| | |
|--|------------------|
| NICE guideline NG137 recommends the targeted use of antenatal corticosteroids in women with multiple pregnancy based on a presumption of similar effects in multiple pregnancies as in singletons [7]. | Evidence level 4 |
| NICE guideline NG137 recommends against the use of single or repeat doses of untargeted steroids due to limited, low quality evidence [7]. | Evidence level 4 |

6.2. Women with diabetes mellitus

| Recommendation | Evidence quality | Strength | Rationale for the recommendation |
|---|------------------|----------|--|
| Diabetes should not be considered an absolute contraindication to antenatal corticosteroids for fetal lung maturation | 4 | D | NICE NG3 addresses the use of antenatal corticosteroids in women with diabetes [27]. |
| In women with diabetes who are receiving corticosteroids, additional insulin should be given according to an agreed protocol and close monitoring should be undertaken | 4 | D | NICE NG3 addresses the use of antenatal corticosteroids in women with diabetes [27]. |
| For women with diabetes undergoing planned caesarean birth between 37 ⁺⁰ and 38 ⁺⁶ weeks an informed discussion should take place with the woman (and her family members or carers as appropriate) about the potential risk and benefits of a course of corticosteroids. Corticosteroid administration is associated with increased rates of neonatal hypoglycaemia | 2+ | C | The administration of corticosteroids has been shown to increase rates of neonatal hypoglycaemia in retrospective cohort studies |

Women with diabetes mellitus have been excluded from most randomised controlled trials of antenatal corticosteroids because of concerns about their potential effects on glycaemic control. Maternal blood glucose levels rise shortly after administration of corticosteroids and can remain elevated for up to 5 days [28,29]. One systematic review and meta-analysis identified no eligible studies on preterm birth outcomes following corticosteroid therapy in pregnancies complicated by diabetes [30].

| | |
|---|-------------------|
| Guidance from NICE recommends that diabetes should not be considered a contraindication to antenatal corticosteroids for fetal lung maturation [27]. | Evidence level 4 |
| In view of the effects of corticosteroids on glycaemic control, NICE recommends that in women with insulin-treated diabetes who are receiving steroids for fetal lung maturation, additional insulin should be given according to an agreed protocol and the women should be monitored closely. Guidelines on the management of glycaemic control in pregnant women with diabetes during antenatal steroid administration have been produced by the Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care [31]. | Evidence level 4 |
| Retrospective cohort studies have shown that the administration of corticosteroids prior to caesarean section at term (after 37 ⁺⁰ weeks' gestation) in women with diabetes (gestational and pre-existing), is associated with increased rates of neonatal hypoglycaemia [32]. | Evidence level 2+ |

Ideally the risks and benefits of corticosteroids, and the potential adverse effects of a variable rate intravenous insulin infusion if required, should be discussed with the woman (and her family members or carers as appropriate) prior to the administration of steroids.

6.3. Pregnancies complicated by fetal growth restriction, pre-eclampsia or antepartum haemorrhage

| Recommendation | Evidence quality | Strength | Rationale for the recommendation |
|--|------------------|----------|---|
| Birth should not be delayed for antenatal corticosteroids if the indication for birth is impacting the health of the woman or her baby | 4 | GPP | This is considered good practice |
| NICE guidance NG25 recommends a course of antenatal corticosteroids should be offered if planned early birth is necessary for hypertension in pregnancy | 1+ | B | There is limited direct evidence of benefit in women with hypertensive syndromes. The use of antenatal corticosteroids and is endorsed by NICE NG25 [2] |
| If imminent preterm birth is likely, a course of antenatal corticosteroids should be offered to women whose babies are thought to be either small-for-gestational age (SGA) or to have fetal growth restriction, but women should be counselled about the lack of evidence to guide care | 2++ | C | There is little direct evidence of benefit in SGA babies, but equally there is little evidence that antenatal corticosteroids perform differently in babies with growth restriction compared to the overall preterm population. The use of corticosteroids in this situation is recommended by RCOG Greentop Guideline No. 31 [4] |

Trials of antenatal corticosteroids include a diverse number of sub-populations of women whose response to corticosteroids may vary. However, in general sub-group analyses have been underpowered to provide precise estimates of the benefits and risks of antenatal corticosteroids for specific indications. NICE NG25 recommendations for antenatal corticosteroid administration were thus made regardless of any specific indication for preterm birth [2].

| | |
|--|--------------------|
| In the Cochrane Systematic Review of antenatal corticosteroids prespecified subgroup analyses were performed in women with hypertension syndromes [9]. There were no differences in corticosteroid effects on perinatal mortality, neonatal mortality and fetal death seen between women with and without hypertension syndromes. Heterogeneity of effects were seen for RDS in the subgroup analyses, with potentially a larger reduction in RDS seen in hypertensive mothers than other groups, but there is considerable uncertainty around these estimates. There were insufficient data to perform subgroup analyses for many other outcomes. NICE guidance recommends that a course of antenatal corticosteroids is offered if planned early birth is necessary for hypertension in pregnancy [2,6]. | Evidence level 1+ |
| A systematic review identified no randomised controlled trials of antenatal corticosteroids in pregnancies complicated by fetal growth restriction [30]. A meta-analysis of eight observational studies of women with SGA or fetal growth restricted babies (2846 women and babies) found no statistically significant benefits associated with antenatal corticosteroids. No differences in neonatal mortality were associated with antenatal corticosteroid administration in babies that were SGA (pooled OR 0.78, 95% CI 0.58–1.04; six studies, 958 infants) or those that had fetal growth restriction (pooled OR 0.81, 95% CI 0.58–1.14; four studies, 504 infants). Antenatal corticosteroids were not associated with any statistically significant reductions in morbidities either. One small study included in the meta-analysis found significantly higher rates of survival without disability at two years' corrected age in infants born with fetal growth restriction who were exposed to antenatal corticosteroids compared to those that were not exposed (115 infant; OR 2.55, 95% CI 1.11–5.87), 82 versus 65% [33]. A subsequent systematic review of 13 observational, cohort and case-control studies including 6387 preterm SGA infants found that neonatal mortality was significantly lower among infants whose mothers had received antenatal corticosteroids than those who had not (12 studies: 12.8 versus 15.1%; pooled OR 0.63; 95% CI 0.46–0.86). There was no apparent effect on neonatal morbidity [34]. | Evidence level 2++ |
| Children who are born preterm and growth restricted are at increased risk of adverse long-term neurodevelopmental outcomes. However, a secondary analysis of data from the multicentre Australasian Collaborative Trial of Repeated Doses of Corticosteroids (ACTORDS), found that repeated antenatal betamethasone treatment compared with placebo was not associated with adverse effects on neurocognitive function at 6–8 years of age, even in the presence of fetal growth restriction [35]. | Evidence level 1- |
| There is however, little evidence to suggest that steroids will perform differently in babies with growth restriction compared to the overall preterm population [1]. RCOG guidance on SGA babies recommends that women with a SGA baby should receive antenatal corticosteroids to accelerate fetal lung maturation and reduce neonatal death and morbidity in a similar way to those with a SGA baby [4]. | Evidence level 4 |
| Additional recommendations on antenatal corticosteroids for women with Placenta Praevia and Placenta Accreta are given in RCOG Green-top Guideline No. 27a [5]. | Evidence level 4 |

6.4. Preterm, prelabour rupture of the membranes (PPROM)

| Recommendation | Evidence quality | Strength | Rationale for the recommendation |
|--|------------------|----------|---|
| Antenatal corticosteroids should be offered to women with PPRM who are at increased risk of preterm birth | 1++ | A | A meta-analysis of randomised controlled trials supports the use of antenatal corticosteroids in this situation |
| There is currently limited evidence to recommend repeat courses of antenatal corticosteroids if a woman remains at imminent risk of preterm birth seven days after administration of antenatal corticosteroids. However, a further course may reduce the need for neonatal respiratory support | 1+ | B | The administration of one or more repeat courses of corticosteroids is addressed in section [10] |

| | |
|---|--------------------|
| The role of antenatal corticosteroids in women presenting with suspected PPRM from 24 ⁺⁰ weeks' gestation is addressed in RCOG Green-top Guideline no. 73 and in NICE NG25 [2,3]. The World Health Organization recommends that corticosteroids are appropriate for women with PPRM who have no clinical signs of infection [1]. | Evidence level 4 |
| PPROM complicates up to 3% of pregnancies and is associated with 30–40% of preterm births [36]. The median latency after PPRM is seven days and tends to shorten as the gestational age at PPRM advances [3,38]. A meta-analysis of 17 randomised controlled trials has demonstrated that the administration of corticosteroids to women with PPRM reduces the risks of RDS (RR 0.81, 95% CI 0.67–0.98) and IVH (RR 0.49, 95% CI 0.25–0.96). No difference was observed between steroid and control groups concerning the risk for necrotising enterocolitis, neonatal sepsis and Apgar score of less than 7 at 5 minutes. Perinatal mortality was similar between steroid and control groups [39]. | Evidence level 1++ |

The administration of a repeat course of corticosteroids is addressed in section 10. In women with PPROM, concerns have been raised that multiple courses of corticosteroids may increase the risk of chorioamnionitis and neonatal sepsis [40–42].

| | |
|--|-------------------|
| A secondary analysis of the Beneficial Effects of Antenatal Magnesium (BEAM) randomised controlled trial [43] investigated 1641 women with PPROM who received either one or two courses of antenatal corticosteroids [44]. The rate of neonatal sepsis was similar whether the woman had received one compared with two courses of steroids (16.2 versus 17.2%) [44]. A further secondary analysis of the BEAM dataset found no increased risk of chorioamnionitis between the groups (single course incidence 12.3% and repeat course, 11.0%) [45]. | Evidence level 2+ |
|--|-------------------|

7. What is the optimum dose and route of administration for a course of antenatal corticosteroids?

| Recommendation | Evidence quality | Strength | Rationale for the recommendation |
|---|------------------|----------|---|
| In the UK it is recommended that 24 mg dexamethasone phosphate is given intramuscularly in two divided doses of 12 mg 24 hours apart or four divided doses of 6 mg 12 hours apart | 2+ | B | A Cochrane systematic review, found that dexamethasone, compared with betamethasone, reduced the risk of intraventricular haemorrhage |
| An alternative is 24 mg betamethasone sodium phosphate/acetate mix given intramuscularly in two divided doses of 12 mg 24 hours apart | 2++ | B | Betamethasone acetate/phosphate is the formulation of betamethasone which is most trialled. Compared to dexamethasone, betamethasone sodium phosphate/acetate may reduce the risk of chorioamnionitis |
| Clinicians should be aware that betamethasone phosphate, the preparation widely available in the United Kingdom, has different pharmacokinetics from betamethasone sodium phosphate/acetate mix and there is little evidence to guide the effective dosage regimen for this formulation | | GPP | This is considered good practice |
| Oral or transplacental administration is not recommended | 2++ | B | There is insufficient evidence to support administration by these routes |

Antenatal corticosteroids are designed to cross the placenta. They are given at high doses that have been unchanged since Liggins' and Howie's original experiments in the 1970s and have not been optimised for human pregnancy [46].

Two types of antenatal corticosteroid have been widely tested and used in clinical practice – betamethasone and dexamethasone. These are synthetic fluorinated corticosteroids, with similar activities [46].

Betamethasone

| | |
|---|--------------------|
| Betamethasone is available in two formulations. Betamethasone sodium phosphate is soluble with a short half-life, while betamethasone sodium acetate is insoluble and has a long half-life [47]. In many countries the two preparations are available in a 50:50 mixture (as a generic preparation or under the trade name Celestone Chronodose®). This mixed soluble/insoluble preparation is similar to one used in the original studies performed by Liggins and Howie and has been most widely used in trials of antenatal corticosteroids for fetal lung maturity [46,47]. This formulation is used in North America, Australia and most of Europe. It is an opaque white liquid that requires refrigeration. The most commonly trialled and recommended dosage regimen is two 12 mg boluses given intramuscularly 24 hours apart (total 24 mg). | Evidence level 2++ |
| Betamethasone sodium phosphate, the soluble form of betamethasone, is used in some countries, including the United Kingdom, where the mixed formulation is not widely available. This is a clear liquid, has a short half-life and has been less widely tested in clinical trials. The difference between the two formulations of betamethasone and their very different pharmacokinetics has not been widely recognised and many trial publications do not specify the formulation used. The optimum dosage strategy for betamethasone sodium phosphate is not clear; however, given the short half-life a similar dosage schedule to dexamethasone may be pragmatic. | Evidence level 4 |

Dexamethasone

| | |
|--|--------------------|
| Dexamethasone phosphate is a soluble preparation, which is slightly cheaper than betamethasone sodium phosphate/acetate mix and does not require refrigeration. Dexamethasone is included in the World Health Organisation Essential Medicine List, the World Health Organisation Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors and is more commonly used in low and middle income countries [48,49]. The most commonly used dosage schedule in trials is four doses of 6 mg given intramuscularly 12 hours apart (total 24 mg). | Evidence level 4 |
| In the Cochrane Systematic review on antenatal corticosteroids for fetal lung maturity a prespecified subgroup analysis was performed comparing the formulation of antenatal corticosteroid used [9]. Sixteen trials used 'betamethasone', and eight used dexamethasone. No distinction was made between betamethasone sodium phosphate/acetate mix or betamethasone phosphate in the review, but the majority of betamethasone studies were carried out in countries where betamethasone sodium phosphate/acetate mix is recommended. In this analysis betamethasone resulted in less maternal chorioamnionitis than dexamethasone, although there was uncertainty regarding these estimates. Little difference between formulations was seen in other outcomes. | Evidence level 2+ |
| Another Cochrane systematic review assessed the use of different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation and included a total of 12 trials (1557 women and 1661 infants) [50]. No distinction was made in the review between betamethasone sodium phosphate/acetate mix or betamethasone phosphate. Six of the included trials had a primary outcome of a fetal biophysical parameter or maternal blood parameter rather than a morbidity outcome. On analysis of the remaining trials, no differences were seen in respiratory distress syndrome (five trials, 753 babies) or perinatal death (four trials, 596 babies) between the two formulations. Dexamethasone resulted in a lower risk of intraventricular haemorrhage (four trials, 549 babies). | Evidence level 2+ |
| More recently, a randomised control trial (1346 women, 1509 babies, 79 with follow up to two years) found no differences in the incidence of death or neurosensory disability at two years between dexamethasone and betamethasone phosphate/acetate mix (198 (33%) of 603 infants receiving dexamethasone versus 192 (32%) of 591 infants receiving betamethasone phosphate/acetate mix; adjusted relative risk (adjRR) 0.97, 95% CI 0.83–1.13; P=0.66). Both drugs were given in two divided doses 24 hours apart. Side effects of the two preparations were similar, although more women experienced discomfort at the injection site with betamethasone phosphate/acetate mix [51]. | Evidence level 1+ |
| There is insufficient evidence to recommend use of other antenatal corticosteroids that may cross the placenta (including hydrocortisone), the use of oral preparations or direct fetal administration [50,52]. | Evidence level 2++ |

8. How long after administration is a course of antenatal corticosteroids most effective?

| Recommendation | Evidence quality | Strength | Rationale for the recommendation |
|--|------------------|----------|---|
| Antenatal corticosteroid use reduces neonatal death when the first dose is given within the 48 hours prior to birth | 4 | D | Discussed in WHO guidance, that cites an archived Cochrane review of randomised controlled trials [1] |
| Benefits are also seen when the first dose is given within 24 hours of birth and antenatal corticosteroids should still be given if birth is expected within this time | 4 | D | Discussed in WHO guidance that cites an archived Cochrane review of randomised controlled trials [1] |
| Antenatal corticosteroids are most effective in reducing RDS in pregnancies that birth between 24 hours and 7 days of administration of the second dose of antenatal corticosteroids | 4 | D | Discussed in WHO guidance, that cites an archived Cochrane review of randomised controlled trials [1] |

| | |
|--|------------------|
| The WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes cites the (now archived) 2006 Cochrane review where subgroup analyses were performed according to the interval between corticosteroid administration and preterm birth [1,53]. There was a significant reduction in cases of RDS among babies born before 48 hours (RR 0.67, 95% CI 0.49–0.93; three studies, 374 infants) and between one and seven days (RR 0.46, 95% CI 0.35–0.60; nine studies, 1110 infants), but not among those born before 24 hours (RR 0.87, 95% CI 0.66–1.15; nine studies, 517 infants) or those born more than seven days after the first dose of antenatal corticosteroids (RR 0.82, 95% CI 0.53–1.28; eight studies, 988 infants). Significant reductions were also observed in cases of cerebroventricular haemorrhage among infants born within 48 hours of the first dose of steroids (RR 0.26, 95% CI 0.09–0.75; one study, 339 infants) but not in any of the other subgroups. | Evidence level 4 |
| There was a significant reduction in fetal and neonatal death for birth within 24 hours of administration (RR 0.60, 95% CI 0.39–0.94; three studies 293 infants) and within 48 hours (RR 0.59, 95% CI 0.41–0.86; one study, 373 infants) but not those born between one and seven days (RR 0.81, 95% CI 0.60–1.09; three studies, 606 infants) or those born after seven days (RR 1.42, 95% CI 0.91–2.23; three studies, 598 infants). This difference was due to reduction in neonatal but not fetal deaths. | Evidence level 4 |

However, caution should be exercised in the interpretation of the data due to the limitations and potential bias of the subgroup analyses in the original 2006 review. The question as to whether the effects of antenatal corticosteroids change with time to delivery would require re-analysis of individual patient data to clarify whether the association is real [54]. This re-analysis was not undertaken in the 2017 or 2020 updates of the Cochrane review and therefore the need for caution remains [9,55].

| | |
|---|-------------------|
| Accumulation of data from population based cohort studies including large numbers of infants supports the early effects of antenatal corticosteroids. The EPICE group demonstrated that any antenatal corticosteroid was associated with reduced mortality with the largest effect 24 hours to seven days after first injection (adjRR 0.5; 95% CI 0.4–0.6) [56]. Further analysis demonstrated a significant risk reduction in mortality of 50% with a time of administration to birth interval of 18–36 hours (4594 infants 24–31 weeks, 11 countries) compared with no antenatal steroids, though the significant reduction in severe brain injury was associated with longer administration to birth intervals (more than 48 hours). All outcomes had an increased risk after the interval had increased beyond seven days. | Evidence level 4 |
| A population based cohort study in Sweden of infants born at 22–26 completed weeks' gestation, demonstrated that survival was lower in infants not exposed to antenatal corticosteroids (Hazard ratio (HR) 0.26; 95% CI 0.15–0.43), in infants born less than 24 hours (HR 0.53 (0.33–0.87)) and more than 7 days after steroid administration (HR 0.56 (0.32–0.97)), but not in infants born 24–47 hours after steroids (HR 1.60 (0.73–3.50)), as compared with infants born 48 hours to seven days after administration [57]. | Evidence level 2+ |
| A Canadian retrospective cohort study of 6870 infants born at 24–33 weeks' gestation concluded antenatal corticosteroids had maximal effect when given between one and seven days before birth. The odds of the composite adverse outcome were significantly higher in all groups compared with neonates who received antenatal corticosteroids one to seven days before birth (no antenatal corticosteroids: adjusted OR 2.12, 95% CI 1.69–2.65; partial antenatal corticosteroids: adjusted OR 1.48, 95% CI 1.22–1.80; and antenatal corticosteroids at greater than seven days: adjusted OR 1.46, 95% CI 1.20–1.77). Similar findings were observed with respect to neonatal mortality (no antenatal corticosteroids: adjusted OR 2.56, 95% CI 1.83–3.59; partial antenatal corticosteroids: adjusted OR 1.59, 95% CI 1.16–2.18; and antenatal corticosteroids at greater than seven days: adjusted OR 1.40, 95% CI 1.00–1.97) [58]. | Evidence level 2+ |
| A secondary analysis of two prospective studies including 2259 babies found that neonates exposed to antenatal corticosteroids between two and up to seven days prior to birth had the lowest risk of respiratory distress syndrome (51.3%), when compared to babies who received antenatal corticosteroids before two days, seven to before 14 days, and from 14 days prior to birth (62.7%, 55.9, and 57.6%, respectively, $P < 0.001$). There odds of respiratory distress syndrome with antenatal corticosteroids before two days and from 14 days prior to birth was increased when compared to antenatal corticosteroids given between two and up to seven days before birth (aOR 2.07, 95%CI 1.61–2.66 up to 2 days and aOR 1.40, 95% CI 1.07–1.83 for from 14 days). Babies exposed to antenatal corticosteroids from 14 days prior to birth were at increased odds for severe neonatal morbidity (aOR 1.57, 95% CI 1.12–2.19) and early childhood morbidity (aOR 1.74, 95% CI 1.02–2.95), compared to those exposed between two and up to seven days before birth [59]. | Evidence level 2+ |

9. What are the risks associated with the administration of antenatal corticosteroids?

| Recommendation | Evidence quality | Strength | Rationale for the recommendation |
|---|------------------|----------|---|
| Women should be counselled regarding the risks and uncertainties surrounding the evidence of antenatal corticosteroid treatment | | GPP | This is considered good practice |
| Institutions should use standard guidelines for the assessment and management of neonatal hypoglycaemia in late preterm or early term newborns who have received recent antenatal corticosteroids | | GPP | This is considered good practice. In a large RCT, antenatal corticosteroids increased the risk of hypoglycaemia in babies born late preterm |

9.1. What are the risks to the woman?

| | |
|--|-------------------|
| In the Cochrane systematic review on antenatal corticosteroids for fetal lung maturity there was no evidence that antenatal corticosteroids increased rates of maternal infection [9]. Although the majority of data within the meta-analysis was from high income settings, the meta-analysis did include data from a large randomised control trial of 2852 women at risk of early preterm birth (26 ⁺⁰ to 33 ⁺⁶ weeks' gestation) at sites with maternal and neonatal hospital services meeting the WHO criteria for antenatal corticosteroid treatment in five low and middle income countries [60]. | Evidence level 1+ |
| As described above corticosteroids are known to increase maternal blood glucose levels [29]. One trial included in the Cochrane systematic review on antenatal corticosteroids for fetal lung maturity reported effects on glucose tolerance [9]. In this small trial women treated with antenatal corticosteroids were more likely to have an abnormal glucose tolerance test (performed from 72 hours after steroid administration) compared to controls (123 women; RR 2.71, 95% CI 1.14–6.46) [61]. | Evidence level 1- |

9.2. What are the risks to the baby?

| | |
|--|-------------------|
| Antenatal corticosteroid administration affects fetal growth. Babies who receive antenatal corticosteroids have a lower birth weight than those that received placebo [1,62,63]. A dose response is seen, and babies that receive multiple courses of antenatal corticosteroids are most affected with reductions in weight, head circumference and length [64]. | Evidence level 1+ |
| As discussed above, late preterm babies who receive antenatal corticosteroids have higher rates of neonatal hypoglycaemia [15]. A retrospective cohort study including 99 neonates whose mother had received antenatal corticosteroids, found that the occurrence of neonatal hypoglycaemia was independent from the time interval between steroid administration and birth [17]. Neonatal hypoglycaemia has also been demonstrated in women with diabetes who have received steroids prior to caesarean birth at term [32]. | Evidence level 2+ |
| The long-term metabolic and neurological consequences of neonatal hypoglycaemia are uncertain; a follow-up cohort (at 4.5 years) from the Children With Hypoglycemia and Their Later Development (CHYLD) Study found that neonatal hypoglycaemia was associated with a dose-dependent increased risk of poor executive function and visual motor function and may therefore impact on later learning [65]. | Evidence level 2+ |
| Concerns have been raised that antenatal corticosteroids may have long lasting effects on the cardiovascular system and metabolic profile. A 30-year follow up of 534 surviving participants of a randomised controlled trial of antenatal corticosteroids, found no statistically significant differences in growth, blood pressure, blood lipids, plasma cortisol, prevalence of diabetes, or history of cardiovascular disease in the group exposed to antenatal corticosteroids compared to placebo [66]. However, participants exposed to antenatal corticosteroids were more insulin resistant and had higher plasma insulin concentrations in response to a glucose tolerance test than those exposed to placebo (60.5 versus 52.0 mIU/L; $P=0.02$). Cohort studies have shown young adults (23–28 years) who were exposed to antenatal corticosteroids had decreased aortic distensibility and altered glucose metabolism compared to controls [67] and 14-year-olds exposed to antenatal corticosteroids had higher blood pressure than unexposed children [68]. | Evidence level 2+ |
| Another concern is that antenatal corticosteroids may have effects on brain development. An individual patient data meta-analysis of the effects of repeat antenatal corticosteroids is reassuring in that no differences were seen on death or neurodevelopment in follow up studies (six trials; 4557 children) [64]. | Evidence level 1+ |
| However, emerging evidence suggested that there may be detrimental effects on long term development particularly in term born infants who were exposed to antenatal corticosteroids. A population cohort study of nearly 70 000 school age children in Finland found antenatal corticosteroid exposure, compared with non-exposure, was associated with higher risk of psychiatric and behavioural disorders (12.01% versus 6.45%; adjusted hazard ratio (aHR), 1.33 [95% CI 1.26–1.41]) especially in term-born children (8.89 versus 6.31%; HR, 1.47 [95% CI, 1.36–1.69]; NNH 38.8 [95% CI 30.5–52.4]) [19]. | Evidence level 2+ |
| A Canadian population cohort study found a similar association among term born infants exposed to antenatal corticosteroids during pregnancy with healthcare utilisation during childhood related to suspected neurocognitive and neurosensory disorders (audiometry testing, visual testing or physician service claim with a diagnosis code related to a suspected neurocognitive disorder; 61.7% in corticosteroid exposed children (3346/5423) compared to 57.8% (302 520/523 782) in non-steroid exposed children; aHR 1.12, 95% CI 1.08–1.16; $P<0.001$; NNH 25 (95% CI 19–38) [69]. | Evidence level 2- |
| A cohort study has shown an increased cortisol response to psychological stress in term born 6–11 year old girls and term born 14–18 year olds exposed to antenatal corticosteroids preterm, compared to nonexposed children [70,71]. Further analysis of this cohort found effects on the development of fronto-parietal brain functions during adolescence, affecting multiple facets of adaptive cognitive and behavioural control associated with antenatal corticosteroid exposure [72]. | Evidence level 2+ |
| Follow up of 407 of the original 998 participants of a trial of antenatal corticosteroids prior to term planned caesarean birth at 8–15 years of age found that children exposed to antenatal betamethasone prior to planned caesarean birth were more likely to be in the lower quartile of academic ability (8.5 versus 17.7%; $P=0.03$); although no other differences in outcome were detected [18]. These findings must be interpreted with caution due to the low follow-up rates. In a cohort of 179 surviving adults, 29–36 years old, who were born at extremely low birthweight (below 1 kg), exposure to antenatal corticosteroid was associated with clinically significant anxiety (OR 3.34 [95% CI 1.03–10.81]) [73]. | Evidence level 2- |
| WHO recommend antenatal corticosteroids should only be offered when a minimum standard of maternal and neonatal hospital services are available. 1 In a cluster randomised control trial in low- and middle-income settings of a strategy to scale up use of antenatal corticosteroids [74], there was a very unexpected increase in neonatal mortality (RR 1.12, 1.02–1.22) and stillbirth (RR 1.11, 1.02–1.22) in clusters with increased antenatal corticosteroid use. Only 16% of the women who received antenatal corticosteroids gave birth to a less-than-fifth-percentile newborn (which was used as a surrogate for preterm birth, due to difficulties in establishing gestation) suggesting significant over diagnosis of imminent preterm birth and overtreatment with antenatal corticosteroids. The increased mortality was driven by increases in infants above the 25 th percentile for birthweight (i.e. likely term born). Reassuringly however, a subsequent large randomised control trial of 2852 women at risk of early preterm birth (26 ⁺⁰ to 33 ⁺⁶ weeks' gestation) attending sites with maternal and neonatal hospital services meeting the WHO criteria for antenatal corticosteroid treatment in five low and middle income countries, found that, compared to placebo, dexamethasone phosphate reduced neonatal death (RR 0.84; 95% CI 0.72–0.97; $P=0.03$) and perinatal mortality (RR 0.88; 95% CI 0.78–0.99; $P=0.04$) without increasing maternal infection (RR, 0.76; 95% CI 0.56–1.03) [60]. | Evidence level 1- |

10. What are the contraindications to the use of antenatal corticosteroids?

| Recommendation | Evidence quality | Strength | Rationale for the recommendation |
|---|------------------|----------|--|
| Birth should not be delayed to administer antenatal corticosteroids when there are serious concerns about maternal or fetal condition that will be alleviated by expedited birth | 4 | GPP | This is considered good practice |
| In the presence of systemic infection, the potential beneficial effects of antenatal corticosteroids intended for the baby are balanced against the effect of exacerbating the severity of systemic infection both for the woman and her baby | 4 | D | Addressed in guidance from the WHO. Corticosteroids cause immune suppression, so there is a potential risk of worsening systemic infection |

Corticosteroids suppress the immune system, so there is a risk that their use may activate latent infections or exacerbate fungal infections. In a woman with systemic infection, it may theoretically suppress the immune response to infection. There is no evidence to suggest that a single course of corticosteroids increase infections or antibiotic use but caution should be exercised when there is systemic infection [1,9].

Evidence level 4

11. In what circumstances should an antenatal course of corticosteroids be repeated?

| Recommendation | Evidence quality | Strength | Rationale for the recommendation |
|--|------------------|----------|--|
| Women should be informed that no reduction in serious morbidity or long-term benefits have been seen with repeat corticosteroids but babies who receive repeat doses of antenatal corticosteroids are smaller (lower birthweight and reduced length) | 1+ | B | These are the findings from an individual participant data meta-analysis of RCTs |
| There is currently limited evidence to recommend repeat courses of antenatal corticosteroids if a woman remains at imminent risk of preterm birth seven days after administration of antenatal corticosteroids. However, a further course may reduce the need for neonatal respiratory support | 1+ | B | These are the findings from an individual participant data meta-analysis of RCTs |
| The maximum number of corticosteroid courses given in any one pregnancy should not exceed three | 4 | GPP | Authors expert opinion from an individual participant data meta-analysis of RCTs |

An individual participant data meta-analysis included data from 11 randomised trials of repeat doses of corticosteroids (4857 women; 5915 babies; 4557 children) compared to single dose [64]. There was a statistically significant reduction in the use of respiratory support in babies who had repeat antenatal corticosteroids compared with infants who received a single dose (RR 0.91, 95% CI 0.85–0.97). However, there was no effect of repeat corticosteroids on serious morbidity or mortality outcomes for the baby. No differences were seen in childhood outcomes of death, neurosensory impairment or disability or respiratory disease. Babies exposed to repeat antenatal corticosteroids had a lower birth weight than those exposed to a single course and a dose response was seen. Children who received repeat doses of antenatal corticosteroids had lower systolic, diastolic, and mean arterial blood pressures. The clinical relevance of this is unclear. The authors concluded that total dose of repeat antenatal corticosteroids to reduce the need for neonatal respiratory support should be limited to 24–48 mg and a maximum of three courses to minimise side effects.

Evidence level 1+

The World Health Organisation systematic review and guidance recommends a single rescue course of antenatal corticosteroids if women remain at high risk of preterm birth and more than seven days has elapsed since previous treatment [1].

Evidence level 4

12. Recommendations for future research

- Studies are required to determine whether antenatal corticosteroids are effective in reducing neonatal morbidity when administered prior to elective caesarean birth at term.
- The gestational age range at which antenatal corticosteroids provide benefit and should therefore be considered or offered, remains controversial and requires further investigation.
- The safety and effectiveness of steroids in multiple pregnancy, women with diabetes and in women with chorioamnionitis requires further investigation.
- Research is needed to investigate the effectiveness of lower doses of corticosteroids, compared with current regimens, and the potential off-target effects of different formulations and dosing schedules of antenatal corticosteroids.

- Follow up studies are required to determine the long term effects of antenatal corticosteroids including on cardiovascular function and neurodevelopment.
- Research is needed to investigate sexual dimorphism in response to antenatal corticosteroids.

13. Auditable topics

- Proportion of women undergoing planned caesarean birth between 37⁺⁰ and 38⁺⁶ weeks' who have a documented discussion about the risks and benefits of a course of corticosteroids. (ideally 100%)
- Proportion of women who are considered to be at high risk of imminent preterm birth between 24⁺⁰ and 34⁺⁶ weeks' who are offered corticosteroids. (ideally 100%)
- Proportion of women with twin or triplet pregnancy who receive single or multiple untargeted (routine) courses of corticosteroids. (0%)
- Proportion of women who were deemed to be at high risk of imminent preterm birth, who give birth eight days or more after administration of antenatal corticosteroids. (ideally 0%)
- Proportion of women who receive antenatal corticosteroids unnecessarily — women who birth at term after preterm administration of steroids. (ideally 0%)

14. Useful links and support groups

- RCOG Information for you <https://www.rcog.org.uk/en/patients/patient-leaflets/corticosteroids-in-pregnancy-to-reduce-complications-from-being-born-prematurely/>
- Bliss <https://www.bliss.org.uk>
- Little Heartbeats <https://www.little-heartbeats.org.uk>
- Tommy's Premature birth — information and support <https://www.tommys.org/pregnancy-information/pregnancy-complications/premature-birth-information-and-support>
- RCOG Information for you — When your waters break prematurely <https://www.rcog.org.uk/en/patients/patient-leaflets/when-your-waters-break-prematurely/>
- NICE NG25, Preterm labour and birth <http://www.nice.org.uk/guidance/ng25>
- SANDS <http://www.sands.org.uk/>
- Birthrights Maternal request caesarean <https://www.birthrights.org.uk/campaigns-research/maternal-request-caesarean/>
- Better Births Improving outcomes in maternity services in England <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/02/national-maternity-review-report.pdf>
- Caesarean Birth — Your Baby, Your Body, Your Life, Your Choice <https://caesareanbirth.org/>

Disclosure of interests

AJ and SP have declared no conflicts of interest. SJS has received grant funding from the Wellcome trust for research into antenatal corticosteroids, paid to their institution, grant funding from the National Institute for Health Research, the Chief Scientist Office Scotland, Tommy's and HDR UK, paid to their institution and honoraria for a research talk from Hologic, paid to their institution. Full disclosure of interests are available to view online as supporting information.

Funding

All those involved in the development of the Green-top Guidelines, including the Guidelines Committee, Guidelines Committee co-chairs, guideline developers, peer reviewers and other reviewers, are unpaid volunteers and receive no direct funding for their work in producing the guideline. The exception to this are the RCOG staff involved who are salaried employees of the College and Guidelines Committee members who receive reimbursement for expenses for attending Guidelines Committee meetings. Please see more information on travel expense rules on the RCOG website.

Supporting Information

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

Appendix S1. Corticosteroids literature search strategy.

Appendix S2. Corticosteroids search strategy top up.

REFERENCES

1. WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes; 2015.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Preterm labour and birth. NICE guideline NG25. London: NICE; 2015. updated 2019.
3. Thomson AJ, on behalf of Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 24. BJOG 2019; 126: e152–166.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Investigation and Management of Small-for-gestational-age fetus. RCOG Green-top Guideline no. 31. London: RCOG; 2013.
5. Jauniaux E, Alfirevic Z, Bhide AG, Belfort MA, Burton GJ, Collins SL, et al. Placenta praevia and placenta accreta: diagnosis and management: green-top guideline No. 27a. BJOG 2019; 126: e1–e48.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE Guideline NG133. London: NICE; 2019.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Twin and Triplet Pregnancy. NICE Guideline NG137. London: NICE; 2019.
8. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Development of RCOG Green-top Guidelines. Clinical Governance Advice No. 1. London: RCOG; 2015.
9. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2021; 12: CD004454.
10. NICE. National Institute for Health and Care Excellence Caesarean Section. NICE clinical guideline 132. London: NICE; 2011. updated 2019.
11. Gerten KA, Coonrod DV, Bay RC, Chambliss LR. Cesarean delivery and respiratory distress syndrome: does labor make a difference? Am J Obstet Gynecol 2005; 193 (3 Pt 2): 1061–1064.
12. Vidic Z, Blickstein I, Štucin Gantar I, Verdenik I, Tul N. Timing of elective cesarean section and neonatal morbidity: a population-based study. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 29: 2461–2463.
13. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, et al. Antenatal corticosteroids prior to planned caesarean at term on maternal and neonatal outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2021; 12: CD006614.
14. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP, McGoldrick E. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. Cochrane Database Syst Rev 2018; 8: CD006614.
15. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita ATN, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. N Engl J Med 2016; 374: 1311–1320.
16. Gupta K, Rajagopal R, King F, Simmons D. Complications of antenatal corticosteroids in infants born by early term scheduled cesarean section. Diabetes Care 2020; 43: 906–908.
17. Di Pasquo E, Saccone G, Angeli L, Dall'Asta A, Borghi E, Fieni S, et al. Determinants of neonatal hypoglycemia after antenatal administration of corticosteroids (ACS) for lung maturation: data from two referral centers and review of the literature. Early Hum Dev 2020; 143: 104984.
18. Stutchfield PR, Whitaker R, Gliddon AE, Hobson L, Kotecha S, Doull IJ. Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial). Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013; 98: F195–200.
19. iRäikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations between maternal antenatal corticosteroid treatment and mental and behavioral disorders in children. JAMA 2020; 323: 1924–1933.
20. British Association for Perinatal Medicine. Perinatal Management of Extreme Preterm Birth Before 27 Weeks of Gestation: A Framework for Practice. London: BAPM; 2019.
21. Shanks AL, Grasch JL, Quinney SK, Haas DM. Controversies in antenatal corticosteroids. Semin Fetal Neonatal Med 2019; 24: 182–188.
22. Park CK, Isayama T, McDonald SD. Antenatal corticosteroid therapy before 24 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2016; 127: 715–725.
23. Travers CP, Clark RH, Spitzer AR, Das A, Garite TJ, Carlo WA. Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: prospective cohort study. BMJ 2017; 356: j1039.
24. Ehret DEY, Edwards EM, Greenberg LT, Bernstein IM, Buzas JS, Soll RF, et al. Association of antenatal steroid exposure with survival among infants receiving postnatal life support at 22 to 25 weeks' gestation. JAMA Netw Open 2018; 1: e183235.
25. Deshmukh M, Patole S. Antenatal corticosteroids in impending preterm deliveries before 25 weeks' gestation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2018; 103: F173–176.
26. Viteri OA, Blackwell SC, Chauhan SP, Refuerzo JS, Pedroza C, Salazar XC, et al. Antenatal corticosteroids for the prevention of respiratory distress syndrome in premature twins. Obstet Gynecol 2016; 128: 583–591.
27. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in Pregnancy: Management from Preconception to the Postnatal Period. NICE guideline NG3. London: NICE; 2015. updated 2020.
28. Jolley JA, Rajan PV, Petersen R, Fong A, Wing DA. Effect of antenatal betamethasone on blood glucose levels in women with and without diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2016; 118: 98–104.
29. Itoh A, Saisho Y, Miyakoshi K, Fukutake M, Kasuga Y, Ochiai D, et al. Time-dependent changes in insulin requirement for maternal glycemic control during antenatal corticosteroid therapy in women with gestational diabetes: a retrospective study. Endocr J 2016; 63: 101–104.
30. Amiya RM, Mlunde LB, Ota E, Swa T, Oladapo OT, Mori R. Antenatal corticosteroids for reducing adverse maternal and child outcomes in special populations of women at risk of imminent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2016; 11: e0147604.
31. Dashora U, Murphy HR, Temple RC, Stanley KP, Castro E, George S, et al. Managing hyperglycaemia during antenatal steroid administration, labour and birth in pregnant women with diabetes. Diabet Med 2018; 35: 1005–1010.
32. Paul R, Muruges C, Chepulis L, Tamatea J, Wolmarans L. Should antenatal corticosteroids be considered in women with gestational diabetes before planned late gestation caesarean section. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2019; 59: 463–466.
33. Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW, Smolders-De Haas H, Van Erbruggen I, Treffers PE. Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long-term morbidity in early preterm, growth-restricted infants. Obstet Gynecol 2001; 97: 954–960.
34. Blankenship SA, Brown KE, Simon LE, Stout MJ, Tuuli MG. Antenatal corticosteroids in preterm small-for-gestational age infants: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM 2020; 2: 100215.

35. Cartwright RD, Crowther CA, Anderson PJ, Harding JE, Doyle LW, McKinlay CJD. Association of fetal growth restriction with neurocognitive function after repeated antenatal betamethasone treatment vs placebo: secondary analysis of the ACTORDS randomized clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e187636.
36. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 178–193.
37. Peaceman AM, Lai Y, Rouse DJ, Spong CY, Mercer BM, Varner MW, et al. Length of latency with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 2015; 32: 57–62.
38. Dale PO, Tanbo T, Bendvold E, Moe N. Duration of the latency period in preterm premature rupture of the membranes. Maternal and neonatal consequences of expectant management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989; 30: 257–262.
39. Magann EF, Haram K, Ounpraseuth S, Mortensen JH, Spencer HJ, Morrison JC. Use of antenatal corticosteroids in special circumstances: a comprehensive review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96: 395–409.
40. Lee MJ, Davies J, Guinn D, Wendy Atkinson M, McGregor S, Parilla BV, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 274–281.
41. Yang SH, Choi SJ, Roh CR, Kim JH. Multiple courses of antenatal corticosteroid therapy in patients with preterm premature rupture of membranes. *J Perinat Med* 2004; 32: 42–48.
42. Vermillion ST, Soper DE, Chasedunn-Roark J. Neonatal sepsis after betamethasone administration to patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 320–327.
43. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008; 359: 895–905.
44. Gyamfi-Bannerman C, Son M. Preterm premature rupture of membranes and the rate of neonatal sepsis after two courses of antenatal corticosteroids. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 999–1003.
45. Brookfield KF, El-Sayed YY, Chao L, Berger V, Naqvi M, Butwick AJ. Antenatal corticosteroids for preterm premature rupture of membranes: single or repeat course? *Am J Perinatol* 2015; 32: 537–44.
46. Kemp MW, Newnham JP, Challis JG, Jobe AH, Stock SJ. The clinical use of corticosteroids in pregnancy. *Hum Reprod Update* 2016; 22: 240–259.
47. Jobe AH, Goldenberg RL. Antenatal corticosteroids: an assessment of anticipated benefits and potential risks. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219: 62–74.
48. World Health Organisation. WHO Model Lists of Essential Medicines. <https://www.who.int/groups/expert-committee-onselection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>. Accessed 25 November 2019.
49. World Health Organisation, UNICEF, Fund UNP. Managing Complications in Pregnancy and Childbirth: A Guide for Midwives and Doctors, 2nd edn. Geneva: WHO; 2015.
50. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (8): CD006764.
51. Crowther CA, Ashwood P, Andersen CC, Middleton PF, Tran T, Doyle LW, et al. Maternal intramuscular dexamethasone versus betamethasone before preterm birth (ASTEROID): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2019; 3: 769–780.
52. Utama DP, Crowther CA. Transplacental versus direct fetal corticosteroid treatment for accelerating fetal lung maturation where there is a risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD008981.
53. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD004454.
54. Gates S, Brocklehurst P. Decline in effectiveness of antenatal corticosteroids with time to birth: real or artefact? *BMJ* 2007; 335: 77–79.
55. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: CD004454.
56. Norman M, Piedvache A, Børch K, Huusom LD, Bonamy A-KE, Howell EA, et al. Association of short antenatal corticosteroid administration-to-birth intervals with survival and morbidity among very preterm infants: results from the EPICE cohort. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 678–686.
57. Norberg H, Kowalski J, Mar_s_al K, Norman M. Timing of antenatal corticosteroid administration and survival in extremely preterm infants: a national population-based cohort study. *BJOG* 2017; 124: 1567–1574.
58. Melamed N, Shah J, Soraisham A, Yoon EW, Lee SK, Shah PS, et al. Association between antenatal corticosteroid administration-to-birth interval and outcomes of preterm neonates. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 1377–1384.
59. Battarbee AN, Ros ST, Esplin MS, Biggio J, Bukowski R, Parry S, et al. Optimal timing of antenatal corticosteroid administration and preterm neonatal and early childhood outcomes. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; 2: 100077.
60. Oladapo OT, Vogel JP, Piaggio G, The WHO ACTION Trial Collaborators. Antenatal dexamethasone for early preterm birth in low-resource countries. *N Engl J Med* 2020; 383: 2514–2525.
61. Amorim MM, Santos LC, Fa_undes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1283–1288.
62. Rodriguez A, Wang Y, Ali Khan A, Cartwright R, Gissler M, JEarvelin MR. Antenatal corticosteroid therapy (ACT) and size at birth: a population-based analysis using the Finnish medical birth register. *PLoS Med.* 2019; 16: e1002746.
63. Krispin E, Borovich A, Hochberg A, Salman L, Chen R, Wiznitzer A, et al. Neonatal outcomes in term pregnancies treated with antenatal corticosteroids for suspected pre-term labor. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 299: 403–409.
64. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Zhang S, Martlow TK, et al. Effects of repeat prenatal corticosteroids given to women at risk of preterm birth: an individual participant data meta-analysis. *PLoS Med.* 2019; 16: e1002771.
65. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS, Burakevych N, Arijit Chakraborty J, Chase G, et al. Association of neonatal glycemia with neurodevelopmental outcomes at 4.5 years. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 972–983.
66. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, Mantell C, Rea HH, Rodgers A, et al. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1856–1862.
67. Kelly BA, Lewandowski AJ, Worton SA, Davis EF, Lazdam M, Francis J, et al. Antenatal glucocorticoid exposure and long-term alterations in aortic function and glucose metabolism. *Pediatrics* 2012; 129: e1282–1290.
68. Doyle LW, Ford GW, Davis NM, Callanan C. Antenatal corticosteroid therapy and blood pressure at 14 years of age in preterm children. *Clin Sci (Lond)* 2000; 98: 137–142.

69. Melamed N, Asztalos E, Murphy K, Zaltz A, Redelmeier D, Shah BR, et al. Neurodevelopmental disorders among term infants exposed to antenatal corticosteroids during pregnancy: a population-based study. *BMJ Open* 2019; 9: e031197.
70. Alexander N, Rosenlöcher F, Stalder T, Linke J, Distler W, Morgner J, et al. Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity in term-born children. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3538–3544.
71. Ilg L, Kirschbaum C, Li SC, Rosenlöcher F, Miller R, Alexander N. Persistent effects of antenatal synthetic glucocorticoids on endocrine stress reactivity from childhood to adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 827–834.
72. Ilg L, Klados M, Alexander N, Kirschbaum C, Li SC. Long-term impacts of prenatal synthetic glucocorticoids exposure on functional brain correlates of cognitive monitoring in adolescence. *Sci Rep* 2018; 8: 7715.
73. Savoy C, Ferro MA, Schmidt LA, Saigal S, Van Lieshout RJ. Prenatal betamethasone exposure and psychopathology risk in extremely low birth weight survivors in the third and fourth decades of life. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 12: 278–285.
74. Althabe F, Beliz_an JM, McClure EM, Hemingway-Foday J, Berrueta M, Mazzoni A, et al. A population-based, multifaceted strategy to implement antenatal corticosteroid treatment versus standard care for the reduction of neonatal mortality due to preterm birth in low-income and middle-income countries: the ACT cluster-randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 629–639.
75. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–926.

This guideline was produced on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists by: Dr SJ Stock FRCOG, Edinburgh; Dr A J Thomson MRCOG, Paisley and Dr S Papworth FRCPC, Newport.

and peer reviewed by: Professor DA Giussani FRCOG, Cambridge; Mr D Fraser FRCOG, Norwich; Dr T Watts MBBS, MD, FRCPC, London; Dr G Ng FRCPC, London; Professor J E Norman FRCOG, Bristol; Dr HS Salama MRCOG, Benghazi, Libya; Dr F S Malik MRCOG, Lincoln; British Intrapartum Care Society; UK National Screening Committee; Dr EA Bonney MD MRCOG, Leeds; Dr R Curry MRCOG, Oxford.

Committee lead reviewers were: Dr A McKelvey MRCOG, Norwich and Dr S Karavolos MRCOG, Manchester

The Co-Chairs of the Guidelines Committee were: Dr MA Ledingham FRCOG, Glasgow and Dr B Magowan FRCOG, Melrose

All RCOG guidance developers are asked to declare any conflicts of interest. A statement summarising any conflicts of interest for this guideline is available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelinesresearch-services/guidelines/gtg74>

The final version is the responsibility of the Guidelines Committee of the RCOG.

The guideline will be considered for update 3 years after publication, with an intermediate assessment of the need to update 2 years after publication.

DISCLAIMER

The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists produces guidelines as an educational aid to good clinical practice. They present recognised methods and techniques of clinical practice, based on published evidence, for consideration by obstetricians and gynaecologists and other relevant health professionals. The ultimate judgement regarding a particular clinical procedure or treatment plan must be made by the doctor or other attendant in the light of clinical data presented by the patient and the diagnostic and treatment options available.

This means that RCOG Guidelines are unlike protocols or guidelines issued by employers, as they are not intended to be prescriptive directions defining a single course of management. Departure from the local prescriptive protocols or guidelines should be fully documented in the patient's case notes at the time the relevant decision is taken.

УДК 618.34:616.12-008.331.1-005.6]-074-06-036.3-037

Ю.М. Дука, М.І. Ющенко

Аналіз перинатальних наслідків у жінок із високим і критичним рівнем співвідношення sFlt-1/PlGF

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 1(164): 21-27; doi 10.15574/HW.2023.164.21

For citation: Duka YuM, Yushchenko MI. (2023). Analysis of perinatal outcomes in women with high and critical levels of the sFlt-1/PlGF ratio. Ukrainian Journal Health of Woman. 1(164): 21-27; doi 10.15574/HW.2023.164.21.

Мета — проаналізувати материнські і перинатальні наслідки вагітності в жінок із високим та критичним співвідношенням водорозчинної тирозинкінази-1 / плацентарного фактора росту (sFlt-1/PlGF).

Матеріали та методи. Проведено проспективний аналіз перебігу вагітності в 137 жінок із загрозою невиношування вагітності віком від 20 до 47 років (I група — 60 пацієнток із ретрохоріальною гематомою (РХГ), II група — 77 пацієнток із загрозою переривання вагітності без гематом). Додатково проведено в терміні гестації 19–23⁺⁶ тижні і 32–33⁺⁶ тижні визначення рівня співвідношення sFlt-1/PlGF за допомогою TRACE-technologie («BRAHMS Kryptor»). Пацієнток зі значенням показника співвідношення понад 110 внесено до групи подальшого вивчення. Ретроспективно в усіх пацієнток оцінено антенатальний ризик розвитку перинатальних ускладнень згідно з адаптованою шкалою «Alberta perinatal health program».

Результати. Середній вік жінок I групи становив 31,2±0,6 (95% ДІ: 30,0–32,4) року, II групи — 32,2±0,6 (95% ДІ: 31,0–33,3) року ($p=0,243$ за t -критерієм). Розрахунок ризику розвитку преєклампсії (ПЕ) у жінок тематичних груп за допомогою калькулятора Fetal medicine foundation (FMF) «Preeclampsia risk assessment first and second trimester» встановив високий ризик її розвитку у 28 (46,7%) жінок I групи проти 23 (29,9%) жінок II групи ($p=0,044$ за χ^2). Аналіз результатів показника співвідношення sFlt-1/PlGF в 19–23⁺⁶ тижні виявив високе або критичне значення в 7 (5,1%) випадках спостереження. Під час дослідження sFlt-1/PlGF у 32–33⁺⁶ тижні в обох групах спостерігалися випадки високого або критичного значення співвідношення в жінок, у яких під час попереднього дослідження в 19–23⁺⁶ тижні не було змін співвідношення sFlt-1/PlGF: у 3 випадках — високе значення співвідношення sFlt-1/PlGF, в 1 випадку — критичне. В усіх випадках високого та критичного рівня співвідношення вагітність завершилася достроково з приводу розвитку ПЕ середнього або тяжкого ступеня, затримки росту плода.

Висновки. Високе співвідношення sFlt-1/PlGF протягом другої половини вагітності пов'язане з плацентарною дисфункцією (ПД) і має високе предикторне значення. Важливу роль відіграє саме термін гестації, у якому вперше виявлені ці зміни, а також обтяжений анамнез. Виникнення РХГ на етапі ранньої плацентації підвищує ризик розвитку ПД та акушерських ускладнень, пов'язаних з нею.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ретрохоріальна гематома, преєклампсія, стратифікація ризику, плацентарна дисфункція, плацентарний фактор росту, водорозчинна тирозинкіназа-1, співвідношення sFlt/PlGF.

Analysis of perinatal outcomes in women with high and critical levels of the sFlt-1/PlGF ratio

Yu. M. Duka, M. I. Yushchenko

Dnipro State Medical University, Ukraine

Purpose — to analyze the maternal and perinatal outcomes of pregnancy in women with high and critical water-soluble tyrosine kinase-1/placental growth factor (sFlt-1/PlGF) ratios.

Materials and methods. A prospective analysis of the course of pregnancy in 137 women with a threat of miscarriage aged 20 to 47 years was performed (the Group I — 60 patients with retrochorionic hematoma (RCH), the Group II — 77 patients with a threat of pregnancy termination without hematoma). Additionally, the level of sFlt-1/PlGF ratio was determined at gestational ages 19–23⁺⁶ weeks and 32–33⁺⁶ weeks using TRACE-technology (BRAHMS Kryptor). Patients with a ratio value of more than 110 were included in the further study group. The antenatal risk of perinatal complications was assessed retrospectively in all patients according to the adapted Alberta perinatal health program scale.

Results. The mean age of women in the Group I was 31.2±0.6 (95% CI: 30.0–32.4) years, and in the Group II — 32.2±0.6 (95% CI: 31.0–33.3) years ($p=0.243$ by t -test). The calculation of the risk of pre-eclampsia (PE) in women of the thematic groups using the Fetal medicine foundation (FMF) calculator «Preeclampsia risk assessment first and second trimester» revealed a high risk of its development in 28 (46.7%) women of the Group I against 23 (29.9%) women of the Group II ($p=0.044$ at χ^2). An analysis of the results of the sFlt-1/PlGF ratio at 19–23⁺⁶ weeks revealed a high or critical value in 7 (5.1%) cases. During the study of sFlt-1/PlGF at 32–33⁺⁶ weeks in both groups, cases of high or critical values of the ratio were observed in women who had no changes in the sFlt-1/PlGF ratio during the previous study at 19–23⁺⁶ weeks: in 3 cases — high value of the sFlt-1/PlGF ratio, in 1 case — critical. In all cases of high and critical levels of the ratio, the pregnancy ended prematurely due to the development of moderate or severe PE and fetal growth retardation.

Conclusions. A high sFlt-1/PlGF ratio during the second half of pregnancy is associated with placental dysfunction (PD) and has a high predictive value. An important role is played by the gestational age at which these changes were first detected, as well as by a burdened medical history. The occurrence of RCH in early placentation increases the risk of developing PD and the obstetric complications associated with it.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: retrochorial hematoma, preeclampsia, risk stratification, placental dysfunction, placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1, sFlt/PlGF ratio.

Вступ

Прееклампсія (ПЕ) є мультисистемним розладом при вагітності, який, як і раніше, є провідною причиною захворюваності матері та смертності плода. ПЕ є однією з основних причин ятрогенних передчасних пологів, що призводять до тяжких ускладнень у новонароджених і навіть до їхньої інвалідизації в майбутньому [3].

Згідно з чинним Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24.01.2022 року № 151 «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді», виділяють ранню та пізню ПЕ, які мають різний патогенез, ускладнення та довгострокові наслідки для матері та дитини [7]. Враховуючи плацентарне походження ускладнень ранньої ПЕ, доцільно оцінювати маркери, які можуть вказувати на плацентарну дисфункцію (ПД) або ангіогенний дисбаланс. Одним із таких маркерів є співвідношення водорозчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) / плацентарного фактора росту (PlGF) (sFlt-1/PlGF). sFlt-1 є коротким фрагментом мембранозв'язаного Flt-1 білка, який циркулює в сироватці та є антиангіогенним фактором, що зв'язується з судинно-ендотеліальним фактором росту (VEGF) і PlGF, нейтралізує їхню активність шляхом інактивації їх [6]. У низці досліджень показано зв'язок між збільшенням сироваткової концентрації sFlt-1 і розвитком ПЕ. На відміну від жінок із нормальним перебігом вагітності, сироватковий рівень sFlt-1 починає зростати за 5 тижнів до появи перших симптомів ПЕ і в подальшому прогресивно зростає [5,8]. Високе співвідношення sFlt-1/PlGF у сироватці крові матері протягом другої половини вагітності пов'язане з ПД та її проявами: ПЕ, затримкою росту плода (ЗРП) і відшаруванням плаценти. Чим вище значення співвідношення sFlt-1/PlGF, тим швидше прогресує ураження плаценти та спостерігається коротший інтервал між реєстрацією цього значення і розвитком клінічних симптомів [4,9,10]. Порогове значення співвідношення sFlt-1/PlGF >655 описано як критичне, що корелює зі швидким розвитком ранньої ПЕ. На жаль, даних про вагітність з високим і критичним рівнем співвідношення sFlt-1/PlGF без розвитку ПЕ не так багато [2]. Найбільшою працею, що описує наслідки вагітностей з критичним рівнем співвідношення sFlt-1/PlGF у жінок з і без ПЕ, є наукова робота авторів

Cecilia Villalaín, Ignacio Herraiz та інших [11]. Це дослідження показало, що, окрім співвідношення sFlt-1/PlGF, важливу роль відіграє саме термін гестації, у якому вперше виявлено цей рівень. Адже рівень материнської захворюваності був високим (>30%) на будь-якому гестаційному терміні, тоді як перинатальна тяжка захворюваність і смертність перевищувала 50% у терміні до 29–30 тижнів і значно знижувалася, приблизно до 15%, між 30–34-м тижнями [11]. Утім, на жаль, досі не розроблена уніфікована тактика ведення пацієнток як із критичним, так і з високим рівнем співвідношення sFlt-1/PlGF, що «зв'язує руки» акушерам-гінекологам у всьому світі та навіть призводить до збільшення рівня материнської смертності.

Мета дослідження — проаналізувати материнські та перинатальні наслідки вагітностей у жінок із високим і критичним співвідношенням sFlt-1/PlGF.

Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективний аналіз перебігу вагітності в 137 жінок із загрозою невиношування вагітності. Вік вагітних жінок коливався в межах від 20 до 47 років і в середньому становив $31,8 \pm 0,4$ (95% ДІ: 30,9–32,6) року. Усі жінки звернулися до лікаря з приводу загрозливих симптомів для виношування вагітності. У 60 (43,8%) випадках йшлося про діагностовану під час ультразвукового дослідження ретрохоріальну гематому — РХГ (І клінічна група). Середній вік цих жінок становив $31,2 \pm 0,6$ (95% ДІ: 30,0–32,4) року. У 77 (56,2%) пацієнток віком $32,2 \pm 0,6$ (95% ДІ: 31,0–33,3) року спостерігалися загрозливі симптоми без ознак антенатальної кровотечі (ІІ клінічна група) ($p=0,243$ за t-критерієм). Середній гестаційний вік у тематичних жінок на момент взяття наоблікдорівнював $6,7 \pm 0,4$ (95% ДІ: 5,9–7,5) тижня: $6,1 \pm 0,55$ (95% ДІ: 5,0–7,2) і $7,2 \pm 0,61$ (95% ДІ: 6,0–8,4) тижня відповідно по групах ($p=0,192$ за t-критерієм). Отже, за цими показниками тематичні жінки, незалежно від проявів загрози переривання вагітності, були статистично порівнянними ($p>0,05$). Незважаючи на зберігаючу терапію, у 2 (3,3%) пацієнток вагітність перервалася до 12 тижнів гестації та в 3 (5,0%) випадках завершилася мимовільним викиднем до 20 тижнів. Такі випадки зафіксовано в І групі. Тому розрахунок співвідношення sFlt-1/PlGF проведено лише в 132 жінок.

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету «Діагностика та превентивне лікування акушерських та гінекологічних захворювань при екстрагенітальній патології» (№ державної реєстрації 0120U101467, термін виконання — 2020–2023 рр.). Дисертаційну роботу виконано відповідно до основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації, методологічно побудовано на застосуванні системного підходу до комплексу досліджень, проведених у вагітних жінок, і визначено окресленою метою й конкретними завданнями. Для досягнення мети проаналізовано 11 клінічних випадків спостереження жінок із високим і надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PlGF в анте-, інтра- та постнатальному періоді. Згоду на використання анонімних даних отримано від усіх пацієнток. Для відокремлення випадків високих і вкрай високих співвідношень, напередодні запланованого аналізу проведено дослідження рівнів PlGF і sFlt-1 у сироватці крові 137 вагітних у термінах гестації 21–33⁺⁶ тижні протягом 2020–2022 рр. на базі відділення медицини плода КЗ «Дніпропетровський обласний центр зі стаціонаром Дніпропетровської обласної ради» (на тепер — КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я»), оцінено перебіг вагітностей у цих жінок, вивчено наслідки та ускладнення. Під час дослідження рівня співвідношення використано тест-систему виробництва «BRAHMS Kryptor» («Thermo Fisher Scientific», Німеччина), аналіз виконано за допомогою аналітичного методу TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission). Дослідження проведено в лабораторії медико-біологічного центру «Геном» на автоматичному аналізаторі «BRAHMS Kryptor Compact Plus» у повній відповідності до інструкцій до тест-наборів. Пацієнток, у яких співвідношення sFlt-1/PlGF перевищувало 110, внесено до групи подальшого вивчення. Також ретроспективно в усіх пацієнток оцінено антенатальний ризик виникнення перинатальних ускладнень згідно з адаптованою шкалою ризику «Alberta perinatal health program».

Статистичну обробку матеріалів дослідження проведено з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакеті програм «Statistica v.6.1» (серійний номер AGAR909E415822FA). Для опису і порівняння статистичних ха-

рактеристик кількісних даних, розподілених за нормальним законом (перевірка за критерієм Шапіро—Уїлка), використано середню арифметичну (M), її стандартну похибку (m) і 95% довірчий інтервал (95% ДІ), t-критерій Стюдента для незв'язаних вибірок з урахуванням однорідності дисперсій (критерій Фішера); при аномальному законі розподілу даних — медіану (Me) з інтерквартильним розмахом (25%; 75%) та U-критерій Манна—Уїтні. Порівняння відносних показників проведено за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Критичний рівень статистичної значущості результатів дослідження (p) прийнято $\leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час дослідження біохімічних маркерів, які характеризують ризик розвитку ПЕ, у I триместрі встановлено: середній рівень асоційованого з вагітністю протеїну А (PAPP-A) становив 1,04 (0,69; 1,56) МоМ і 0,96 (0,63; 1,40) МоМ відповідно в жінок I та II клінічних груп ($p=0,292$ за U). Значення PAPP-A $<0,45$ МоМ відмічалося в 3 (5,0%) пацієнток з РХГ, причому в 1 (1,7%) випадку йшлося про зниження рівня до 0,15 МоМ. Подібне зниження спостерігалося в 6 (7,8%) пацієнток II групи ($p=0,513$ за χ^2). Рівень PlGF в 11 тижнів гестації становив 0,73 (0,56; 0,93) МоМ і 0,75 (0,60; 1,03) МоМ відповідно в I та II клінічних групах без достовірних відмінностей між показниками ($p=0,279$ за U).

Показники пульсаційного індексу в маткових артеріях (МА) у межах від 95 до 99 перцентилів спостерігалися в 9 (15,0%) та 7 (9,1%) пацієнток відповідно по групах спостереження ($p=0,285$ за χ^2). Особливу увагу привертала кількість випадків перевищення значення пульсаційного індексу в обох МА понад 99 перцентиль: 8 (13,3%) пацієнток з РХГ проти 3 (3,9%) без її ознак ($p=0,044$ за χ^2). При цьому частота виявлення декратичних виїмок була вищою: в обох МА — у 21 (35,0%) вагітних I групи та у 13 (16,9%) жінок II групи ($p=0,015$ за χ^2); в одній МА (частіше правій) — у 12 (20,0%) жінок з РХГ та 40 (51,9%) жінок без неї ($p<0,001$ за χ^2).

Після розрахунку ризику розвитку ПЕ в тематичних жінок відмічався високий ризик її розвитку у 28 (46,7%) жінок з РХГ проти 23 (29,9%) жінок без неї ($p=0,044$ за χ^2). Це свідчило на користь того, що виникнення РХГ на етапі ранньої плаценталії підвищує ризики розвитку ПД та акушерських ускладнень, пов'язаних з нею.

Таблиця 1

Аналіз зіставлення клінічних даних і рівня співвідношення sFlt-1/PlGF у жінок з його високим і критичним значенням у 19–23⁺⁶ тижні

| № пор. | Вік пацієн-ки | Наявність РХГ | Термін вагітності на момент дослідження | Ознаки ПЕ на момент дослідження | Ознаки ЗРП на момент дослідження | Рівень sFlt/PlGF |
|--------|---------------|---------------|---|---------------------------------|----------------------------------|------------------|
| 1 | 29 | так | 23 ⁺⁶ | ні | так | 377 |
| 2 | 20 | так | 23 | ні | так | 117 |
| 3 | 32 | так | 23 | ні | так | 425 |
| 4 | 43 | так | 21 | ні | так | 722 |
| 5 | 26 | ні | 23 | ні | так | 341 |
| 6 | 27 | так | 23 ⁺⁶ | ні | ні | 248 |
| 7 | 32 | так | 23 ⁺⁶ | ні | так | 747 |

Дослідження співвідношення sFlt-1/PlGF проводилося у 19–23⁺⁶ та 32–33⁺⁶ тижні гестації. У жінок I групи в I триместрі вагітності показники співвідношення sFlt-1/PlGF у 19–23⁺⁶ тижні коливалися від 0,453 ум. од. до 747,5 ум. од. та в середньому становили 4,83 (3,06; 7,20) ум. од. У II групі показники співвідношення sFlt-1/PlGF в 19–23⁺⁶ тижні коливалися від 0,56 ум. од. до 341 ум. од. та в середньому становили 4,32 (2,35; 7,41) ум. од. Відповідно до чинних рекомендацій, у терміні гестації 19–23⁺⁶ тижні показник співвідношення sFlt-1/PlGF <38 ум. од. характеризував низьку ймовірність розвитку ПЕ. Результат розрахунку >110 ум. од. свідчив про високу ймовірність наявності або розвитку ПЕ протягом 7 діб. Критичним вважався результат >655 ум. од. у цьому терміні. У терміні гестації 32–33⁺⁶ нормативні значення змінювалися: <38 ум. од. — низька ймовірність розвитку ПЕ; >85 ум. од. — висока ймовірність наявності або розвитку ПЕ; >255 ум. од. — критичне значення.

Аналіз результатів показника співвідношення sFlt-1/PlGF в 19–23⁺⁶ тижні виявив високе або критичне значення в 7 (5,1%) випадках спостереження: у 6 (10,0%) жінок I групи та в 1 (1,3%) жінки II групи. Аналіз зіставлення клінічних даних і рівня співвідношення sFlt-1/PlGF наведено в таблиці 1.

У 2 жінок I клінічної групи йшлося про критичне значення показника: 722 ум. од. і 747 ум. од. В обох випадках вагітність завершилася тяжкою ПЕ з передчасним розродженням (1 випадок оперативного та 1 консервативного розродження). Але різнилися терміни спостереження. При рівні співвідношення 747 ум. од. ПЕ почала розвиватися протягом 48 год після отримання результату. В іншому випадку вагітність під спостереженням була пролонгована ще на 7 тижнів. Але саме в цьому випадку був проведений ургентний кесарів розтин у зв'язку з відша-

руванням нормально розташованої плаценти на тлі розвитку ПЕ. У 4 (%) випадках жінки мали показник співвідношення sFlt-1/PlGF 117, 248, 377 і 425 ум. од. Через місяць після отримання попереднього результату проводилося контрольне дослідження в трьох випадках. Результати становили: 248→974, 377→384, 425→431. В усіх випадках вагітність завершилася до 30 тижнів в ургентному порядку у зв'язку з виникненням дистресу плода під час вагітності та тяжкої ПЕ (по 2 випадки кожного ускладнення). Жінка з показником 117 ум. од. через місяць відмовилася повторно здати дослідження на співвідношення sFlt-1/PlGF з матеріальних міркувань. У цьому випадку вагітність завершилася в терміні 30 тижнів в ургентному порядку шляхом кесаревого розтину з приводу розвитку тяжкої ПЕ, ЗРП і реєстрацією нульового кровоплину в артерії пуповини.

В 1 жінки II клінічної групи показник перевищував 110 ум. од. та становив 341 ум. од. Цей випадок завершився розвитком тяжкої ПЕ в терміні 30 тижнів, передчасним розродженням крізь природні пологові шляхи та, на жаль, загибеллю новонародженого протягом першої доби.

Під час дослідження аналогічних показників у терміні гестації 32–33⁺⁶ тижні в обох групах також відмічалось високе або критичне значення співвідношення sFlt-1/PlGF у жінок, у яких при попередньому дослідженні в 19–23⁺⁶ тижні не було змін співвідношення sFlt-1/PlGF: 1 (1,7%) випадок — у I групі; 3 (3,9%) випадки — у II групі. У 3 випадках йшлося про високе значення співвідношення sFlt-1/PlGF, а в 1 випадку — про критичне (табл. 2).

Цікавим був випадок спостереження жінки з великою РХГ в I триместрі, у якої на момент 23 тижнів співвідношення sFlt-1/PlGF становило 2,287 ум. од. Тому жінка не планувала досліджувати цей показник через 4 тижні. Тривалість реєстрації РХГ становила понад

Таблиця 2

Аналіз зіставлення клінічних даних і рівня співвідношення в жінок з його високим і критичним значенням у 32–33⁺⁶ тижні

| № пор. | Вік пацієнтки | Наявність РХГ | Термін вагітності на момент дослідження | Ознаки ПЕ на момент дослідження | Ознаки ЗРП на момент дослідження | Рівень sFlt / PIGF |
|--------|---------------|---------------|---|---------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| 1 | 26 | так | 31 | так | ні | 155,4 |
| 2 | 34 | ні | 33 | ні | так | 304 |
| 3 | 31 | ні | 33 | так | так | 2011 |
| 4 | 28 | ні | 33 ⁺⁶ | ні | ні | 182 |

Таблиця 3

Аналіз ускладнень у жінок із високим і критичним рівнем співвідношення sFlt-1/PIGF та перинатальні наслідки цих ускладнень

| № пор. | Вік пацієнтки | Рівень sFlt / PIGF у різні терміни | Проміжок часу між проведенням аналізу та розродженням (добі) | Показання до розродження | Неонатальні результати |
|--------|---------------|------------------------------------|--|---|--|
| 1 | 29 | 377 | 42 | ЗРП, реверсний кровоплин у венозній протоці | Дитина здорова |
| 2 | 20 | 117 | 49 | Тяжка ПЕ, ЗРП нульовий кровоплин в артерії пуповини | Дитина здорова |
| 3 | 32 | 425 | 42 | ЗРП, реверсний кровоплин у венозній протоці | Дитина здорова |
| 4 | 43 | 722 | 49 | ЗРП, реверсний кровоплин у венозній протоці. Післяпологовий період ускладнився утворенням гематометри, післяпологовою кровотечею, синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Проведена екстирпація матки | Дитина має підтверджений діагноз дитячого церебрального паралічу |
| 5 | 26 | 155 | 4 | Тяжка ПЕ, тромботична тромбоцитопенічна пурпура | Дитина здорова |
| 6 | 26 | 341 | 42 | Тяжка ПЕ, ЗРП | Рання неонатальна загибель |
| 7 | 34 | 304 | 7 | ЗРП, реверсний кровоплин в артерії пуповини | Дитина здорова |
| 8 | 27 | 974 | 28 | Реверсний кровоплин у венозній протоці | Дитина здорова |
| 9 | 31 | 2011 | 1 | ПЕ тяжкого ступеня | Дитина здорова |
| 10 | 32 | 747 | 2 | Тяжка ПЕ, ЗРП | Дитина здорова |
| 11 | 28 | 182 | 21 | Тяжка ПЕ | Дитина здорова |

10 тижнів. За результатами поглибленого дослідження виявлено гетерозиготний поліморфізм гена F₂-протромбіну. Після регресу гематоми вагітність на амбулаторному етапі перебігала гладко. Але в терміні гестації 31 тиждень під час планового візиту виявлено тромбоцитопенію на рівні $45,9 \times 10^9/\text{л}$. Додатково проведено повторне дослідження показника співвідношення sFlt-1/PIGF, який становив 155,4 ум. од. Додатково відзначено збільшення рівня печінкових трансаміназ: аланінамінотрансфераза — 52 Од/л, аспаратамінотрансфераза — 34 Од/л; звертала на себе увагу анемія середнього ступеня тяжкості — гемоглобін 82 г/л (зниження рівня гемоглобіну протягом 2 діб становило 20 г/л), протеїнурія (разова порція) — 0,75 г/л. За результатами кардіотокографії та ультразвукового дослідження в динаміці,

стан плода був задовільним. Надалі різко почали наростати клінічні ознаки ПЕ: рівень артеріального тиску збільшився до 140/110 мм рт. ст., рівень тромбоцитів знизився до 30 Г/л. Проведено негайний КР. Через добу в жінки з'явився генералізований петехіальний висип та екхімози в поєднанні з відсутністю позитивної динаміки збоку показників рівня гемоглобіну та тромбоцитів. У зв'язку з цим пацієнтці рекомендовано дослідження крові на активність ADAMTS-13: активність ADAMTS-13 — 2%, рівень антитіл ADAMTS-13 — 14,5 u/ml (прикордонне значення). Встановлено діагноз тромботичної тромбоцитопенічної пурпури [1].

Аналіз перинатальних результатів, отриманих при розродженні цих жінок, наведено в таблиці 3.

Таблиця 4

Адаптована шкала перинатального ризику
Alberta Perinatal Health Program

| Частина А — анамнестичні дані | | Частина В — акушерський анамнез | | Частина С — ускладнення в теперішню вагітність | |
|---|--|------------------------------------|--|--|--|
| бал | стан | бал | стан | бал | стан |
| 1 | Вік < 17 років на момент пологів | 3 | Неонатальна загибель | 2 | Великий до терміну гестації |
| 2 | Вік > 35 років на момент пологів | 3 | Мертвонародження | 3 | Малий до терміну гестації |
| 1 | Маса тіла > 91 кг | 1 | Викидень між 12 та 20 тижнями та маса при народженні менше 500 г. | 2 | Полігідрамніон або олігогідрамніон |
| 1 | Маса тіла < 45 кг | 1 | Пологи в терміні вагітності 20–37 тижнів | 3 | Багатоплідна вагітність |
| 1 | Зріст < 152 см | 2 | Кесарський розтин | 3 | Неправильне положення плода (косе або поперечне) |
| Цукровий діабет | | 1 | Мала маса дитини при народженні (5 перцентиль) | 2 | Передчасний розрив плодових оболонок до 37 тижнів |
| 1 | Який контролюється за допомогою дієти | 1 | Велика маса дитини при народженні (95 перцентиль) | 1 | Кровотеча до 20 тижнів |
| 3 | Який контролюється за допомогою інсуліну | 1 | Rh-ізоімунізація — народження здорової дитини | 3 | Кровотеча після 20 тижнів |
| 3 | Підтверджена ретинопатія | 3 | Rh-ізоімунізація — народження дитини з гемолітичною хворобою | 2 | Гестаційна гіпертензія |
| Захворювання серцево- судинної системи | | 1 | Значущі вроджені вади розвитку, наприклад хромосомні аномалії, дефекти серцево-судинної, нервової системи | 1 | Протеїнурія більше 1+ |
| 1 | Безсимптомне (не впливає на щоденне життя) | 2 | Гіпертензивні розлади під час попередньої вагітності | 1 | Гестаційний діабет |
| 3 | Симптоматичне | 2 | Гестаційний діабет під час попередньої вагітності | 3 | Ізосенсибілізація до анти- еритроцитарних антигенів |
| Гіпертензія | | | | | |
| 2 | Артеріальний тиск 140/90 мм рт. ст. або вище | 1 | Куріння тютюну | 1 | Анемія |
| 3 | Застосування антигіпер- тензивних препаратів | 1 | Вагітність у результаті допоміжних репродуктивних технологій | 1 | Термін вагітності понад 41 тиждень |
| 2 | Підтверджена хронічна хвороба нирок | 1 | Перша вагітність | 1 | Недостатня прибавка у вазі під час вагітності (з 26 по 36-й тиждень вагіт- ності, < 500 г на тиждень або взагалі зниження маси тіла) |
| 1 | Інші захворювання, наприклад епілепсія, тяжкий перебіг астми, системний червоний вов- чак, хвороба Крона | 1 | Сімейний анамнез пreekлампсій | 1 | Куріння в будь-який термін вагітності |

Середній проміжок часу між отриманням високого і критичного рівнів співвідношення sFlt-1/PlGF і розродженням коливався від 1 до 49 діб та становив 28 (4; 42) діб. Привертав увагу той факт, що найвищий рівень співвідношення sFlt-1/PlGF пов'язаний з найшвидшим розвитком клінічних проявів. Але цього кореляційного зв'язку немає при оцінці випадку з найдовшим проміжком часу до розвитку клінічних симптомів. Адже деякі інші пацієнтки мали нижчий рівень

співвідношення sFlt-1/PlGF, але клінічні прояви розвивалися швидше, ніж у разі з найдовшим проміжком часу між виявленням змін показника sFlt-1/PlGF і розвитком клінічних симптомів. Незважаючи на це, в усіх випадках зафіксовано плацента-асоційовані ускладнення. Несприятливі неонатальні результати відзначено в двох випадках. В одному випадку підтверджено діагноз дитячого церебрального паралічу, ще в одному — йшлося про ранню неонатальну смерть.

Для поглибленого усвідомлення причинно-наслідкового зв'язку в цих 11 випадках ретроспективно проводилася оцінка антенатальних ризиків за допомогою адаптованої шкали перинатального ризику «Alberta Perinatal Health Program» (табл. 4) [9,10].

Антенатальна оцінка ризику проводилася з урахуванням загальної кількості балів частини А, В і С. Частина D була виключена, оскільки містила інформацію, що не могла бути повною мірою відома на момент прогнозування.

Низький ризик встановлено за кількості від 0 до 2 балів; помірний ризик — від 3 до 6 балів; високий ризик — від 7 балів.

За результатами проведення ретроспективної оцінки антенатального ризику за допомогою адаптованої шкали перинатального ризику «Alberta Perinatal Health Program», жодна з 11 пацієнток не відносилася до групи низького перинатального ризику. До групи середнього ризику належало 5 пацієнток, а до групи високого ризику — 6 пацієнток. Це свідчить, що всі пацієнтки мали вищий ризик перинатальних ускладнень, навіть без використання різноманітних плацентарних маркерів, і потребува-

ли більш розширеного антенатального спостереження. З огляду на вищезазначене доцільно рекомендувати використання цієї шкали на амбулаторному етапі спостереження вагітності для виявлення груп середнього і високого перинатального ризику, для своєчасного, більш раннього призначення вторинної профілактики розвитку ПЕ та поліпшення перинатальних наслідків.

Висновки

Високе співвідношення sFlt-1 до PlGF у сироватці крові матері протягом другої половини вагітності пов'язане з ПД і має високе предикторне значення.

Окрім рівня співвідношення sFlt-1/PlGF, важливу роль відіграє саме термін гестації, у якому вперше виявлено ці зміни, а також обтяжений анамнез, як соматичний, так і акушерський.

Виникнення РХГ на етапі ранньої плацентарії підвищує ризики розвитку ПД та акушерських ускладнень, пов'язаних із нею.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

References/Література

1. Duka YuM, Yushchenko MI. (2022). Klinichniy vypadok trombotychnoi trombotsytopenichnoi purpury, yaka prykhovuvalasia pid maskoiu vazhkoj preeklampsii. Sciences of Europe. 94: 63–66.
2. Haddad B, Sibai BM. (2009). Expectant management in pregnancies with severe pre-eclampsia. Seminars in perinatology. 33 (3): 143–151. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2009.02.002>.
3. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. (2006). WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet (London, England). 367 (9516): 1066–1074. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68397-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68397-9).
4. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF et al. (2004). Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. The New England journal of medicine. 350 (7): 672–683. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031884>.
5. Maynard SE, Karumanchi SA. (2011). Angiogenic factors and preeclampsia. Seminars in nephrology. 31 (1): 33–46. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.10.004>.
6. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S et al. (2003). Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. The Journal of clinical investigation. 111 (5): 649–658. <https://doi.org/10.1172/JCI17189>.
7. MOZ Ukrainy. (2022). Hipertenzivni rozlady pid chas vahitnosti, polohiv ta u pislapiolohovomu periodi. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy 24.01.2022. No. 151. [МОЗ України. (2022). Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24.01.2022 року № 151].
8. Mutter WP, Karumanchi SA. (2008). Molecular mechanisms of preeclampsia. Microvascular research. 75 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2007.04.009>.
9. Oshovskij V, Nikolenko M, Polyakova Ye. (2021). Rezultati vagitnostej u paciyentok z nadzvichajno visokim spivvidnoshenniam sFlt-1/PLGF: ceriya klinichnih vipadkiv. Reproduktyvne zdorov'ya zhinki. 1: 17–20.
10. Oshovskyy V, Arbuzova S, Nikolenko M, Mylytsya K. (2022). Pregnancy outcomes in women with extremely high sflt-1/pigf ratio: case series. Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960. 75 (1): 141–143.
11. Villalain C, Herraiz I, Valle L, Mendoza M, Delgado JL, Vázquez-Fernández M, Martínez-Urriarte J et al. (2020). Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Extremely High Values for the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PLGF (Placental Growth Factor) Ratio. Journal of the American Heart Association. 9: 7.

Відомості про авторів:

Дука Юлія Михайлівна — д. мед. н., доц. каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1558-9850>.

Ющенко Максим Ігорович — очний денний аспірант каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-7549-4664>.

Стаття надійшла до редакції 25.12.2022 р.; прийнята до друку 27.02.2023 р.

УДК 618.177-089.888.11:618.3:616.151.5]-036-07-08:616-055.2-022.8:613.88-071.1

О.І. Кротік

Зміни в гемокоагуляційній системі після прегравідарної підготовки перед програмою ДРТ у вагітних з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 1(164): 28-33; doi 10.15574/HW.2023.164.28

For citation: Krotik OI. (2023). Changes in the haemocoagulation system after pregravidar preparation before ART programme in pregnant women with a history of sexually transmitted infections. Ukrainian Journal Health of Woman. 1(164): 28-33; doi 10.15574/HW.2023.164.28.

Мета — проаналізувати динаміку лабораторних показників функціонування гемокоагуляційної системи після прегравідарної підготовки перед циклами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у вагітних з інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), в анамнезі.

Матеріали та методи. Проаналізовано функціонування гемокоагуляційної системи після програми ДРТ у жінок із безпліддям на тлі ІПСШ в анамнезі: I група — 56 вагітних одержували запропоновані нами лікувально-профілактичні заходи в прегравідарний період; II група — 55 вагітних одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи. Стан системи гемостазу оцінено за такими показниками: концентрація фібриногену, активованний час рекальцифікації (АЧР), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), інтегративний показник «індекс тромбодинамічного потенціалу» (ІТП), концентрація продуктів деградації фібрину та фібриногену (ПДФФ) і рівень більш стабільних, але менш біологічно активних метаболітів простагліцину (6-кето-ПГФ 1α) і тромбоксану (Т \times В 2). Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 8.0».

Результати. У період остаточного формування плацентарного бар'єра у вагітних I групи повільно подовжувався АЧТЧ ($31,3 \pm 1,6$ с — у II триместрі; $34,3 \pm 2,9$ с — у III триместрі) зі збільшенням терміну гестації та вірогідно відрізнявся від показників у II групі ($27,6 \pm 3,0$ с і $30,2 \pm 1,7$ с, відповідно; $p < 0,05$); повільно скорочувався АЧР протягом II і III триместрів гестації у вагітних I групи ($63,1 \pm 2,8$ с і $59,3 \pm 2,8$ с, відповідно); поступово зменшувався рівень ПДФФ ($5,8 \pm 0,27 \times 10^{-2}$ г/л і $5,1 \pm 0,22 \times 10^{-2}$ г/л), на відміну від рівня ПДФФ у II групі, у якій поступово збільшувався цей показник ($9,4 \pm 0,17 \times 10^{-2}$ г/л і $11,6 \pm 0,27 \times 10^{-2}$ г/л); ($p < 0,01$). Рівень стабільного Т \times В 2 у II триместрі зменшувався в 2 рази та був нижчим ($p < 0,05$), ніж у II групі; рівень стабільного 6-кето-ПГФ 1α підвищувався і в III триместрі ($p < 0,05$). Це призводило до зростання в I групі балансу $Pgl_2/T \times A_2$ від $0,34 \pm 0,02$ до $1,16 \pm 0,03$, що відповідало фізіологічним потребам системної й органної гемодинаміки під час вагітності.

Висновки. Розроблення та впровадження ефективної прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ у жінок із ІПСШ в анамнезі та медикаментозна корекція протягом вагітності сприяють підвищенню адаптаційного компенсаторно-приспосовувального потенціалу гемокоагуляційного гомеостазу матері та перинатальної охорони плода.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інфекції, що передаються статевим шляхом, прегравідарна підготовка, вагітність, гемокоагуляційний гомеостаз.

Changes in the haemocoagulation system after pregravid preparation before ART programme in pregnant women with a history of sexually transmitted infections

O.I. Krotik

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose — to analyze the dynamics of laboratory parameters of haemocoagulation system functioning after pregravid preparation before assisted reproductive technologies (ART) cycles in pregnant women with a history of sexually transmitted infections (STIs).

Materials and methods. The functioning of the haemocoagulation system after the ART program in women with infertility and a history of STIs was analyzed: the Group 1 — 56 pregnant women received the treatment and preventive measures proposed by us in the pregravid period; the Group 2 — 55 pregnant women received conventional treatment and preventive measures. The state of the hemostasis system was assessed by the following indicators: fibrinogen concentration, activated recalcification time, activated partial thromboplastin time (APTT), integrative «index of thrombodynamic potential» (ITP), concentration of fibrin and fibrinogen degradation products (FDP) and the level of more stable but less biologically active metabolites of prostacyclin (6-keto-PGF 1α) and thromboxane (T \times B 2). The statistical processing of the study results was performed using standard software «Microsoft Excel 5.0» and «Statistica 8.0».

Results. During the period of final formation of the placental barrier in pregnant women of the Group 1, the APTT slowly lengthened (31.3 ± 1.6 s — in the trimester II; 34.3 ± 2.9 s — in the trimester III) with increasing gestational age and significantly differed from the indicators in the Group 2 (27.6 ± 3.0 s and 30.2 ± 1.7 s, respectively; $p < 0.05$); activated recalcification time slowly decreased during the trimesters II and III of gestation in pregnant women of the Group 1 (63.1 ± 2.8 s and 59.3 ± 2.8 s, respectively); gradually decreased the level of FDP ($5.8 \pm 0.27 \times 10^{-2}$ g/l and $5.1 \pm 0.22 \times 10^{-2}$ g/l), in contrast to the level of FDP in the Group 2, in which this indicator gradually increased ($9.4 \pm 0.17 \times 10^{-2}$ g/l and $11.6 \pm 0.27 \times 10^{-2}$ g/l); ($p < 0.01$). The level of stable T \times B 2 in the trimester II decreased by 2 times and was lower ($p < 0.05$) than in the Group 2; the level of stable 6-keto-PGF 1α increased in the trimester III ($p < 0.05$). This resulted in an increase in the $Pgl_2/T \times A_2$ balance in the Group 1 from 0.34 ± 0.02 to 1.16 ± 0.03 , which corresponded to the physiological needs of systemic and organ hemodynamics during pregnancy.

Conclusions. The development and implementation of effective pregravid preparation before ART cycles in women with a history of STIs and medical correction during pregnancy contribute to the increase of the adaptive compensatory and adaptive potential of maternal haemocoagulation homeostasis and perinatal fetal care.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: sexually transmitted infections, pregravid preparation, pregnancy, haemocoagulation homeostasis.

Під час фізіологічного перебігу вагітності прогресивно підвищується вміст прокоагулянтних факторів згортання крові: фактора фон Віллебранда, факторів (F) VIII, VII, V, X, XII, VII (табл.) [1,2,15]. Зміст фібриногену помітно зростає вже з I триместру і до кінця вагітності майже удвічі перевищує концентрацію до вагітності. На пізніх термінах гестації рівень FVII збільшується до 10 разів. Не підвищується вміст FXI, протромбіну, трохи зростає концентрація FIX, рівень FXIII, що спочатку підвищується в початкові терміни вагітності, знову повертається до нормального у III триместрі. Протягом усієї вагітності плацента синтезує і секретує протеолітично активний білок — металопротеазу ADAMTS-13, який з 12–16-го тижня вагітності знижується, досягаючи в III триместрі 23% від початкового нормального рівня. Білок ADAMTS-13 і матрична рибонуклеїнова кислота експресуються переважно в трофобласті та ендотелії кровоносних судин плода. Найвищий вміст плацентарного ADAMTS-13 спостерігається в I триместрі з поступовим зниженням у II і III триместрах вагітності, що узгоджується з прогресуючим зниженням концентрації ADAMTS-13 у плазмі крові під час вагітності [2,15].

Водночас із підвищенням рівня факторів згортання крові під час вагітності знижується активність антикоагулянтної системи: розвивається резистентність до активованого протеїну С. Концентрація протеїну S знижується з 6–11-го тижня вагітності і прогресивно зменшується зі збільшенням термінів гестації майже на 40%. Зниження активності протеїну S пов'язане зі зменшенням його загальної концентрації; тоді як значення протеїну С, що утворює неактивний комплекс із протеїном S, не змінюється. Збільшення резистентності до Adenomatous Polyposis Coli gene (APC) виявляється у 57% жінок і досягає піку у 28 тижнів вагітності. При цьому чим вища резистентність до APC до вагітності (у пацієток із мутацією FV Leiden), тим більшою мірою резистентність до APC виявляється під час вагітності. Розвиток резистентності до APC під час вагітності може спричинятися як підвищенням активності FVIII, так і зменшенням концентрації протеїну S. Високий рівень FVIII і резистентність до APC є незалежними факторами. Зміст антитромбіну III і протеїну С під час вагітності суттєво не змінюється [2,15]. У період вагітності відбувається гальмування фібринолітичної системи, проте

робота фібринолізу швидко відновлюється після пологів. Порушення в системі фібринолізу під час вагітності пов'язане з постійною продукцією в плаценті інгібітора активатора плазміногену-2 на ендотеліальній поверхні. Стан гіпофібринолізу посилюється за підвищення рівня антиплазміну та тромбін-активованого інгібітора фібринолізу (TAFI). Якщо за відсутності вагітності в умовах активації тромботичних процесів зростає як рівень вільного, так і пов'язаного тканинного активатора плазміногену (t-PA), то під час вагітності зменшуються обидві форми t-PA. Це свідчить про зменшення експресії t-PA та його значне інгібування за рахунок зв'язування з інгібітором активації плазміногену (PAI) у період вагітності, що також пояснює стан гіперкоагуляції у вагітних. Зі збільшенням терміну вагітності прогресивно зростає кількість продуктів деградації фібрину, зокрема D-димера. З одного боку, це свідчить, що немає повного пригнічення фібринолізу, а з іншого — відображає швидше активність фібринолітичної системи, посилення продукції фібрину. Отже, у період вагітності водночас активується коагуляція, посилюється продукція фібрину і його деградація, що свідчить про готовність формування під час вагітності синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром) [12].

Перенесені в анамнезі інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), призводять до порушень в організмі матері: зміни системи гемостазу, депресії імунної відповіді, індукції автоімунних процесів, наслідком чого є зниження стійкості до інфекційних агентів і посилення патологічного впливу на плід, що значно підвищує ризик розвитку порушень адаптації в новонародженого [3,7,8]. На жаль, у доступній літературі практично немає даних про адаптацію вагітних і зміни компенсаторно-приспосувальних реакцій у гемокоагуляційній системі в умовах хронічної дії інфекційних факторів; немає єдиної точки зору на механізми її впливу на організм вагітної, плода і немовляти, а існуючі наукові публікації мають дискусійний характер [5,6,13]. Тому актуальності набуває проблема вивчення патогенетичних механізмів дизадаптаційних порушень у гемокоагуляційній системі вагітних з ІПСШ в анамнезі на тлі прегравідарної комплексної підготовки та медикаментозної корекції перед циклами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), для посилення адаптаційних механізмів, які

дадуть змогу зменшити частоту акушерських і перинатальних ускладнень у цій групі вагітних [4].

Мета дослідження — проаналізувати динаміку лабораторних показників функціонування гемокоагуляційної системи після проведення прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ у вагітних із ІПСШ в анамнезі.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено та проаналізовано функціонування гемокоагуляційної системи після програми ДРТ у жінок із безпліддям на тлі ІПСШ в анамнезі: I група — 56 вагітних, які одержували запропоновані нами лікувально-профілактичні заходи в прегравідарний період; II група — 55 вагітних, які одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи. Загальноприйняте ведення жінок до і під час вагітності проведено відповідно до рекомендацій та наказів МОЗ України для терапії у вагітних II групи: передбачено гормональну корекцію, вітамінотерапію, антиоксиданти, спазмолітики та антиагреганти, седативні препарати, токолітики, вазоактивні лікарські засоби і, за показаннями, антибактеріальні і противірусні препарати. Відмінною рисою запропонованої нами методики є комплексний етіопатогенетичний підхід. Лікування в передконцепційний період підготовки до програми ДРТ за ІПСШ призначено згідно з останніми рекомендаціями Європейського Союзу спеціалістів з інфекцій, що передаються статевим шляхом (IUSTI, 2018) [9]. Під час вагітності проведено профілактику та медикаментозну корекцію плацентарної дисфункції та лікування супутньої екстрагенітальної патології. Вагітним жінкам у виявленні порушень кровообігу в системі «мати–плацента–плід» призначено корекцію виявлених порушень.

Для оцінювання стану системи гемостазу, зокрема, її ендотеліально-тромбоцитарної ланки і загального коагуляційного потенціалу крові, визначено такі показники. Концентрацію фібриногену визначено за методом Р.А. Рутберга; активований час рекальцифікації (АЧР), який відображає сумарну активність факторів внутрішнього шляху гемостазу (II, V, VIII, IX, X, XI, XII) і III фактора тромбоцитів [12,15], оцінено за тривалістю згортання насиченої тромбоцитами цитратної плазми оптимальною кількістю іонів кальцію (Ca^{2+}) в умовах стандартизації каоліном контактної фази процесу

згортання. Активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) визначено за методом M.J. Larrieu, C. Weiland в умовах стандартизації контактної та фосфоліпідної активації згортання. Протромбіновий індекс (ПТИ) за A.J. Quick, тобто час рекальцифікації плазми при додаванні до неї надлишку тромбопластину та оптимальної кількості кальцію, виражений у відсотках, характеризує сумарну активність факторів зовнішньої ланки гемостазу, активність протромбіну і прискорювачів його перетворення — факторів протромбінового комплексу (V, VII, X) і гепариноподібних речовин [10]. Для повнішої характеристики структурної і хронометричної коагуляції та властивостей фібринового згустка використано інтегративний показник «індекс тромбодинамічного потенціалу» (ІТП), який обчислено за формулою Rabi: $\text{ІТП} = \text{Em} / (r+k)$, де Em — максимальна еластичність тромбу, ma — максимальна амплітуда, $r+k$ — хронометрична коагуляція, що підраховано таким чином: $\text{Em} = (100 \times ma) / (100 - ma)$. За наявності гіперкоагуляції — $r+k$ зменшується, ma і ІТП підвищуються; за гіпокоагуляції — $r+k$ збільшується, ma і ІТП знижуються [14].

Для визначення концентрації продуктів деградації фібрину та фібриногену (ПДФФ) використано «латекс-тест» (FDP-Test) виробництва фірми «Boehringer Mannheim» (Німеччина). Метод дає змогу встановити концентрацію пізніх низькомолекулярних «Д» і «Е» фрагментів ПДФФ із кількісною оцінкою результатів дослідження в еквівалентах фібриногену ($\times 10^{-2}$ г/л) [10,14]. У фізіологічних умовах модуляція агрегації тромбоцитів і відновлення цілісності судинної стінки, тобто судинно-тромбоцитарна взаємодія, контролюється балансом простагландину I_2 (Pgi_2 , простаглілін) і його ендogenous антагоніста тромбоксану A_2 (Tx_2). Визначальним фактором біосинтезу цих ейкозаноїдів є наявність неестерифікованої арахідонової кислоти, джерелом якої може бути ферментний синтез з есенціальних жирних кислот (лінолевої та ліноленової), так само, як її вивільнення з естерифікованих депо (ефірів фосфоліпідів) завдяки ферментній дії фосфоліпази A_2 . Далі унаслідок впливу циклооксигенази відбувається утворення простагландину G_2 (Pgg_2), який під дією простаглілінсинтетази перетворюється на Pgi_2 , а під впливом тромбоксансинтетази — на Tx_2 , відповідно. І простаглілін, і тромбоксан швидко гідролізуються у водних розчинах з утворен-

Таблиця

Динаміка змін показників гемокоагуляційної системи в динаміці гестації

| Показник | Термін | Група жінок | |
|------------------------------------|--------------|--------------|---------------|
| | | I n=56/51 | II n=55/45 |
| АЧТЧ (с) | I триместр | 28,9±2,1 | 29,6±2,2 |
| | II триместр | 31,3±1,6* | 27,6±3,0 |
| | III триместр | 34,3±2,9* | 30,2±1,7 |
| АЧР (с) | I триместр | 73,1±3,4 | 74,6±3,4 |
| | II триместр | 63,1±2,8 | 54,2±2,7 |
| | III триместр | 59,3±2,8 | 50,2±3,4 |
| ПДФФ ($\times 10^{-2}$ г/л) | I триместр | 6,6±0,12 | 6,8±0,08 |
| | II триместр | 5,8±0,27** | 9,4±0,17 |
| | III триместр | 5,1±0,22** | 11,6±0,27 |
| ІТП (у.о.) | I триместр | 28,3±1,5 | 26,4±1,6 |
| | II триместр | 18,7±1,4 | 35,2±1,8 |
| | III триместр | 21,1±2,4* | 33,4±1,7 |
| Pgl ₂ /T×A ₂ | I триместр | 0,34±0,02 | 0,36±0,02 |
| | II триместр | 0,98±0,3 | 0,31±0,03 |
| | III триместр | 1,16±0,04 | 0,30±0,01 |

Примітки: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$, достовірність відносно II групи.

ням їх більш стабільних, але менш біологічно активних метаболітів — 6-кето-ПГФ_{1α} і T×B₂, концентрацію яких у сироватці крові досліджено радіоімунним методом із використанням реактивів виробництва фірми «Amersham» (Велика Британія) і супровідних рекомендацій [14].

Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 8.0». Статистично значущими прийнято розбіжності за $p < 0,05$ [11].

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

Результати дослідження та їх обговорення

Враховуючи запропоновану нами систему прегравідарної підготовки для профілактики раннього розвитку дизадаптаційних порушень у фетоплацентарному комплексі вагітних з ІПСШ в анамнезі, було цікавим дослідити зміни основних прогностичних гемокоагуляційних показників у динаміці вагітності залежно від здійснюваної прегравідарної підготовки та медикаментозної корекції.

Ранні репродуктивні втрати в I триместрі вагітності в I групі (n=56) становили 5 (8,9%) випадків, а в II групі (n=55) — 10 (18,2%) випадків, тому під спостереженням у II і III триместрах вагітності залишилися в I групі 51 вагітна, а в II групі — 45 жінок.

Динаміку змін показників гемокоагуляційної системи в досліджуваних групах протягом гестаційного періоду наведено в таблиці. Оцінюючи показники похідного стану гемокоагуляційної системи у вагітних з ІПСШ в анамнезі, слід зазначити: скорочення АЧТЧ спостерігалось в більшості вагітних I і II групи та становило відповідно 28,9±2,1 с і 29,6±2,2 с, що вказувало на підвищення коагуляційного потенціалу плазми та схильність до гіперкоагуляції. Достовірних розбіжностей у тривалості АЧТЧ між вагітними I і II груп не виявлено, а наявна різниця з вагітними КГ мала цілком певний характер ($p < 0,05$). Подовження АЧР до 73,1±3,4 с і 74,6±3,4 с у вагітних I і II груп показало однакову наявність дисрегуляторних змін у загальному стані плазменного гемостазу на тлі помірного скорочення АЧТЧ. В обох досліджуваних групах ІТП на початку гестації показав наявність у вагітних I і II груп хронометричної та структурної гіперкоагуляції і відображав існування хронічного

тромбофілічного стану: ІТП в I групі становив $28,3 \pm 1,5$ у.о., у II групі — $26,4 \pm 1,6$ у.о., що майже в 2,2 раза перевищувало його значення в II групі ($12,6 \pm 1,8$ у.о.).

Поява в крові більшості вагітних із ІПСШ в анамнезі ПДФФ свідчило про активацію механізмів фібринолізу. Концентрація ПДФФ у вагітних I групи становила $6,6 \pm 0,12 \times 10^{-2}$ г/л, а у вагітних II групи — $6,8 \pm 0,08 \times 10^{-2}$ г/л і вірогідно не відрізнялася ($p > 0,05$), але майже в 3,6 раза перевищувала показники фізіологічної норми, що було ознакою субклінічного перебігу хронічної форми ДВЗ-синдрому.

Отже, похідний стан гемокоагуляційної системи в I і II групах на початку вагітності не мав достовірних відмінностей.

У динаміці гестації на тлі застосованої у вагітних I групи комплексної прегравідарної підготовки та коригувальної терапії показники гемокоагуляційної системи мали явні розбіжності порівняно з даними II групи, у якій вагітні отримували загальнозживані методи лікування. Так, АЧТЧ у період остаточного формування плацентарного бар'єра у вагітних I групи повільно подовжувався ($31,3 \pm 1,6$ с — у II триместрі; $34,3 \pm 2,9$ с — у III триместрі) зі збільшенням терміну гестації і вірогідно відрізнявся від показників у II групі ($27,6 \pm 3,0$ с і $30,2 \pm 1,7$ с, відповідно; $p < 0,05$), що могло бути відображенням адаптаційних компенсаторно-приспосувальних реакцій організму вагітної за збільшення площі материнсько-плацентарної взаємодії та зменшення периферичного судинного опору для забезпечення адекватної плацентарної гемоперфузії та задоволення зростаючих метаболічних потреб плода. Повільне скорочення АЧР протягом II і III триместрів гестації у вагітних I групи ($63,1 \pm 2,8$ с і $59,3 \pm 2,8$ с) також свідчило про компенсацію змін у плазменній ланці гемостазу в разі проведення відповідної корекції похідних гемокоагуляційних розладів, уже з ранніх термінів гестації. Нормалізацію структурної та хронометричної коагуляції у вагітних I групи підтверджували дані тромбоеластограми. ІТП серед жінок I групи у II триместрі становив $18,7 \pm 1,4$ у.о., у III триместрі — $21,1 \pm 2,4$ у.о. проти відповідно $35,2 \pm 1,8$ у.о. і $33,4 \pm 1,7$ у.о. у II групі, тобто був більш ніж у 1,5 раза нижчим ($p < 0,05$). У разі коригувальної терапії дизадаптаційних порушень у фетоплацентарному комплексі у вагітних I групи з ранніх термінів гестації, вже з початку II триместру, поступо-

во знижувався рівень ПДФФ ($5,8 \pm 0,2 \times 10^{-2}$ г/л і $5,1 \pm 0,22 \times 10^{-2}$ г/л), на відміну від рівня ПДФФ у II групі, у якій спостерігалось поступове збільшення цього показника ($9,4 \pm 0,17 \times 10^{-2}$ г/л і $11,6 \pm 0,27 \times 10^{-2}$ г/л). Це свідчило про нормалізацію функціонального стану згортальної системи крові та її фізіологічне пристосування в умовах гемодилуції і загального підвищення коагуляційного потенціалу плазми. Відмінності між групами були достовірними ($p < 0,001$).

Під час прогресування вагітності у жінок I групи, які отримували розроблену нами прегравідарну підготовку та коригувальну терапію, рівень стабільного метаболіту тромбосану ($T \times B_2$) у II триместрі зменшувався майже удвічі та виявлявся нижчим ($p < 0,05$), ніж у II досліджуваній групі. Рівень стабільного метаболіту простагліну (6 -кето-ПГФ_{1α}) підвищувався, і в III триместрі це підвищення набувало вірогідності ($p < 0,05$). Це, своєю чергою, призводило до зростання в I групі балансу $PgI_2/T \times A_2$ від $0,34 \pm 0,02$ до $1,16 \pm 0,03$, що відповідало фізіологічним потребам системної й органної гемодинаміки під час вагітності та забезпечувало повноцінну плацентарну перфузію, що показано під час доплерометричного дослідження у вагітних I групи.

Висновки

Дизрегуляторні зміни в гемокоагуляційній системі, зокрема, в її ендотеліально-тромбоцитарній ланці, та збільшення загального коагуляційного потенціалу крові характеризується підвищенням ІТП, відносним подовженням АЧР на тлі помірного скорочення АЧТЧ, зростанням концентрації ПДФФ, тромбосану та продуктів його метаболізму, порушенням балансу між простагліном і тромбосаном, що в цілому є ознакою субклінічного перебігу хронічної форми ДВЗ-синдрому, який призводить до раннього розвитку перфузійних розладів у системі «мати-плацента-плід».

Розроблення і впровадження ефективної прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ у жінок із ІПСШ в анамнезі та медикаментозна корекція протягом вагітності сприяють підвищенню адаптаційного компенсаторно-приспосувального потенціалу гемокоагуляційного гомеостазу в матері та перинатальної охорони плода.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Bitsadze V, Khizroeva J, Elalamy I, Makatsariya A. (2020, Oct 26). Venous thrombosis risk factors in pregnant women. *J Perinat Med*: jpm-2020-0011. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0011>. Online ahead of print.
2. Brenner B. (2004). Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*. 114 (5–6): 409–414. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.08.004>.
3. Chen L, Liu J, Cao Z. (2019). Seasonal influence on TORCH infection and analysis of multi-positive samples with indirect immunofluorescence assay. *J Clin Lab Anal*. 33 (4): e22828. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/.). PMC 6528586. (Accessed 11 March 2021).
4. Curry K et al. (2022). Recommendations for managing sexually transmitted infections: Incorporating the 2021 guidelines. *The Nurse Practitioner*. 47 (4): 10–18.
5. Erez O. (2017, Mar). Disseminated intravascular coagulation in pregnancy — Clinical phenotypes and diagnostic scores. *Thrombosis research*. 151 (1): S56–S60.
6. Evarista OO, Ezimokhai TP, Airiagbonbu B. (2020). Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on some specific clotting profile in Human Immunodeficiency Virus-(HIV) positive pregnant women. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*. 41 (1): 83.
7. Holovachuk OK, Kalinovska IV. (2014). Klinichna otsinka platsentarnoyi dysfunktsiyi u vahitnykh iz henitalnymy infektsiyamy. *Perinatologiya i pediatriya*. 4: 31–33.
8. Kolomyitseva AH, Didenko LV, Chernenko TS. (2008). Prohnozuvannya i profilaktyka uskladnen vahitnosti. *Pediatriya, akusherstvo ta hinekol*. 1: 52–53.
9. Krotik OI. (2022). Obstetric and perinatal outcomes of childbirth after ART in women with a history of sexually transmitted infections. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 1 (158): 25–33. [Кротик ОІ. (2022). Акушерські та перинатальні наслідки розродження після ДРТ в жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі. *Український журнал Здоров'я жінки*. 1 (158): 25–33]. doi: 10.15574/HW.2022.158.25.
10. Lowe GDO, Rumley A. (2019). Use of fibrinogen and fibrin D-dimer in prediction of arterial thrombotic events. *Thrombosis and Haemostasis J*. 82; 2: 667–673.
11. Mintser AP. (2018). Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. *Prakticheskaya meditsina*. 8: 112–118. [Минцер АП. (2018). Статистические методы исследования в клинической медицине. *Практическая медицина*. 8: 112–118].
12. Rabinovich A et al. (2019, Sep). DIC in obstetrics: Diagnostic score, highlights in management, and international registry-communication from the DIC and Women's Health SSCs of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 17 (9): 1562–1566.
13. Şahin B, Şahin B, Şahin GC. (2022). Sexually Transmitted Infections in Pregnancy, Screening and Treatment. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*. 11: 34–43.
14. Schjetlein R, Haugen G, Wisloff F. (1997). Markers of intravascular coagulation and fibrinolysis in preeclampsia: association with intrauterine growth retardation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 76; 6: 541–546.
15. Xiao J, Feng Y, Li X et al. (2017). Expression of ADAMTS13 in normal and abnormal placenta and its potential role in angiogenesis and placenta development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 37 (9): 1748–1756. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309735>.

Відомості про авторів:

Кротик Олена Ігорівна — докторант каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-1677-6634>.
Стаття надійшла до редакції 04.12.2022 р.; прийнята до друку 27.02.2023 р.

УДК 618.34-002:616.381-007.274-005.2:576.3

П.Ф. Шаганов

Прозапальні цитокіни в перитонеальній рідині жінок з перитонеальними спайками

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 1(164): 34-38; doi 10.15574/HW.2023.164.34

For citation: Shaganov PF. (2023). Proinflammatory cytokines in peritoneal fluid of women with peritoneal adhesions. Ukrainian Journal Health of Woman. 1(164): 34-38; doi 10.15574/HW.2023.164.34.

Мета — дослідити рівень прозапальних цитокінів у перитонеальній рідині жінок репродуктивного віку з перитонеальними спайками.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 58 пацієнок (основна група), верифікованих під час лапароскопії: з них 45 пацієнок з I–II стадіями спайкового процесу, 13 — з III–IV стадіями поширеності процесу. Контрольну групу (КГ) становили 30 жінок репродуктивного віку з непорушеною репродуктивною функцією без спайкового процесу в малому тазі, яким проведено лапароскопічну стерилізацію. Проаналізовано вміст інтерлейкіна (ІЛ) 1, ІЛ-2, ІЛ-6 та фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α) у перитонеальній рідині.

Результати. Дослідження вмісту прозапальних цитокінів у перитонеальній рідині показало, що їхні рівні виявилися достовірно вищими ($p < 0,01$) у жінок з I–II і III–IV стадіями спайкового процесу: ІЛ-1 — відповідно $192,5 \pm 34,8$ пг/мл та $268,4 \pm 48,3$ пг/мл; ІЛ-2 — відповідно $145,9 \pm 21,3$ пг/мл та $234,8 \pm 42,5$ пг/мл; ІЛ-6 — відповідно $118,7 \pm 8,4$ пг/мл та $698,4 \pm 22,6$ пг/мл; ФНП- α — відповідно $10,2 \pm 4,8$ пг/мл та $29,6 \pm 2,8$ пг/мл. У жінок КГ ці рівні були найнижчими: ІЛ-1 — $18,2 \pm 4,2$ пг/мл; ІЛ-2 — $22,4 \pm 4,3$ пг/мл; ІЛ-6 — $26,4 \pm 4,7$ пг/мл; а ФНП- α не виявлено. Рівень ІЛ-6 у перитонеальній рідині пацієнок з III–IV стадіями спайкового процесу ($698,4 \pm 22,6$ пг/мл) був достовірно вищим ($p < 0,01$) за такий у жінок з I–II стадіями поширеності спайок ($118,7 \pm 8,4$ пг/мл) і в жінок КГ ($26,4 \pm 4,7$ пг/мл).

Висновки. Зі збільшенням поширеності спайкового процесу значуще достовірно підвищується вміст цитокінів у перитонеальній рідині, при цьому перитонеальна рідина відіграє значну роль у його формуванні.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: перитонеальна рідина, цитокіни, спайковий процес, перитонеально тазові спайки.

Proinflammatory cytokines in peritoneal fluid of women with peritoneal adhesions

P.F. Shaganov

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose — to investigate the level of pro-inflammatory cytokines in the peritoneal fluid in women of reproductive age with peritoneal adhesions.

Materials and methods. 58 patients (the main group) verified during laparoscopy were included in the study: of them, 45 patients with stages I–II of the adhesion process, 13 — with stages III–IV of the spread of the process. The control group (CG) consisted of 30 women of reproductive age with intact reproductive function without adhesions in the pelvis, who underwent laparoscopic sterilization. The content of interleukin (IL) 1, IL-2, IL-6 and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in the peritoneal fluid was analyzed.

Results. The study of the content of proinflammatory cytokines in peritoneal fluid showed that their levels were significantly higher ($p < 0.01$) in women with stage I–II and stage III–IV adhesions: IL-1 — 192.5 ± 34.8 pg/ml and 268.4 ± 48.3 pg/ml, respectively; IL-2 — 145.9 ± 21.3 pg/ml and 234.8 ± 42.5 pg/ml, respectively; IL-6 — 118.7 ± 8.4 pg/ml and 698.4 ± 22.6 pg/ml, respectively; TNF- α — 10.2 ± 4.8 pg/ml and 29.6 ± 2.8 pg/ml, respectively. These levels were the lowest in CG women: IL-1 — 18.2 ± 4.2 pg/ml; IL-2 — 22.4 ± 4.3 pg/ml; IL-6 — 26.4 ± 4.7 pg/ml; and TNF- α was not detected. The level of IL-6 in peritoneal fluid of patients with stages III–IV of the adhesive process (698.4 ± 22.6 pg/ml) was significantly higher ($p < 0.01$) than that in women with stages I–II of adhesion prevalence (118.7 ± 8.4 pg/ml) and in women of the CG (26.4 ± 4.7 pg/ml).

Conclusions. With an increase in the prevalence of the adhesive process, the content of cytokines in the peritoneal fluid increases significantly, and the peritoneal fluid plays a significant role in its formation.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: peritoneal fluid, cytokines, adhesion process, peritoneal pelvic adhesions.

Проблема спайкового процесу в малому тазі дотепер залишається особливо актуальною в гінекології. Важливість вивчення патогенезу спайкового процесу та можливостей профілактики і лікування з урахуванням нових даних безперечно ще й тому, що частота трубно-перитонеального безпліддя в шлюбі залишається цілком високою. Так, аналіз структури причин безпліддя в шлюбі показує, що головне місце серед жіночих факторів безпліддя посідають трубно-перитонеальні форми, частота яких досягає 30–70% [6–8,18,25]. Провідну роль у формуванні спайок відіграє патологічне зни-

ження перитонеальної фібринолітичної активності у відповідь на запалення та операційну травму. Дослідження як на тваринних моделях, так і за участю людини показали, що два фактори переважно призводять до зменшення фібринолізу: зниження місцевої активності тканинного активатора плазміногену (tPA) і підвищення активності інгібітора активації плазміногену (PAI-1) локально та системно. Саме баланс між активністю tPA і PAI-1 відіграє провідну роль у патологічному спайкоутворенні, причому дисбаланс корелює з тяжкістю спайкового процесу. Отже, патологічне спайкоутворення є мульт-

тифакторним станом, розвиток якого зумовлений комбінацією різних факторів, багато з яких детерміновані генетично, місцевими і системними реакціями організму, а також особливостями хірургічного лікування [3]. Зміни імунної реакції виражаються в пригніченні Т-клітинного імунітету й активації поліклональних В-клітин, що ініціюють каскад реакцій, до яких залучені хемокини, цитокіни і фактори росту [14,16]. Загальна схема розвитку цих реакцій полягає в збільшенні активності прозапальних цитокінів поряд зі зниженням цитотоксичності природних кілерів й інших, схожих за властивостями, клітин, а також збільшенням проліферативних процесів. У підвищенні синтезу простагландинів, крім цитокінів, беруть участь макрофаги. Надмірна концентрація простагландинів, цитокінів у тканинах і в системному кровотоку відповідальна за виникнення болю [14].

Спайковий процес, як вже доведено, є наслідком зриву нормального перебігу запально-репаративних процесів, про що можуть свідчити фактори місцевої резистентності (фагоцитарна активність нейтрофілів, макрофагів, цитокінів тощо). Крім того, цитокіни регулюють функціональну активність фібробластів, які є клітинами-едекторами під час побудови сполучнотканинних спайок [5]. Відомо, що формування тазових спайок пов'язане з запаленням, яке зумовлене операціями, ендометріозом або інфекційними факторами. Для кращого розуміння зв'язку між інфекційним процесом (запаленням) і формуванням спайок досліджено виділення та регуляцію окремих цитокінів у перитонеальній рідині (ПР) [4,11,21].

До гуморальних і клітинних факторів належать імунокомпетентні клітини, білки, медіатори запалення та біологічно активні речовини. Виявлена також тривала активність перитонеальних фагоцитів і надмірне накопичення вільних радикалів кисню в ПР. Ці результати корелюють з даними, отриманими під час цитологічного і ультраструктурного дослідження ПР, що виявили протягом тривалого часу високий вміст поліморфноядерних лейкоцитів, високі концентрації високоактивованих макрофагів і активованих огрядних клітин за низького вмісту резидентних макрофагів, що спостерігалось за утворення грубих післяопераційних спайок [12].

На цей час відомо близько 100 біологічно активних речовин (медіаторів запалення, цитокінів, інтерлейкінів, інтер-

феронів) [1,10,20,23]. Провідна роль у регуляції активності та синхронізації дії імунокомпетентних клітин належить розчинним факторам міжклітинної взаємодії — цитокинам. Вони беруть участь в активації запального процесу (прозапальні цитокіни), залучають клітинний інфільтрат (хемокини), регулюють зростання, проліферацію і диференціювання клітин (фактори росту), зупиняють запалення (проти-запальні цитокіни).

Досліджено, що цитокіни — це низькомолекулярні білкові регуляторні речовини, які продукуються клітинами і здатні моделювати їхню функціональну активність. За фізіологічного стану їхній спектр вузький, але під впливом стресу, запалення і пошкодження значно поширюється кількісний і якісний склад цитокінів, що володіють як місцевою, так і дистантною активністю [13,24].

Цитокіни продукуються різними клітинами: ендотеліоцитами, кератиноцитами, фібробластами, макрофагами, нейтрофілами, лімфоцитами, тромбоцитами, стромальними та іншими клітинами [13].

Дія їх реалізується за сітковим принципом, тобто інформація, яка передається клітиною, міститься не в індивідуальному пептиді, а в наборі регуляторних цитокінів. При цьому цитокіни діють або у відносинах синергізму або антагонізму, каскадно індукують продукцію один одного, трансmodellують поверхневі рецептори до інших медіаторів [13].

Стимулююча або інгібуюча дія цитокінів здійснюється за допомогою скріплення їх з великою кількістю рецепторів на поверхні клітин. Кількість рецепторів цитокінів на клітині-мішені значно коливається залежно від виду цитокина (від 100 до 100 000) [2,24].

Одні і ті самі цитокіни можуть виконувати різні функції. Цей феномен пояснюється плейотропністю і поліфункціональністю дії цитокінів, а також безліччю клітин-мішеней, на які вони діють. Також очевидно, що різні цитокіни можуть виконувати одну функцію. На початку 80-х років XX ст. в експериментах досліджено вплив лімфокінів (інтерлейкінів, інтерферонів) на процеси регенерації органів і тканин. Надалі іноземними дослідниками (S.M. Wahl; 1985) показано роль лімфокінів у регуляції функції фібробластів. Виявлено, що порушення секреції цитокінів може бути основною причиною розвитку тяжкого запального процесу та уповільненої регенерації тканин [22].

На сьогодні ні в кого не викликає сумнівів, що використання комплексу цитокінів заданої специфічності, а не окремих пептидів дає змогу більш різнобічно діагностувати репаративні процеси. Імунокоригувальна дія цитокінів може бути спрямована на клітини, які беруть участь у запаленні (мононуклеарні та поліморфноядерні фагоцити, Т-лімфоцити та ін.), у регенерації (фібробласти, ендотеліальні клітини та ін.), у розвитку імунної відповіді [26]. Можливі як мінімум три результати загоєння рани: нормальне, уповільнене і з утворенням гіпертрофічних спайок. Імунні фактори необхідні для всіх варіантів загоєння. За збалансованого співвідношення регенерації і запалення відбувається оптимальне загоєння. За імуносупресивного стану порушуються регенераторні процеси, розвиваються запальні реакції, а рани загоюються з частими ускладненнями. За третього варіанта утворюються гіпертрофічні спайки з активацією локальних клітиноопосередкованих реакцій, підвищується експресія групи антигенів гістосумісності детермінантних молекул (HLA-DR-молекул) на фібробластах, спайкова тканина інфільтрується клітинами з рецепторами до інтерлейкіна (ІЛ) 2, накопичуються трансмембранні глікопротеїди 1 (CD1+), клітини Лангерганса [9,15,21,26].

Мета дослідження — дослідити рівень прозапальних цитокінів у ПР жінок репродуктивного віку з перитоніальними спайками.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 132 жінки з трубно-перитонеальним безпліддям. Усіх обстежених жінок поділено на дві групи: до І групи залучено 68 пацієнток до і після оперативної лапароскопії, які отримували запропонований нами алгоритм профілактики спайкового процесу; до ІІ групи 64 пацієнтки, які до і після оперативної лапароскопії отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи. Розроблений алгоритм профілактики спайкового процесу в обстежених жінок наведено в попередній публікації [19].

З метою оцінювання вмісту прозапальних цитокінів в обстежених пацієнток до дослідження залучено 58 пацієнток з обох досліджуваних груп, верифікованих під час лапароскопії: з них 45 пацієнток з І–ІІ стадіями спайкового процесу, 13 пацієнток з ІІІ–ІV стадіями поширеності процесу. Контрольну групу (КГ) становили 30 жінок репродуктивного віку з непорушеною репродуктивною функцією без

спайкового процесу в малому тазі, яким проведено відповідно до чинних нормативних документів лапароскопічну стерилізацію з метою завершення репродуктивної функції.

Аналіз вмісту ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 і фактора некрозу пухлин альфа (ФНП-α) у ПР як маркерів спайкового процесу проведено за допомогою імуноферментного аналізу з застосуванням стандартних наборів (R & D Systems, США). Проведення реакції і розрахунок результатів здійснено за стандартними умовами згідно з рекомендаціями виробника.

Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 8.0». Статистично значущими прийнято розбіжності за $p < 0,05$ [17].

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

Результати дослідження та їх обговорення

Обсяг ПР у жінок з перитонеально-тазовими спайками в середньому становив $16 \pm 4,8$ мл за І–ІІ стадій спайкового процесу та $28 \pm 5,4$ мл — за ІІІ–ІV стадій, у КГ — $9 \pm 2,4$ мл. За даними літератури, у нормі обсяг ПР становить у першу фазу менструального циклу 7–8 мл, у другу — 13–18 мл [4,21]. На основі отриманих даних можна зробити висновок, що збільшення обсягу ПР за спайкового процесу є проявом ексудативної фази запального процесу і підтверджує роль ПР у формуванні спайок.

У таблиці наведено дослідження рівнів проінфламаторних цитокінів у ПР жінок репродуктивного віку з перитонеально-тазовими спайками.

Дослідження вмісту прозапальних цитокінів у ПР показало, що їхні рівні виявилися достовірно вищими ($p < 0,01$) у жінок з І–ІІ та ІІІ–ІV стадіями спайкового процесу: ІЛ-1 — відповідно $192,5 \pm 34,8$ пг/мл та $268,4 \pm 48,3$ пг/мл; ІЛ-2 — відповідно $145,9 \pm 21,3$ пг/мл та $234,8 \pm 42,5$ пг/мл; ІЛ-6 — відповідно $118,7 \pm 8,4$ пг/мл та $698,4 \pm 22,6$ пг/мл; ФНП-α — відповідно $10,2 \pm 4,8$ пг/мл та $29,6 \pm 2,8$ пг/мл. У жінок КГ ці рівні були найнижчими: ІЛ-1 — $18,2 \pm 4,2$ пг/мл; ІЛ-2 — $22,4 \pm 4,3$ пг/мл; ІЛ-6 — $26,4 \pm 4,7$ пг/мл; а ФНП-α не виявлено.

Таблиця

Вміст цитокінів у перитонеальній рідині обстежених пацієнток (М±m, пг/мл)

| Цитокіни | КГ (n=30) | ОГ | |
|----------|--------------------------------|---------------------------------------|---|
| | | I–II стадії спайкового процесу (n=45) | III–IV стадії спайкового процесу (n=13) |
| ІЛ-1 | 18,2±4,2 | 192,5±34,8* | 268,4±48,3* |
| ІЛ-2 | 22,4±4,3 | 145,9±21,3* | 234,8±42,5* |
| ІЛ-6 | 26,4±4,7 | 118,7±8,4* | 698,4±22,6* |
| ФНП-α | Не виявлено значущої кількості | 10,2±4,8* | 29,6±2,8* |

Примітка: * — $p < 0,01$ порівняно з показниками КГ.

У пацієнток з III–IV стадіями спайкового процесу вміст ІЛ-1 (268,4±48,3 пг/мл) у ПР був більше ніж в 1,4 раза вищим порівняно з I–II стадіями поширеності захворювання (192,5±34,8 пг/мл) та в 14 разів — порівняно з КГ (18,2±4,2 пг/мл). Така динаміка продукції ІЛ-1 може вказувати на переважну активацію гуморальної імунної відповіді за поширених форм перитонеальних спайок.

Під час дослідження ІЛ-6 у ПР виявлено високий його вміст у пацієнток з III–IV стадіями спайкового процесу (698,4±22,6 пг/мл), що достовірно ($p < 0,01$) був вищим за такий у пацієнток з I–II стадіями поширеності спайок (118,7±8,4 пг/мл) і в жінок КГ (26,4±4,7 пг/мл). Отримані дані свідчать про збільшення активності запального процесу за III–IV стадії спайкового процесу в малому тазі.

Вміст ФНП-α у ПР був достовірно вищим у жінок з III–IV стадіями спайкового процесу — 29,6±2,8 пг/мл проти 10,2±4,8 пг/мл у пацієнток з I–II стадіями спайкового процесу, а найнижчим — у жінок КГ.

Деякі дані свідчать про значне зростання вмісту ІЛ-1 та ІЛ-6 у ПР і підвищення рівня продукції цих цитокінів перитонеальними

макрофагами в пацієнток з гострими запальними гінекологічними захворюваннями [11]. Підвищена продукція ІЛ-1 і ФНП-α в разі запалення інфекційної або травматичної природи корелює зі збільшенням кількості й тяжкості спайок [4,11]. На відміну від ІЛ-1 і ФНП-α, про роль ІЛ-6 у процесі спайкоутворення існують суперечливі дані. Деякі автори вважають, що ІЛ-6 бере участь у формуванні спайок, проявляючи властивості прозапального цитокіна [21].

Наявність подібних суперечностей вказує на те, що питання адгезіогенезу досі залишаються предметом наукових дискусій. Визначення рівнів прозапальних цитокінів у ПР пацієнток репродуктивного віку може допомогти прогнозувати їх утворення та рецидив.

Висновки

Проведені дослідження показали, що зі збільшенням поширення спайкового процесу значуще достовірно підвищується вміст цитокінів у ПР, при цьому ПР відіграє значну роль у його формуванні.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abudukeyoumu A, Li MQ, Xie F. (2020). Transforming growth factor-β1 in intrauterine adhesion. Am J Reprod Immunol. 84 (2): e13262. doi: 10.1111/aji.13262.
2. Aref-Adib M, Phan T, Ades A. (2019). Preventing adhesions in laparoscopic surgery: the role of anti-adhesion agents. The Obstetrician & Gynaecologist. 21 (3): 185 015–192.
3. Bahatko OV. (2018). Retrospektyvnyi analiz anamnezu zhinok z trubno-peritonealnoiu formoiu bezpliddia. Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorov'ia Ukrainy. 4: 5–10. [Багатко ОВ. (2018). Ретроспективний аналіз анамнезу жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 4: 5–10].
4. Carson SA, Kallen AN. (2021). Diagnosis and management of infertility: a review. Jama. 326; 1: 65–76.
5. Dubossarskaia ZM, Hrek LP. (2016). Rol pro- y protyvvospalytelnykh tsytokynov v vznynkoveny syndrome khronicheskoi tazovoi boly u patsyentok s vospalytelnyu protsessamy orhanov maloho taza. Reproduktyvnoe zdorove. Vostochnaia Evropa. 3: 322–330. [Дубоссарская ЗМ, Грек ЛП. (2016). Роль про- и противовоспалительных цитокинов в возникновении синдрома хронической тазовой боли у пациенток с воспалительными процессами органов малого таза. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 3: 322–330].
6. Feinberg EC. (2018). True, true, and unrelated: tubal patency, tubal architecture, and tubal function. Fertil Steril. 110: 646–647. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.007.
7. Hager M, Ott J, Holzer I, Seemann R, Kurz C, Parry JP. (2020). Hysteroscopic Assessment of Tubal Patency: A

- Randomized Comparison between the Flow and Parryscope Techniques. *J Minim Invasive Gynecol.* 27: 1552–1557.e1. doi: 10.1016/j.jmig.2020.01.014.
8. Gu P, Yang X, Zhao X, Xu D. (2021). The value of transvaginal 4-dimensional hysterosalpingo-contrast sonography in predicting the necessity of assisted reproductive technology for women with tubal factor infertility. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery.* 11; 8: 3698.
 9. Kany S, Vollrath JT, Relja B. (2019, Nov 28). Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci.* 20 (23): 6008. doi: 10.3390/ijms20236008. PMID: 31795299; PMCID: PMC6929211.
 10. Konci R, Caminsky N, Tulandi T, Dahan MH. (2020). Supplements to conventional treatment after hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 42 (8): 984–1000. doi: 10.1016/j.jogc.2019.09.008.
 11. Koninckx PhR. (2016). Role of the peritoneal cavity in the prevention of postoperative adhesions, pain and fatigue. *Fertil. Steril.* 106; 5: 998–1010.
 12. Kurtulus I, Basim S, Ozdenkaya Y. (2022). Can serum tumor necrosis factor-alpha predict peritoneal adhesions prior to secondary laparoscopic procedures? *Journal of Visceral Surgery.* S1878-7886(22)00181-3.
 13. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. (2021). Cytokines: From clinical significance to quantification. *Advanced Science.* 8 (15): 2004433.
 14. Ma H, Hong M, Duan J et al. (2013). Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study. *PLoS One.* 8; 2: e55200.
 15. Melnychenko HN, Kvashnina AA, Vasylychenko LV, Vesilyk NL. (2016). Suchasni uiavlennia pro patohenez perytonealnykh spaiok u ditei. *Klinichna khirurgiia.* 12: 72–75. [Мельниченко ГН, Квашніна АА, Васильченко ЛВ, Весілик НЛ. (2016). Сучасні уявлення про патогенез перитонеальних спайок у дітей. *Клінічна хірургія.* 12: 72–75].
 16. Melnichenko MG, Kvashnina AA. (2019). Peritoneal regeneration and pathogenesis of postoperative peritoneal adhesions formation. *Surgery of Ukraine.* 3: 88–93. [Мельниченко МГ, Квашніна АА. (2019). Регенерація очеревини та патогенез формування післяопераційних перитонеальних спайок. *Хірургія України.* 3: 88–93].
 17. Mintser OP. (2018). Statystychni metody doslidzhennia pry vykonanni naukovykh robot. *Praktychna medytsyna.* 8: 112–118. [Мінцер ОП. (2018). Статистичні методи дослідження при виконанні наукових робіт. *Практична медицина.* 8: 112–118].
 18. Promberger R, Simek IM, Nouri K, Obermaier K, Kurz C, Ott J. (2018). Accuracy of Tubal Patency Assessment in Diagnostic Hysteroscopy Compared with Laparoscopy in Infertile Women: A Retrospective Cohort Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 25: 794–799. doi: 10.1016/j.jmig.2017.11.020.
 19. Romanenko TH, Shahanov PF. (2021). Profilaktyka rozvytku perytonealnykh tazovykh zluk u zhinko reproduktyvnoho viku. *Reproduktyvne zdorov'ia zhinky.* 5: 48–55. [Романенко ТГ, Шаганов ПФ. (2021). Профілактика розвитку перитонеальних тазових злук у жінок репродуктивного віку. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 5: 48–55].
 20. Tang J, Xiang Z, Bernards MT, Chen S. (2020). Peritoneal adhesions: Occurrence, prevention and experimental models. *Acta biomaterialia.* 116: 84–104.
 21. Volianska AH. (2016). Patohenetychne obgruntuvannia profilaktyky spaikovoho protsesu pry hinekolohichnykh operatsiakh u zhinko reproduktyvnoho viku (kliniko-eksperymentalne doslidzhennia). Kyiv: DU «Instytut pediatrii, akusherstva i hinekolohii» NAMN Ukrainy. [Волянська АГ. (2016). Патогенетичне обґрунтування профілактики спайкового процесу при гінекологічних операціях у жінок репродуктивного віку (клініко-експериментальне дослідження). Київ: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології» НАМН України].
 22. Wahl SM. (1985). The role of lymphokines and monokines in fibrosis. *Ann NY Acad Sci.* 460: 224–231. doi: 10.1111/j.1749-6632.1985.tb51170.x. PMID: 3868948.
 23. Wang S, Duan H, Li B, Wang Y, Guo Z, Zhu X. (2022). Efficacy of Freeze-Dried Amnion Grafts on Cytokines in Uterine Exudates Following Hysteroscopic Adhesiolysis of Severe Intrauterine Adhesions. *International Journal of General Medicine.* 15: 1703–1713.
 24. Whiteside TL. (2002). Cytokine assays. *Biotechniques.* 33: S4–S15.
 25. Yuan L, Jingying H, Xiujuan C, Chengying L, Xiaochen H, Xiumei X, Yulong Z, Zihua C. (2019). Predictive value of a modified classification of fallopian tube status on prognosis of tubal factor infertility after laparoscopic surgery. *Medicine (Baltimore).* 98: e14952. doi: 10.1097/MD.00000000000014952.
 26. Zhang JM, An J. (2007). Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 45 (2): 27–37. doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e. PMID: 17426506; PMCID: PMC2785020.

Відомості про авторів:

Шаганов Павло Федорович — аспірант каф. акушерства та гінекології №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-5828-1752>.

Стаття надійшла до редакції 14.12.2022 р.; прийнята до друку 27.02.2023 р.

УДК 618.3/5-036-02:616.8-009.24

Н.Ю. Леміш

Перебіг вагітності та пологів у жінок із преєклампсією

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 1(164): 39-44; doi 10.15574/HW.2023.164.39

For citation: Lemish N.Y. (2023). The course of pregnancy and childbirth in women with preeclampsia. Ukrainian Journal Health of Woman. 1(164): 39-44; doi 10.15574/HW.2023.164.39.

Мета — визначити особливості перебігу вагітності та пологів у жінок, які мали ускладнення з групи великих акушерських синдромів (ВАС), що клінічно проявлялися преєклампсією.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності та пологів у 103 вагітних із преєклампсією (основна група — ОГ). До контрольної групи (КГ) залучено 56 практично здорових вагітних жінок зі сприятливим репродуктивним анамнезом і неускладненим перебігом цієї вагітності. Статистичну обробку результатів досліджень виконано з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 6.0».

Результати. У вагітних ОГ переважала помірна преєклампсія — 71 (69,6%) випадок проти 2 (3,5%) випадків у КГ ($p < 0,05$). Тяжка преєклампсія спостерігалася майже в кожній третій вагітній ОГ — 31 (30,4%) випадок. Одним з основних ускладнень III триместру гестації, також як і в I і II триместрах, була гестаційна анемія — 38 (37,2%) випадків в ОГ проти 14 (25,0%) випадків у КГ ($p < 0,05$). Плацентарна недостатність достовірно більше спостерігалася у вагітних ОГ — 33 (32,1%) випадки проти 2 (3,5%) випадків у КГ ($p < 0,05$); яка призвела до розвитку синдрому затримки росту плода в 10 (9,7%) випадках в ОГ. Загроза передчасних пологів відмічалася у 16 (15,6%) вагітних ОГ проти 4 (7,1%) вагітних КГ ($p < 0,05$), передчасні пологи відбулися у 12 (11,7%) випадках, а частота кесаревого розтину спостерігалася у 32 (31,1%) випадках проти 5 (8,9%) випадків, відповідно ($p < 0,05$).

Висновки. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із ВАС, який клінічно проявляється розвитком преєклампсії, характеризуються достовірно високою частотою загрози переривання вагітності, гестаційною анемією, бактеріальним вагінозом, плацентарною недостатністю, синдромом затримки росту плода, передчасним розривом плодових оболонок, передчасних пологів, передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти, дистресом плода і, як наслідок цих ускладнень, збільшення частоти кесаревого розтину до 31,1%.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: жінки, вагітність, великі акушерські синдроми, преєклампсія, ускладнення вагітності, ускладнення пологів.

The course of pregnancy and childbirth in women with preeclampsia

N.Y. Lemish

SHEI «Uzhhorod National University», Ukraine

Purpose — to determine the features of pregnancy and childbirth in women who had complications from the group of major obstetric syndromes (MOS), which were clinically manifested by pre-eclampsia.

Materials and methods. A retrospective clinical and statistical analysis of the course of pregnancy and childbirth in 103 pregnant women with pre-eclampsia (main group — MG) was performed. The control group (CG) included 56 practically healthy pregnant women with a favorable reproductive history and uncomplicated pregnancy. Statistical processing of the study results was performed using standard software Microsoft Excel 5.0 and Statistica 6.0.

Results. Moderate pre-eclampsia prevailed in pregnant women of MG — 71 (69.6%) cases versus 2 (3.5%) cases in CG ($p < 0.05$). Severe pre-eclampsia was observed in almost every third pregnant woman of MG — 31 (30.4%) cases. One of the main complications of the third trimester of gestation, as well as in the first and second trimesters, was gestational anemia — 38 (37.2%) cases in MG versus 14 (25.0%) cases in CG ($p < 0.05$). Placental insufficiency was significantly more common in pregnant women of MG — 33 (32.1%) cases versus 2 (3.5%) cases in CG ($p < 0.05$); which led to the development of fetal growth retardation syndrome in 10 (9.7%) cases in MG. The threat of preterm birth was noted in 16 (15.6%) cases in MG versus 4 (7.1%) cases in CG ($p < 0.05$), preterm birth was noted — in 12 (11.7%) cases, and the incidence of cesarean section was 32 (31.1%) cases versus 5 (8.9%) cases ($p < 0.05$).

Conclusions. The features of the course of pregnancy and childbirth in women with MOS, which is clinically manifested by the development of pre-eclampsia, are characterized by a significantly high frequency of threatened abortion, gestational anemia, bacterial vaginosis, placental insufficiency, fetal growth retardation syndrome, premature rupture of membranes, premature birth, premature detachment of a normally located placenta, fetal distress and, as a result of these complications, an increase in the incidence of caesarean section to 31.1%.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the paper. Informed consent of women was obtained for the study.

No conflict of interest was declared by the author.

Keywords: women, pregnancy, major obstetric syndromes, pre-eclampsia, pregnancy complications, obstetric complications.

Акушерські ускладнення, що спричиняють перинатальну захворюваність і смертність, виокремлені в групу «великих акушерських синдромів» (ВАС). Цей термін широко увійшов у клінічну практику після 2009 року завдяки роботам G.C. Di Renzo та R. Romero. ВАС — це назва декількох ускладнень гестації, що спостерігаються при близько 15% вагітностей. Ці синдроми можуть спричинити тяжкі ускладнення гестаційного періоду та призвести до фетальної та материнської смертності, тому потребують надзвичайної уваги, постійного моніторингу та лікування [6,10–13,16,20,22].

Аналіз літератури останніх років свідчить, що розвиток прееклампсії (ПЕ) може відбуватися за різними патогенетичними механізмами, при цьому формується ранній або пізній клінічний варіант такого серйозного ускладнення гестації [1,20,21,24]. Для ранньої ПЕ характерна неповноцінна інвазія трофобласта, порушення плацентації, ремоделювання спіральних артерій, васкулогенезу і ангиогенезу, гіпоксія тканин плаценти і плода, відсутність компенсаторних механізмів, ранній розвиток ендотеліальної дисфункції та зміна енергообміну в плаценті. Рання ПЕ маніфестує у II триместрі на початку III триместру вагітності, має виражені клінічні прояви, асоційована з тяжкими формами плацентарної недостатності (ПН) — синдромом затримки росту плода (ЗРП), гіпоксією плода, патологічним кровотоком, супроводжується тяжкими ускладненнями, зумовленими полісистемною і/або поліорганною недостатністю [2–5,9,23]. Пізня ПЕ прогностично більш сприятлива, клінічно перебігає менш тяжко, патологія фетоплацентарного комплексу менш виражена, симптоматична терапія більш ефективна. Відзначається більш тісний зв'язок із материнською екстрагенітальною патологією, переважно судинного і метаболічного генезу [3,5,14,17]. Незважаючи на деяку різницю в клінічному перебігу і термінах реалізації, обидва варіанти ПЕ пов'язані з патологією судинного ендотелію (гестаційним ендотеліозом), гіперактивація якого відбувається на різних етапах гестації [6,13,17,22]. Останніми роками, незважаючи на зниження рівнів материнської та перинатальної захворюваності й смертності, відмічається постійна тенденція до збільшення кількості ускладнень, детермінованих морфофункціональними порушеннями у фетоплацентарній системі [1,11,14,17,23]. У патогенезі переважної більшості ускладнень

вагітності (невиношування вагітності ранніх термінів, ранній токсикоз, ПЕ, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНRP), ПН з розвитком синдрому ЗРП і/або гіпоксії плода, передчасні пологи (ПП) тощо) функціональний стан плаценти відіграє ключову роль. Доведено, що порушення формування та розвитку фетоплацентарного комплексу є раннім етапом формування ПЕ [1,3,21,23]. Ендотеліальна дисфункція як основа акушерської патології є наслідком як екстрагенітальної патології, так і гіперактивації ендотелію внаслідок формування гемохоріального типу плацентації та функціонування фетоплацентарної системи (до 6 тижнів вагітності формується первинна ембріональна кровоносна система, відбувається інтенсивна васкуляризація ворсинчастого дерева плаценти, яка формується; період 6–8 тижнів вагітності відзначений початком переходу до плацентарного кровообігу за рахунок формування гемохоріального типу плацентації в людини; до 14 тижнів вагітності відзначається завершення першої хвилі інвазії цитотрофобласта в ендометріальні ділянки спіральних артерій, а до 20 тижнів — другої хвилі інвазії цитотрофобласта в міометральні ділянки матково-плацентарних судин) [14,17]. З огляду на тісний зв'язок порушень морфофункціонального становлення фетоплацентарної системи з розвитком ПЕ очевидною є необхідність пошуку ефективного і безпечно-го для матері плодового кровотоку і мікроциркуляції у вагітних на ранніх стадіях формування ПЕ [26,27]. Слід враховувати, що пошкодження фетоплацентарного комплексу можливе на будь-якому терміні вагітності, у зв'язку з чим профілактику патологічного перебігу вагітності слід здійснювати перманентно аж до її завершення, що є запорукою її успішного результату [6,10,15,21,23,25].

Мета дослідження — визначити особливості перебігу вагітності та пологів у жінок, які мали ускладнення з групи ВАС, що клінічно проявлялися ПЕ.

Матеріали та методи дослідження

На базі КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» за період 2017–2021 рр. (клінічна база кафедри акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет») проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності та пологів у 103 вагітних

Таблиця 1

Клінічний перебіг I триместру в обстежених вагітних, абс. (%)

| Показник | Група | |
|----------------------------------|------------|-----------|
| | ОГ (n=103) | КГ (n=56) |
| Ранній гестоз | 16 (15,5)* | 4 (7,1) |
| Загроза переривання | 21 (20,4)* | 6 (10,7) |
| Гестаційна анемія | 28 (27,1)* | 8 (14,2) |
| Бактеріальний вагіноз | 18 (17,4)* | 3 (5,4) |
| Загострення соматичної патології | 14 (13,5) | – |
| Респіраторна вірусна інфекція | 8 (7,7) | 4 (7,1) |

Примітка: * — статистично достовірна різниця $p < 0,05$ між ОГ і КГ.

Таблиця 2

Клінічний перебіг II триместру в обстежених вагітних, абс. (%)

| Показник | Група | |
|----------------------------------|-------------|-----------|
| | ОГ (n=103) | КГ (n=56) |
| Гестаційна анемія | 34 (33,0)* | 12 (21,4) |
| Загроза переривання | 28 (27,2)* | 8 (14,2) |
| Рання прееклампсія | 4 (3,9) | – |
| Плацентарна недостатність | 6 (5,8) | – |
| Синдром затримки росту плода | 2 (1,8) | – |
| Ранні передчасні пологи | 1 (0,9) | – |
| Бактеріальний вагіноз | 26 (25,2)* | 7 (12,5) |
| Загострення соматичної патології | 16 (15,5) * | 2 (3,6) |
| Респіраторна вірусна інфекція | 12 (11,5) | 6 (10,7) |

Примітка: * — статистично достовірна різниця $p < 0,05$ між ОГ і КГ.

з ПЕ (основна група — ОГ). До контрольної групи (КГ) залучено 56 практично здорових вагітних жінок зі сприятливим репродуктивним анамнезом і неускладненим перебігом цієї вагітності.

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

Статистичну обробку результатів досліджень виконано з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 6.0» [19].

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічний перебіг I триместру вагітності серед жінок обстежуваних груп наведено в таблиці 1.

За даними таблиці 1, ранній гестоз спостерігався у 16 (15,5%) вагітних ОГ проти 4 (7,1%) жінок КГ, тобто в 2,2 раза частіше ($p < 0,05$). Клінічні ознаки загрози переривання (відчуття дискомфорту в нижніх відділах живота, больовий синдром, гіпертонус матки) відмічалися у 21 (20,4%) вагітної ОГ, що статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнялося від аналогічного показника у жінок КГ — 6 (10,7%). Причому серед жінок КГ загроза переривання вагітності діагностувалася без виражених клінічних про-

явів. Таке ускладнення, як гестаційна анемія, у 3,5 раза достовірно ($p < 0,05$) переважало у вагітних ОГ — 28 (27,1%) випадків проти 8 (14,2%) випадків у КГ. Слід зазначити, що спостерігалося достовірне збільшення частоти порушень мікробіоценозу статевих шляхів до 18 (17,4%) випадків в ОГ проти 3 (5,4%) випадків у КГ.

Клінічні особливості II триместру вагітності наведено в таблиці 2. Гестаційна анемія вагітних спостерігалася в 2,8 раза достовірно частіше у вагітних ОГ — 34 (33,0%) випадки проти 12 (21,4%) випадків у КГ ($p < 0,05$).

У II триместрі зберігалася достовірна різниця в частоті виникнення загрози переривання між досліджуваними групами. Так, клінічні ознаки цього ускладнення вагітності спостерігалися у 28 (27,2%) випадках в ОГ проти 8 (14,2%) випадків у КГ, що свідчило про недостатню ефективність вжитих медикаментозних заходів протягом вагітності. Крім того, у вагітних ОГ відмічалася достовірне збільшення частоти розвитку гестаційної анемії — 34 (33,0%) випадки проти 12 (21,4%) випадків у КГ, порушень мікробіоценозу статевих шляхів — 26 (25,2%) проти 7 (12,5%) випадків, відповідно ($p < 0,05$); загострення соматичної патології — 16 (15,5%) проти 2 (3,6%) випадків, відповідно ($p < 0,05$). Протягом II триместру вагітності в ОГ був 1 (0,9%) випадок ранніх ПП у 26 тижнів ва-

Таблиця 3

Клінічний перебіг III триместру в обстежених вагітних, абс. (%)

| Показник | Група | |
|---------------------------------|--------------|-----------|
| | ОГ (n=102) | КГ (n=56) |
| Загроза передчасних пологів | 16 (15,6)* | 4 (7,1) |
| Прееклампсія | 102 (100,0)* | 2 (3,5) |
| Гестаційна анемія | 38 (37,2)* | 14 (25,0) |
| Плацентарна недостатність | 33 (32,1)* | 2(3,5) |
| Синдром затримки росту плода | 10 (9,7) | – |
| Передчасні пологи | 12 (11,7) | – |
| Бактеріальний вагіноз | 31 (30,3*)* | 9 (16,0) |
| Погіршення соматичної патології | 18 (17,6)* | 3 (5,3) |
| Респіраторна вірусна інфекція | 16 (15,6) | 8 (14,2) |

Примітка: * — статистично достовірна різниця $p < 0,05$ між ОГ і КГ.

Таблиця 4

Перебіг пологів в обстежених вагітних, абс. (%)

| Показник | Група | |
|---|------------|------------|
| | ОГ (n=103) | КГ (n=56) |
| Пологи в 37–41 тиждень | 90 (87,3) | 56 (100,0) |
| Передчасні пологи | 13 (12,6) | – |
| Передчасний розрив плодових оболонок | 18 (17,5)* | 4 (7,1) |
| Аномалії родової діяльності | 8 (7,8) | 2 (3,6) |
| Дистрес плода | 12 (11,6)* | 2 (3,6) |
| Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти | 6 (5,8)* | 1 (1,7) |
| Кесарів розтин | 32 (31,1)* | 5 (8,9) |

Примітка: * — статистично достовірна різниця $p < 0,05$ між ОГ і КГ.

гітності на тлі ранньої ПЕ, тяжкої ПН і синдрому ЗРП. Клінічні ознаки ранньої ПЕ спостерігалися в 4 (3,9%) випадках в ОГ, також було 6 (5,8%) випадків ранньої ПН, за даними ультразвукового дослідження та доплерографії, та 2 (1,8%) випадки синдрому ЗРП.

Особливості клінічного перебігу III триместру вагітності в обстежених вагітних наведено в таблиці 3.

У всіх вагітних ОГ в III триместрі спостерігався розвиток ПЕ — 102 (100,0%) випадки проти 2 (3,5%) випадків у КГ ($p < 0,05$). Структуру тяжкості ПЕ наведено на рисунку.

У вагітних ОГ переважала помірна ПЕ — 71 (69,6%) випадок проти 2 (3,5%) випадків у КГ ($p < 0,05$). Тяжка ПЕ спостерігалася май-

же в кожній третій вагітній з ОГ — 31 (30,4%) випадок. У вагітних КГ тяжкої ПЕ не спостерігалася.

Одним з основних ускладнень III триместру гестації, також як і в I та II триместрах, є гестаційна анемія. Так, в ОГ вона становила 38 (37,2%) випадків проти 14 (25,0%) випадків у КГ ($p < 0,05$). ПН достовірно частіше спостерігалася в ОГ — 33 (32,1%) випадки проти 2 (3,5%) випадків у КГ ($p < 0,05$); яка призвела до розвитку синдрому ЗРП у 10 (9,7%) випадках в ОГ.

За даними таблиці 3, загроза ПП відмічалася в 16 (15,6%) вагітних ОГ проти 4 (7,1%) жінок КГ ($p < 0,05$), а ПП — у 12 (11,7%) жінок ОГ, при цьому ПП не було в КГ.

За даними таблиці 4, термінові пологи на 37–41-му тиждні гестації зі спонтанним розвитком пологової діяльності відбулися у 90 (87,3%) жінок ОГ та в 56 (100,0%) пацієнток КГ. У 13 (12,6%) жінок ОГ відбулися ПП за відсутності таких у жінок КГ. ПВНРП під час вагітності та в пологах спостерігалася у 6 (5,8%) жінок ОГ проти 1 (1,7%) випадку в КГ, стійка тенденція до зростання кількості ПВНРП у вагітних з ПЕ викликає занепокоєння ($p < 0,05$).

Серед провідних особливостей клінічного перебігу пологів у жінок ОГ встановлено високий рівень передчасного розриву пло-

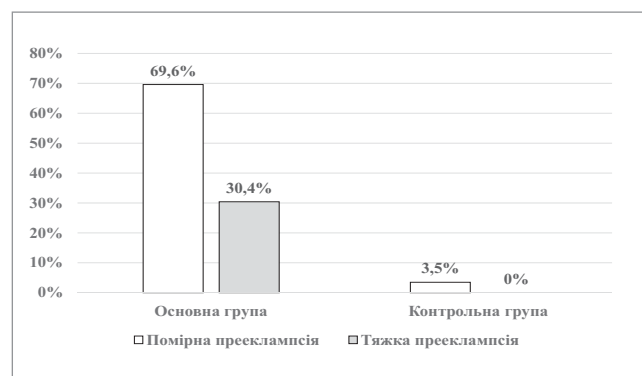


Рис. Структура прееклампсії в обстежених вагітних (%)

дових оболонок (ПРПО) — 18 (17,5%) проти 4 (7,1%) випадків у КГ ($p<0,05$). Це було однією з причин значної частоти різних варіантів аномалій пологової діяльності — 8 (7,8%) випадків в ОГ проти 2 (3,6%) випадків у КГ. Можливо, велика частота ПРПО пов'язана зі зниженням імунного статусу організму та високою частотою бактеріального вагінозу у вагітних із ПЕ. Дистрес плода в пологах спостерігався в 12 (11,6%) випадках в ОГ і був достовірно вищим порівняно з 2 (3,6%) випадками в КГ ($p<0,05$). Частота патологічної крововтрати в пологах (понад 400,0 мл) була вірогідно більшою в жінок ОГ ($6,8\pm0,5\%$) порівняно з цим показником у жінок КГ ($3,2\pm0,3\%$; $p<0,05$). Масивні крововтрати в досліджуваних групах не спостерігалися. Середня крововтрата в жінок ОГ дорівнювала $390,0\pm50,0$ мл проти $320,0\pm60,0$ мл у вагітних КГ. У всіх випадках розбіжності в ОГ та КГ були достовірними ($p<0,05$).

На тлі високого ступеня перинатального ризику та вищого відсотка ускладнень у пологах серед жінок ОГ достовірно збільшився показник оперативного втручання, який становив 32 (31,1%) випадки проти 5 (8,9%) випадків у КГ ($p<0,05$) і був у 3,4 раза вищим.

Слід зазначити, що перебіг раннього післяпологового періоду в цілому в обох досліджуваних групах був із незначною кількістю ускладнень. Основним ускладненням післяпологового

періоду в ОГ жінок була анемія, яка вірогідно становила 54 (52,4%) випадки проти 9 (16,0%) випадків у КГ ($p<0,05$). На особливу увагу заслуговує, на наш погляд, значне збільшення первинної гіпогалакції: до 38 (36,8%) жінок ОГ проти 5 (8,9%) жінок КГ ($p<0,05$). На зниження лактації в жінок із ПЕ вказують і дані літератури [7,8].

Висновки

Особливості перебігу вагітності в жінок із ВАС, що клінічно проявляються розвитком ПЕ, характеризуються достовірно високою частотою загрози переривання вагітності, гестаційною анемією, бактеріальним вагінозом, ПН, синдромом ЗРП.

Перебіг пологів у цій групі вагітних ускладнюється достовірно високою частотою ПРПО, ПП, ПВНРП, дистресом плода і, як наслідок цих ускладнень, зростанням частоти кесаревого розтину до 31,1%.

Отже, результати проведених ретроспективних досліджень свідчать про необхідність удосконалення прогностичних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок із групи ризику щодо розвитку ВАС з клінічними проявами ПЕ, що і стане метою нашого подальшого наукового дослідження.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel J, Souza J. (2014). Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynecology*. 121: 14–24
2. Boutin A, Demers S, Gasse C, Giguère Y, Tétu A, Laforest G, Bujold E. (2019). First trimester placental growth factor for the prediction of preeclampsia in nulliparous women: the great obstetrical syndromes cohort study. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 45(2): 69–75.
3. Boutin A, Gasse C, Demers S, Giguère Y, Tétu A, Bujold E. (2018). Maternal characteristics for the prediction of preeclampsia in nulliparous women: the great obstetrical syndromes (GOS) study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 40(5): 572–578.
4. Boutin A, Gasse C, Guerby P, Giguère Y, Tétu A, Bujold E. (2021). First-trimester preterm preeclampsia screening in nulliparous women: the great obstetrical syndrome (GOS) study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 43(1): 43–49.
5. Boutin A, Guerby P, Gasse C, Tapp S, Bujold E. (2021). Pregnancy outcomes in nulliparous women with positive first-trimester preterm preeclampsia screening test: the Great Obstetrical Syndromes cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 224(2): 204–e1.
6. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. (2011). The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynec*. 204(3): 193–201. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009>; PMID:21094932 PMCID:PMC3369813
7. Burgess A, McDowell W, Ebersold S. (2019). Association between lactation and postpartum blood pressure in women with preeclampsia. *MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing*. 44; 2: 86–93.
8. Cordero L et al. (2021). Breastfeeding initiation among women with preeclampsia with and without severe features. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 14; 3: 419–426.
9. Demers S, Boutin A, Gasse C, Drouin O, Girard M, Bujold E. (2019). First-trimester uterine artery Doppler for the prediction of preeclampsia in nulliparous women: the great obstetrical syndrome study. *American journal of perinatology*. 36(09), 930–935.
10. Di Renzo GC. (2009). The great obstetrical syndromes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 22; 8: 633–635.

11. Di Renzo GC, Cabero RL, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B et al. (2017). Preterm labor and birth management: recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 30(17): 2011–2030.
12. Di Renzo GC, Tosto V, Giardina I. (2018). The biological basis and prevention of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 52: 13–22.
13. Docheva N, Romero R, Chaemsaitong P, Tarca AL, Bhatti G Pacora P et al. (2019). The profiles of soluble adhesion molecules in the “great obstetrical syndromes”. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 32(13): 2113–2136.
14. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaitong P, Bosco M, Suksai M, Gotsch F. (2022). Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 226(2): S786–S803.
15. Frolova NA, Tezikov YV, Lipatov IS. (2021). Justification of the choice of diosmin vasoprotective as a preventive agent of pre-eclampsia. *Reproductive health of woman*. 1(46): 40–43. [Фролова НО, Тезіков ЮВ, Ліпатов ІС. (2021). Обґрунтування вибору ангіопротектора діосміну як профілактичного агента преєклампсії. Репродуктивне здоров'я жінки. 1(46): 40–43].
16. Ivo B, 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.
17. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A et al. (2022). The etiology of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 226(2): S844–S866.
18. Miller D et al. (2022). Cellular immune responses in the pathophysiology of preeclampsia. *Journal of Leukocyte Biology*. 111; 1: 237–260.
19. Mintser AP. (2018). Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. *Prakticheskaya meditsina*. 3: 41–45. [Минцер АП. (2018). Статистические методы исследования в клинической медицине. *Практическая медицина*. 3: 41–45].
20. Poon LC et al. (2019). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia (PE): a pragmatic guide for first trimester screening and prevention. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 145; Suppl 1: 1.
21. Poon LC, Magee LA, Verlohren S, Nicolaides KH, Shennan A, Dadelszen PV et al. (2021). A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 154(S1): 3–31.
22. Romero R et al. (2022). Toward a new taxonomy of obstetrical disease: improved performance of maternal blood biomarkers for the great obstetrical syndromes when classified according to placental pathology. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 227; 4: 615–e1.
23. Romero R, Kusanovic JP, Kim ChJ. (2010). Placental bed disorders in the genesis of the great obstetrical syndromes. Cambridge University Press: 271–289.
24. Scott H, Danel I. (2016). Accountability for improving maternal and newborn health. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 36: 45–56.
25. Simcha Y, Cohen SM, Goldman-Wohl D. (2022). An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array. *American journal of obstetrics and gynecology*. 226; 2: S963–S972.
26. Staff AC et al. (2022). Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 226; 2: S895–S906.
27. Stevens DU, de Nobrega Teixeira JA, Spaanderman MEA, Bulten J, van Vugt JMG, Al-Nasiry S. (2020). Understanding decidual vasculopathy and the link to preeclampsia: a review. *Placenta*. 97: 95–100.

Відомості про авторів:

Леміш Наталія Юріївна — к. мед. н., доц. каф. акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет». Адреса: м. Ужгород, площа Народна, 3. <https://orcid.org/0000-0003-0893-8565>.
Стаття надійшла до редакції 07.12.2022 р.; прийнята до друку 27.02.2023 р.

УДК 618.3-06:616.63-022:612.017

Л.Ю. Стаселович, Г.М. Жалоба

Цитокиновий профіль у вагітних із безсимптомною бактерією

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 1(164): 45-50; doi 10.15574/HW.2023.164.45

For citation: Staselovych LY, Zhaloba HM. (2023). Cytokine profile in pregnant women with asymptomatic bacteriuria. Ukrainian Journal Health of Woman. 1(164): 45-50; doi 10.15574/HW.2023.164.45.

Мета — визначити інформативність цитокинового профілю в біосередовищах (крові та сечі) вагітних із безсимптомною бактерією (ББ).

Матеріали та методи. Обстежено 96 вагітних, у яких за результатами бактеріологічного дослідження сечі виявлено ББ. I (основна) група — 59 вагітних із виявленою ББ у концентрації бактерій $\geq 10^5$ КУО/мл («виражена» бактеріюрія), II (порівняння) група — 37 вагітних з ББ у концентрації $\leq 10^4$ КУО/мл («помірна» бактеріюрія), контрольна група (КГ) — 32 вагітні з незмінним станом сечовивідних шляхів, піхвового середовища, без акушерської та екстрагенітальної патології. Проведено дослідження в периферичній крові й сечі рівнів фактора некрозу пухлин α (ФНП α) та інтерферону γ (ІФН γ), переважно продукованих Т-хелперами 1-го типу, а також інтерлейкіна 4 (ІЛ-4), продукованого Т-хелперами 2-го типу. Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 6.0».

Результати. Середні значення ФНП α у сироватці крові вагітних із ББ I і II груп не мали достовірних відмінностей і становили $42,1 \pm 7,59$ пг/мл і $45,19 \pm 11,6$ пг/мл, відповідно ($p > 0,05$), однак цей показник у пацієнток КГ був вірогідно нижчим, ніж у вагітних із бактерією, і дорівнював $0,61 \pm 0,05$ пг/мл ($p < 0,01$). Концентрація ІФН γ у сироватці крові вагітних КГ групи становила $52,9 \pm 12,4$ пг/мл, однак у сироватці крові вагітних II групи відмічалось достовірне зниження концентрації ІФН γ — $6,33 \pm 0,03$ пг/мл, а у вагітних I групи ІФН γ у сироватці визначався у вищій порівняно з II групою концентрації — $35,17 \pm 4,5$ пг/мл ($p < 0,05$), але був значно нижчим порівняно з КГ — $52,9 \pm 12,4$ пг/мл ($p < 0,05$). Максимальні значення ІЛ-4 у сироватці не перевищували 350 пг/мл, отримані результати в середньому дорівнювали $213,7 \pm 56,1$ пг/мл у I групі та $139,6 \pm 25,2$ пг/мл у II групі, відповідно, що вірогідно відрізняло їх від КГ і становило $98,7 \pm 14,9$ пг/мл ($p < 0,05$).

Висновки. Отримані результати переконливо свідчать про досить високу інформативність зміни вмісту цитокинів — ФНП α , ІЛ-4 та ІФН γ в біосередовищах для визначення спрямованості перебігу запального процесу сечовивідного тракту вагітних, удосконалення системи профілактики й підвищення якості здоров'я майбутніх матерів та їхніх немовлят.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, інфекція сечових шляхів, безсимптомна бактеріюрія, цитокіни.

Cytokine profile in pregnant women with asymptomatic bacteriuria

L. Y. Staselovych, H. M. Zhaloba

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose — to determine the informativeness of the cytokine profile in biological environments (blood and urine) of pregnant women with asymptomatic bacteriuria (AB).

Materials and methods. 96 pregnant women were examined, in whom AB was detected during bacteriological examination of urine. The Group I (main) — 59 pregnant women with detected AB at a concentration of bacteria $\geq 10^5$ CFU/ml («expressed» bacteriuria), the Group II (comparison) — 37 pregnant women with AB at a concentration of $\leq 10^4$ CFU/ml («moderate» bacteriuria), the control group — 32 pregnant women with an unchanged state of the urinary tract, vaginal environment, without obstetric and extragenital pathology. A study of the levels of tumor necrosis factor α (TNF α) and interferon γ (IFN γ), mainly produced by type 1 T-helpers, as well as interleukin 4 (IL-4), produced by type 2 T-helpers, was carried out in peripheral blood and urine. Statistical processing of research results was carried out using standard Microsoft Excel 5.0 and Statistica 6.0 programs.

Results. The average values of TNF α in blood serum in pregnant women with AB of the Groups I and II did not have significant differences and amounted to 42.1 ± 7.59 pg/ml and 45.19 ± 11.6 pg/ml, respectively ($p > 0.05$), however, this indicator in female patients, control group was probably lower than in pregnant women with bacteriuria and amounted to 0.61 ± 0.05 pg/ml ($p < 0.01$). The concentration of IFN γ in the blood serum of pregnant women of the control group was 52.9 ± 12.4 pg/ml, but in the blood serum of pregnant women from the Group II, a significant decrease in the concentration of IFN γ was established — 6.33 ± 0.03 pg/ml, and in the pregnant women of the Group I IFN γ in the serum was determined in a higher concentration compared to the Group II — 35.17 ± 4.5 pg/ml ($p < 0.05$), but was significantly lower compared to the control group (52.9 ± 12.4 pg/ml) ($p < 0.05$). The maximum values of IL-4 in the serum did not exceed 350 pg/ml, the results obtained on average were 213.7 ± 56.1 pg/ml in the Group I and 139.6 ± 25.2 pg/ml in the Group II, respectively, which is likely distinguished them from control group and was 98.7 ± 14.9 pg/ml ($p < 0.05$).

Conclusions. The obtained results convincingly indicate the rather high informativeness of changes in the content of cytokines — TNF α , IL-4 and IFN γ in bioenvironments for determining the course of the inflammatory process of the urinary tract in pregnant women, improving the prevention system and improving the health of future mothers and their babies.

The research was conducted according to principles of Helsinki Declaration. Protocol of research was proved by local ethical committee, mentioned in institution's work. A informed consent was collected in order to carry out the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: pregnancy, urinary tract infections, asymptomatic bacteriuria, cytokines.

Саме імунна система (зокрема цитокіни), за даними сучасної літератури, є системотвірною і контролюючою ланкою тих процесів, які відбуваються під час розвитку патологічних змін в організмі людини [19]. Особливого значення це набуває у вагітних, адже відомо, що прозапальні цитокіни — інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), фактор некрозу пухлин α (ФНП α), інтерферон γ (ІФН γ) — можуть чинити пряму ембріотоксичну дію й ушкоджувати плаценту [19,20]. Крім того, надходячи в кров, вони викликають комплекс реакцій, типових для запалення [19,20].

За сучасними даними, при інфекції сечовивідних шляхів (СВШ), загостренні хронічних процесів під час вагітності, а також при затримці внутрішньоутробного розвитку плода відбувається зрушення цитокінового профілю в бік ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-8, ФНП α [5,15,19,22]. Неприятливий перебіг періоду адаптації в ранньому неонатальному періоді, а також високий ризик розвитку неонатального сепсису в дітей перших діб життя супроводжується високим рівнем ІЛ-6 і ФНП α [9,20]. Однак у літературі немає відомостей про цитокіни у вагітних жінок як про інформативні критерії, що дають змогу прогнозувати розвиток інфекційно-запальних захворювань у немовлят і їхніх матерів при такій патології, як безсимптомна бактеріурія (ББ).

У сучасних дослідженнях дуже рідко використовується як досліджуваний субстрат сеча, що, поряд з неінвазивним способом отримання, є адекватним середовищем, у якому відбиваються зміни в гомеостазі організму [7,10].

Унаслідок збільшення поширеності інфекційної патології сечовивідної системи (СВС) у жінок репродуктивного віку, а також підвищення частоти передчасних пологів, збільшення випадків інфекційно-запальних захворювань у дітей перших діб життя залишається актуальною проблема профілактики порушень періоду гестації [8–10]. Великий науковий і практичний інтерес становить вивчення взаємозв'язку стану здоров'я жінки, характеру перебігу вагітності й пологів при безсимптомній інфекції СВШ, а також визначення інформативності цитокінового профілю в прогнозуванні розвитку інфекційно-запальних захворювань у матері й немовляти.

Вірусна інфекція характеризується переважною активацією Т-хелперами 1-го типу (Th₁) і виробленням ІЛ-12 та ІФН γ , що включає

механізми клітинної цитотоксичності, бактеріальна ж інфекція приводить до вироблення потужних прозапальних цитокінів — ФНП α , ІЛ-6 та активації Т-хелперами 2-го типу (Th₂), що, своєю чергою, приводить до вироблення ІЛ-4, який включає гуморальний імунітет [2,12,23]. Особливостями патогенезу імунної відповіді при бактеріальній інфекції — ББ — обумовлений вибір досліджуваних цитокінів. У біосередовищах (сироватка крові й сеча) вивчені концентрації ФНП α , ІЛ-4 та ІФН γ для визначення спрямованості перебігу запального процесу СВШ у вагітних жінок і вибору в них тактики та підвищення якості лікування.

У патогенезі ускладненого перебігу вагітності на тлі бактеріальної інфекції, безумовно, важлива роль належить імунним механізмам. Останнім часом значна увага у взаємозв'язку та кооперативному впливі клітин імунної і фагоцитарної систем приділяється цитокінам [1,2,13,16]. У зв'язку з цим проведено дослідження в периферичній крові й сечі рівнів ФНП α та ІФН γ , переважно продукованих Th₁, а також ІЛ-4, продукованого Th₂.

Мета дослідження — визначити інформативність цитокінового профілю у біосередовищах (крові та сечі) вагітних із ББ.

Матеріали та методи дослідження

Визначено цитокіновий профіль у 96 вагітних, у яких за результатами бактеріологічного дослідження сечі виявлено ББ. І (основна) група — 59 вагітних із виявленою ББ у концентрації $\geq 10^5$ КОЕ/мл («виражена» бактеріурія), ІІ група (порівняння) — 37 вагітних із ББ у концентрації $\leq 10^4$ КОЕ/мл («помірна» бактеріурія), контрольна група (КГ) — 32 вагітні з незмінним станом СВШ, піхвового середовища, без акушерської та екстрагенітальної патології [6,14]. Проведено дослідження в периферичній крові й сечі рівнів ФНП α та ІФН γ , переважно продукованих Th₁, а також ІЛ-4, продукованого Th₂. Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 6.0» [13].

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

Таблиця

Значення цитокінів у сироватці крові й сечі жінок із досліджуваних груп у III триместрі (M±m)

| Показник цитокінів (пг/мл) | | Група | | |
|----------------------------|--------------|--------------|-------------|-----------|
| | | I (n=59) | II (n=37) | КГ (n=32) |
| У крові | ФНП α | 42,1±7,59* | 45,19±11,6* | 0,61±0,05 |
| | ІФН γ | 35,17±4,5*# | 6,33±0,03* | 52,9±12,4 |
| | ІЛ-4 | 213,7±56,1*# | 139,6±25,2* | 98,7±14,9 |
| У сечі | ФНП α | 21,88±6,19** | 34,19±9,77* | 0,65±0,06 |
| | ІФН γ | 22,6±6,8** | 11,9±1,97** | 2,34±0,2^ |
| | ІЛ-4 | 43,9±9,2** | 18,6±4,9** | 2,9±0,2^ |

Примітки: * — $p < 0,01$ порівняно з КГ; ^ — $p < 0,05$ порівняно з тим самим цитокіном у крові; # — $p < 0,05$ порівняно з II групою.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати визначення цитокінового профілю у досліджуваних групах наведено в таблиці.

Середні значення ФНП α у сироватці крові вагітних із ББ I і II груп не мали достовірних відмінностей і становили 42,1±7,59 пг/мл і 45,19±11,6 пг/мл, відповідно ($p > 0,05$). Однак цей показник у пацієнток КГ був вірогідно нижчим, ніж у вагітних із бактеріурією, і становив 0,61±0,05 пг/мл ($p < 0,01$). Отримані нами дані узгоджуються з даними вітчизняних та іноземних авторів, які виявили достовірне збільшення рівнів цитокінів у сироватці крові вагітних із вірусно-бактеріальними інфекціями [1,21]. За наявності будь-якої інфекції відбувається підвищення рівнів прозапальних цитокінів, зокрема ФНП α [2,4,11]. Наші результати підтверджують те, що продукція ФНП α підвищена при ББ, причому порівняно з жінками КГ результати статистично достовірні (рис. 1).

У наведеній нами роботі становило інтерес вивчення й порівняння вмісту ІФН γ у периферичній крові й сечі. Концентрація ІФН γ у сироватці крові вагітних КГ групи дорівнювала 52,9±12,4 пг/мл. Однак у сироватці крові вагітних із II групи відмічалася достовірне зниження концентрації ІФН γ — 6,33±0,03 пг/мл

У вагітних I групи ІФН γ у сироватці визначалося у вищій порівняно з II групою концентрації — 35,17±4,5 пг/мл; $p < 0,05$, але в значно нижчій порівняно з КГ — 52,9±12,4 пг/мл; $p < 0,05$ (рис. 2).

У сечі жінок I групи концентрація цього цитокіна трохи знизилася до 22,6±6,8 пг/мл порівняно з сироватковим показником і статистично не відрізнялася від концентрації у вагітних II групи (11,9±1,97 пг/мл), але значно збільшилася порівняно з аналогічним показником КГ — 2,34±0,2 пг/мл; $p < 0,05$. Отже, за наявності ББ в організмі вагітної виникає імуносупресивний стан, пов'язаний зі зниженням вироблення ІФН γ . Дефіцит продукції Т-клітин ІФН γ активує макрофаги, збільшуючи їх цитотоксичність, спричиняє зниження імунного захисту від інфекції. З іншого боку, на місцевому рівні відбувається гіперпродукція уроепітеліоцитами ІФН γ . Отримані дані узгоджуються з даними літератури про зниження рівня ІФН γ за ускладненого перебігу вагітності [18,24].

Отже, зниження цитокіна ІФН γ у досліджуваних вагітних відзначалося в разі активного запального процесу СВС, що підтверджує сучасну точку зору про порушення інтерферогенезу у вагітних жінок з інфекцією

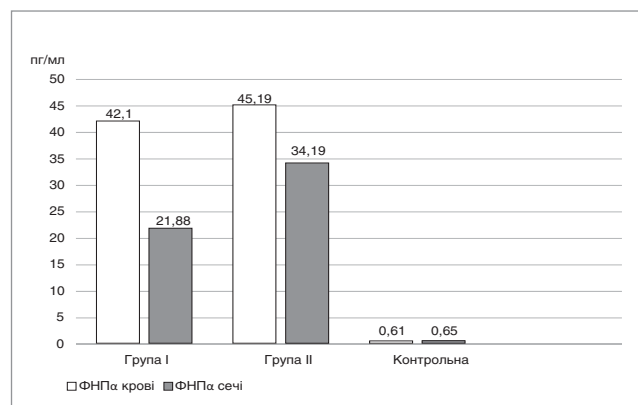


Рис. 1. Показники ФНП α у біосередовищах вагітних із безсимптомною бактеріурією

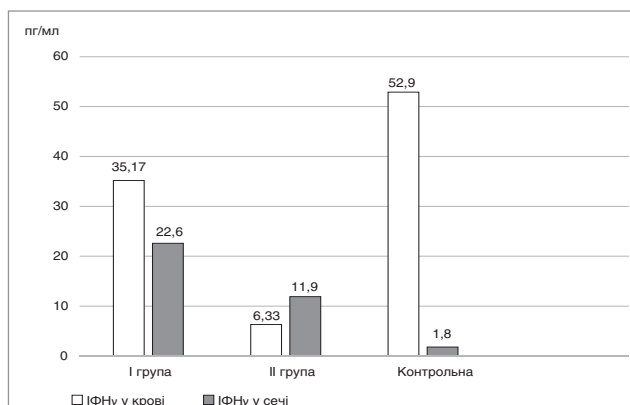


Рис. 2. Показники ІФН γ у вагітних із безсимптомною бактеріурією

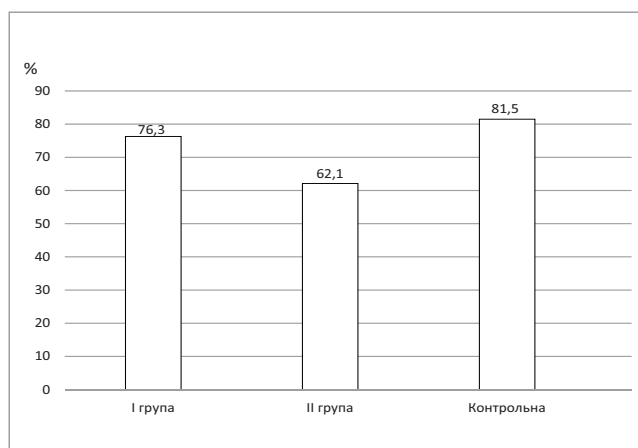


Рис. 3. Відсоток виявлення ІЛ-4 у крові жінок досліджуваних груп

СВС. Імовірно, у цьому разі в процесі боротьби з інфекційним агентом пригнічується вироблення даного цитокіна активованими лімфоцитами. За наявності інфекції будь-якої етіології підвищуються рівні прозапальних цитокінів, зокрема ФНП α [1,4,17,19]. Результати наведеного нами дослідження підтверджують, що продукція прозапальних цитокінів підвищується у вагітних із ББ. Збільшення продукції прозапальних цитокінів ФНП α стимулює вироблення простагландинів Е2, які, своєю чергою, підвищують скорочувальну активність міометрія, і призводить до загрози викидня або передчасних пологів у II і III триместрах [10,12]. Подібні зміни — високі концентрації ФНП α — можна використовувати в діагностичних цілях. З одного боку, ФНП α у разі інфекційного процесу необхідний для активації натуральних кілерів, Th₁ і цитотоксичних Т-лімфоцитів, з іншого боку, гіперстимуляція Th₁ несприятливо впливає на перебіг вагітності [1,16,21]. За дослідженнями останніх років, у разі нормального перебігу гестаційного процесу переважає вплив інтерлейкінів, продукованих Th₂ — ІЛ-4 і ІЛ-10, завдяки впливу яких фетоплацентарний комплекс гальмує реакції клітинного імунітету на місцевому рівні й сприяє індукції синтезу антитіл [3,7,19]. У зв'язку з вищевказаним нами вивчалися рівні ІЛ-4 у сироватці крові й сечі вагітних із ББ та без інфекції СВШ.

Під час проведення аналізу індивідуальних даних у більшості пацієнток досліджуваних груп — 45 (76,3%) у I групі, 45 (62,1%) у II групі і 26 (81,5%) у КГ — визначався ІЛ-4 у сироватці крові (рис. 3). Максимальні значення ІЛ-4 у сироватці не перевищували 350 пг/мл, отримані результати в середньому стано-

вили $213,7 \pm 56,1$ пг/мл у I групі та $139,6 \pm 25,2$ пг/мл у II групі, відповідно, що вірогідно відрізняло їх від КГ і становило $98,7 \pm 14,9$ пг/мл, $p < 0,05$. Отже, нам удалося встановити підвищення ІЛ-4 у сироватці крові жінок на тлі ББ.

У наведеному нами дослідженні ІЛ-4 у сечі виявився особливо чутливим тестом і визначався в усіх без винятку пацієнток, його рівні коливалися від 20 пг/мл до 200 пг/мл. Середні значення у вагітних із ББ у II групі вагітних вірогідно переважали над середніми значеннями в жінок КГ і становили $18,6 \pm 4,9$ пг/мл і $1,9 \pm 0,2$ пг/мл, відповідно ($p < 0,05$). У I групі відзначалися найвищі середні значення досліджуваного показника — $43,9 \pm 9,2$ пг/мл, вірогідно перевищуючи такі як у II групі, так і в КГ ($p < 0,05$).

Отже, на основі вищевикладеного встановлено, що збільшення в сечі ІФН γ >40 пг/мл і ІЛ-4 >300 пг/мл можна вважати критеріями інфекційно-запального процесу в СВШ. Це, своєю чергою, може приводити до розроблення нових схем ведення й обстеження вагітних з інфекцією СВШ.

Висновки

Отримані результати переконливо свідчать про досить високу інформативність зміни вмісту цитокінів (ФНП α , ІЛ-4 та ІФН γ) у біосередовищах для визначення спрямованості перебігу запального процесу сечовивідного тракту у вагітних. Усі спостережувані вагітні із ББ мали підвищений рівень про- і протизапальних цитокінів, який статистично значуще перевищував значення у КГ, при цьому рівень ІФН γ в 1,5 раза в I групі, у 8 разів у II групі був нижчим за значення цього цитокіна в КГ ($p < 0,05$).

Наявність у вагітних жінок ББ супроводжувалася підвищеним рівнем цитокінів ІЛ-4, ФНП α і зниженим рівнем ІФН γ у сироватці крові й сечі порівняно з КГ. Статистична значущість реєструвалася після загострення запального процесу в СВС. Установлено, що в міру обтяження бактеріурії підвищувався рівень ФНП α і ІЛ-4 у двох біологічних субстратах, що свідчить про посилення антигенного навантаження в організмі жінки, яке провокує збільшення секреції медіаторів запалення і виснаження інтерференової ланки захисту.

У разі інфекції СВШ під час вагітності порушується баланс цитокінового профілю,

збільшується вміст прозапальних цитокінів ФНП α , протизапального ІЛ-4, знижується секреція ІФН γ .

Мінімальні зрушення цитокінового профілю спостерігаються в усіх випадках ББ, а максимальні — при «вираженій» ББ. Підтверджено, що підвищення рівнів цитокінів ФНП α , ІЛ-4 і зниження рівня ІФН γ вірогідно відрізняються від показника у вагітних без інфекції СВП.

Цей факт свідчить, що за сукупної інфекційної патології урогенітального тракту у вагітних унаслідок масивної агресії спостерігається виразна гіперпродукція ФНП α як фактора, що запускає каскад реакцій, характерних при запаленні, з одночасним компенсаторним підвищенням ІЛ-4.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Antonjuk MI, Zarichanska KV, Iemets NO, Lakatosh PV. (2015). Evaluation of cytokine profile in pregnant women with enterovirus infection. Health of woman. 4 (100): 115–117. [Антонюк МІ, Зарічанська ХВ, Ємець НО, Лакатош ПВ. (2015). Оцінювання стану цитокінового профілю у вагітних з ентеровірусною інфекцією. Здоров'я жінки. 4 (100): 115–117]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2015_4_30. doi 10.15574/HW.2015.100.115.
- Azizieh FY, Raghupathy RG. (2015). Tumor necrosis factor- α and pregnancy complications: a prospective study. Med PrincPract. 24: 165–170. <https://doi.org/10.1159/000369363>; PMID:25501617 PMCid:PMC5588217.
- Borkovskii Dle. (2019, May–Jun). Zminy T-khelfer asotsiirovanykh tsytokiniv pry zahrozi nevinoshuvannia vahitnosti. Zaporozhye medical journal. 3: 373–376. [Борковський ДЄ. (2019, May–Jun). Зміни Т-хелпер асоційованих цитокінів при загрозі невиношування вагітності. Zaporozhye medical journal. 3: 373–376]. doi: 10.14739/2310-1210.2019.3.169191.
- Cetrone M, Parisi G, Tricarico D, Pierri CL, Bossis F, Punzi G, De Grassi A. (2016). Molecular modeling of antibodies for the treatment of TNF α -related immunological diseases. Pharmacol Res Perspect. 4: e00197. <https://doi.org/10.1002/prp2.197>; PMID:26977294.
- Demyina TN, Dzhelomanova SA. (2001). Ymmunologicheskyye aspekty syndroma zaderzhky vnutyutrobnoho razvytiya ploda (obzor lyteratury). Medyko-sotsialni problemy sim'i. 1: 73–80. [Деміна ТН, Джеломанова С.А. (2001). Иммунологические аспекты синдрома задержки внутриутробного развития плода (обзор литературы). Медицина-социальные проблемы семьи. 1: 73–80].
- EAU. (2017). Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology: 64.
- Friel LA. (2021, Oct). University of Texas Health Medical School at Houston, McGovern Medical School. URL: <https://med.uth.edu/>.
- Garnizov TM. (2016). Asymptomatic bacteriuria in pregnancy from the perspective of public health and maternal health care: review and case report, Biotechnology & Biotechnological Equipment. 30 (3): 443–447. <https://doi.org/10.1080/13102818.2015.1114429>.
- Kalinovska IV, Herman LV. (2013). Zminy imunohohichnoho statusu vahitnykh z nevinoshuvanniam na tli pervynnoi platsentarnoi nedostatnosti pry zastosuvanni proteflazidu. Tavricheskyi medyko-byolohycheskyi vestnyk. 16 (2); 2: 62. [Каліновська ІВ, Герман ЛВ. (2013). Зміни імунотропного статусу вагітних з невиношуванням на тлі первинної плацентарної недостатності при застосуванні протектази-ду. Тавричеський медико-біологічний вестник. 16 (2); 2: 62].
- Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, de Miranda E et al. (2015). Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. The Lancet Infectious diseases. 15 (11). 1324–1233. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00070-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00070-5).
- Khusnutdynova TA. (2019). Ynfektsyy mochevyvodiashchikh putei v akusherstve y hynekologhy: aktualnye voprosy dyahnostyky y antybyotykoterapyu. Zhurnal akusherstva y zhenskykh boleznei. 68 (6): 19–28. [Хуснутдинова Т.А. (2019). Инфекции мочевыводящих путей в акушерстве и гинекологии: актуальные вопросы диагностики и антибиотикотерапии. Журнал акушерства и женских болезней. 68 (6): 19–28]. doi: 10.17816/JOWD68619-28.
- Konkov DG, Starover AV. (2018). The features of therapy of asymptomatic bacteriuria in pregnant women who had previous preterm delivery. Health of woman. 8 (134): 52–56. [Коньков ДГ, Старовер АВ. (2018). Особенности терапии бессимптомной бактериурии у беременных, які мали в анамнезі передчасні пологи. Здоровье женщины. 8 (134): 52–56]. doi: 10.15574/HW.2018.134.52.
- Mintser OP. (2018). Statystichni metody doslidzhennia pry vykonanni naukovykh robot. Praktychna medytsyna. 8: 112–118. [Мінцер О.П. (2018). Статистичні методи дослідження при виконанні наукових робіт. Практична медицина. 8: 112–118].
- MOZ Ukrainy. (2022). Standarty nadannia dopomohy «Normalna vahitnist». Nakaz MOZ Ukrainy No. 1437. [МОЗ України. (2022). Стандарти надання допомоги «Нормальна вагітність». Наказ МОЗ України № 1437].
- Perinatal Practice Guideline. (2017). Urinary Tract Infections in Pregnancy. South Australian Maternal, Neonatal & Gynaecology Community of Practice: 10.
- Platte RO. (2021, Aug 17). Urogynecology Associate, Department of Obstetrics and Gynecology, Geisinger Health System. Urinary Tract Infections in Pregnancy. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/452604-overview>.
- Pustotyna OA. (2016). Bessymptomnaia bakteriyuriya u beremennykh. Medytsynskiy sovet. 4. [Пустотина О.А. (2016). Бессимптомная бактериурия у беременных. Медицинский совет: 4].
- Racicot K et al. (2014, Aug). Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. Am J Reprod Immunol. 72 (2): 107–116. Published online 2014 Jul 4. doi: 10.1111/aji.12289.

19. Reheda MS, Boichuk TS. Bondarenko Yul, Reheda MM. (2013). Zapalennia – typovy patolohichniy protses. Vyd. druhe, dop. ta perer. Lviv: 148. [Регеда МС, Бойчук ТС. Бондаренко ЮІ, Регеда ММ. (2013). Запалення – типовий патологічний процес. Вид. друге, доп. та перер. Львів: 148]. URL: <https://old.medinstytut.lviv.ua/images/zapalenyia.pdf>.
20. Skrypchenko N, Vorobyova I, Mazur T, Tkachenko V. (2019). Evaluation of the cytokin status of women with miscarriage. Health of woman. 4 (140): 59–63. [Скрипченко НЯ, Воробйова ІІ, Мазур ТМ, Ткаченко ВБ. (2019). Оцінювання цитокінового статусу жінок з невиношуванням вагітності. Здоров'я жінки. 4 (140): 59–63]. doi: 10.15574/HW.2019.140.59.
21. Smith DS. (2018, Sep 11). Bacterial infections and pregnancy. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/235054-overview>.
22. Starovier AV, Konkov DH, Ocheretna OL. (2018). Optymizatsiia terapii zahrozlyvoho vykydnia u zhinok z khronichnymy zakhvoriuvanniamy sechovydilnykh shliakhiv. Hazeta «Novosty medytsyny y farmatsyy»: Reproduktoholohyia. Akusherstvo. Hynekolohyia. Urolohyia. 641: 31–36. [Старовер АВ, Коньков ДГ, Очеретна ОЛ. (2018). Оптимізація терапії загрозливого викидня у жінок з хронічними захворюваннями сечовидільних шляхів. Газета «Новості медицини и фармації»: Репродуктологія. Акушерство. Гінекологія. Урологія. 641: 31–36].
23. Wingert A, Pillay J, Featherstone R, Vandermeer B, Hartling L. (2016). Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: protocol for evidence review. Edmonton, AB; Evidence Review Synthesis Centre: 33.
24. Yevropeiska asotsiatsiia urolohi. (2019). Taktyka vedennia khvorykh z bezsymptomnoiu bakteriuriieiu. Rekomendatsii Yevropeiskoi asotsiatsii urolohi. 4 (35): 11–19. [Європейська асоціація урології. (2019). Тактика ведення хворих з безсимптомною бактеріурією. Рекомендації Європейської асоціації урології. 4 (35): 11–19].

Відомості про авторів:

Стаселович Лариса Юрїївна — к.мед.н., асистент кафедри акушерства та гінекології № 1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-4975-3356>.

Жалоба Галина Миколаївна — к.мед.н., доц. кафедри акушерства та гінекології № 1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1973-3346>.

Стаття надійшла до редакції 18.12.2022 р.; прийнята до друку 27.02.2023 р.

УДК 618.33-02:618.3-071

Н.В. Єсип

Клінічна характеристика вагітних з алогенним плодом

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 1(164): 51-58; doi 10.15574/HW.2023.164.51

For citation: Yesyp NV. (2023). Clinical characteristics of pregnant women with an allogeneic fetus. Ukrainian Journal Health of Woman. 1(164): 51-58; doi 10.15574/HW.2023.164.51.

Розвиток допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на сьогодні дає змогу багатьом жінкам подолати біологічні бар'єри на шляху до материнства. Однак застосування таких відносно нових напрямів, як донція ооцитів і сурогатне материнство, що результатують у формування алогенного плода, пов'язане не лише з юридичними, але й власне медичними проблемами.

Мета — проаналізувати клінічну характеристику вагітних з алогенним плодом і вагітних, залучених до програм ДРТ із використанням власних ооцитів.

Матеріали та методи. Обстежено 120 вагітних жінок, поділених на групи: I група — 40 жінок, вагітність у яких настала в результаті ДРТ з використанням чужих ооцитів із формуванням алогенного плода та ведення яких планується за вдосконалим алгоритмом; II група — 40 жінок, вагітність у яких настала в результаті ДРТ з використанням чужих ооцитів із формуванням алогенного плода та ведення яких планується за загальноприйнятим алгоритмом; III група — 40 пацієнок, у яких вагітність настала в результаті ДРТ з використанням власних ооцитів. Встановлено особливості репродуктивного та соматичного анамнезу, а також соціально-демографічні фактори життя пацієнок.

Результати. Серед вагітних з алогенним плодом реєструвалася достовірно вища частка жінок із запальними захворюваннями органів малого таза, бактеріальним вагінозом, патологією шийки матки, а також із перериванням вагітності за бажанням жінки хірургічним методом в анамнезі. Водночас у пацієнок I і II груп достовірно нижчими були показники реєстрації пізнього менархе, ендометріозу, синдрому полікістозних яєчників, самовільних викиднів у ранніх термінах, а також екстрагенітальної патології: хронічної артеріальної гіпертензії, захворювань сечовидільної системи, цукрового діабету. Відмічалися такі соціально-демографічні особливості пацієнок з алогенним плодом: менша частка жінок із вищою освітою, а також тих, хто проживає у власному помешканні та перебуває в зареєстрованому шлюбі, порівняно з контрольною групою.

Висновки. Реєстрування серед вагітних з алогенним плодом вищих рівнів багатьох ускладнень гінекологічного анамнезу, а також несприятливих соціально-демографічних факторів потребує розроблення вдосконаленого алгоритму ведення таких жінок з урахуванням цих особливостей, що може сприяти зниженню частоти різних акушерських і перинатальних ускладнень.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, алогенний плід, донція ооцитів, сурогатне (замінне) материнство, гінекологічний анамнез, репродуктивний анамнез, соматичний анамнез, соціально-демографічні фактори.

Clinical characteristics of pregnant women with an allogeneic fetus

N.V. Yesyp

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

The development of assisted reproductive technologies (ART) today allows many women to overcome biological barriers to motherhood. However, the use of such relatively new areas as oocyte donation and surrogacy, which result in the formation of an allogeneic fetus, is associated not only with legal but also with medical problems.

Purpose — to analyze the clinical characteristics of pregnant women with an allogeneic fetus and pregnant women who were involved in ART programs with their own oocytes.

Materials and methods. 120 pregnant women were examined, who were divided into the following groups: the Group I — 40 pregnant women who were involved in ART programs using foreign oocytes with the formation of an allogeneic fetus and whose management is planned to be carried out according to an improved algorithm; the Group II — 40 pregnant women who were involved in ART programs using foreign oocytes with the formation of an allogeneic fetus and whose management is planned to be carried out according to the generally accepted algorithm; the Group III — 40 pregnant women who underwent ART using the woman's own oocytes. The features of reproductive and somatic history, as well as social and demographic factors of the patient's lives, were established.

Results. Among pregnant women with an allogeneic fetus, a significantly higher proportion of women with pelvic inflammatory disease, bacterial vaginosis, cervical pathology, as well as patients with a history of surgical termination of pregnancy at the woman's request were recorded. At the same time, the rates of registration of late menarche, endometriosis, polycystic ovary syndrome, early spontaneous abortions, as well as the following extragenital pathology: chronic arterial hypertension, diseases of the urinary system, and diabetes mellitus were significantly lower in patients of the Groups I and of the Groups II. The following social and demographic features of patients with an allogeneic fetus were noted: a smaller proportion of women with higher education, as well as those who live in their own home and are in a registered marriage compared to the control group.

Conclusions. Registration of higher levels of a number of gynecological complications in pregnant women with an allogeneic fetus, as well as unfavorable social and demographic factors, requires the development of an improved management algorithm for such women, taking into account these features, which can help to reduce the rates of various obstetric and perinatal complications.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: assisted reproductive technologies, allogeneous fetus, oocyte donation, surrogacy, gynecological history, reproductive history, somatic history, social and demographic factors.

Вступ

Очікуване погіршення репродуктивного здоров'я ставить нові виклики перед фахівцями відповідної галузі медицини [2,21]. Стрімке впровадження в практику щойно сформованих теоретичних засад нових напрямів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), з одного боку, розширює горизонти можливостей у таких випадках, а з іншого — обумовлює значний дефіцит знань про ефективність і безпечність цих методик та шляхи боротьби з можливими ускладненнями та невдачами [6,25].

Магістральний напрям — ДРТ — на сьогодні дає змогу спеціалістові максимально адаптувати методику до особливостей і потреб конкретних пацієнтів, які стикнулися з проблемою безпліддя [8,9,15]. Зокрема, сегмент жінок, у яких отримати ооцити належної якості не вдалося або ж виношування вагітності пов'язане зі значними ризиками для життя і здоров'я жінки чи неможливе (аномалії статевого апарату, перенесені травматизуючі втручання тощо), може звернутися до програм донації ооцитів або сурогатного (замінного) материнства [7,22,29]. Зокрема, попри поширену заборону в багатьох країнах світу сурогатного материнства як комерційного, так і альтруїстичного характеру, ряд держав все ж розробляють відповідну нормативно-правову та матеріально-технічну базу [16,18,20]. При цьому проблеми правової системи, що стосуються такого питання, виникають не лише в Україні, але й в інших державах [11,26].

З огляду на вищезазначене відомості про можливі акушерські та перинатальні наслідки застосування такого варіанта ДРТ є недостатніми, тому необхідним є проведення подальших досліджень, на що вказують провідні організації у сфері репродуктивної медицини [1,28]. Особливу увагу науковці надають систематичності, регулярності збору інформації та повноті відомостей, зокрема, щодо несприятливих наслідків використання методик [6].

Наразі більшість досліджень спрямовані на з'ясування кількісних та якісних характеристик ускладнень, що розвиваються після ДРТ з використанням власних ооцитів, адже історія цього методу є досить давньою [23]. Зокрема, відомо про достовірно вищу частоту гіпертензивних розладів під час вагітності в пацієнок, залучених до програм ДРТ із використанням власних ооцитів, порівняно з жінками, вагітність у яких настала самостійно [24]. При цьому дис-

кутабельним є питання внеску в розвиток факторів, пов'язаних із методикою виконання ДРТ, як-от: перенесення більше ніж одного ембріона в порожнину матки, або власне обтяженого репродуктивного та соматичного анамнезу пацієнок, що звертаються до ДРТ [12].

Значно менше відомостей існує щодо перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду в пацієнок, вагітність яких настала в результаті ДРТ з використанням чужих ооцитів та формуванням алогенного плода, зокрема сурогатних матерів. З'ясовано про рівні розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності, аналогічні таким при ДРТ із використанням власних ооцитів [5].

Однак слід зазначити, що така категорія пацієнок, як сурогатні матері, очевидно, відрізняється ретельним відбором кандидатів, а тому репродуктивний та соматичний анамнез таких пацієнок мав би створювати передумови для розвитку сприятливих акушерських і перинатальних наслідків [27].

Попри це, критерії залучення жінок у нормативно-правових актах медичної системи України не регламентовані. Очевидно, що когорта таких пацієнок відрізнятиметься від аналогічної в іншій країні. При цьому, як відомо, саме базові клінічні критерії та дані соматичного та репродуктивного анамнезів часто мають вирішальний вплив на визначення ймовірності розвитку ускладнень вагітності, пологів і післяпологового періоду [10,14]. Зокрема, саме дані клінічного обстеження та результати аналізу анамнезу пацієнок фігурують у моделях прогнозування розвитку пре-еклампсії, які широко впроваджені в практику різних країн світу [3,4].

Зважаючи на те, що проблема сурогатного материнства характеризується рядом не лише медичних або правових особливостей, але й специфічним соціальним і психологічним контекстом, на сьогодні вивченням останніх активно займаються у світі [17,19].

Отож, обізнаність щодо клінічної характеристики цієї категорії пацієнок може допомогти вирішити ряд питань, що постають перед медичними працівниками та фахівцями інших галузей, які над ним працюють. Це дає змогу визначити не лише несприятливі акушерські та перинатальні наслідки, але й шляхи їхньої профілактики.

Мета дослідження — проаналізувати клінічну характеристику вагітних з алогенним плодом

і вагітних, залучених до програм ДРТ із використанням власних ооцитів.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 120 вагітних жінок — пацієнок КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр». Шляхом опитування та анкетування за розробленим опитувальником встановлено особливості репродуктивного та соматичного анамнезу, а також соціально-демографічні фактори життя пацієнок. Жінок поділено на три групи: I (основна) група — 40 жінок, вагітність у яких настала в результаті ДРТ з використанням чужих ооцитів із формуванням алогенного плода та ведення яких планується за вдосконаленим алгоритмом; II група (порівняння) — 40 жінок, вагітність у яких настала в результаті ДРТ з використанням чужих ооцитів із формуванням алогенного плода та ведення яких планується за загальноприйнятим алгоритмом; III група (контрольна) — 40 пацієнок, у яких вагітність настала в результаті ДРТ з використанням власних ооцитів жінки. У дослідженні також взяли участь пацієнтки з дихоріальною, діамніотичною двійнею. Серед жінок I групи їхня кількість становила 2 (5%) випадки, II групи — 1 (2,5%) випадок, III групи — 2 (5%) випадки, причому різниця в кількості між кожною з груп попарно не була статистично достовірною ($p > 0,05$).

Критерії залучення до дослідження: згода пацієнтки на проведення дослідження; вік у межах 18–40 років; вагітність, що настала в результаті застосування ДРТ з використанням чужих ооцитів у рамках програм сурогатного материнства (вагітність підтверджена даними ультразвукового дослідження, кількість ембріонів у порожнині матки не перевищувала двох), — для основної групи та для групи порівняння; для контрольної групи — вагітність, що настала в результаті ДРТ з використанням власних ооцитів жінки (вагітність підтверджена даними ультразвукового дослідження, кількість ембріонів у порожнині матки не перевищувала двох), відсутність тяжкої екстрагенітальної патології, психіатричної патології, гострих інфекційних захворювань, задовільний стан плода на момент початку скринінгу, спостереження і пологи в КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр».

Критерії вилучення: відмова від участі в дослідженні на будь-якому з його етапів, вік до 18 років або від 40 років, багатоплідна вагіт-

ність із кількістю плодів понад 2, тяжка екстрагенітальна патологія, психіатрична патологія, гострі інфекційні захворювання, декомпенсований стан плода або наявність у нього патології з несприятливим прогнозом на початок дослідження.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації, а також із дотриманням відповідних законодавчих норм і вимог щодо проведення клінічних/біомедичних досліджень. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснено в програмному середовищі «SPSS Statistics». Аналіз кількісних змінних виконано за допомогою загальноприйнятих методів описової статистики, відмінності між показниками різних груп визначено після перевірки характеристик розподілу даних. Категоріальні змінні визначено як абсолютне число випадків у групі та відповідна частота у відсотках — абс. (%); для аналізу наявних відмінностей між групами визначено критерій відповідності Пірсона (χ^2), точний тест Фішера [13]. Статистично значущими прийнято відмінності за $p < 0,05$. Результати графічно відображені за допомогою засобів програмного пакету «Microsoft Office».

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що середній вік пацієнок I групи дорівнював $31,75 \pm 2,90$ року (95% ДІ: 30,82–32,68), жінок II групи — $31,55 \pm 2,97$ року (95% ДІ: 30,60–32,50), пацієнок III групи — $32,05 \pm 2,34$ року (95% ДІ: 31,30–32,79), $p > 0,05$. При цьому статистично достовірної різниці між групами за даним показником не виявлено.

Вікова структура жінок досліджуваних груп характеризувалася таким розподілом (табл. 1): кількість пацієнок віком до 30 років була порівняно вищою серед жінок I і II груп, однак статистично значущих відмінностей для кожної з цих груп відносно групи контролю не виявлено ($p > 0,05$). Також статистично не значущими були відмінності за даним показником власне між I і II групами. Звертає на себе увагу значна частка пацієнок віком від 35 років — по 6 (15%) жінок у II і III групах, 8 (20%) пацієнок у I групі. Однак відмінності між кожною з груп попарно не були статистично значущими для жодної з наведених вікових категорій ($p > 0,05$). Отже, вікова структура

Таблиця 1

Вікова структура жінок досліджуваних груп

| Вік | Група жінок | | | | | |
|--------------|-------------|------|-----------|------|------------|------|
| | I (n=40) | | II (n=40) | | III (n=40) | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| До 30 років | 9 | 22,5 | 7 | 17,5 | 5 | 12,5 |
| 30–35 років | 23 | 57,5 | 27 | 67,5 | 29 | 72,5 |
| Від 35 років | 8 | 20,0 | 6 | 15,0 | 6 | 15,0 |

Таблиця 2

Розподіл пацієнток досліджуваних груп за віком менархе

| Вік | Група пацієнток | | | | | |
|--------------|-----------------|------|-----------|------|------------|------|
| | I (n=40) | | II (n=40) | | III (n=40) | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| До 11 років | 5 | 2,5 | 5 | 12,5 | 2 | 5,0 |
| 11–15 років | 31 | 77,5 | 32 | 80,0 | 25 | 62,5 |
| Від 15 років | 4 | 10,0 | 3 | 7,5 | 13*1/**II | 32,5 |

Примітка: *1/**II — різниця показників статистично достовірна відносно показників I і II груп ($p < 0,05$).

досліджуваних груп була порівнюваною, статистично достовірних відмінностей не виявлено.

Оцінка соціально-демографічних факторів дала змогу встановити, що у I і II групах було 8 (20%) і 5 (12,5%) жінок із вищою освітою відповідно, тоді як у III групі — 23 (57,5%) пацієнтки, що статистично більше порівняно з I і II групами ($p_{I,II} < 0,01$ і $p_{II,III} < 0,001$, відповідно). Однак достовірної різниці між I і II групами не виявлено ($p_{I,II} > 0,05$).

Слід зазначити, що більшість пацієнток I і II груп проживали в орендованому помешканні — відповідно 28 (70%) і 33 (82,5%) жінки, що достовірно більше порівняно з таким показником у III групі — 12 (30%) пацієнток ($p_{I,II} < 0,001$, $p_{II,III} < 0,001$), хоча різниця між показниками I і II груп статистично не достовірна ($p_{I,II} > 0,05$). Власний матеріальний стан як задовільний охарактеризували 20 (50%) жінок I групи, 16 (40%) пацієнток II групи і 23 (57,5%) вагітні III групи, різниця статистично не достовірна порівняно між кожною з груп ($p > 0,05$).

Аналіз сімейного стану виявив, що зареєстрованим є шлюб лише у 21 (52,5%) жінки I групи та у 21 (52,5%) пацієнтки II групи, що достовірно було меншим порівняно з таким показником у III групі — 31 (77,5%) жінка (статистична ймовірність похибки при порівнянні I і III груп дорівнювала такій для порівняння II і III групи і становила $p_{I,III} = p_{II,III} < 0,05$). Очевидно, що вищезазначені соціально-демографічні фактори можуть виступати як стресори та сприяти соціально-психологічній дезадаптації даних пацієнток, а також чинити прямий чи опосередкований вплив на ключові ланки патогенезу основних ускладнень вагітності, пологів і післяпологового періоду.

У ході аналізу репродуктивної функції пацієнток виявлено таке: середній вік менархе у пацієнток I групи становив $12,98 \pm 1,76$ року (95% ДІ: 12,41–13,54); II групи — $12,93 \pm 1,65$ року (95% ДІ: 12,40–13,45); III групи — $13,35 \pm 1,97$ року (95% ДІ: 12,72–13,98); статистично значущої різниці не виявлено ($p > 0,05$).

З раннім менархе (до 11 років) було по 5 (2,5%) пацієнток у I і II групах, а в III групі — 4 (10%) жінки; статистично значущої різниці за цим показником не виявлено ($p > 0,05$). Без статистично достовірних відмінностей встановлено менархе у віці від 11 до 15 років — у 31 (77,5%), 32 (80%) і 25 (62,5%) пацієнток I, II і III груп, відповідно. Однак серед жінок III групи достовірно частіше відмічалися випадки настання пізнього менархе — у 13 (32,5%) випадках порівняно з 4 (10%) і 3 (7,5%) жінками I і II груп, відповідно ($p_{I,III} < 0,05$ і $p_{II,III} < 0,02$, але $p_{I,II} > 0,05$). Це, імовірно, обумовлено значною часткою пацієнток з ендокринними порушеннями, що може свідчити про розлади репродуктивної системи в таких жінок (табл. 2).

При цьому регулярний менструальний цикл після менархе в межах року встановився лише у 9 (22,5%) пацієнток III групи порівняно з 27 (67,5%) жінками I групи і 30 (75%) вагітними II групи; різниця була статистично достовірною ($p_{I,III} < 0,001$, $p_{II,III} < 0,001$, але $p_{I,II} > 0,05$).

Щодо наявної в анамнезі гінекологічної патології (рис. 1), то запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) спостерігалися в 14 (35%) і 16 (40%) жінок I і II груп, відповідно; різниця за даним показником між групами статистично не достовірна ($p_{I,II} > 0,05$). Водночас перенесені ЗЗОМТ відмічалися у 5 (12,5%) пацієнток III групи, тобто частота виявлення

цієї патології достовірно була вищою серед пацієнток I і II груп порівняно з жінками III групи ($p_{I,III} < 0,05$, $p_{II,III} < 0,05$).

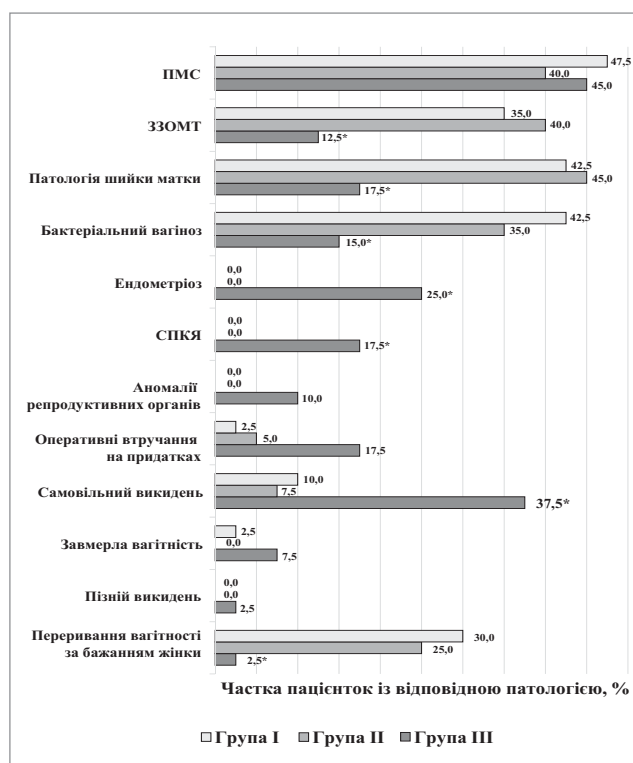
Окрім того, ознаки передменструального синдрому (ПМС) відзначалися у 19 (47,5%), 16 (40%), 18 (45%) жінок I, II і III груп, відповідно; статистично достовірних відмінностей між кожною з груп не виявлено ($p > 0,05$).

Патологія шийки матки в анамнезі (дисплазія шийки матки, ендокервіцит тощо) фіксувалася в понад третини жінок I і II груп — 17 (42,5%) і 18 (45%) пацієнток, відповідно. При цьому жодна з пацієнток цих груп не отримувала вакцинації від вірусу папіломи людини. У контрольній групі патологія шийки матки в анамнезі відмічалася в 7 (17,5%) жінок, лише 1 пацієнтка пройшла курс вакцинації від вірусу папіломи людини кваліфікованою вакциною. Отже, кількість пацієнток із захворюваннями шийки матки в анамнезі у I і II групах була достовірно вищою порівняно з контрольною групою ($p_{I,III} < 0,02$, $p_{II,III} < 0,01$), що потребує впровадження додаткових обстежень пацієнток на можливі причини та активного проведення лікувальних і профілактичних заходів серед таких жінок.

Гінекологічний анамнез пацієнток досліджуваних груп також ускладнювався бактеріальним вагінозом: у I групі він реєструвався в 17 (42,5%) жінок, у II групі — у 14 (35%) жінок, у III групі — у 6 (15%) жінок, причому серед вагітних з алогенним плодом (пацієнтки I і II груп) цей показник був достовірно вищим порівняно з таким у групі контролю ($p_{I,III} < 0,01$, $p_{II,III} < 0,05$, але $p_{I,II} > 0,05$).

Очікуваною була відсутність пацієнток зі встановленим діагнозом ендометріозу та синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) у I і II групах, тоді як у III групі було 10 (25%) і 7 (17,5%) таких пацієнток, відповідно, різниця відносно жінок I і II групи була статистично достовірною (для ендометріозу — $p < 0,01$, для СПКЯ — $p < 0,02$). Аномалії репродуктивних органів також не реєструвалися серед жінок I і II групи, однак відмічалися в 4 (10%) пацієнток III групи, при цьому різниця була статистично достовірною при порівнянні із сумарним показником I і II груп ($p_{I+II,III} < 0,05$).

Оперативні втручання на придатках в анамнезі спостерігалися в 1 (2,5%) пацієнтки I групи та у 2 (5%) жінок II групи, а в III групі — у 7 (17,5%) жінок; різниця між досліджуваними групами статистично не достовірна ($p > 0,05$).



Примітки: * — достовірна різниця між показником III групи та показниками I і II груп ($p < 0,05$); ПМС — передменструальний синдром; ЗЗОМТ — запальні захворювання органів малого таза; СПКЯ — синдром полікістозних яєчників.

Рис. 1. Гінекологічний анамнез пацієнток досліджуваних груп (%)

При цьому в III групі 2 (5%) жінки перенесли втручання з приводу позаматкової вагітності, тоді як такий діагноз не фігурував в анамнезі пацієнток I і II груп.

Переривання вагітності на ранніх термінах виявлялися серед пацієнток усіх груп і характеризувалося такими особливостями: самовільний викидень на ранніх термінах вагітності — у 3 (7,5%) і 4 (10%) пацієнток I і II груп, відповідно, тоді як у III групі в 11 (27,5%) жінок в анамнезі був 1 викидень, а в 4 (10%) пацієнток — 2 та більше викиднів, тобто загальна частка пацієнток із викиднем в анамнезі достовірно була вищою в III групі ($p_{I,III} < 0,01$, $p_{II,III} < 0,01$, але $p_{I,II} > 0,05$).

Завмерла вагітність в анамнезі реєструвалася в 1 (2,5%) пацієнтки I групи та в 3 (7,5%) жінок III групи, а в II групі таких випадків не виявлено. Переривання вагітності на пізніх термінах відмічалася в 1 (2,5%) пацієнтки III групи, а серед жінок I і II груп не фіксувалося. За часткою пацієнток із завмерлою вагітністю та перериванням вагітності на пізніх термінах в анамнезі статистично достовірної різниці між жодними з груп не виявлено ($p > 0,05$).

Переривання вагітності за бажанням жінки хірургічним методом фіксувалося у 12 (30%) па-

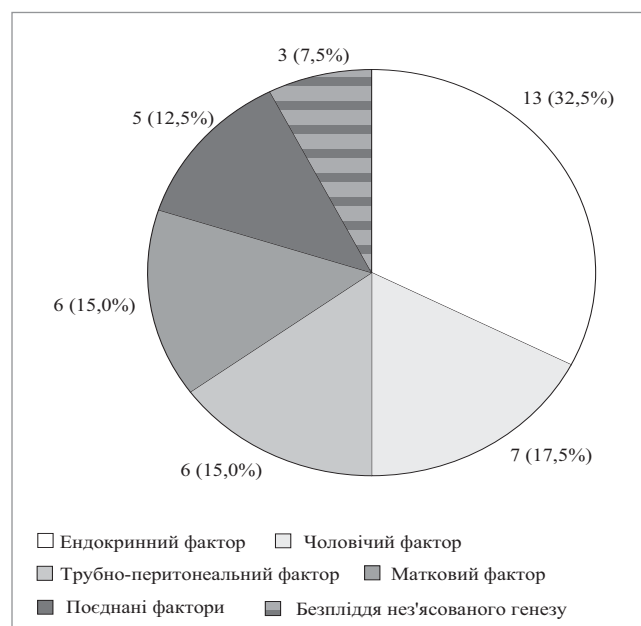


Рис. 2. Фактори безпліддя пацієток III групи, абс. (%)

цієнток I групи, 10 (25%) пацієнток II групи та в 1 (2,5%) пацієнтки III групи, причому показники I і II груп були достовірно вищими за такий у контрольній групі ($p_{I,II} < 0,01$, $p_{II,III} < 0,01$, але $p_{I,III} > 0,05$).

Очевидно, що описані вище високі рівні репродуктивних втрат серед пацієнток III групи стали передумовою звернення до програм ДРТ. Ми проаналізували фактори, які визначали діагноз безпліддя в цій групі пацієнток. Зокрема, первинне безпліддя відмічалось в 31 (77,5%) жінки, вторинне — у 9 (22,5%) вагітних. Структуру причин безпліддя жінок контрольної групи (які звернулися до програм ДРТ із використанням власних ооцитів) наведено на рисунку 2. Найчастішою причиною був ендокринний фактор — 13 (32,5%) випадків; друге місце посів чоловічий фактор — 7 (17,5%) випадків; трубно-перитонеальний та матковий фактор становив по 6 (15%) випадків; поєднання факторів відмічалось в 5 (12,5%) пацієнток. Нез'ясованою залишилася причина безпліддя у 3 (7,5%) пацієнток.

Щодо реалізації репродуктивної функції пацієнтками I і II груп слід зазначити, що всі жінки народжували повторно, оскільки брали участь у програмах сурогатного материнства.

При цьому народжували вдруге меншість пацієнток кожної з груп — 15 (37,5%) і 14 (35%) жінок I і II груп, відповідно. Решта пацієнток характеризувалися вищим паритетом. Зокрема, за даними рисунку 3, двоє пологів в анамнезі

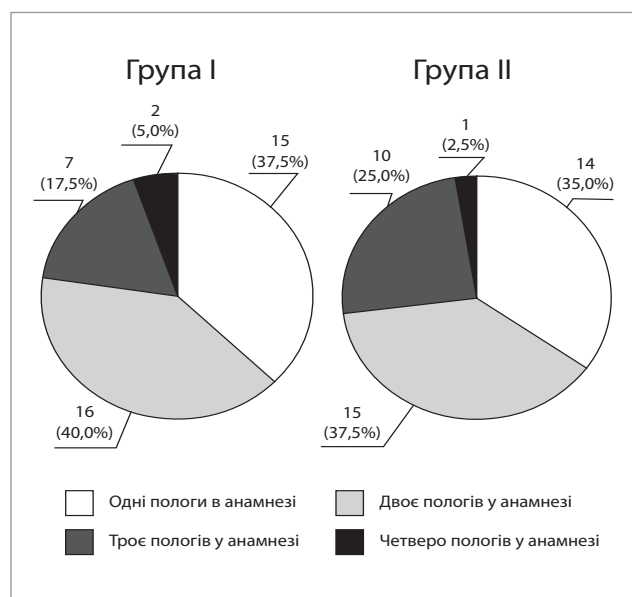


Рис. 3. Розподіл пацієток I і II груп за паритетом, абс. (%)

мали 16 (40%) жінок I групи і 15 (37,5%) жінок II групи, троє пологів в анамнезі — 7 (17,5%) і 10 (25%) пацієнток, відповідно, четверо пологів в анамнезі — 2 (5%) і 1 (2,5%) жінка, відповідно. Статистично достовірної різниці за часткою пацієнток різних паритетів між I та II групою не виявлено ($p > 0,05$). Як відомо, високий паритет також може впливати на формування певних особливостей перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду, визначаючи, зокрема, нутрієнтний статус пацієнтки тощо.

Слід додати, що поточна вагітність була першою участю в програмі сурогатного материнства лише у 18 (45%) пацієнток I групи і 17 (42,5%) жінок II групи ($p_{I,II} > 0,05$). Вже вдруге виконана програма ДРТ із використанням чужорідних ооцитів у програмі замінного материнства 17 (42,5%) жінкам I групи і 19 (47,5%) жінкам II групи, а треті або четверті очікувані пологи алогенним плодом реєструвалися у 5 (12,5%) і 4 (10%) пацієнток, відповідно; різниця за розподілом пацієнток щодо кількості програм сурогатного материнства, у яких жінки брали участь, статистично не достовірна ($p_{I,II} > 0,05$).

При цьому передчасні пологи реєструвалися в 6 (15%) жінок I групи і в 9 (22,5%) жінок II групи; $p > 0,05$. Розродження шляхом кесаревого розтину відбувалося у 7 (17,5%) жінок I групи і в 6 (15%) жінок II групи; відмінності статистично не достовірні ($p > 0,05$).

Поряд із цим, у III групі 9 (22,5%) жінок мали одні пологи в анамнезі, з яких термінови-

ми були 5 (12,5%), а передчасними — 4 (10%). При цьому шляхом кесаревого розтину розродилися 3 (7,5%) жінки. У цій групі не було жінок, які народжували повторно.

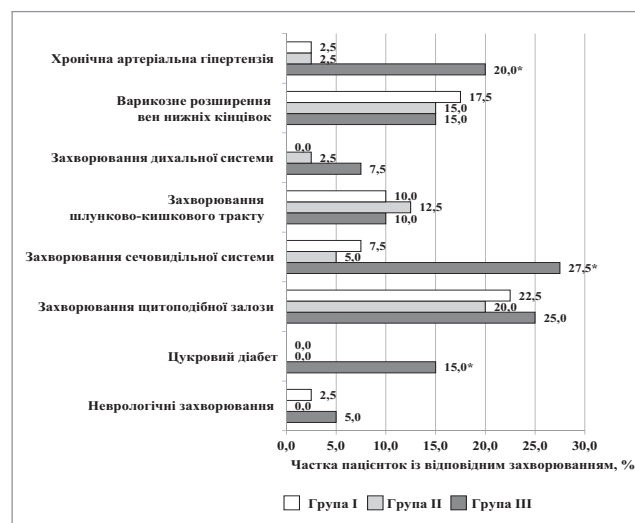
Аналіз соматичного анамнезу дав змогу встановити певні особливості: середній показник індексу маси тіла пацієнток на момент встановлення на облік у I групі дорівнював $24,53 \pm 3,09$ (95% ДІ: 23,54–25,51), у II групі — $24,47 \pm 2,72$ (95% ДІ: 23,59–25,34), у III групі — $25,25 \pm 3,80$ (95% ДІ: 24,03–26,46), при цьому статистично достовірних відмінностей не виявлено. Однак у III групі зустрічалися жінки з індексом маси тіла, що перевищував 29,9, тобто трактувався як ожиріння різного ступеня (6 (15%) випадків), чого не реєструвалося серед пацієнток I і II груп. При цьому середній показник у III групі перебував у межах значень надмірної маси тіла. Це свідчить про можливу наявність у пацієнток даної групи самостійного незалежного фактора ризику розвитку ускладнень вагітності, пологів і післяпологового періоду, тоді як відсутність такого серед пацієнток I і II груп свідчить про ретельний відбір кандидатів до програм сурогатного материнства.

Також проаналізовано наявність у пацієнток різноманітних екстрагенітальних захворювань, що відображено на рисунку 4.

Зокрема, серед пацієнток I і II груп було менше зареєстрованих випадків захворювань дихальної системи та неврологічної патології, однак різниця за показником кожної з груп статистично не достовірна. Загальна кількість пацієнток із патологією серцево-судинної системи також достовірно не відрізнялася між трьома групами, однак власне хронічна артеріальна гіпертензія достовірно рідше реєструвалася серед жінок I і II груп — по 1 (2,5%) випадку в кожній, тоді як у III групі — 8 (20%) випадків ($p_{I,III}=p_{II,III}<0,05$, але $p_{I,II}>0,05$).

Також статистично достовірними були відмінності в частоті реєстрації захворювань сечовидільної системи: 3 (7,5%) випадки — у I групі; 2 (5%) випадки — у II групі; 11 (27,5%) випадків — у III групі ($p_{I,III}<0,05$, $p_{II,III}<0,02$, але $p_{I,II}>0,05$). Також статистично достовірною була різниця щодо кількості пацієнток із цукровим діабетом, які були виявлені лише в III групі — 6 (15%) хворих ($p_{I,III}=p_{II,III}<0,05$).

Отже, пацієнтки I і II груп характеризуються здебільшого необтяженим соматичним анамнезом, що пов'язано з клінічною та лаборатор-



Примітка: * — достовірна різниця між показником III групи та показниками I і II груп ($p<0,05$).

Рис. 4. Екстрагенітальні захворювання в пацієнток досліджуваних груп (%)

но-інструментальною оцінкою їхнього здоров'я перед залученням до програм сурогатного материнства.

Висновки

Встановлено, що за основними показниками клінічної характеристики пацієнток не виявлено статистично достовірних відмінностей між I (основною) і II (порівняння) групами. У вагітних цих груп достовірно частіше порівняно з пацієнтками III (контрольної) групи реєструвалися як випадки встановлення менструального циклу протягом року від менархе, так і випадки ЗЗОМТ, бактеріального вагінозу, патології шийки матки, а також переривання вагітності за бажанням жінки хірургічним методом в анамнезі. Водночас, у пацієнток I і II груп достовірно нижчими були показники реєстрації пізнього менархе, ендометріозу, СПКЯ, самовільних викиднів у ранніх термінах, а також екстрагенітальної патології: хронічної артеріальної гіпертензії, захворювань сечовидільної системи, цукрового діабету. Серед жінок I і II груп достовірно меншою була частка тих, хто має вищу освіту, а також тих, хто проживає у власному помешканні та перебуває в зареєстрованому шлюбі, порівняно з контрольною групою.

Отже, основна група та група порівняння були репрезентативними за віком, даними соматичного та репродуктивного анамнезів, а також за соціальним і сімейним станом.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. ASRM. (2021). Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee for the Society for Assisted Reproductive Technology. Electronic address: ASRM@asrm.org. Guidance regarding gamete and embryo donation. Fertility and sterility. 115 (6): 1395–1410. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.045.
2. Beaujouan E. (2021). Late fertility intentions increase over time in Austria, but chances to have a child at later ages remain low. *Reprod Biomed Soc Online*. 14: 125–139. doi: 10.1016/j.rbms.2021.10.002.
3. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. (2022). First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol*. 226 (2S): S1071–S1097.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.020.
4. Chang KJ, Seow KM, Chen KH. (2023). Preeclampsia: Recent Advances in Predicting, Preventing, and Managing the Maternal and Fetal Life-Threatening Condition. *Int J Environ Res Public Health*. 20 (4): 2994. doi: 10.3390/ijerph20042994.
5. Dar S, Lazer T, Swanson S et al. (2015). Assisted reproduction involving gestational surrogacy: an analysis of the medical, psychosocial and legal issues: experience from a large surrogacy program. *Human reproduction (Oxford, England)*. 30 (2): 345–352. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu333>.
6. De Geyter C. (2019). Assisted reproductive technology: Impact on society and need for surveillance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 33 (1): 3–8. doi: 10.1016/j.beem.2019.01.004.
7. Dolmans MM, Lambertini M, Macklon KT, Santos TA, Ruiz-Casado A, Borini A et al. (2019). European REcommendations for female FERTility preservation (EU-REFER): A joint collaboration between oncologists and fertility specialists. *Crit Rev Oncol Hematol*. 138: 233–240. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.03.010.
8. Garcia JE, Rosenwaks Z. (2018). Development of in vitro fertilization in the United States: a conversation between Zev Rosenwaks and Jairo E. Garcia. *Fertil Steril*. 110 (1): 14–18. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.011.
9. Johnson MH. (2019). A short history of in vitro fertilization (IVF). *Int J Dev Biol*. 63 (3–5): 83–92. doi: 10.1387/ijdb.180364mj.
10. Kahramanoglu Ö, Schiattarella A, Demirci O, Sisti G, Ammaturio FP, Trotta C et al. (2022). Preeclampsia: state of art and future perspectives. A special focus on possible preventions. *J Obstet Gynaecol*. 42 (5): 766–777. doi: 10.1080/01443615.2022.2048810.
11. Kuchynska OP, Kashyntseva OY, Shchyol OV. (2020). Current issues of legal regulation of surrogate maternity and enforcement of rights of surrogate mothers. *Wiad Lek*. 73 (12 cz 2): 2871–2876. PMID: 33611296.
12. Luke B. (2017). Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 217 (3): 270–281. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.012.
13. Mintser AP. (2018). Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. *Prakticheskaya meditsina*. 3: 41–45.
14. Monari F, Bascio LS, Banchelli F, Neri I, Bertucci E, Ferrari F et al. (2022). First-trimester prediction model for placental vascular disorders: An observational prospective study. *Pregnancy Hypertens*. 28: 35–40. doi: 10.1016/j.preghy.2022.02.002.
15. Niederberger C, Pellicer A, Cohen J et al. (2018). Forty years of IVF. *Fertil Steril*. 110 (2): 185–324. e5. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.06.005.
16. Piersanti V, Consalvo F, Signore F, Del Rio A, Zaami S. (2021). Surrogacy and «Procreative Tourism». What Does the Future Hold from the Ethical and Legal Perspectives? *Medicina (Kaunas)*. 57 (1): 47. doi: 10.3390/medicina57010047.
17. Pizitz TD, McCullaugh J, Rabin A. (2013). Do women who choose to become surrogate mothers have different psychological profiles compared to a normative female sample? *Women Birth*. 26 (1): e15–20. doi: 10.1016/j.wombi.2012.06.003.
18. Reznik OM, Yakushchenko YM. (2020). Legal considerations surrounding surrogacy in Ukraine. *Wiad Lek*. 73 (5): 1048–1052. PMID: 32386393.
19. Riddle MP. (2020). Psychological assessment of gestational carrier candidates: current approaches, challenges, and future considerations. *Fertil Steril*. 113 (5): 897–902. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.02.104.
20. Shanyun X. (2022). Uterus rental: Regulating surrogacy in China. *Med Leg J*. 90 (1): 41–44. doi: 10.1177/00258172211060192.
21. Skakkebaek NE, Lindahl-Jacobsen R, Andersson AM, Jørgensen N, Main KM et al. (2022). Environmental factors in declining human fertility. *Nat Rev Endocrinol*. 18 (3): 139–157. doi: 10.1038/s41574-021-00598-8.
22. Somigliana E, Mangili G, Martinelli F, Noli S, Filippi F, Bergamini A et al. (2020). Fertility preservation in women with cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 154: 103092. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103092.
23. Steptoe PC, Edwards RG. (1978). Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 2 (8085): 366. doi: 10.1016/s0140-6736(78)92957-4.
24. Sullivan-Pyke CS, Senapati S, Mainigi MA, Barnhart KT. (2017). In Vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Semin Perinatol*. 41 (6): 345–353. doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.001.
25. te Velde E, Habbema D, Leridon H, Eijkemans M. (2012). The effect of postponement of first motherhood on permanent involuntary childlessness and total fertility rate in six European countries since the 1970s *Hum Reprod*. 27 (4): 1179–1183. doi: 10.1093/humrep/der455.
26. Torres G, Shapiro A, Mackey TK. (2019). A review of surrogate motherhood regulation in south American countries: pointing to a need for an international legal framework. *BMC Pregnancy Childbirth*. 19 (1): 46. doi: 10.1186/s12884-019-2182-1.
27. Wool I, Hindoyan R, Landay M et al. (2017). Perinatal outcomes after natural conception versus in vitro fertilization (IVF) in gestational surrogates: a model to evaluate IVF treatment versus maternal effects. *Fertility and sterility*. 108 (6): 993–998. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.09.014>.
28. Wyns C, De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Motrenko T, Smeenk J et al. (2022). European IVF Monitoring Consortium (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE. *Human reproduction open*. 3: hoac022. doi: 10.1093/hropen/hoac022.
29. Ye M, Yeh J, Kosteria I, Li L. (2020). Progress in Fertility Preservation Strategies in Turner Syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 7: 3. Published 2020 Jan 24. doi: 10.3389/fmed.2020.00003.

Відомості про авторів:

Єсип Наталія Володимирівна — аспірант кафедри акушерства та гінекології № 1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-1963-6493>.

Стаття надійшла до редакції 04.12.2022 р.; прийнята до друку 27.02.2023 р.

УДК 616-053.31-036:616.36-002-055.26:616.9

Ю.М. Запопадна

Стан здоров'я новонароджених від матерів із HCV-інфекцією

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 1(164): 59-63; doi 10.15574/HW.2023.164.59

For citation: Zapopadna YuM. (2023). Health status of newborns from mothers with HCV infection. Ukrainian Journal Health of Woman. 1(164): 59-63; doi 10.15574/HW.2023.164.59.

Мета — вивчити стан здоров'я новонароджених від матерів із вірусним гепатитом С (HCV-інфекцією).

Матеріали та методи. Проведено проспективний клініко-статистичний аналіз стану здоров'я 40 новонароджених від матерів із HCV-інфекцією (основна група — ОГ) і 50 новонароджених від здорових жінок (контрольна група — КГ). Статистичну обробку результатів досліджень виконано з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 8.0».

Результати. У дітей ОГ порівняно з дітьми КГ встановлено нижчу оцінку за шкалою Апгар при народженні ($p < 0,001$). Оцінка за шкалою Апгар < 7 балів виявлена в 15,0% (6/40) новонароджених ОГ ($F=4,61$; $p=0,032$), що було достовірно вищим, ніж у новонароджених КГ — 4,0% (2/50), ($p < 0,001$). Частота кон'югаційної жовтяниці в новонароджених КГ становила 4,0% (2/50), тоді як у дітей ОГ — 17,5% (7/40) ($\chi^2=7,97$; $p=0,005$). Кореляційний аналіз виявив, що оцінка за шкалою Апгар має позитивні зв'язки середньої сили з довжиною тіла ($\tau=0,266$; $p < 0,001$), а розвиток кон'югаційної жовтяниці в новонароджених має середні негативні кореляційні зв'язки з такими фізичними параметрами при народженні, як маса тіла ($\tau=-0,302$; $p < 0,001$) і довжина тіла ($\tau=-0,306$; $p < 0,001$), а також з оцінкою за шкалою Апгар ($\tau=-0,302$; $p < 0,001$) і терміном гестації при народженні ($\tau=-0,249$; $p < 0,001$).

Висновки. Стан новонароджених дітей від жінок із HCV-інфекцією характеризується нижчими параметрами фізичного розвитку та нижчою оцінкою за шкалою Апгар, підвищеною частотою розвитку кон'югаційної жовтяниці. Фізичні та клінічні параметри новонароджених від матерів із HCV-інфекцією пов'язані з патологічними станами періоду вагітності та пологів.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: HCV-інфекція, стан здоров'я, новонароджені, фізичні параметри, шкала Апгар.

Health status of newborns from mothers with HCV infection

Yu.M. Zapopadna

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose — to study the health status of newborns from mothers with viral hepatitis C (HCV infection).

Materials and methods. A prospective clinical and statistical analysis of the health status of 40 newborns born to mothers with HCV infection (the main group — MG) and 50 newborns born to healthy women (the control group — CG) was performed. The statistical processing of the study results was carried out using standard software Microsoft Excel 5.0 and Statistica 8.0.

Results. In children of MG compared to children of CG had a lower Apgar score at birth ($p < 0,001$). An Apgar score < 7 points in 15.0% (6/40) of newborns of MG ($F=4.61$; $p=0.032$) was diagnosed, which was significantly higher than in newborns of CG — 4.0% (2/50), ($p < 0,001$). The frequency of conjugated jaundice in newborns of CG was 4.0% (2/50), while in children of MG it was 17.5% (7/40) ($\chi^2=7.97$; $p=0.005$). Correlation analysis revealed that the Apgar score has medium strength positive correlations with body length ($\tau=0.266$; $p < 0,001$), and the development of conjugated jaundice in newborns has medium negative correlations with these physical parameters at birth as body weight ($\tau=-0.302$; $p < 0,001$) and body length ($\tau=-0.306$; $p < 0,001$), as well as with Apgar score ($\tau=-0.302$; $p < 0,001$) and gestational age at birth ($\tau=-0.249$; $p < 0,001$).

Conclusions. The condition of newborns from women with HCV infection is characterized by lower parameters of physical development and a decrease in Apgar score, increased frequency of development of conjugation jaundice. Physical and clinical parameters of newborns from mothers with HCV infection were related to pathological conditions during pregnancy and delivery.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: HCV infection, health status, newborns, physical parameters, Apgar score.

Вагітність у поєднанні з гепатитом С має багато ускладнень як для матері, так і для плода. А відсутність можливості проведення специфічного лікування потребує пошуку інших методів у підході до профілактики та лікування ускладнень [1,13]. За останнє десятиліття значно зросла кількість вагітних жінок, у яких виявляють вірусний гепатит С (HCV-інфекцію), що є реальною загрозою передачі цього захворювання від матері до дитини, оскільки збудників вірусного гепатиту можна віднести

до можливих етіологічних факторів материнсько-плодової інфекції, що позначаються літерою «О» (англ. *others* — інші) в аббревіатурі TORCH (Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes) — токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловірус, герпес та інші [2,5,15]. У зв'язку з цим виникає необхідність подальшого вивчення впливу вірусного гепатиту на перебіг вагітності, стан плода та ризик його інфікування. Незважаючи на значний прогрес у вивченні HCV-інфекцій, залишаються дискусійними і недостатньо

вивченими питання про їхній вплив на перебіг вагітності. Проблема вірусних гепатитів у вагітних набуває особливого значення через негативний вплив не тільки на організм жінки, але й на плід, що розвивається, і на новонародженого [4,9].

Проблема горизонтальної передачі вірусу гепатиту В (ВГВ) і вірусу гепатиту С (ВГС) через грудне молоко залишається остаточно невирішеною. Незважаючи на наявність у грудному молоці ВГВ, дослідники не виявили різниці в частоті інфікування дітей, які були на штучному та грудному вигодовуванні. Однак, за даними інших авторів, ризик інфікування плода зростає за наявності в жінки з високим вірусним навантаженням тріщин сосків, а в новонародженого — афтозного стоматиту [3,14]. У невеликій кількості ВГС також виявляють у грудному молоці, однак підтверджених випадків зараження дитини від матері при грудному вигодовуванні на сьогодні немає. Більшість дослідників вважають, що воно не є фактором ризику передачі ВГС [11,16], інші — повністю виключити цей шлях інфікування не можуть [8,11]. За даними D.M. Gibb (2000) та О.А. Арендар (2009), загальний рівень горизонтальної трансмісії вірусу в жінок, які годували грудним молоком, і тих, що не годували, не різнився. У новонароджених від матерів із хронічним гепатитом С (ХГС) найчастіше виявлялися перинатальна енцефалопатія (25%) і внутрішньоутробна гіпоксія [6,17].

У цілому, аналіз проведених в Україні та світі досліджень свідчить, що вагомими факторами ризику перинатального інфікування ВГВ і ВГС є період хвороби, ступінь вірусемії в матері, термін вагітності, тактика ведення пологів, недоношеність, низька маса тіла дитини при народженні [8,12,18]. Подальші дослідження цієї проблеми є актуальними у зв'язку з необхідністю удосконалити тактику ведення вагітності і пологів у жінок із HCV-інфекцією та запобігти передачі ВГС новонародженій дитині.

Мета дослідження — вивчити стан здоров'я новонароджених від матерів із HCV-інфекцією.

Матеріали та методи дослідження

На базі КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» за період 2020–2021 рр. проведено проспективний клініко-статистичний аналіз стану здоров'я 40 новонароджених від матерів із HCV-інфекцією (основна група — ОГ) і 50 новона-

роджених від здорових жінок (контрольна група — КГ).

Статистичну обробку результатів виконано з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 8.0» [10]. Критичний рівень значущості під час перевірки статистичних гіпотез прийнято за $p < 0,05$. Порівняльний аналіз кількісних даних, відповідних закону нормального розподілу, проведено за допомогою розрахунку параметричних показників t -критерію Стюдента, описаних у вигляді середньої величини (M), стандартного відхилення (SD), стандартної помилки середнього (m). Кількісні ознаки, що не відповідають закону нормального розподілу, наведено у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху Me ($Q1$ – $Q3$). Під час аналізу якісних ознак використано кількість спостережень, відсоткові співвідношення, розраховано відносний ризик (BP) і відношення шансів ($BШ$) та їхній 95% довірчий інтервал ($ДІ$). Для оцінки зв'язку між числовими змінними з нормальним розподілом використано кореляційний лінійний аналіз із розрахунком коефіцієнта Пірсона (r). Для визначення статистичної значущості відмінностей номінальних ознак у таблицях сполученості застосовано критерій χ^2 Пірсона [10].

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

Результати дослідження та їх обговорення

Стан здоров'я новонароджених дітей від матерів із HCV-інфекцією визначено на основі фізичних параметрів та оцінки за шкалою Апгар при народженні (табл. 1).

За даними таблиці 1, у новонароджених ОГ виявлено нижчі показники маси та довжини тіла порівняно з дітьми КГ ($p < 0,001$). Крім того, у дітей ОГ встановлено нижчу оцінку за шкалою Апгар при народженні ($p < 0,001$). Оцінку за шкалою Апгар < 7 балів відмічено у 15,0% (6/40) новонароджених ОГ ($p = 0,032$), що було достовірно вищим, ніж у новонароджених КГ — 4,0% (2/50) ($p < 0,001$).

Частота кон'югаційної жовтяниці в новонароджених КГ становила 4,0% (2/50), тоді як у дітей ОГ — 17,5% (7/40) ($\chi^2 = 7,97$; $p = 0,005$). Кореляційний аналіз виявив, що оцінка за шкалою Апгар має позитивні зв'язки середньої сили з довжиною тіла ($\tau = 0,266$; $p < 0,001$), а розви-

Таблиця 1

Фізичні параметри та оцінка за шкалою Апгар при народженні в дітей від обстежених жінок

| Показник | ОГ (n=40) | КГ (n=50) | P |
|------------------------------|------------------|------------------|--------|
| Маса тіла, г | 3400 | 3533 | 0,001 |
| M | 3360–3453 | 3460–3607 | |
| 95% ДІ SD | 400 | 294 | |
| Me (Q1–Q3) | 3430 (3250–3560) | 3550 (3443–3700) | |
| Min; Max | 1500; 4670 | 2390; 4430 | |
| Довжина тіла, см | 53,1 | 54,7 | <0,001 |
| M | 52,8–53,4 | 54,2–55,2 | |
| 95% ДІ SD | 2,83 | 2,02 | |
| Me (Q1–Q3) | 53 (52–55) | 54,5 (54–56) | |
| Min; Max | 34; 60 | 49; 59 | |
| Оцінка за шкалою Апгар, бали | 8,09 | 8,58 | <0,001 |
| M | 7,97–8,21 | 8,43–8,73 | |
| 95% ДІ SD | 1,04 | 0,61 | |
| Me (Q1–Q3) | 8,0 (8,0–9,0) | 9,0 (8,0–9,0) | |
| Min; Max | 0; 10 | 7; 10 | |

Таблиця 2

Вплив ускладнень вагітності в жінок із HCV-інфекцією на фізичні параметри їхніх новонароджених

| Ускладнення вагітності | Маса ≤ 3100 г, ВШ (95% ДІ), p | Довжина $\leq 49,8$ см, ВШ (95% ДІ), p |
|--|------------------------------------|--|
| Ранній токсикоз | 2,31 (0,98–5,44) p=0,052 | 4,22 (1,44–2,34) p=0,005 |
| Внутрішньопечінковий холестаз вагітних | 1,80 (0,81–3,97) p=0,145 | 0,90 (0,20–3,98) p=0,887 |
| Гестаційна анемія | 1,96 (1,12–3,43) p=0,017 | 2,19 (0,93–5,19) p=0,068 |
| Преєклампсія | 2,04 (1,01–4,09) p=0,042 | 1,91 (0,67–5,40) p=0,217 |
| Загроза переривання вагітності | 2,65 (1,43–4,92) p=0,001 | 4,63 (1,92–11,13) p<0,001 |
| Плацентарна дисфункція | 2,25 (1,21–4,18) p=0,009 | 3,36 (1,38–8,17) p=0,005 |

ток кон'югаційної жовтяниці в новонароджених має середні негативні кореляційні зв'язки з такими фізичними параметрами при народженні, як маса тіла ($\tau=-0,302$; $p<0,001$) і довжина тіла ($\tau=-0,306$; $p<0,001$), а також з оцінкою за шкалою Апгар ($\tau=-0,302$; $p<0,001$) і терміном гестації при народженні ($\tau=-0,249$; $p<0,001$).

За результатами оцінки факторів, які могли б вплинути на фізичні та клінічні параметри у новонароджених ОГ, не встановлено впливу таких факторів, як вік матері, паритет вагітності та пологів, наявність абортів в анамнезі, вживання психоактивних речовин в анамнезі, куріння, високого рівня віремії в матері, на параметри новонароджених.

У таблиці 2 наведено дані щодо визначення залежності фізичних параметрів у новонароджених від перебігу вагітності в матері. Зниженням фізичних параметрів при народженні умовно визнано показники <25 центиля в новонароджених: для маси тіла — <3100 г, а для довжини тіла — <49,8 см, згідно з центильними таблицями.

За даними таблиці 2, чітко простежено вплив таких факторів, як ранній токсикоз, на довжину тіла при народженні, анемії та преєклампсії, — на масу тіла. Загроза переривання та плацентарної недостатності в період вагітності з HCV-інфекцією пов'язана зі зниженням маси та довжини тіла в новонароджених.

Під час кореляційного аналізу виявлено слабкий негативний кореляційний зв'язок рівня плацентарного альфа-мікроглобуліна-1 (PAMG-1) у сироватці крові в III триместрі вагітності (що є маркером плацентарної недостатності та внутрішньоутробного страждання плода) із масою тіла ($r_s=-0,232$; $p=0,038$) і довжиною тіла новонароджених ($r_s=0,332$; $p=0,008$).

Оцінку впливу патологічного перебігу вагітності та пологів на клінічні параметри новонароджених наведено в таблиці 3.

За даними таблиці 3, зниження оцінки за шкалою Апгар при народженні має значний зв'язок із передчасним розривом плодових оболонок, а також дуже виражений зв'язок із передчасними пологами. Розвиток кон'югаційної

Таблиця 3

Вплив ускладнень вагітності в жінок із HCV-інфекцією на клінічні параметри їхніх новонароджених

| Ускладнення вагітності | Зниження оцінки за шкалою Апгар при народженні, ВШ (95% ДІ), р | Кон'югаційна жовтяниця, ВШ (95% ДІ), р |
|--|--|--|
| Внутрішньопечінковий холестаз вагітних | 0,62 (0,14–2,68), p=0,516 | 1,65 (0,79–3,43), p=0,180 |
| Ранній токсикоз | 0,90 (0,21–3,98), p=0,891 | 1,96 (0,87–4,45), p=0,101 |
| Гестаційна анемія | 1,19 (0,55–2,56), p=0,656 | 1,92 (1,17–3,19), p=0,01 |
| Прееклампсія | 0,80 (0,23–2,73), p=0,716 | 1,28 (0,64–2,57), p=0,488 |
| Загроза переривання вагітності | 1,58 (0,94–2,66), p=0,081 | 1,89 (1,04–3,42), p=0,034 |
| Плацентарна недостатність | 1,38 (0,57–3,33), p=0,471 | 1,09 (0,58–2,04), p=0,786 |
| Патологічний перебіг пологів | 0,79 (0,23–2,73), p=0,720 | 1,79 (0,92–3,50), p=0,085 |
| Передчасний розрив плодових оболонок | 3,35 (1,27–8,87), p=0,01 | 8,32 (3,89–17,58), p<0,001 |
| Передчасні пологи | 7,62 (3,23–17,98), p<0,001 | 29,06 (11,41–74,03), p<0,001 |
| Кесарів розтин | 0,80 (0,29–2,17), p=0,657 | 0,70 (0,36–1,34), p=0,275 |

жовтяниці в новонароджених має значний зв'язок з анемією та загрозою переривання в матері, а також дуже сильний зв'язок із передчасним розривом плодових оболонок і передчасними пологами.

Висновки

Новонароджені діти від матерів із HCV-інфекцією мають нижчі параметри фізичного

розвитку та нижчу оцінку за шкалою Апгар, підвищену частоту розвитку кон'югаційної жовтяниці. Фізичні та клінічні параметри новонароджених від матерів із HCV-інфекцією мають зв'язок із патологічними станами періоду вагітності та пологів.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Barritt AS, Jhaveri R. (2018). Treatment of Hepatitis C during Pregnancy-Weighing the Risks and Benefits in Contrast to HIV. Current HIV/AIDS reports. 15 (2): 155–161. <https://doi.org/10.1007/s11904-018-0386-z>.
- Chilaka VN, Konje JC. (2021). Viral Hepatitis in pregnancy. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 256: 287–296. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.052>.
- Compagnone A, Catenazzi P, Riccardi R, Zuppa AA. (2019). Mother-to-child transmission of hepatitis C virus. Minerva pediatrica. 71 (2): 174–180. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.04898-3>.
- Dibba P, Cholankeril R, Li AA, Patel M, Fayek M, Dibble C et al. (2018). Hepatitis C in Pregnancy. Diseases (Basel, Switzerland). 6 (2): 31. <https://doi.org/10.3390/diseases6020031>.
- Hofstraat S, Falla AM, Duffell EF, Hahné S, Amato-Gauci AJ, Veldhuijzen IK, Tavoschi L. (2017). Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: a systematic review. Epidemiology and infection. 145 (14): 2873–2885. <https://doi.org/10.1017/S0950268817001947>.
- Huang QT, Hang LL, Zhong M, Gao YF, Luo ML, Yu YH. (2016). Maternal HCV infection is associated with intrauterine fetal growth disturbance: A meta-analysis of observational studies. Medicine. 95 (35): e4777. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004777>.
- Kushner T, Djerboua M, Biondi MJ, Feld JJ, Terrault N, Flemming JA. (2022). Influence of hepatitis C viral parameters on pregnancy complications and risk of mother-to-child transmission. Journal of hepatology. 77 (5): 1256–1264. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.016>.
- Mateyko HB, Matvisiv MV. (2017). Risk of the fetus and newborn infection in pregnant women with HBV- and HCV-infection. Infectious diseases. 2: 9–14. [Матейко ГБ, Матвісів МВ. (2017). Ризик інфікування плода і новонародженого у вагітних жінок з HBV- і HCV-інфекцією. Інфекційні хвороби. 2: 9–14]. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.2.7994>.
- Mavilia MG, Wu GY. (2017). Mechanisms and Prevention of Vertical Transmission in Chronic Viral Hepatitis. Journal of clinical and translational hepatology. 5 (2): 119–129. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00067>.
- Mintser AP. (2018). Statisticheskie metodyi issledovaniya v klinicheskoy meditsine. Prakticheskaya meditsina. 3: 41–

45. [Минцер АП. (2010). Статистические методы исследования в клинической медицине. Практическая медицина. 3: 41–45].
11. Pfaender S, Heyden J, Friesland M, Ciesek S, Ejaz A, Steinmann J et al. (2013). Inactivation of hepatitis C virus infectivity by human breast milk. *The Journal of infectious diseases*. 208 (12): 1943–1952. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit519>.
12. Public Health Center. (2018). Hepatitis C in Ukraine: epidemiological characteristics and severity assessment. [Центр громадського здоров'я. (2018). Гепатит С в Україні: епідеміологічна характеристика та оцінка тяжкості]. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/virusni-gepatiti/statistika-z-vg>.
13. Ragusa R, Corsaro LS, Frazzetto E, Bertino E, Bellia MA, Bertino G. (2020). Hepatitis C Virus Infection in Children and Pregnant Women: An Updated Review of the Literature on Screening and Treatments. *AJP reports*. 10 (1): e121–e127. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709185>.
14. Reid S, Day CA, Bowen DG, Minnis J, Ludlow J, Jacobs S et al. (2018). Vertical transmission of hepatitis C: Testing and health-care engagement. *Journal of paediatrics and child health*. 54 (6): 647–652. <https://doi.org/10.1111/jpc.13832>.
15. Roudot–Thoraval F. (2021). Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 45 (3): 101596. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.101596>.
16. Tosone G, Maraolo AE, Mascolo S, Palmiero G, Tambaro O, Orlando R. (2014). Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers. *World journal of hepatology*. 6 (8): 538–548. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i8.538>.
17. Towers CV, Fortner KB. (2019). Infant follow-up postdelivery from a hepatitis C viral load positive mother. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 32 (19): 3303–3305. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1458836>.
18. Znovets TV, Baranovskaya EI, Zhavoponok CB, Znovets IA. (2018). Perinatal outcomes of HCV infection. *Medical Journal*. 4: 57–61. [Зновець ТВ, Барановська ЕІ, Жаворонок СВ, Зновець ІА. (2018). Перинатальні исходи НСВ-інфекції. *Медицинський журнал*. 4: 57–61].

Відомості про авторів:

Запопадна Юлія Миколаївна — аспірант кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шуплика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел. +380978579916, yuliiaskorohod@ukr.net

<https://orcid.org/0000-0001-5494-4064/>

Стаття надійшла до редакції 24.11.2022 р.; прийнята до друку 27.02.2023 р.

УДК 616.61/.63-022-07-08

С.В. Кушніренко, О.В. Кушніренко

Інфекції сечової системи: діагностика та лікування, оновлення 2022 року

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 1(164): 64-70; doi 10.15574/HW.2023.164.64

For citation: Kushnirenko SV, Kushnirenko OV. (2023). Urinary tract infections: diagnosis and treatment, updates 2022. Ukrainian Journal Health of Woman. 1(164): 64-70; doi 10.15574/HW.2023.164.64

Інфекції сечової системи (ІСС) є поширеною причиною звернення по медичну допомогу та призначення антимікробних препаратів.

Мета — висвітлити питання діагностики та лікування ІСС з урахуванням оновлень 2022 року.

Розглянуто діагностичні аспекти ІСС. Висвітлено антибактеріальні та неантибактеріальні заходи лікування і профілактики ІСС. Обґрунтоване пріоритетне призначення фосфоміцину в лікуванні і профілактиці неускладнених та ускладнених ІСС. Показано переваги та недоліки телемедичного консультування пацієнток з ІСС.

Для діагностування гострого неускладненого циститу проводять аналіз сечі, а за підозри на гострий пієлонефрит — бактеріологічне дослідження сечі.

Для лікування пацієнта з циститом призначають перорально нітрофурані (нітрофурантоїн) або сульфаметоксазол/триметоприм, а за неможливості — перорально амоксицилін/клавуланову кислоту або внутрішньовенно аміноглікозиди (одноразове введення разової дози).

Впровадження телемедицини до первинної медичної допомоги дає змогу поліпшити результати лікування урологічних хворих, проте під час електронних візитів порівняно з офісними лікарі рідше призначають аналіз сечі та бактеріологічне дослідження сечі, при цьому значно частіше призначають антибіотики.

Короткотривалі курси лікування симптоматичної ІСС, безперервна або інтермітуюча низькодозова антимікробна профілактика із застосуванням фосфоміцину рекомендовані настановами провідних асоціацій Європи та США як протирецидивна терапія для зниження ризику майбутніх ІСС і підвищення якості життя жінок усіх вікових груп.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інфекції сечової системи, жінки, фосфоміцин, урофосцин.

Urinary tract infections: diagnosis and treatment, updates 2022

S.V. Kushnirenko, O.V. Kushnirenko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Urinary tract infections (UTIs) are a common reason for seeking medical care and prescribing antimicrobials.

Purpose is to highlight the issues of diagnosis and treatment of UTIs, taking into account the updates of 2022.

The diagnostic aspects of UTIs are considered. Antibacterial and non-antibacterial measures for the treatment and prevention of UTIs are highlighted. The priority prescription of phosphomycin in the treatment and prevention of uncomplicated and complicated UTIs is substantiated. The advantages and disadvantages of telemedicine counselling for patients with UTI are shown.

To diagnose acute uncomplicated cystitis, a urine test is performed, and if acute pyelonephritis is suspected, a bacteriological urine test is performed.

To treat a patient with cystitis, oral nitrofurans (nitrofurantoin) or sulfamethoxazole/trimethoprim are prescribed, and if this is not possible, oral amoxicillin/clavulanic acid or intravenous aminoglycosides (single dose) are used.

The introduction of telemedicine into primary care can improve treatment outcomes for urological patients, but doctors prescribe urinalysis and urine bacteriology less frequently during e-visits compared to office visits, and prescribe antibiotics much more frequently.

Short-term treatment of symptomatic UTIs, continuous or intermittent low-dose antimicrobial prophylaxis with phosphomycin are recommended by guidelines from leading associations in Europe and the United States as anti-recurrent therapy to reduce the risk of future UTIs and improve the quality of life of women of all ages.

No conflict of interests was declared by the authors.

Key words: urinary tract infections, women, phosphomycin, urofoscine.

Інфекції сечової системи (ІСС) є одними з найпоширеніших бактеріальних інфекцій у світі, з якими стикається кожна третя жінка принаймні один раз у житті. Рецидивна ІСС визначається як понад 3 інфекції на рік або понад 2 інфекції на 6 місяців і чинить значний вплив на якість життя. Більшість рецидивних

ІСС виникають у здорових жінок без структурних аномалій сечостатевого тракту. Існує також значний економічний тягар через витрати на лікувальні та профілактичні стратегії, пропуски через хворобу. Лікування ІСС щорічно коштує мільярди доларів для охорони здоров'я США як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах [9,13].

Мета огляду — висвітлити питання діагностики та лікування ІСС з урахуванням оновлень 2022 року.

Офіс керівних принципів Європейської асоціації урологів (EAU) 9 березня 2022 року з гордістю повідомив про публікацію повністю оновленого видання настанов EAU 2022 [2].

Інфекції сечової системи, відповідно до класифікації в настановах EAU 2022 року, поділяються на неускладнені та ускладнені. Ускладнені ІСС розвиваються на тлі вагітності, у жінок віком від 65 років, при цукровому діабеті, після інструментальних втручань на органах сечової системи, при хронічній хворобі нирок (ХХН), вадах розвитку нирок та органів сечової системи, сечокам'яній хворобі (СКХ), нейрогенних розладах сечопускання, станах імуносупресії, в осіб чоловічої статі [2].

До топ-5 етіологічних збудників ІСС у 2022 р. потрапили: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*. Часті ІСС увійшли до переліку ризику факторів розвитку ХХН і термінальної стадії ниркової недостатності (ТСНН) при утворенні конкрементів, разом із жіночою статтю, надлишковою масою тіла, струв'їтними конкрементами, єдиною ниркою, нейрогенним сечовим міхуром та обструктивною нефропатією.

Точний діагноз неускладненого циститу базується на сфокусованому анамнезі симптомів нижніх сечових шляхів (дизурія, частота та ургентність) і відсутності виділень із вагіни або подразнення (2b). Для діагностування гострого неускладненого циститу застосовується аналіз сечі. А бактеріологічне дослідження сечі проводиться в таких ситуаціях: підозра на гострий пієлонефрит; симптоми, які не проходять або рецидивують протягом чотирьох тижнів після завершення лікування; атипичні симптоми; вагітність [2].

Стандарт медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 18 травня 2022 року № 823) для лікування пацієнта з неускладненим циститом і обґрунтованою підозрою / підтвердженням грамнегативних продуцентів β-лактамаз розширеного спектра дії (ESBL) у якості емпіричної/стартової антибіотикотерапії рекомендує призначати перорально нітрофурані (нітрофурантоїн) або сульфаметоксазол/три-

метоприм. За неможливості призначення пацієнтові нітрофуранів (нітрофурантоїн) або сульфаметоксазолу/триметоприму застосовують перорально амоксицилін/клавуланову кислоту або внутрішньовенно аміноглікозиди (одноразове введення разової дози) [14].

Пероральне призначення фосфоміцину для лікування пацієнта з неускладненим циститом показано тільки за мікробіологічного підтвердження *E. coli*, оскільки інші грамнегативні продуценти ESBL (*K. pneumoniae*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* та *Serratia marcescens*) часто є носіями гена резистентності *fosA* [14].

Для лікування пацієнта з неускладненим циститом і обґрунтованою підозрою/підтвердженням грамнегативних продуцентів ESB призначають фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин) або карбапенеми (ертапенем, іміпенем/циластатин, меропенем) тільки за умови терапевтичної невдачі попередньо призначеної антибіотикотерапії [14].

Водночас доказова база EAU пропонує призначати фосфоміцин трометамол, півмецилінам або нітрофурантоїн як першу лінію лікування неускладненого циститу в жінок і не застосовувати амінопеніциліни або фторхінолони для лікування неускладненого циститу (G. Bonkat, R. Bartoletti та співавт. (2022) EAU Guidelines on Urological Infections) [2].

Принципи та моделі чутливості в Європі пропонують як лікування першої лінії перорально фосфоміцин трометамол 3 г одноразово, або півмецилінам 400 мг тричі на добу протягом 3–5 діб, або нітрофурантоїн (нітрофурантоїн макрокристал 50–100 мг 4 рази на добу протягом 5 діб; нітрофурантоїн макрокристал пролонгованої дії 100 мг 2 рази на добу протягом 5 діб; нітрофурантоїн моногідрат/макрокристал 100 мг двічі на добу протягом 5 діб). Триметоприм або в комбінації з сульфаметоксазолом — як альтернативні протимікробні засоби [2].

Амінопеніциліни не застосовують для емпіричної терапії через високу резистентність *E. coli* і в комбінації з інгібітором бета-лактамаз не рекомендують через екологічні побічні ефекти, але використовують в окремих випадках. Рекомендовані схеми антимікробної терапії при неускладненому циститі наведено в таблиці 1.

Фосфоміцин є бактерицидним антибіотиком проти грамнегативних і грампозитивних бактерій, який широко застосовують у багатьох країнах як для внутрішньовенного введення (динатрієва сіль), так і для перорального засто-

Таблиця 1

Рекомендовані схеми антимікробної терапії при неускладненому циститі (EAU, 2022)

| Антимікробний засіб | Добова доза | Тривалість терапії | Коментар |
|---|---------------------------|--------------------|--|
| Перша лінія для жінок | | | |
| Фосфоміцин трометамол | 3,0 г одноразово | 1 доба | Рекомендується тільки жінкам із неускладненим циститом |
| Нітрофурантоїн макрокристал | 50–100 мг 4 рази на добу | 5 діб | |
| Нітрофурантоїн моногідрат/макрокристал | 100 мг 2 рази на добу | 5 діб | |
| Нітрофурантоїн макрокристал пролонгованої дії | 100 мг 2 рази на добу | 5 діб | |
| Півмецилінам | 400 мг 3 рази на добу | 3–5 діб | |
| Альтернатива | | | |
| Цефалоспорини (наприклад цефадроксил) | 500 мг 2 рази на добу | 3 доби | або порівнянний |
| Якщо модель місцевої резистентності для <i>E. coli</i> <20% | | | |
| Триметоприм | 200 мг 2 рази на добу | 5 діб | не в I триместрі вагітності |
| Триметоприм-сульфаметоксазол | 160/800 мг 2 рази на добу | 3 доби | не в останньому триместрі вагітності |
| Лікування для чоловіків | | | |
| Триметоприм-сульфаметоксазол | 160/800 мг 2 рази на добу | 7 діб | Фторхінолони також можуть призначатися відповідно до місцевого тесту на чутливість |

сування (кальцієва сіль або трометамол) [4]. Схвалений Управлінням з контролю за продуктами і ліками США (FDA) у 1996 р. фосфоміцин увійшов до настанови провідних асоціацій і товариств як препарат першої лінії лікування неускладнених та ускладнених ІСС. Завдяки мікробіологічній активності, низькому рівню резистентності, а також безпечності, фосфоміцин став засобом вибору для лікування циститу у вагітних жінок і дітей, імунокомпетентних пацієнтів і після трансплантації [3,7,12]. Фосфоміцин є безпечним і ефективним для застосування в пацієнтів із мультирезистентними ІСС протягом тривалого періоду [6,8,15,16].

Інфекції сечової системи поширені у всьому світі, особливо серед жінок. Частота цих інфекцій зростає з віком, а лікування стає все складнішим через резистентність до антибіотиків і відсутність нових антимікробних препаратів. Дослідження чутливості сучасних сечових ізолятів до фосфоміцину та інших антибіотиків проведено у 20 центрах Європейських країн (Бельгія, Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії, Італія, Іспанія та ін.). Бактерії перевірено методом дискової дифузії з відповідними антибіотиками. Усього проаналізовано 2848 ізолятів, головним чином *E. coli* (2064; 72,5%), *Klebsiella spp.* (275; 9,7%) та *Proteus spp.* (103; 3,6%). Для *E. coli* активними проти >90% ізолятів були нітрофурантоїн

(98,5%) та фосфоміцин (96,4%) і мецилінам (91,8%). Фосфоміцин і нітрофурантоїн інгібували >90% *E. coli*, у тому числі продуценти ESBL. Кишкова паличка виявилася найпоширенішим ізолюваним уропатогеном і була дуже чутливою до фосфоміцину, нітрофурантоїну та мецилінаму, які ефективно використовувалися протягом понад 30 років. Рекомендації щодо застосування фосфоміцину для лікування неускладнених ІСС у жінок залишаються мікробіологічно дійсними [17].

Урофосцин (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) — гранули для орального розчину; 1 пакет-саше містить фосфоміцину трометамолу 5,631 г, що еквівалентно 3 г фосфоміцину.

Урофосцин містить діючу речовину фосфоміцин у вигляді солі фосфоміцину трометамолу. Фосфоміцин є антибіотиком бактеріцидної дії (похідне фосфонової кислоти), який інгібує синтез клітинної стінки бактерій, блокуючи один із перших етапів синтезу пептидоглікану. Урофосцин містить фосфоміцин [моно (2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіол)(2R-цис)-(3-метилоксираніл)фосфонат] — антибіотик, який одержують із фосфонової кислоти та застосовують для лікування ІСС.

Урофосцин має широкий спектр антибактеріальної дії, у тому числі на більшість грам-позитивних і грамнегативних мікроорганізмів, що спричиняють ІСС, а також пеніциліназо-

Таблиця 2

Рецидивні неускладнені інфекції сечостатевої системи в жінок (AUA/CUA/SUFU, 2022)

| Антимікробний засіб | Дозування |
|--|--|
| <i>Варіанти для безперервної антимікробної профілактики</i> | |
| Триметоприм | 100 мг/добу |
| Триметоприм/сульфаметоксазол | 40 мг/200 мг/добу, 40 мг/200 мг/тричі на тиждень |
| Нітрофурантоїн | 50 мг/добу, 100 мг/добу |
| Цефалексин | 125–250 мг/добу |
| Фосфоміцин | 3 г кожні 10 діб |
| <i>Рекомендовані інструкції з антибіотикопрофілактики, пов'язані зі статевим актом, передбачають застосування однієї дози антибіотика безпосередньо перед або після статевого акту</i> | |
| Триметоприм/сульфаметоксазол | 40 мг/200 мг, 80 мг/400 мг |
| Нітрофурантоїн | 50–100 мг |
| Цефалексин | 250 мг |

продукуючі штами. Урофосцин знижує адгезію бактерій на епітелії слизової оболонки сечового міхура, яка може бути провокуючим фактором розвитку рецидивних ІСС.

Одноразове застосування 3 г фосфоміцину трометамолу створює за 2–4 год концентрацію в сечі 1800–3000 мкг/мл. Терапевтично ефективні концентрації (200–300 мкг/мл) зберігаються до 48 год після введення.

Показання до призначення урофосцину: лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами, у чоловіків, у дівчат віком від 12 років і жінок; профілактика рецидивних ІСС. Урофосцин застосовують для профілактики під час діагностичних процедур і хірургічних втручань у дорослих пацієнтів.

Вміст пакета розчиняють в 1 склянці води і відразу ж випивають приготований розчин. Одночасне вживання їжі уповільнює всмоктування фосфоміцину. Тому бажано застосовувати препарат натще або за 2–3 години після вживання їжі.

Згідно з настановами EAU та об'єднаної Американської урологічної асоціації (AUA) / Канадської урологічної асоціації (CUA) / Товариства уродинаміки, жіночої тазової медицини та урогенітальної реконструкції (SUFU) 2022 року, лікування симптоматичних рецидивних ІСС передбачає призначення короткочасних курсів антибактеріальної терапії (до 7 діб) із застосуванням нітрофурантоїну, або триметоприм/сульфаметоксазол, або фосфоміцину трометамолу [1,2].

Постійна або інтермітуюча антибіотикопрофілактика запропонована як протирецидивна

терапія для зниження ризику майбутніх ІСС і підвищення якості життя в жінок усіх вікових груп настановами AUA/CUA/SUFU 2022 року (табл. 2) [1].

У настановах EAU (2022) також запропоновано безперервну низькодозову антимікробну профілактику протягом 3–6 місяців із застосуванням нітрофурантоїну 50 мг або 100 мг 1 раз на добу, або фосфоміцину трометамолу 3 г кожні 10 діб, або триметоприму 100 мг 1 раз на добу і під час вагітності цефалексину 125 мг або 250 мг, або цефаклору 250 мг 1 раз на добу [2]. У 2022 р. в настановах EAU повністю оновлено розділ 3.5 (рецидивні ІСС) і надано нові рекомендації щодо діагностики та лікування (табл. 3).

Крім того, безперервне або посткоїтальне профілактичне застосування антибіотиків підтримується настановами таких організацій: Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Сполученого Королівства Великої Британії та Північної Ірландії (NICE), Товариства акушерів та гінекологів Канади (SOGC), Американської академії сімейних лікарів (AAFP), Мексиканського коледжу спеціалістів з гінекології та акушерства (COMEGO), Швейцарського товариства гінекології та акушерства (SSGO), Іспанського товариства інфекційних захворювань та клінічної мікробіології (SEIMC), Німецької асоціації наукових медичних товариств (AWMF) [11]. Рекомендації SSGO та AWMF підкреслюють, що профілактичне застосування антибіотиків має бути останнім заходом після того, як інші профілактичні заходи вичерпано. Крім того, EAU, AUA/CUA/SUFU та AAFP не рекомендують лікування безсимптомної бактеріурії. EAU,

Таблиця 3

Резюме доказів і рекомендацій щодо діагностичної оцінки та лікування рецидивних інфекцій сечостатевої системи (EAU, 2022)

| Резюме доказів | Рівень доказовості |
|---|--------------------|
| Розширене рутинне обстеження, у тому числі цистоскопія, візуалізація тощо, має низьку діагностичну ефективність для діагностики рецидивних ICC | 3 |
| Підвищене споживання води є ефективною стратегією збереження антимікробних засобів для запобігання рецидивних ICC у жінок у пременопаузі з високим ризиком рецидиву, які п'ють невеликий об'єм рідини (< 1,5 л) щодня | 3 |
| Вагінальна замісна терапія естрогенами показала тенденцію до запобігання рецидивним ICC у жінок у постменопаузі | 1b |
| У кількох рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) із хорошим профілем безпечності імунізаційна профілактика була ефективнішою за плацебо в пацієнтів із рецидивними ICC | 1a |
| Пробіотики, що містять <i>L. rhamnosus</i> GR-1, <i>L. reuteri</i> B-54 і RC-14, <i>L. casei shirota</i> або <i>L. crispatus</i> CTV-05, ефективні для відновлення вагінальної флори та профілактики рецидивних ICC | 1b |
| Сучасні наукові дані щодо ефективності продуктів із журавлини для профілактики ICC відрізняються | 1a |
| На підставі обмежених даних, D-маноза може значно зменшити кількість епізодів ICC в окремих пацієнтів | 2 |
| Згідно з обмеженими доказами, внутрішньоміхурова терапія глікозаміногліканами (ГАГ) може зменшити кількість ICC на пацієнта на рік і подовжити тривалість між епізодами ICC | 2 |
| Показано, що як безперервна антимікробна профілактика низькими дозами, так і посткоїтальна антимікробна профілактика знижують частоту рецидивних ICC | 1b |
| Проспективне когортне дослідження показало, що періодична терапія, що починається само-стійно, є ефективною, безпечною та економічною в жінок із рецидивними ICC | 2b |

AUA/CUA/SUFU, SOGC та SSGO рекомендують самодіагностику ICC та самостійне призначення антибіотиків пацієнтам, які дотримуються режиму лікування. AAFP пропонує цю стратегію лікування тим, хто відмовляється від профілактичного застосування антибіотиків, а SEIMC рекомендує це лише тим, у кого понад 3 епізоди ICC на рік. COMEGO повідомляє, що немає достатньо доказів на підтримку такої практики. Усі вищезазначені настанови рекомендують короткі (менше 7 днів) курси антибіотиків для лікування гострих епізодів у хворих на рецидивні ICC, а не тривалі курси [11].

Рецидивні ICC є поширеною проблемою здоров'я. Систематичний огляд і метааналіз 11 рандомізованих плацебо контрольованих досліджень, опублікованих до 13 жовтня 2020 року, показує, що ризик розвитку ICC на 85% нижчий у разі антибіотикопрофілактики порівняно з плацебо (відношення ризику (ВР) 0,15; 95% ДІ: 0,08–0,29) [10].

Існує багато потенційних причин рецидиву симптомів циститу в жінок, окрім ICC. У лікуванні жінок з ICC можуть застосовуватися як неантибіотичні, так і антибіотичні заходи [5]. У жінок із симптомами циститу слід враховувати інші діагнози, які потребують раннього направлення до уролога та подальшого обстеження (рис.) [13].

Впровадження телемедицини як основного джерела доступу до первинної медичної допомоги надзвичайно зросло, швидко впроваджуючись у повсякденну практику. У рамках урологічних захворювань особливо приділяється увага ефективності та безпечності телемедицинського лікування ICC, що показує позитивні результати: майже у 80% пацієнтів повністю зникли симптоми, і лише 8% потребували особистої консультації через стійкість симптомів і/або підозру на бактеріальну стійкість. Проте телемедицинське лікування ICC також може мати деякі істотні недоліки. Відповідно до результатів медичного центру Університету Піттсбурга, аналіз сечі та бактеріологічне дослідження сечі рідше призначаються під час електронних візитів порівняно з офісними (8% проти 51%), тоді як лікарі набагато частіше призначають антибіотики (99% під час телеконсультацій проти 49% на консультаціях у кабінеті) [9].

Оптимізація діагностики та лікування ICC має першорядне значення, враховуючи, що близько 25% усіх призначень антибіотиків призначаються для лікування ICC [13]. Короткотривалі курси лікування симптоматичної ICC, безперервна або інтермітуюча низькодозова антимікробна профілактика із застосуванням фосфоміцину пропонуються настановами провідних асоціацій Європи та США як проти-

Посів сечі та симптоми не збігаються.
 Стійка гематурія, незважаючи на адекватний контроль інфекцій.
 Стійка стерильна піурія.
 Постійний біль.
 Стійка бактеріурія, незважаючи на відповідну антибіотикотерапію.
 Наявність бактерій, що розщеплюють сечовину (таких як *Proteus spp.* і *Pseudomonas spp.*), у повторних культурах, які пов'язані з СКХ.
 Доведений конкремент у сечовому міхурі або нирках при візуалізації.
 Рецидивний пієлонефрит.
 Попереднє хірургічне втручання на сечовивідних шляхах, хірургічне втручання з приводу нетримання сечі (наприклад, слінгова процедура) або травма сечовивідних шляхів.
 Попередня злоякісна пухлина органів черевної порожнини або малого таза.
 Попереднє опромінення органів малого таза, наприклад слабкий струмінь, неповне спорожнення.
 Погане спорожнення сечового міхура за даними ультразвукового дослідження (особливо об'єм залишкової сечі > 150 мл).
 Відомі аномалії ниркового тракту, які можуть призводити до рецидиву інфекції, наприклад, міхурово-сечовідний рефлюкс, цистоцеле або пролапс високого ступеня, обструкція вихідного отвору сечового міхура.
 Пацієнт з ослабленим імунітетом.
 Симптоми фістули між сечовим міхуром і кишечником, наприклад, пневматурія (повітря в сечі) або фекалурія (фекалії в сечі).
 Жінки, які не відреагували на профілактичні заходи.
 Якщо діагноз рецидивної неускладненої ІСС не визначений

Рис. Червоні прапорці для раннього направлення до уролога для подальшого обстеження в жінок із рецидивними інфекціями сечостатевої системи і симптомами циститу

рецидивна терапія для зниження ризику майбутніх ІСС і підвищення якості життя жінок усіх вікових груп.

Висновки

Для діагностування гострого неускладненого циститу проводять аналіз сечі, а за підозри на гострий пієлонефрит — бактеріологічне дослідження сечі.

Для лікування циститу призначають перорально нітрофурані (нітрофурантоїн) або сульфаметоксазол/триметоприм, а за неможливості — перорально амоксицилін/клавуланову кислоту або внутрішньовенно аміноглікозиди (одноразове введення разової дози).

Впровадження телемедицини до первинної медичної допомоги дає змогу поліпшити ре-

зультати лікування урологічних хворих, проте під час електронних візитів порівняно з офісними лікарями рідше призначають аналіз сечі та бактеріологічне дослідження сечі, при цьому значно частіше призначають антибіотики.

Короткотривалі курси лікування симптоматичної ІСС, безперервна або інтермітуюча низькодозова антимікробна профілактика із застосуванням фосфоміцину рекомендовані настановами провідних асоціацій Європи та США як протирецидивна терапія для зниження ризику майбутніх ІСС і підвищення якості життя жінок усіх вікових груп.

Конфлікт інтересів. Матеріал підготовлено за сприяння ПАТ «Київмедпрепарат».

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Anger J et al. (2022). Updates to Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *Journal of Urology*. 208: 536–541.
- Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F et al. (2022). EAU Guidelines on Urological Infections. URL: https://uroweb.org/guidelines/urological-infections#3_2.
- Bouiller K, Zayet S, Lalloz P–E, Potron A et al. (2022). Efficacy and Safety of Oral Fosfomycin Trometamol in Male Urinary Tract Infections with Multidrug–Resistant Enterobacterales. *Antibiotics*. 11: 198. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020198>.
- Candel FJ, David MM, Barberán J. (2019). New perspectives for reassessing fosfomycin: applicability in current clinical practice. *Rev Esp Quimioter*. 32 (1): 1–7.
- Corrales M, Corrales–Acosta E, Corrales–Riveros JG. (2022). Which Antibiotic for Urinary Tract Infections in Pregnancy? A Literature Review of International Guidelines. *J Clin Med*. 11 (23): 7226. doi: 10.3390/jcm11237226.
- Diez–Aguilar M, Cantón R. (2019). New microbiological aspects of fosfomycin. *Rev Esp Quimioter*. 32 (1): 8–18.
- Fajfr M, Balik M, Cermakova E, Bostik P. (2020). Effective Treatment for Uncomplicated Urinary Tract Infections with Oral Fosfomycin, Single Center Four Year Retrospective Study. *Antibiotics (Basel)*. 9 (8): 511. doi: 10.3390/antibiotics9080511.
- Falagas ME, Athanasiaki F, Voulgaris GL et al. (2019). Resistance to fosfomycin: mechanisms, frequency and clinical consequences. *Int. J. Antimicrob. Agen*. 53 (1): 22–28.

9. Hernández-Hernández D, Ortega-González Y, Padilla-Fernández B et al. (2022). Management of Acute Cystitis in the Era of COVID-19. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 22: 1–6. <https://doi.org/10.1007/s11884-022-00677-0>.
10. Jent P, Berger J, Kuhn A et al. (2022). Antibiotics for Preventing Recurrent Urinary Tract Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases.* 9 (7): ofac327. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac327>.
11. Kwok M, McGeorge S, Mayer-Coverdale J et al. (2022). Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. *BJUJ.* <https://doi.org/10.1111/bju.15756>.
12. Matthews PC, Barrett LK, Warren S et al. (2016). Oral fosfomycin for treatment of urinary tract infection: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 16: 556. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1888-1>.
13. McKertich K, Hanegbi U. (2021). Recurrent UTIs and cystitis symptoms in women *AJGP.* 50 (4): 199–205. doi: 10.31128/AJGP-11-20-5728.
14. MOZ Ukrainy. (2022). Standart medychnoi dopomohy «Ratsionalne zastosuvannia antybakterialnykh i antyfunhalnykh preparativ z likuvalnoiu ta profilaktychnoiu metoiu». Nakaz MOZ Ukrainy vid 18 travnia 2022 roku № 823. [МОЗ України. (2022). Стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою». Наказ МОЗ України від 18 травня 2022 року №823].
15. Rubio EM, Martínez AR, Cruz AF. (2019). Fosfomycin in antimicrobial stewardship programs. *Rev Esp Quimioter.* 32 (1): 62–66.
16. Silver LL. (2017). Fosfomycin: mechanism and resistance. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 1; 7 (2): a025262.
17. Tutone M, Johansen T, Cai T, Mushtaq S, Livermore DM. (2022). SUSceptibility and Resistance to Fosfomycin and other antimicrobial agents among pathogens causing lower urinary tract infections: findings of the SURF study. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 59 (5): 106574.

Відомості про авторів:

Кушніренко Стелла Вікторівна — д.мед.н., проф., проф. каф. нефрології та нирковозамісної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0001-5518-7210>.

Кушніренко Олексій Володимирович — аспірант каф. урології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а.

<https://orcid.org/0000-0001-5671-7156>.

Стаття надійшла до редакції 01.12.2022 р.; прийнята до друку 28.02.2023 р.

УРОФОСЦИН®

лікування циститу
за **1** прийом^{2,3}



- **Виражена бактерицидна та антиадгезивна дія**
(щодо найчастіших збудників гострого циститу)²
- **Забезпечує до 99% ерадикації *E. coli***
(основного збудника ГНЦ)^{1,2}
- **Висока ефективність та комплаєнс:**
1 прийом – 48 годин терапевтичної концентрації²

1 пакет-саше містить фосфоміцину триметамолу 5,631 г в перерахунок на 100% речовину, що еквівалентно 3 г фосфоміцину.
ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Гранули для орального розчину. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА.** Протимікробні засоби для системного застосування. Інші протимікробні засоби. Код АТХ J01X X01. **ФАРМАКОДИНАМІКА.** Урофосцин® має широкий спектр антибактеріальної дії. Він ефективний відносно штамів збудників інфекцій сечовивідних шляхів, які найчастіше виділяються: *E. coli*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, *S. faecalis* та *Enterococcus faecalis*. — навіть якщо вони стійкі до інших антибактеріальних препаратів. Препарат діє також на пеніцилінозуютьорючі штами. Крім того, Урофосцин® знижує адгезію бактерій на епітелії слизової оболонки сечового міхура, яка може бути провокованим фактором розвитку рецидивуючих інфекцій. **ФАРМАКОКІНЕТИКА.** Після прийому всередину приблизно 50% фосфоміцину триметамолу швидко всмоктується. Після прийому 50 мг/кг маси тіла час досягнення максимальної концентрації (t_{max}) становить 2–2,5 години і максимальна концентрація (C_{max}) становить 20–30 мг/мл. Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 4 години. Після одноразового прийому 3 г фосфоміцину триметамолу концентрація в сечі 1800–3000 мг/мл досягається через 2–4 години. Терапевтично ефективні концентрації (200–300 мг/мл) зберігаються до 48 годин після введення. 40–50% дози виводиться із сечею протягом перших 48 годин у незміненому вигляді. **ПОКАЗАННЯ.** Лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами, у чоловіків, у дівчат віком від 12 років та жінок. Профілактика під час діагностичних процедур та хірургічних втручань у дорослих пацієнтів.

ГНЦ — гострий неускладнений цистит.

¹ Silver LL. (2017). Fosfomicin: mechanism and resistance. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 1; 7(2): a025262.

² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Урофосцин®, гранули для орального розчину.

³ Звичайно разова доза для дорослих, у т.ч. пацієнтів літнього віку (вік від 75 років), у гострій фазі захворювання становить 3 г (1 пакет) одноразово.

Рестраційне посвідчення: UA/15454/01/01, термін дії необмежений з 29.03.2021.

Виробник. АТ «Київмедпрепарат» (Україна, 01032, м. Київ, вул. Сакасанського, 139). Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Урофосцин®, гранули для орального розчину. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 06.03.2023.

Виробниками продукції під ТМ «Артеріум» є АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artorium.ua

Ближче до людей



V МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
18–19 листопада 2023 on-line

Antibiotic resistance STOP!

Стійкість до антибіотиків зростає до загрозово високих рівнів у всьому світі. Нові механізми стійкості з'являються і поширюються всюди, створюючи перешкоди для лікування розповсюджених інфекційних захворювань

- World Health Organization

ANTIBIOTIC RESISTANCE



Розвиток нових антибіотиків має надзвичайне значення, оскільки еволюція мікробів продовжуватиметься безперервно, а резистентність до лікарських засобів зростає.

Проблема антибіотикорезистентності стала глобальним викликом сьогодення. Головною його причиною вважають нераціональне застосування антибактеріальної терапії.

Тож під час Всесвітнього тижня поінформованості про антибіотики, в Україні традиційно буде проведено

V міжнародний конгрес «Antibiotic resistance STOP!»,
який об'єднає провідних спеціалістів медичної галузі для розробки стратегії контролю розвитку антибіотикорезистентності

antibiotic-congress.com