

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2786-6009

ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

UKRAINIAN JOURNAL HEALTH OF WOMAN

4(167)/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-вопроактивний 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

Верголяс 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:

Бенюк В.О. (м. Київ, Україна)
Берестовий О.О. (м. Київ, Україна)
Бітман Г. (Бней-Брак, Ізраїль)
Ботчорішвілі Р. (Клермон-Ферран, Франція)
Брехман Г.І. (Хайфа, Ізраїль)
Булавінова К. (м. Київ, Україна)
Венцківська 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)
Медведев М.В. (м. Дніпро, Україна)

Наконечна А.А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Подольський В.В. (м. Київ, Україна)
Потапов В.О. (м. Дніпро, Україна)
Романенко 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: Щербатих Володимир Станіславович

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

«Український журнал Здоров'я жінки» включено до наукометричних, реферативних
та пошукових баз даних: WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory,
«Бібліометрика української науки», «Наукова періодика України» (Національної бібліотеки
України імені В.І. Вернадського), «Джерело».

Видавець

**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 № 11 від 20.09.2023

Підписано до друку 27.09.2023 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. Акад. Філатова, 1/22, оф. 1,
м. Київ-042, Україна, 04042

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. № 28.09/01 від 28.09.2023

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

©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

Київ 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, 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

EDITORIAL BOARD:

Beniuk Vasyi (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)
Rozhkovska 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

EXECUTIVE EDITOR Sheiko Irina

LAYOUT AND DESIGN Shcherbatykh Volodymyr

By the orders of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 1301,
October 15, 2019 and No. 530 (Appendix 4), 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**.

«Ukrainian journal Health of woman» was indexed and/or presented in:

WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Scientific
Periodicals of Ukraine, Bibliometrics of Ukrainian Science (the Vernadsky National Library),
Ukrainian abstract journal «Dzherelo»

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. 11, 20.09.2023

Passed for printing 27.09.2023

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»,
Acad. Phylatov, 1/22, of. 1, Kyiv, Ukraine, 04042.

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. 28.09/01, 28.09.2023

Printed in the «Aurora-print» printing

house, 5, Prichal'naya Str., Kyiv,

tel. (044) 550-52-44

Certificate A00 No. 777897, 06.07.2009.

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.

©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

Kyiv 2023

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ»

Науково-практичний журнал

UKRAINIAN JOURNAL «HEALTH OF WOMAN»

Scientific and Practical journal

4(167)/2023

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Захаренко Н.Ф., Маноліак І.П.,
Сольський В.С.
**Рецидивуючий бактеріальний вагіноз:
варіативний підхід з урахуванням можливих
патогенетичних аспектів**

Леміш Н.Ю.
**Акушерська та перинатальна патологія
в жінок з великими акушерськими
синдромами в анамнезі**

Боднарчук О.В.
**Клініко-лабораторні кореляції помірного
ожиріння та дисбалансу вітаміну D з
предикторами преєклампсії**

Баришнікова О.П.
**Вивчення ролі лейоміоми матки
в прогнозуванні та лікуванні
генітальних пролапсів**

Леуш С.С., Процик М.В.
**Гемостаз у судинах пуповини
в недоношених і екстремально недоношених
новонароджених**

Запопадна Ю.М.
**Клінічні симптоми порушень функції печінки
у вагітних із HCV-інфекцією**

Титаренко Н.В., Костюченко А.В., Бевз Г.В.,
Дацюк О.І., Вознюк А.В., Засаднюк О.П.
**Багатоцентрове опитування практикуючих
лікарів Вінницької області щодо дотримання
рекомендацій із передопераційного
голодування та профілактики аспірації**

ОГЛЯДИ

Петренко Є.В., Дубоссарська Ю.О.
**Сучасні погляди на етіологію, патогенез
і клінічний перебіг спонтанних передчасних
пологів, тактику ведення та профілактику
ускладнень (огляд літератури)**

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

Hughes R.G., Brocklehurst P.,
Steer P.J., Heath P., Stenson B.M.
**Профілактика стрептококової інфекції
у новонароджених раннього віку групи B**

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

- 5 Zakharenko N.F., Manoliak I.P.,
Solskiy V.S.
**Recurrent bacterial vaginosis: a variable
approach taking into account possible
pathogenetic aspects**
- 15 Lemish N.Y.
**Obstetric and perinatal pathology
in women with a history of major
obstetric syndromes**
- 20 Bodnarchuk O.V.
**Clinical laboratory correlations
of moderate obesity and vitamin D
imbalance with predictors of preeclampsia**
- 27 Baryshnikova O.P.
**Study of the role of uterine
leiomyoma in prognosis and treatment
of genital prolapse**
- 35 Leush S.S., Protsyk M.V.
**Hemostasis in vessels of the umbilical
cord in premature and extremely
premature newborns**
- 40 Zapopadna Yu.M.
**Clinical symptoms of liver function disorders in
pregnant women with HCV infection**
- 46 N.V. Tytarenko, A.V. Kostiuchenko, G.V. Bevz,
O.I. Datsiuk, A.V. Vozniuk, O.P. Zasadnyuk
**Multicenter survey of practicing doctors
of the Vinnytsia region regarding compliance
with preoperative fasting and aspiration
prevention recommendations**

REVIEWS

- 52 Petrenko E.V., Dubossarska Yu.O.
**Modern views on the etiology, pathogenesis
and clinical course of spontaneous
premature birth, management tactics and
prevention of complications (literature review)**

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

- 61 Hughes R.G., Brocklehurst P.,
Steer P.J., Heath P., Stenson B.M.
**Prevention of Early-onset Neonatal Group B
Streptococcal Disease**

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіреним круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Оригінали супровідних документів у вигляді сканованих копій вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf) надсилаються на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, англійською та російською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг має бути 250–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

Наприклад: «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)»; «Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунки, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті одразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Оформлення списку літератури. Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Літературні джерела наводяться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за англійським алфавітом. Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Кириличні джерела (на українській та російській мовах) наводяться латиницею у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Приклади оформлення літературних джерел:

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва журналу. 10(2);3:49–53].

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва книжки. Місто: Видавець: 256].

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишається незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Стаття закінчується відомостями про всіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса, робочий телефон, адресу електронної пошти та ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія

УДК 618.15-002-036.87-08:615.331

Н.Ф. Захаренко¹, І.П. Маноліак², В.С. Сольський²
Рецидивуючий бактеріальний вагіноз:
варіативний підхід з урахуванням можливих
патогенетичних аспектів

¹ДУ «Центр інноваційних медичних технологій НАМН України», м. Київ²ДУ «Інституту педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 4(167): 5-14; doi 10.15574/HW.2023.167.5

For citation: Zakharenko NF, Manoliak IP, Solskiy VS. (2023). Recurrent bacterial vaginosis: a variable approach taking into account possible pathogenetic aspects. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(167): 5-14; doi 10.15574/HW.2023.167.5.

Мета — оцінити ефективність, тривалість клінічного результату, безпечність і переносимість комплексного лікування рецидивуючого бактеріального вагінозу (БВ) з послідовним застосуванням антибактеріального засобу та пробіотичних супозиторіїв.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 91 жінку репродуктивного віку із симптомним перебігом і діагнозом рецидивуючого БВ. Усім досліджуваним виконано первинну деконтамінацію вагінального тракту, яка полягала в десятиденному інтравагінальному введенні препарату «Тержинан». У подальшому учасниць рандомізовано на три зіставні групи. Після первинної санації пацієнткам групи 1 (n=30) не проведено додаткового медикаментозного призначення. Досліджуваним груп 2 (n=30) і 3 (n=31) рекомендовано щоденне введення вагінальних пробіотичних супозиторіїв «Біфолак» десятиденним курсом із наступним пролонгуванням їхнього застосування двічі на тиждень тривалістю 2 місяці в групі 3. Ефективність терапії БВ оцінено одразу після антибактеріального лікування та після шести місяців періоду спостереження за результатами клінічного обстеження, мікроскопічного аналізу мазків та визначення вагінального pH лакмусовими смужками.

Результати. Після завершення десятидобового курсу вагінальної санації серед усіх учасниць дослідження суб'єктивні та об'єктивні ознаки бактеріальної інфекції не визначалися, pH вагінального секрету перебувало у фізіологічних межах і статистично не різнилося між групами. На етапі шостого місяця спостереження за даними гінекологічного огляду, мікроскопії мазків та pH-метрії підтверджено чотири рецидиви захворювання в групі 1. У групі 2, жінки якої додатково отримували десятидобовий курс пробіотичної терапії, кількість епізодів повторного розвитку захворювання була суттєво меншою та становила 1 випадок за весь період спостереження. Пацієнтки групи 3 упродовж дослідження не відмічали проявів реінфекції та не мали об'єктивних ознак БВ. Застосування пробіотика безперервним курсом у 10 днів у групі 2, а також за його пролонгації в підтримувальному режимі (двічі на тиждень упродовж 2 місяців) у групі 3 поєднувалося зі стійкою нормалізацією кислотності вагінального секрету, про що свідчило збереження оптимальної pH до кінця періоду спостереження ($4,07 \pm 0,14$ і $3,94 \pm 0,17$ — відповідно у групах 2 і 3 проти $4,43 \pm 0,14$ — у групі 1; $p < 0,05$). Повна відсутність повторних випадків БВ і нижчі, хоча й недостовірні, значення pH у групі 3 дали змогу судити про більшу протирецидивну ефективність тривалого застосування пробіотика на рівні тенденції.

Висновки. Традиційні схеми застосування антибактеріальних засобів у лікуванні БВ дають змогу досягнути клінічного та лабораторного ефекту на момент завершення курсу, проте не забезпечують його повного збереження на тривалий проміжок часу. Недоліком етіотропного підходу до лікування БВ є відсутність уваги до конкурентних властивостей індигенної флори як чинника протидії дисбіозу. Враховуючи патогенетичну сутність БВ, що полягає в порушенні балансу росту між умовно-патогенними мікроорганізмами та власною флорою, класичні антибактеріальні схеми можуть бути успішно доповнені шляхом зовнішнього введення еубіотичних штамів. У проведеному нами дослідженні показано переваги комплексної терапії антибактеріальним засобом і пробіотиком, які полягають у стабілізації кислотності вагінального простору та зниженні частки рецидивів захворювання з тенденцією до посилення ефекту паралельно тривалості лікування.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: жінки, бактеріальний вагіноз, комплексна терапія, пробіотик, еубіотичні штами.

Recurrent bacterial vaginosis: a variable approach taking into account possible pathogenetic aspects

N.F. Zakharenko¹, I.P. Manoliak², V.S. Solskiy²

¹SI «Centre for Innovative Medical Technologies of the NAMS of Ukraine», Kyiv²SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to evaluate the effectiveness, duration of the clinical result, safety and tolerability of the complex treatment of recurrent bacterial vaginosis (BV) with the sequential use of an antibacterial agent and probiotic suppositories.

Materials and methods. 91 women of reproductive age with a symptomatic course and a diagnosis of recurrent BV participated in the study. Primary decontamination of the vaginal tract was performed by all subjects and consisted of a 10-day intravaginal administration of the drug Terzhinan. Subsequently, the participants were randomized into three comparable groups. After primary remediation, no additional medication was prescribed to patients in the Group 1 (n=30). Subjects of the Groups 2 (n=30) and 3 (n=31) were recommended daily administration of vaginal probiotic suppositories Bifolak for a 10-day course, followed by prolongation of their use twice a week for 2 months in the Group 3. The effectiveness of BV therapy was evaluated immediately after antibacterial treatment and after a 6-month follow-up period based on the results of clinical examination, microscopic analysis of smears, and determination of vaginal pH with litmus strips.

Results. At the end of the 10-day course of vaginal sanitation, subjective and objective signs of bacterial infection were not detected among all study participants, the pH of the vaginal secretion was within physiological limits and did not differ statistically between the Groups. At the stage of the sixth month of observation, data from a gynecological examination, smear microscopy and pH-metry confirmed 4 recurrences of the disease in the Group 1. In the Group 2, whose women additionally received a ten-day course of probiotic therapy, the number of episodes of repeated development of the disease was significantly lower, and amounted to 1 case for the entire observation period. Patients of the Group 3 did not notice manifestations of reinfection during the study and had no objective signs of BV. The use of a probiotic for a continuous course

of 10 days in the Group 2, as well as its prolongation in a maintenance regimen (twice a week for 2 months) in the Group 3, was combined with a stable normalization of the acidity of the vaginal secretion, which was evidenced by the preservation of optimal pH until the end of the observation period (4.07 ± 0.14 and 3.94 ± 0.17 , respectively, in the Groups 2 and 3 against 4.43 ± 0.14 in the Group 1, $p < 0.05$). The complete absence of repeated cases of BV and the lower pH values ($p > 0.05$) in the Group 3 allowed us to consider the greater anti-relapse effectiveness of the long-term use of the probiotic at the trend level.

Conclusions. Traditional schemes for the use of antibacterial agents in the treatment of BV allow to achieve a clinical and laboratory effect at the end of the course, but do not ensure its complete preservation for a long period of time. The disadvantage of the etiotropic approach to the treatment of BV is the lack of attention to the competitive properties of the indigenous flora as a factor in countering dysbiosis. Taking into account the pathogenetic essence of BV, which consists in the violation of the growth balance between conditionally pathogenic microorganisms and its own flora, classical antibacterial schemes can be successfully supplemented by the external introduction of eubiotic strains. Our study showed the benefits of complex therapy with an antibacterial agent and a probiotic, which consisted in stabilizing the acidity of the vaginal space and reducing the rate of disease recurrence, with a tendency to increase the effect in parallel with the duration of treatment.

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.

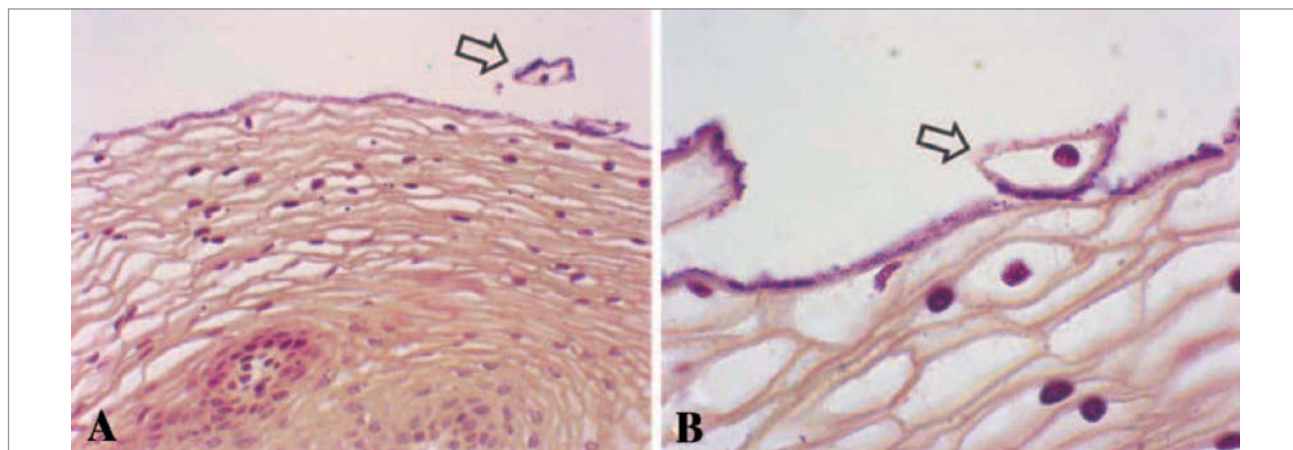
Keywords: women, bacterial vaginosis, complex treatment, probiotic, eubiotic strains.

Злагоджене функціонування репродуктивної системи жінки є запорукою реалізації базової потреби людини — продовження роду. Саме тому механізми захисту та протидії розвитку гінекологічної патології еволюційно сформувалися в багаторівневу систему, першим та основним ступенем якої є антиінфекційна безпека. Вагінальна нормофлора в стані фізіологічного балансу слугує бар'єром для висхідного проникнення хвороботворних штамів до органів малого таза. Порушення мікробіологічного гомеостазу статевих шляхів супроводжується втратою ними протекторних властивостей та неконтрольованим розмноженням патогенного пулу. Найпоширенішим дисбіозом у гінекологічній практиці та водночас провідним фактором в етіологічній структурі синдрому вагінальних виділень є бактеріальний вагіноз (БВ). На думку різних авторів, рівень поширеності БВ коливається в межах 20–60% та залежить від соціальних і популяційних передумов [33]. У цілому, за даними нещодавнього метааналізу, поширеність БВ має глобальний характер із частотою захворюваності від 23% серед жінок Європейського континенту до 31–33% в окремих групах Північної Америки [45].

У переважній більшості пацієнток БВ має малосимптомний перебіг і не створює незручностей у повсякденні. Утім, тривала, хоча й клінічно не активна, бактеріальна контамінація піхви тягне за собою великий масив ризиків [58]. Так, за даними С.М. Mitchell та співавторів, у близько 70% випадків ендометритів і 60% сальпінгітів бактеріологічний аналіз підтверджував активну присутність БВ-асоційованої флори [38]. Синтезовані нею протеолітичні ферменти (сіалідаза, муциназа, колагеназа, протеаза та ін.) здатні призводити до розпаду муцину, порушувати цілісність цервікального слизу, посилювати бактеріальну адгезію з подальшим висхідним

інфікуванням і розвитком запального процесу. Індуковані дисбіозом зміни слизового шару разом із модуляцією сигнальних шляхів локального імунітету створюють умови для вірусної інвазії та безперешкодної реплікації вірусних часточок [13,36,63]. Е. Gillet та співавторами проаналізовано результати близько 20 досліджень за участю понад 10 000 жінок, результатом чого стало встановлення чіткої взаємозалежності між захворюваністю на БВ і частотою цервікальних інтраепітеліальних новоутворень [21]. Тригером цього явища вважають зростання концентрації нітрозамінів — продуктів взаємодії летких амінів (метаболітів анаеробної флори) і нітритів (продуктів бактеріальної життєдіяльності). Тривалий контакт нітрозамінів із цервікальним епітелієм активізує клітинну трансформацію, що в комплексі з вірусним навантаженням призводить до посилення мутаційних процесів і ризику канцерогенезу [49].

Функціональний дисбаланс дисбіотичного генезу та інфекційно-запальні зміни на тлі його ускладнень створюють несприятливі умови та ряд перешкод успішному зачаттю [46,47]. Зростання частки запальних захворювань органів малого таза та інфікувань статевим шляхом в умовах персистуючого перебігу БВ призводить до структурних змін органів репродуктивної системи. У метааналізі за участю 3 229 жінок підтверджено в 3,3 раза більшу частоту безпліддя, особливо трубного генезу, у пацієнток із БВ відносно осіб без ознак дисбіозу [60]. На додаток до цього, активація локального імунітету та низькоградієнтного запального процесу у відповідь на БВ призводить до руйнування компонентів сім'яної рідини партнера [52,61]. Навіть у разі успішної нідації наявність БВ під час вагітності (15–37% випадків) значно знижує шанси на благополучне виношування та родорозрішення [66]. Відомо, що продукти бактеріальної



Примітки: стрілкою вказано на десквамований епітеліоцит з елементами бактеріальної біоплівки («ключові клітини»). Swidsinski. Biofilms in Bacterial Vaginosis. Obstet Gynecol 2005.

Рис. Гістологічний препарат епітелію піхви пацієнтки з бактеріальним вагінозом, вкритий безперервною біоплівкою (модифікація за Брауном–Хопсом за Грамом)

життєдіяльності — фосфоліпази характеризуються спорідненістю до ферментів амніонального епітелію та завдяки посиленню продукції простагландинів F2a і E2 слугують біохімічним тригером пологової діяльності [4]. Проникнення ж інфекції до плідних оболонок загрожує передчасним відходом навколоплідних вод, розвитком хоріонамніоніту, інфікуванням плода та післяпологовим ендометритом [17,31].

Невпорядковані статеві відносини, гормональний дисбаланс, особливості гігієни та іншого роду фактори можуть значно послаблювати неспецифічний захист статевих шляхів, що створює умови для росту анаеробних мікроорганізмів і розвитку БВ. Більшість фахівців відносять до типових збудників БВ мікроаерофільну *G. vaginalis* та облігатних анаеробних мікроорганізмів (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Veillonella spp.*, *Megasphaera spp.*, *Leptotrichia buc.*, *Atopobium vaginae* та ін.) [49]. На сучасному етапі недостатньо розглядати БВ як просте зростання умовно-патогенного компонента у вагінальному просторі, а більше як складну форму організації бактеріального співіснування у вигляді біоплівки [53]. Бактеріальною біоплівкою є скупчення бактерій, вбудованих у синтезовану ними матрицю, що дає змогу забезпечити фіксацію до поверхні макроорганізму та між собою. До складу біоплішкового матриксу входять білкові (напр. фібрин), полісахаридні (напр. альгінат) сполуки та залишки еДНК [24]. У такий спосіб приховані від імунної системи господаря, засобів лікування та кислого середовища бактерії в біоплівках спричиняють локальне пошкодження тканин і слугують джерелом загострення інфекції [54,59]. Під час візуального огляду БВ характеризується

ся наявністю сірувато-білого нальоту на стінках піхви, тоді як мікроскопічне дослідження дає змогу виявити «ключові клітини» — патогномонічну ознаку БВ, які являють собою епітеліоцит, вкритий фрагментом біоплівки (рис.).

Провідну роль у формуванні біоплівок відводять когезивній (біоплішкової) формі *G. vaginalis*, яка зустрічається у 70–90% пацієнток із рецидивуючим БВ та характеризується вдвічі вищою активністю проти її диспергованого варіанта [32,54]. За принципом «хибного кола» під експресії генів вірулентності *G. vaginalis* настає саме за міжбактеріальної взаємодії в межах спільної біоплівки [12,34]. Поряд із цим накопичення продуктів анаеробної життєдіяльності, зокрема, амонію — метаболіту *P. bivia*, активно посилює бактеріальний ріст. Своєю чергою, утворення мікробіологічного зсуву в бік умовно-патогенного компонента супроводжується зниженням кислотності середовища, накопиченням різного роду метаболітів і появи передумов до конкурування з фізіологічними штамами [11,15,50]. Окремі види, як то *Mobiluncus*, перешкоджають фіксації лактобацил до епітеліального покриву, а бактерії роду *Leptotrichia* є конкурентами нормофлори за спільний субстрат живлення [62]. У разі ослаблення останньої або ж за інших несприятливих умов виникає неспроможність подолати анаеробний пул і поглиблення дисбалансу у вагінальній екосистемі [29].

Широкий спектр загроз, пов'язаних з БВ, змушує професійну спільноту приділяти значну увагу питанню протидії цій патології. Важливість проблеми підкреслює факт виділення БВ в окрему нозологічну одиницю в Міжнародній класифікації хвороб та визначення йо-

го як єдиного дисбіотичного стану, що потребує корекції. Загальноприйнятою тактикою лікування БВ є усталені схеми перорального і/або інтравагінального застосування метронідазолу та кліндаміцину. Дані літературних джерел свідчать, що представники групи нітроїмідазолів, до яких належить метронідазол, характеризуються ефективною протианаеробною дією, достатньою чутливістю до них патогенних мікроорганізмів та інертністю до лактофлори [6]. Відповідно до заявлених характеристик, поєднання метронідазолу та кліндаміцину — препарату широкого антибактеріального спектра, має забезпечувати виражений і тривалий терапевтичний ефект лікування. Тим не менше, як за даними фахових джерел, так і відповідно до нашого клінічного досвіду, більшість ефективно пролікованих жінок упродовж наступного року стикаються з повторним епізодом БВ [9,30]. Більше того, S.L. Hiller та співавтори повідомляють про випадки рецидивів БВ у 10–15% жінок вже в перший місяць після клінічного одужання [27]. У ряді публікацій відмічається, що частота повторних проявів БВ змінюється пропорційно тривалості періоду нагляду та зростає від 30% на 3 місяці після завершення терапії до близько 50–80% після 1 року спостереження [9,43]. Проблема рецидивуючого БВ не обмежується площиною асоційованих ризиків, але й зумовлена можливістю додаткового застосування антибактеріальних засобів та пов'язаними небажаними ефектами лікування. За умовно хорошої толерантності до кліндаміцину пероральне застосування метронідазолу зазвичай супроводжується нудотою, подеколи блюванням, специфічним присмаком у роті і розвитком кандидозу [43]. У світлі необхідності періодичних антибактеріальних курсів не слід нехтувати перспективою зниження чутливості причетних груп мікроорганізмів [1]. Прояви резистентності БВ-асоційованої флори є характерним явищем під час застосування кліндаміцину, тоді як не-ефективність метронідазолу зустрічається значно рідше. У своїй роботі R. Beigi та співавтори показали падіння чутливості патологічних мікроорганізмів після курсу лікування БВ на 47% до кліндаміцину та, практично, повне її збереження відносно метронідазолу [7]. З точки зору інших авторів, *G. vaginalis* все ж здатна розвивати резистентність до метронідазолу, особливо в разі її переважання як основного патогену [41]. Нестійкість терапевтичного ефекту антибактеріальних засобів у лікуванні БВ має багато-

компонентний характер, одним з яких є неповна елімінація патологічних мікроорганізмів і лише часткова супресія біоплівки [55].

Зниження бактеріального навантаження за відсутності колонізації слизової індигенною флорою створює сприятливе середовище для повторної контамінації облігатними анаеробами та рецидиву БВ [26]. Відновлення біоцено-тичного балансу в екосистемі вагінального простору є тривалим процесом і далеко не завжди відбувається самостійно [16]. Водночас надійне пригнічення патогенної флори та досягнення очікуваного клінічного результату лікування БВ без утворення стійкого нормоценозу піхви є явищем малоймовірним і може мати лише не-тривалий характер. Експерти Центру контролю та профілактики хвороб США підкреслюють важливість перекиспродукуючих видів у протидії дисбіозу своїм визначенням БВ як клінічного синдрому з кількісним/якісним пригніченням лактобактерій та їхнім заміщенням поліштами анаеробних мікроорганізмів [22]. У нормі завдяки природним адгезинам (ліпотейхоєвій кислоті, полісахаридам, білкам поверхневого шару, муцин- та фібрoneктинзв'язуючим протеїнам) молочнокислі палички домінують у вагінальному просторі, щільно фіксуються на епітеліюцитах, суцільно вкриваючи стінки піхви, та забезпечують феномен колонізаційної резистентності [62]. Вагінальний мікробіом здорової жінки на 90% представлений групою лактобак-терій та меншою мірою біфідофлорою, сукупна життєдіяльність яких забезпечує достатній для протидії патогенним штамам синтез пероксидів, лізоциму та функціонального метаболіту — молочної кислоти [22]. Закислення середовища обмежує процеси життєдіяльності *G. vaginalis*, знижує її можливості до синтезу молекул кво-румної сигналізації та процесу плівкоутворен-ня [25]. Більше того, в умовах достатньої кон-центрації молочної кислоти захищає слизову від впливу агоністів toll-like рецепторів, фактора некрозу пухлин, пригнічує продукцію тканина-ми прозапальних цитокінів і знижує інтенсив-ність запального процесу [37]. Відомою є здат-ність біфідо- і лактобактерій до синтезу ряду бактеріоцинів та бактеріоциноподібних речо-вин, які, залишаючись інертними до аутофло-ри, блокують розмноження патогенів [62]. Як живі, так і загиблі представники фізіологічної мікробіоти сприяють збільшенню кількості ак-тивованих макрофагів та імуноглобулінів, тим самим посилюючи гуморальну та клітинну лан-

ки піхвового локального імунітету [28]. Поряд із протизапальною, антибактеріальною, імуномодуючою активністю, життєдіяльність лакто- та біфідофлори спрямована на протидію патологічному плівкоутворенню. Вважається, що синтезовані молочнокислими бактеріями біосурфактанти перешкоджають бактеріальній адгезії до епітеліоцитів, що разом із хімічним впливом молочної кислоти порушує цілісність наявних і формування нових біоплівки. Протибіоплівкова активність індигенних мікроорганізмів та їхніх аналогів у формі пробіотичних препаратів була клінічно підтверджена в дослідженні Р. Mastromarino, де вираженість такого впливу була навіть більшою відносно антибактеріальних препаратів [35].

Нині застосування зовнішньо введених живих штамів-еубіотиків для терапії БВ є питанням безлічі дискусій в експертній спільноті. Пробиотичні засоби і досі не входять до стандартів лікування БВ, що може бути зумовлене як додатковою вартістю лікування, так і результатами певної кількості клінічних досліджень, де їх ефективність була недоведеною або контрверсійною [44]. Усе ж переваги такого підходу мають вагоме наукове обґрунтування, сила якого зростає паралельно накопиченню нових даних [40,57]. Так, у Кокранівському системному огляді за участю 4 422 симптомних пацієнтів, хворих на БВ, доведено користь послідовного застосування метронідазолу/кліндаміцину та інтравагінальних пробіотиків (RR=0,33; 95% CI: 0,14 до 0,77) [57]. У метааналізі результатів ще 5 клінічних досліджень призначення комбінації метронідазолу та пробіотиків порівняно з монотерапією метронідазолом асоціювалося зі зниженням кількості рецидивів і довготривалим ефектом лікування (RR=0,98; 95% CI: 0,91–1,06; P=0,57) [40]. За даними нещодавнього великого огляду 25 рандомізованих контрольованих досліджень, інтравагінальне введення пробіотиків у комплексній терапії БВ асоціювалося зі зменшенням мінімально ефективної концентрації антибактеріальних засобів [14]. Крім того, практично в усіх випробуваннях, за винятком рідкісних випадків лактобацилярної бактеріємії в імунокомпроментованих осіб, засвідчено повну безпечність терапії БВ такого роду препаратами [8]. Тож, враховуючи особливості патогенезу БВ як нозології, що об'єднує бактеріальну інвазію та пригнічення фізіологічного вагінального пулу, а також недостатнє охоплення проявів дисбіозу в лікуванні антибак-

теріальними засобами, введення пробіотичних препаратів до стандартних терапевтичних схем передбачають зростання ефективності та безпечності лікування.

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, пробіотиками є живі мікроорганізми, які за умови введення в достатній кількості є корисними для здоров'я хазяїна. В якості лікарських препаратів найчастіше застосовуваними є живі представники лакто- та біфідобактерій, що пов'язано з тривалою історією їхнього вивчення, доведеною безпечністю та перевагами для здоров'я пацієнтів. Введені ззовні молочнокислі штами як безпосередньо включаються в біоценоз піхви, так і, немало важливо, створюють оптимальні умови для активного росту власної індигенної мікрофлори [19,56]. Нещодавно на ринку фармацевтичних засобів з'явилися пробіотичні супозиторії «Біфолак», що являють собою ліофільно висушену масу живих ацидофільної палички та біфідобактерій на подібні природного поєднання в складі автохтонної мікрофлори вагінального простору. *L. acidophilus* та *Bifidobacterium* є ефективними продуцентами молочної кислоти, більшості біологічно-активних субстанцій та здатні до взаємопосилення метаболічної активності кожного виду [3]. На додаток до вираженого кислотопродуруючого потенціалу біфідобактерії забезпечують синтез лізоциму, інтерферонів, амінокислот і стримують деградацію секреторного IgA [20,39]. Як і більшість представників виду лактобактерій, *L. acidophilus* бере участь у формуванні колонізаційної резистентності. Активна продукція ацидофільною паличкою бактеріоцинів посилює її здатність до конкурування та дає змогу пригнічувати ріст *G. vaginalis* L. навіть за умови недостатньої кислотності середовища [5]. У своєму дослідженні Boris та співавтори показали спроможність *L. acidophilus* до зміщення фіксованої на епітелії *G. vaginalis*, тоді як *L. gasseri* та *L. jensenii* лише протидіяли бактеріальній адгезії та формуванню біоплівки [48]. Результати клінічних випробувань засобів на основі *L. acidophilus* у лікуванні БВ підтвердили їхню здатність відновлювати власний мікробіом і збільшувати чисельність лактобактерій у вагінальному біотопі [2,23].

Для визначення переваг комплексного підходу до лікування БВ, в основі якого лежить поєднання бактеріальної елімінації та відновлення біоценозу піхви засобом «Біфолак», порівняно з тактикою застосування протимікробного засо-

Таблиця

Клінічна характеристика досліджуваних жінок до початку лікування, абс. (%)

Прояви БВ	Група 1, n=30	Група 2, n=30	Група 3, n=31
Наявність вагінального нальоту	30 (100)	30 (100)	31 (100)
Скарги на виділення	29 (96,7)	28 (93,3)	30 (96,8)
Диспареунія	6 (20,0)	7 (23,3)	7 (22,6)
Свербіж	7 (23,3)	11 (36,7)	9 (29,0)
Гперемія, набряк	8 (26,6)	10 (33,3)	10 (32,3)
pH вагінального секрету >4,5	30 (100)	30 (100)	31 (100)
Наявність «ключових клітин» у вагінальному мазку	30 (100)	30 (100)	31 (100)

бу як монотерапії на нашій базі проведено рандомізоване проспективне дослідження.

Мета дослідження — оцінити ефективність, тривалість клінічного результату, безпечність і переносимість комплексного лікування рецидивуючого БВ із послідовним застосуванням антибактеріального засобу та пробіотичних супозиторіїв.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 91 жінку репродуктивного віку з діагнозом рецидивуючого БВ та симптомним перебігом. Учасниці випробування звертали-ся до гінеколога та були проліковані з приводу принаймні одного епізоду БВ упродовж останніх двох років. Діагноз БВ підтверджено за наявності щонайменше 3 із 4 критеріїв Амсея [64]. На первинному етапі лікування усім жінкам проведено 10-добовий курс вагінальної санації комбінованим антибактеріальним і проти-запальним засобом «Тержинан» (200 мг терніда-золу, 100 мг неоміцину сульфату, 100 000 МО ністатину, 4,7 мг преднізолону натрію мета-сульфобензоату) та в подальшому рандомізо-вано на три зіставні групи. Пацієнтки групи 1 (n=30) після завершення курсу протимікробно-го лікування підлягали спостереженню та кон-тролю лабораторних показників без додатково-го медикаментозного втручання. У двох інших групах, після усунення бактеріального чинни-ка з метою сприяння відновленню мікробіому, призначено пробіотичні супозиторії «Біфолак» (не менше 5×10^7 *L. acidophilus* та *Bifidobacteri-um* в одному супозиторії) відповідно до різних за тривалістю схем лікування. Учасницям гру-пи 2 рекомендовано щоденне інтравагіналь-не введення супозиторіїв «Біфолак» упродовж 10 діб, тоді як жінки групи 3 після десятидобо-вого курсу пробіотика продовжили його засто-сування в підтримувальному режимі двічі на тиждень тривалістю 2 місяці.

Обстеження досліджуваних проведено впер-ше до початку лікування, одразу після завер-

шення курсу антибіотикотерапії та наприкінці шостого місяця спостереження. Оцінено скарги пацієнток, дані гінекологічного огляду, резуль-тати мікроскопічного дослідження вагінальних мазків і показники рН-метрії (лакмусовими смужками, діагностичний крок 0.3). Визначен-ня кислотності вагінального секрету виконано в ділянці заднього склепіння на 18–23-тю добу менструального циклу для уникнення розхо-дження у зв'язку з можливими циклічними коли-ваннями складу мікрофлори піхви.

Дослідження виконано відповідно до прин-ципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На про-ведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Статистичну обробку проведено на базі про-грамного забезпечення «Excel XP» (Microsoft Office, USA) і «Statistica for Windows v. 13.0» (Statsoft, USA) з обчисленням середньої ариф-метичної величини (M) і похибки середньої арифметичної (m). Статистичну значущість відмінностей оцінено за допомогою коефіцієн-та достовірності (P), розрахованого на основі t-критерію Стьюдента. Різницю показників прийнято достовірною за $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Переважними скаргами серед досліджуваних усіх груп були патологічні вагінальні виділення (n=87, 95,6%), на тлі яких ряд пацієнток відмі-чали свербіж (n=27; 29,6%), печію (n=15; 16,5%) і дискомфорт під час статевих відносин (n=20; 22%) (табл.). Частота рецидивів БВ упродовж останніх 24 місяців коливалася в межах від 1 до 5 випадків та була рівномірно розподілена між усіма групами (група 1 — $2,4 \pm 0,21$; група 2 — $2,5 \pm 0,31$; група 3 — $2,6 \pm 0,26$; $p > 0,05$). За даними гінекологічного огляду, зазвичай виявлялася на-явність сірувато-білого нальоту на стінках піхви з характерним запахом, ознаки помірної гіпере-мії та набряку. Середні результати рН-метрії ва-

гінального секрету статистично не різнилися між групами та підтверджували зсув показника в лужний бік ($4,88 \pm 0,17$ — у групі 1; $4,87 \pm 0,21$ — у групі 2; $4,92 \pm 0,19$ — у групі 3; $p > 0,05$).

Після завершення десятидобового курсу антибактеріальної терапії пацієнтки усіх груп відмічали зникнення проявів дискомфорту в зоні статевих органів, відсутність патологічних виділень і властивого запаху. Результати гінекологічного огляду свідчили про успішну санацію вагінального простору, усунення характерного нальоту та запальних проявів на його стінках. Мікроскопічний аналіз вагінальних мазків підтверджував відсутність ключових клітин та ознак бактеріальної активності. Кислотність секрету піхви перебувала в межах фізіологічних значень і статистично не різнилася між трьома групами ($4,14 \pm 0,2$ — у групі 1; $4,20 \pm 0,19$ — у групі 2; $4,17 \pm 0,19$ — у групі 3; $p > 0,05$). Отже, проведений курс локальної антибактеріальної терапії повною мірою досягав клінічного ефекту, супроводжувався бактеріальною деконтамінацією та відновленням кислого середовища у вагінальному просторі. На цьому етапі жінки групи 1 припиняли медикаментозну терапію та продовжували участь у дослідженні в режимі спостереження. Учасниці двох інших груп розпочали десятидобовий курс лікування пробіотичними супозиторіями з пролонгуванням до 2 місяців періодичного застосування в групі 3. Дані обстеження пацієнток на остаточному етапі дослідження підтвердили виправданість такого підходу. Так, упродовж періоду нагляду принаймні 6 (20%) учасниць групи 1 мали скарги на ті чи інші прояви дисбіозу, серед яких у подальшому 5 випадків кваліфіковані як рецидиви БВ. Своєю чергою, у групах застосування пробіотика (групи 2 і 3) утримувався досягнутий результат і стійкість фізіологічного вагінального балансу. У групі 2 лише 1 пацієнтка відмічала відновлення симптомів захворювання на п'ятому місяці спостереження та мала клінічно-лабораторне підтвердження БВ. Найбільш тривалий і виражений ефект лікування БВ відзначався в групі 3, учасниці якої упродовж шести місяців не мали скарг на дискомфорт, ознак реінфекції та патологічних змін у вагінальному мазку. Вірогідним поясненням відсутності рецидивів хвороби в групі 3 та незначної їх кількості в групі 2 було посилення неспецифічного протибактеріального захисту статевих шляхів у зв'язку з підтримкою стабільності нормоценозу на тлі зовнішнього введення молочнокислих

бактерій. На користь такого припущення свідчили результати проведеної рН-метрії вагінального секрету, згідно з якими, кислотопродуруюча активність індигенної флори серед жінок груп 2 і 3 достовірно перевищувала таку в усіх досліджуваних групах на початку дослідження, а також у групі 1 на момент його завершення ($4,07 \pm 0,14$ і $3,94 \pm 0,17$ — відповідно в групах 2 і 3 проти $4,43 \pm 0,14$ — у групі 1; $p < 0,05$). З огляду на повну відсутність рецидивів БВ та нижчі, хоча й недостовірні, значення рН у групі 3 судили про тенденцію до зростання ефективності за тривалого застосування пробіотика. Досліджувані пацієнтки трьох груп оцінювали процес лікування на всіх його етапах як комфортний, побічні явища, алергічні реакції та іншого роду непереносимості не фіксувалися.

Отримані нами результати засвідчують ефективність комбінованої терапії похідними імідазолу та антибіотиком широкого спектра дії для усунення клініко-лабораторних проявів БВ. Ці дані відповідають загальноприйнятому фаховому консенсусу, висновкам більшості клінічних досліджень, а також рекомендаціям національних і міжнародних протоколів лікування БВ [42]. Існують джерела, що вказують на зростання кількості лактобактерій у вагінальному просторі в лікуванні метронідазолом як потенційний чинник самостійного відновлення нормоценозу [67]. Однак підсумки нашого дослідження вказують на хибність такого підходу, унаслідок фіксування випадків зворотності патологічних процесів у вагінальному біотопі поза основним курсом лікування. Відповідно до аналізу отриманих результатів, відсоток рецидивів БВ на тлі лікування антибактеріальними засобами становить 16,7% за період піврічного спостереження, що є суттєво нижчим показником відносно літературних даних [27,43,51] та пояснюється незначною чисельністю вибірки. Все ж частка зворотних випадків дисбіозу розглядається нами як значуща та зумовлює доцільність додаткового медикаментозного втручання.

Застосування пробіотика в якості ад'ювантної терапії поєднується зі стабілізацією нормального рН вагінального секрету на увесь період нагляду, що свідчить про збереження достатньої концентрації молочної кислоти — функціонального метаболіту індигенної флори з бактеріостатичними, антибіоплівковими та протизапальними властивостями [19,25]. Вагоме зниження частки рецидивів БВ у групах послідовного застосування протимікробного

та пробіотичного засобів узгоджується зі значною кількістю досліджень [14,40,57] та підтверджує важливість підтримки нормоценозу піхви для закріплення результатів етіотропного лікування.

Висновки

Причетність БВ до широкого спектра захворювань в акушерсько-гінекологічній практиці зумовлює необхідність ефективного та надійного усунення дисбіозу ще до розвитку можливих ускладнень. Традиційні схеми застосування антибактеріальних засобів у лікуванні БВ дають змогу досягнути клінічного та лабораторного ефекту на момент завершення курсу, проте не забезпечують його повного збереження на тривалий проміжок часу. Повторні прояви захворювання призводять до необхідності додаткового застосування протимікробних засобів,

що в перспективі може стати основою для зниження чутливості анаеробної флори. Недоліком етіотропного підходу до лікування БВ є відсутність уваги до конкурентних властивостей індигенної флори як чинника протидії дисбіозу. Враховуючи патогенетичну сутність БВ, що полягає в порушенні балансу росту між умовно-патогенними мікроорганізмами та власною флорою, класичні антибактеріальні схеми можуть бути успішно доповнені шляхом зовнішнього введення еубіотичних штамів. У проведеному нами дослідженні показано переваги комплексної терапії антибактеріальним засобом і пробіотиком, які полягають у стабілізації кислотності вагінального простору та низькому рецидивуванні захворювання з тенденцією до посилення ефекту паралельно тривалості лікування.

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Alves P, Castro J, Sousa C, Cereija TB, Cerca N. (2014). Gardnerella vaginalis outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using in an in vitro biofilm formation model. J Infect Dis. 210 (4): 593–596. doi: 10.1093/infdis/jiu131.
2. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. (1983). Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med. 74: 14–22.
3. Anderson MR, Klink K, Cohrssen A. (2004). Evaluation of vaginal complaints. JAMA. 291: 1368–1379.
4. Ankirskaya AS. (2000). Nonspecific vaginitis. Clinical microbiology and antimicrobial therapy. 2 (17): 29–31. [Анкирская АС. (2000). Неспецифические вагиниты. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2 (17): 29–31].
5. Aroutcheva AA, Simoes JA, Faro S. (2001). Antimicrobial protein produced by vaginal Lactobacillus acidophilus that inhibits Gardnerella vaginalis. Infect Dis Obstet Gynecol. 9 (1): 33–39. doi: 10.1155/S1064744901000060.
6. Austin M, Beigi R, Meyn L, Hillier S. (2005). Microbiologic response to treatment of bacterial vaginosis with topical clindamycin or metronidazole. J. Clin. Microbiol. 43: 4492–4497. doi: 10.1128/JCM.43.9.4492-4497.2005.
7. Beigi RH, Austin MN, Meyn LA, Krohn MA, Hillier SL. (2004). Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol. 191: 1124–1129. doi: 10.1016/j.ajog.2004.05.033.
8. Borgdorff H, Gautam R, Armstrong SD et al. (2016). Cervicovaginal microbiome dysbiosis is associated with proteome changes related to alterations of the cervicovaginal mucosal barrier. Mucosal Immunol. 9: 621–633.
9. Boris J, Pålsson C, Larsson PG. (1997). Six years observation after successful treatment of bacterial vaginosis. Infect. Dis Obstet Gynecol. 5 (297): 302. doi: 10.1002/(SICI)1098-0997(1997)5:4<297::AID-IDOG7>3.0.CO;2-U.
10. Boris S, Suarez JE, Vazquez F, Barbes C. (1998). Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. Infect Immun. 66 (5): 1985–1989.
11. Briselden AM, Moncla BJ, Stevens CE, Hillier SL. (1992). Sialidases (neuraminidases) in bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated microflora. J Clin Microbiol. 30: 663–666.
12. Castro J, Machado D, Cerca N. (2019). Unveiling the role of Gardnerella vaginalis in polymicrobial Bacterial Vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbors. ISME J. 13 (5): 1306–1317.
13. Cauci S. (2004). Vaginal Immunity in Bacterial Vaginosis. Curr Infect Dis Rep. 6: 450–456. doi: 10.1007/s11908-004-0064-8.
14. Chee WJY, Chew SY, Than LTL. (2020). Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. Microb Cell Fact. 19: 203. doi: 10.1186/s12934-020-01464-4.
15. Chen KC, Forsyth PS, Buchanan TM, Holmes KK. (1979). Amine content of vaginal fluid from untreated and treated patients with nonspecific vaginitis. J Clin Invest. 63: 828–835.
16. Chen W, Luo Y, Yuan L, Xia Y, Nelson KE, Huang S et al. (2013). The restoration of the vaginal microbiota after treatment for bacterial vaginosis with metronidazole or probiotics. Microb Ecol. 65 (3): 773–780. doi: 10.1007/s00248-012-0154-3.
17. Chu DM, Seferovic M, Pace RM, Aagaard KM. (2018). The microbiome in preterm birth. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 52: 103–113.
18. Eriksson K, Carlsson B, Forsum U, Larsson P-G. (2005). A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal clindamycin ovules. Acta Derm Venereol. 85: 42–46.
19. Gao H, Li X, Chen X, Hai D, Wei C, Zhang L, Li P. (2022). The Functional Roles of Lactobacillus acidophilus in Different

- Physiological and Pathological Processes. *J. Microbiol. Biotechnol.* 32: 1226–1233. <https://doi.org/10.4014/jmb.2205.05041>.
20. Gaspar C, Donders GG, Palmeira-de-Oliveira R, Queiroz JA, Tomaz C, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira A. (2018). Bacteriocin production of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* KS400. *AMB Express.* 8 (1): 153. doi: 10.1186/s13568-018-0679-z.
 21. Gillet E, Meys JFA, Verstraelen H et al. (2012). Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review and meta-analysis. *Plos One.* 7 (10): e45201.
 22. Giordani B, Melgoza LM, Parolin P, Foschi C, Marangoni A, Abruzzo A et al. (2018). Vaginal *Bifidobacterium breve* for preventing urogenital infections: Development of delayed release mucoadhesive oral tablets. *Int J Pharm.* 550 (1–2): 455–462.
 23. Hallen A, Jarstrand C, Pahlson C. (1992). Treatment of bacterial vaginosis with lactobacilli. *Sex Transm Dis.* 19: 146–148.
 24. Hall-Stoodley L, Stoodley P. (2009). Evolving concepts in biofilm infections. *Cell Microbiol.* 11 (7):1034–1043.
 25. Hearps AC, Tyssen D, Srbinovski D, Bayigga L, Diaz DJD, Aldunate M et al. (2017). Vaginal lactic acid elicits an anti-inflammatory response from human cervicovaginal epithelial cells and inhibits production of pro-inflammatory mediators associated with HIV acquisition. *Mucosal Immunol.* 10 (6): 1480–1490. doi: 10.1038/mi.2017.27.
 26. Hellinger R, Koehbach J, Fedchuk H, Sauer B, Huber R, Gruber C, Gründemanna C. (2014). Immunosuppressive activity of an aqueous *Viola tricolor* herbal extract. *J Ethnopharmacol.* 151 (1): 299–306.
 27. Hillier SL. (1995). Treatment of bacterial vaginosis. *Female Patient.* 5: 6–16.
 28. Ibnou-Zekri N, Blum S, Schiffrin EJ, von der Weid T. (2003). Divergent Patterns of Colonization and Immune Response Elicited from Two Intestinal *Lactobacillus* Strains That Display Similar Properties In Vitro. *Infect Immun.* 71 (1): 428–436.
 29. Joseph RJ, Ser HL, Kuai YH, Tan LT, Arasoo V, Letchumanan V et al. (2021). Finding a Balance in the Vaginal Microbiome: How Do We Treat and Prevent the Occurrence of Bacterial Vaginosis? *Antibiotics.* 10 (6): 719. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060719>.
 30. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. (2018). Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertil Steril.* 110: 327–336. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.036.
 31. Leitch H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. (2003). Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 189 (1): 139–147.
 32. Machado A, Cerca N. (2015). Influence of biofilm formation by *Gardnerella vaginalis* and other anaerobes on bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 212 (12): 1856–1861.
 33. Makella S, Madhivanan C. (2020). Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 245: 143–148. Epub 2019 Dec 24. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.035.
 34. Mason MJ, Winter AJ. (2017). How to diagnose and treat aerobic and desquamative inflammatory vaginitis. *Sex Transm Infect.* 93: 8–10.
 35. Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L et al. (2009). Effectiveness of *Lactobacillus*-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect.* 15: 67–74.
 36. Meng B, Li G, Zeng Z, Zheng B, Xia Y, Li C et al. (2022). Establishment of early diagnosis models for cervical precancerous lesions using large-scale cervical cancer screening datasets. *Viol J.* 19 (1): 177. doi: 10.1186/s12985-022-01908-w.
 37. Mitchell C, Manhart LE, Thomas K, Fiedler T, Fredricks DN, Marrazzo J. (2012). Behavioral predictors of colonization with *Lactobacillus crispatus* or *Lactobacillus jensenii* after treatment for bacterial vaginosis: a cohort study. *Infect Dis Obstet Gynecol.* Article ID: 706540. doi: 10.1155/2012/706540.
 38. Mitchell CM, Anyalechi GE, Cohen CR, Haggerty C, Manhart L, Hillier S. (2021). Etiology and Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease: Looking Beyond Gonorrhea and Chlamydia. *J Infect Dis.* 12: 29–35. doi: 10.1093/infdis/jiab067.
 39. Mitchell H. (2004). Vaginal discharge — causes, diagnosis, and treatment. *BMJ.* 328: 1306–1308.
 40. Muñoz-Barreno A, Cabezas-Mera F, Tejera E, Machado A. (2021). Comparative Effectiveness of Treatments for Bacterial Vaginosis: A Network Meta-Analysis. *Antibiotics.* 10: 978. doi: 10.3390/antibiotics10080978.
 41. Nagaraja P. (2005). Antibiotic resistance of *Gardnerella vaginalis* in recurrent bacterial vaginosis. *Ind J of Med Microbiol.* 26 (2): 155–157.
 42. Nikonyuk TR, Beniuk VO. (2007). Bacterial vaginosis. Contemporary approaches to diagnosis and treatment. *News of medicine and pharmacy.* 1: 205. [Никонюк ТР, Бенюк ВО. (2007). Бактериальный вагиноз. Современные подходы к диагностике и лечению. *Новости медицины и фармации.* 1: 205].
 43. Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsola FT. (2009). The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3: CD006055. doi: 10.1002/14651858.CD006055.pub2.
 44. Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsola FT. (2009). The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 3: CD006055.
 45. Peebles K, Velloza J, Balkus E, McClelland R, Barnabas R. (2019). High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis.* 46 (5): 304–311. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000972.
 46. Ravel J, Moreno I, Simón C. (2021). Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 224 (3): 251–257 doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.019
 47. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, Dunne EF, Mahajan R, Ocfemia MC et al. (2013). Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis.* 40 (3): 187–193. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318286bb53.
 48. Shalev E, Battino S, Weiner E, Colodner R, Keness Y. (1996). Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* compared with pasteurized yogurt as prophylaxis for recurrent candidal vaginitis and bacterial vaginosis. *Arch Fam Med.* 5 (5): 593–596.
 49. Sherrard J, Wilson J, Donders G et al. (2018). European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted

- infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *International Journal of STD & AIDS*. 29 (13): 1258–1272.
50. Sobel JD, Karpas Z, Lorber A. (2012). Diagnosing vaginal infections through measurement of biogenic amines by ion mobility spectrometry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 163: 81–84.
 51. Sobel JD, Schmitt C, Meriweather C. (1993). Long term follow-up of patients with bacterial vaginosis treated with oral metronidazole and topical clindamycin. *J Infect Dis*. 167: 783–784.
 52. Spandorfer SD, Neuer A, Giraldo PC, Rosenwaks Z, Witkin SS. (2001). Relationship of abnormal vaginal flora, proinflammatory cytokines and idiopathic infertility in women undergoing IVF. *J Reprod Med*. 46: 806–810.
 53. Swidsinski A, Doerffel Y, Loening-Baucke V et al. (2010). Gardnerella Biofilm involves Females and Males and is sexually transmitted. *Gynecol Obstet Invest*. 70: 256–263.
 54. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V et al. (2005). Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 106 (5); Part 1: 1013–1023.
 55. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Dörffel Y, Scholze J et al. (2008). An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol*. 198 (1): 97.e1–6.
 56. Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. (2017). The role of lactic acid production by probiotic Lactobacillus species in vaginal health. *Res Microbiol*. 168: 782–792.
 57. Tan H, Fu Y, Yang C, Ma J. (2017). Effects of metronidazole combined probiotics over metronidazole alone for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet*. 295 (6): 1331–1339.
 58. Tatarchuk TF, Bulavenko OV, Bondarenko HM, Dubossarska ZM, Dubossarska YuO, Artyomenko VV et al. (2023). Abnormal vaginal discharge. Evidence-based clinical guideline on Ministry of Health of Ukraine SE “State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine” SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Sciences of Ukraine”. [Татарчук ТФ, Булашенко ОВ, Бондаренко ГМ, Дубоссарська ЗМ, Дубоссарська ЮО, Артюменко ВВ та інш. (2023). Аномальні вагінальні виділення. Клінічна настанова, заснована на доказах. Міністерство охорони здоров'я України ДП «Державний експертний центр міністерства охорони здоров'я України» ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії наук України»]. URL: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/knavv2022-2264.pdf>.
 59. Tatarchuk TF, Kalugina LV, Petrova GA, Radchenko VV et al. (2020). Vaginal discharge syndrome. Problem with many unknowns. *Reproductive endocrinology*. 3 (53): 102–108. [Татарчук ТФ, Калугіна ЛВ, Петрова ГА, Радченко ВВ та інш. (2020). Синдром вагінальних виділень. Проблема з багатьма невідомим. Репродуктивна ендокринологія. 3 (53): 102–108].
 60. Van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraelen H. (2013). Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 28: 1809–1815.
 61. Van Teijlingen NH, Helgers LC, Zijlstra-Willems EM et al. (2020). Vaginal dysbiosis associated bacteria Megasphaera elsdenii and Prevotella timonensis induce immune activation via dendritic cells. *J Reprod Immunol*. 138: 103085.
 62. Volkov TA, Bolshakova GM. (2009). Microflora of the vagina in women of reproductive age in normal conditions and with various pathologies. *Annals of the Mechnikov Institute*. 1: 5–13. [Волков ТА, Большакова ГМ. (2009). Мікрофлора піхви у жінок репродуктивного віку в нормі і при різних патологіях. *Аннали Мечниковського інституту*. 1: 5–13].
 63. Watts H, Fazarri M, Minkoff H, Hillier SL, Sha B, Glesby M et al. (2005). Genital Infections on the Natural History of Human Papillomavirus Infection in HIV-1 — Infected and High-Risk HIV-1 Uninfected Women. *J Infect Dis*. 7: 1129–1139. doi: 10.1086/427777.
 64. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I et al. (2021). Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 70 (4): 1–187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
 65. Workowski KA, Bolan GA. (2015). Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm. Rep*. 64: 69–72.
 66. Zhabchenko IA, Lishchenko IS. (2015). The effectiveness of the use of express tests in patients with premature and late pregnancy on the background of bacterial vaginosis. *Medical aspects of a woman's health*. 1 (87): 43–47. [Жабченко ІА, Ліщенко ІС. (2015). Ефективність застосування експрес-тестів у пацієнток з недоношеною та переношеною вагітністю на фоні бактеріального вагінозу. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 1 (87): 43–47].

Відомості про авторів:

Захаренко Наталія Феофанівна — д.мед.н., проф., гол.н.с. відділу репродуктивного здоров'я ДУ «Центр інноваційних медичних технологій НАМН України».

Адреса: м. Київ, Вознесенський узвіз, 22. <https://orcid.org/0000-0003-2934-3157>.

Маноляк Іван Петрович — к.мед.н., н.с. відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України імені акад. О.М. Лук'янової». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-9449-6486>.

Сольський Віталій Сергійович — к.мед.н., ст.н.с. відділення ендокринної гінекології ДУ «Інституту педіатрії акушерства і гінекології НАМН України імені акад. О.М. Лук'янової». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-6083-976X>.

Стаття надійшла до редакції 01.07.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

УДК 618.3/7-06:618.3-071.1

Н.Ю. Леміш

Акушерська та перинатальна патологія в жінок з великими акушерськими синдромами в анамнезі

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 4(167): 15-19; doi 10.15574/HW.2023.167.15

For citation: Lemish NY. (2023). Obstetric and perinatal pathology in women with a history of major obstetric syndromes. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(167): 15-19; doi 10.15574/HW.2023.167.15

Мета — визначити особливості акушерської та перинатальної патології в жінок, які мали ускладнення з групи великих акушерських синдромів (ВАС) в анамнезі під час попередніх вагітностей.

Матеріали та методи. Проведено проспективний аналіз перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених у 120 вагітних, які мали ускладнення з групи ВАС в анамнезі під час попередніх вагітностей та отримували загальноприйняті діагностичні й лікувально-профілактичні заходи під час цієї вагітності (протягом 2019–2022 рр.).

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

Результати. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із ВАС в анамнезі характеризуються високою частотою загрози передчасних пологів — 32,5% випадків, що і обумовлює велику частоту перинатальної патології. Можна відмітити і значну частоту передчасних пологів — 10,8% випадків. Звертають на себе увагу стабільні високі показники таких ускладнень III триместру вагітності — гестаційної анемії (29,2% випадків), преєклампсії (13,3% випадків), плацентарної недостатності із синдромом затримки росту (14,2% випадків), а також порушення мікробіоцинозу статевих шляхів (24,2% випадків) без тенденції зниження частоти цих ускладнень по роках. Наслідком цих ускладнень є збільшення частоти кесаревого розтину до 30,1% випадків.

Висновки. Виявлені особливості акушерської та перинатальної патології у вагітних, які мали ускладнення з групи ВАС під час попередніх вагітностей, можуть слугувати маркерами прогнозування ризику розвитку ускладнень із боку матері та плода в цих вагітних. Подальший аналіз функціональних, інструментальних і лабораторних показників у цих жінок може допомогти виявити найінформативніші прогностичні критерії щодо розвитку ВАС та розробити ефективну методику прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень у цих жінок.

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, ускладнення вагітності, ускладнення пологів, стан новонароджених.

Obstetric and perinatal pathology in women with a history of major obstetric syndromes

N.Y. Lemish

SHEI «Uzhhorod National University», Ukraine

Purpose — to determine the features of obstetric and perinatal pathology in women who had complications from the group of major obstetric syndromes (MOS) in the anamnesis during previous pregnancies.

Materials and methods. A prospective analysis of the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns was conducted in 120 pregnant women who had complications from the group of MOS in the anamnesis during previous pregnancies and received generally accepted diagnostic and treatment-prophylactic measures during this pregnancy (during 2019–2022).

Statistical processing of research results was performed using the standard programs Microsoft Excel 5.0 and Statistica 6.0.

Results. Peculiarities of the course of pregnancy and childbirth in women with a history of MOS are characterized by a high frequency of the threat of premature birth — 32.5% of cases, which determines the high frequency of perinatal pathology. In addition, it is possible to note the high frequency of premature births — 10.8% of cases. Attention is drawn to the stable high rates of the following complications of the III trimester of pregnancy: gestational anemia in 29.2% of cases; preeclampsia 13.3% of cases; placental insufficiency with growth retardation syndrome in 14.2% of cases; and violation of microbiocenosis of the genital tract in 24.2% of cases; without a tendency to decrease the frequency of these complications over the years. The consequence of these complications is an increase in the frequency of cesarean sections to 30.1% of cases.

Conclusions. The identified features of obstetric and perinatal pathology in pregnant women who had complications from the MOS group during previous pregnancies can serve as markers for predicting the risk of developing complications from the mother and the fetus in these pregnant women. In our opinion, further analysis of functional, instrumental and laboratory indicators in these women can provide an opportunity to identify the most informative prognostic criteria regarding the development of MOS, and will allow the development of an effective method of predicting obstetric and perinatal complications in these women.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Women's informed consent was obtained for the study.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: women, pregnancy, major obstetric syndromes, complications of pregnancy, complications of childbirth, condition of newborns.

Останніми роками, незважаючи на зниження рівня материнської та перинатальної захворюваності й смертності, відзначено постійну тенденцію до збільшення кількості ускладнень, детермінованих морфофункціональними порушеннями у фетоплацентарній

системі [6,10,14,18]. У патогенезі переважної більшості ускладнень вагітності (невиношування на ранніх термінах, ранній токсикоз, плацентарна недостатність із розвитком затримки росту плода (ЗРП) і/або дистресу плода, преєклампсія, передчасне відшарування нормаль-

но розташованої плаценти, передчасні пологи) функціональний стан плаценти відіграє ключову роль [8,11,19].

Порушення формування і розвитку фетоплацентарного комплексу — це ранній етап формування вищезазначених ускладнень гестації [1].

Дослідження останніх років показали, що недостатня інвазія трофобласту в спіральні артерії матки не може адекватно забезпечити кров'ю плід, що швидко зростає, і плаценту, отже, є одним із факторів формування плацентарної недостатності і синдрому ЗРП. Плід пристосовується до обмеженого постачання нутрієнтів, що, своєю чергою, призводить до його структурних функціональних і метаболічних змін. Ці «запрограмовані» зміни можуть бути причиною багатьох захворювань у майбутньому, таких як гіпертензія, інсульт, діабет і серцево-судинні захворювання [3,21].

Пошкодження покриву ворсин хоріону і плаценти за дефективної глибокої плацентації є тригером ендотеліальної дисфункції та великих акушерських синдромів (ВАС). Порушення інвазії трофобласту призводить до ранніх втрат вагітності, прееклампсії, антенатальної загибелі плода, аномалій розміщення та прикріплення плаценти, передчасних пологів, тобто до розвитку ВАС. Тільки на ранніх термінах вагітності можна впливати на повноцінну інвазію трофобласту і формування плаценти [2,5,7,20].

В акушерстві давно відзначено схожість змін, загальні закономірності відхилень від фізіологічного перебігу вагітності: дисбаланс Т-хелперів 1 (Th1) і Т-хелперів-2 (Th2) — шляхів імунної відповіді з переважанням прозапальних або протизапальних цитокінів; імунологічна гіпер- або гіпореактивність; порушення вироблення блокувальних форм; васкуло- й ангіогенез та інші, які визначають подальший патологічний перебіг гестації — синдром патологічної вагітності, клінічні прояви якого у вигляді ВАС (ранній токсикоз, плацентарна недостатність, синдром ЗРП, прееклампсія, передчасні пологи, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти) обумовлені різною метаболічною схильністю організму вагітної та його реакцією на плід як алотрансплантат [4,12,15,23,24]. Зв'язок синдрому патологічної вагітності з розвитком ембріо/фетоплацентарного комплексу з ранніх термінів вагітності не викликає сумніву [16].

Триває подальший пошук ефективних методів прогнозування ВАС для раннього кори-

гування порушень і зниження негативних наслідків для матері й плода. Широко вивчаються методи профілактики розвитку ВАС [13,22].

Отже, вивчення особливостей перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених на тлі клінічних проявів ВАС у попередній вагітності дасть змогу профілакувати патологічну вагітність у прегравідарний період.

Мета дослідження — визначити особливості акушерської та перинатальної патології в жінок, які мали ускладнення з групи ВАС під час попередніх вагітностей.

Матеріали та методи дослідження

На базі КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» за період 2019–2022 рр. (клінічна база кафедри акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет») проведено проспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених у 120 вагітних, які мали ускладнення з групи ВАС під час попередніх вагітностей і отримували під час даної вагітності загальноприйняті діагностичні та лікувально-профілактичні заходи протягом 2019–2022 рр. згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».

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» [17].

Результати дослідження та їх обговорення

За даними таблиці 1, по роках частота загрози переривання вагітності коливалася від 6 (20,0%) до 11 (36,7%) випадків, у середньому ($M \pm m$) — 31,7%. У II триместрі вагітності (табл. 2) відмічалася значна частота загрози переривання вагітності — від 9 (30,0%) до 11 (36,7%) випадків, у середньому ($M \pm m$) — 33,3%. Рівень ранніх передчасних пологів коливався в межах від 1 (3,3%) до 2 (6,7%) випадків, у середньому ($M \pm m$) — 4,1%. По роках дослідження (2019–2022 рр.) за нозологічними формами ускладнень гестаційного періоду суттєвих достовірних відмінностей не встановлено.

Таблиця 1

Перебіг I триместру вагітності в обстежених пацієнток (абс., %)

Ускладнення	2019 р. (n=30)	2020 р. (n=30)	2021 р. (n=30)	2022 р. (n=30)
Загроза переривання вагітності	6 (20,0)	10 (33,3)	11 (36,7)	11 (36,7)
Гестаційна анемія	7 (23,3)	9 (30,0)	8 (26,7)	9 (30,0)
Бактеріальний вагіноз	5 (16,7)	8 (26,7)	9 (30,0)	11 (36,7)
Загострення соматичної патології	4 (13,3)	3 (10,0)	4 (13,3)	4 (13,3)
Респіраторна вірусна інфекція	5 (16,7)	6 (20,0)	6 (20,0)	7 (23,3)

Таблиця 2

Перебіг II триместру вагітності в обстежених пацієнток (абс., %)

Ускладнення	2019 р. (n=30)	2020 р. (n=30)	2021 р. (n=30)	2022 р. (n=30)
Загроза переривання вагітності	10 (33,3)	9 (30,0)	11 (36,7)	10 (33,3)
Передчасні пологи	1 (3,3)	2 (6,7)	3 (3,3)	1 (3,3)
Рання прееклампсія	1 (3,3)	–	1 (3,3)	1 (3,3)
Плацентарна недостатність	2 (6,7)	1 (3,3)	2 (6,7)	2 (6,7)
Гестаційна анемія	10 (33,3)	9 (30,0)	8 (26,7)	8 (26,7)
Бактеріальний вагіноз	8 (26,7)	7 (23,3)	9 (30,0)	9 (30,0)
Загострення соматичної патології	3 (10,0)	4 (13,3)	2 (6,7)	4 (13,3)
Вірусна інфекція	4 (13,3)	6 (20,0)	7 (23,3)	8 (26,7)

Таблиця 3

Перебіг III триместру вагітності в обстежених пацієнток (абс., %)

Ускладнення	2019 р. (n=30)	2020 р. (n=30)	2021 р. (n=30)	2022 р. (n=30)
Загроза передчасних пологів	8 (26,7)	10 (33,3)	10 (33,3)	11 (36,7)
Передчасні пологи	3 (10,0)	4 (13,3)	2 (6,7)	4 (13,3)
Гестаційна анемія	9 (30,0)	8 (26,7)	10 (33,3)	8 (26,7)
Прееклампсія	4 (13,3)	3 (10,0)	3 (10,0)	4 (13,3)
Плацентарна недостатність	5 (16,7)	3 (10,0)	4 (13,3)	5 (16,7)
Бактеріальний вагіноз	7 (23,3)	6 (20,0)	8 (26,7)	8 (26,7)
Загострення соматичної патології	5 (16,7)	4 (13,3)	3 (10,0)	4 (13,3)
Вірусна інфекція	5 (16,7)	6 (20,0)	6 (20,0)	7 (23,3)

Особливий інтерес становлять дані щодо клінічного перебігу III триместру вагітності (табл. 3). Передусім відмічався значний рівень загрози передчасних пологів — від 8 (26,7%) до 11 (36,7%) випадків, у середньому ($M \pm m$) — 32,5%, що і обумовлювало велику частоту перинатальної патології. Крім того, спостерігалася велика частота передчасних пологів — від 2 (6,7%) до 4 (13,3%) випадків, у середньому ($M \pm m$) — 10,8%. Відмічалися стабільні високі показники таких ускладнень III триместру вагітності: гестаційної анемії — від 8 (26,7%) до 10 (33,3%) випадків, у середньому ($M \pm m$) — 29,2%; прееклампсії — від 3 (10,0%) до 4 (13,3%) випадків, у середньому ($M \pm m$) — 13,3%; плацентарної недостатності із синдромом ЗРП — від 3 (10,0%) до 5 (16,7%) випадків, у середньому ($M \pm m$) — 14,2%; порушення мікробіоцинозу статевих шляхів — від 6 (20,0%) до 8 (26,7%) випадків, у середньому ($M \pm m$) — 24,2%; без тенденції до зниження частоти цих ускладнень по роках.

Серед провідних особливостей клінічного перебігу пологів (табл. 4) встановлено високий рівень передчасного розриву плодових оболонок — від 5 (16,7%) до 6 (20,0%) випадків, у середньому — 16,7% випадків. Це стало однією з причин значної частоти різних варіантів аномалій пологової діяльності — від 2 (6,7%) випадків до 4 (13,3%) випадків, у середньому — 10,8% випадків.

Серед основних особливостей оперативних втручань (табл. 5) спостерігалася висока частота кесаревого розтину від 8 (26,7%) випадків до 10 (33,3%) випадків, у середньому — 30,1% випадків без тенденції до зниження, використання вакуум-екстракцій від 2 (6,7%) випадків до 3 (10,0%) випадків, у середньому — 7,5% випадків. По роках дослідження достовірних відмінностей між показниками не встановлено.

У таблиці 6 наведено стан новонароджених та основні ускладнення в постнатальний період. Так, частіше за інших спостерігався розви-

Перебіг III триместру вагітності в обстежених пацієнток (абс., %)

Таблиця 4

Ускладнення	2019 р. (n=30)	2020 р. (n=30)	2021 р. (n=30)	2022 р. (n=30)
Пологи в 37–41 тиждень	27 (90,0)	26 (86,7)	28 (93,3)	26 (86,7)
Передчасні пологи	3 (10,0)	4 (13,3)	2 (6,7)	4 (13,3)
Передчасний розрив плодових оболонок	5 (16,7)	4 (13,3)	5 (16,7)	6 (20,0)
Аномалії пологової діяльності	2 (6,7)	3 (10,0)	4 (13,3)	4 (13,3)
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	1 (3,3)	–	1 (3,3)	1 (3,3)
Дистрес плода	3 (10,0)	4 (13,3)	4 (13,3)	4 (13,3)

Оперативні втручання під час пологів у обстежених пацієнток (абс., %)

Таблиця 5

Ускладнення	2019 р. (n=30)	2020 р. (n=30)	2021 р. (n=30)	2022 р. (n=30)
Кесарів розтин	9 (30,0)	8 (26,7)	10 (33,3)	9 (30,0)
Вакуум-екстракція плода	2 (6,7)	3 (10,0)	2 (6,7)	2 (6,7)

Стан новонароджених і постнатальна патологія в обстежених пацієнток (абс., %)

Таблиця 6

Ускладнення	2019 р. (n=30)	2020 р. (n=30)	2021 р. (n=30)	2022 р. (n=30)
Респіраторний дистрес-синдром	6 (20,0)	5 (16,7)	4 (13,3)	6 (20,0)
Гіпербілірубінемія	1 (3,3)	2 (6,7)	1 (3,3)	1 (3,3)
Реалізація внутрішньоутробного інфікування	4 (13,3)	3 (10,0)	4 (13,3)	4 (13,3)
Постгіпоксична енцефалопатія	2 (6,7)	1 (3,3)	3 (10,0)	2 (6,7)
Затримка росту плода	5 (16,7)	3 (10,0)	4 (13,3)	5 (16,7)

ток респіраторного дистрес-синдрому та синдрому ЗРП — відповідно від 4 (13,3%) випадків до 6 (20,0%) випадків та 3 (10,0%) випадків до 5 (16,7%) випадків, у середньому — 17,5% і 14,2%; реалізація внутрішньоутробного інфікування та антенатальні його ознаки — від 3 (10,0%) випадків до 4 (13,3%) випадків, у середньому — 12,5%, а також гіпербілірубінемія — від 1 (3,3%) випадків до 2 (6,7%) випадків, у середньому — 4,2%. По роках досліджень достовірних відмінностей не встановлено.

Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із ВАС в анамнезі характеризувалися високою частотою загрози передчасних пологів — 32,5% випадків, що і обумовлювало значну частоту перинатальної патології. Крім того, відмічено велику частоту передчасних пологів — 10,8% випадків. Виявлено стабільно високі показники таких ускладнень III триместру вагітності: гестаційної анемії — 29,2% випадків; преeklampsії — 13,3% випадків; плацентарної недостатності із синдромом ЗРП — 14,2% випадків; порушення мікробіоти статевої системи — 24,2% випадків; без тенденції зниження частоти

цих ускладнень по роках. Наслідком цих ускладнень було збільшення частоти кесаревого розтину до 30,1% випадків.

Результати проведених досліджень свідчать про необхідність удосконалення діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок із ВАС під час попередніх вагітностей, що є метою подальшого наукового дослідження.

Висновки

Виявлені особливості акушерської та перинатальної патології у вагітних, які мали ускладнення із групи ВАС під час попередніх вагітностей, можуть слугувати маркерами прогнозування ризику розвитку ускладнень із боку матері та плода в цих вагітних. Подальший аналіз функціональних, інструментальних і лабораторних показників у цих жінок може допомогти виявити найбільш інформативні прогностичні критерії щодо розвитку ВАС, а також розробити ефективну методику прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень у цих жінок.

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. 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 (9): 930–935.
8. 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.
9. 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.
10. Di Renzo GC. (2009). The great obstetrical syndromes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 22; 8: 633–635.
11. 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.
12. 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.
13. 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].
14. 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.
15. 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.
16. Miller D et al. (2022). Cellular immune responses in the pathophysiology of preeclampsia. *Journal of Leukocyte Biology*. 111; 1: 237–260.
17. 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].
18. 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 (1): 1.
19. 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.
20. Romero R, Kusanovic JP, Kim ChJ. (2010). Placental bed disorders in the genesis of the great obstetrical syndromes. *Cambridge University Press*: 271–289.
21. Scott H, Danel I. (2016). Accountability for improving maternal and newborn health. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 36: 45–56.
22. 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.
23. 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.
24. 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 19.06.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

УДК 618.34:616-056.5-055.2-036.1:577.161.2

О.В. Боднарчук

Клініко-лабораторні кореляції помірного ожиріння та дисбалансу вітаміну D з предикторами прееклампсії

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 4(167): 20-26; doi 10.15574/HW.2023.167.20

For citation: Bodnarchuk OV. (2023). Clinical laboratory correlations of moderate obesity and vitamin D imbalance with predictors of preeclampsia. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(167): 20-26; doi 10.15574/HW.2023.167.20.

Існує безліч даних щодо валідності різних біомаркерів як предикторів прееклампсії. Проте, незважаючи на очевидність і необхідність подібних досліджень для жінок з ожирінням, таких робіт небагато, а їхні дані суперечливі.

Мета — дослідити різні предиктори прееклампсії в пацієнток із помірним ожирінням залежно від статусу вітаміну D.

Матеріали та методи. Проведено контрольоване клінічне дослідження, до якого залучено 101 вагітну: 75 жінок із помірним ожирінням (основна група) та 26 практично здорових жінок без ожиріння (контрольна група). Досліджено рівень 25(OH)D у сироватці крові, маркери гестаційної ендотеліопатії, кровоплин маткових артеріях вагітних жінок, маркери пренатального скринінгу першого триместру. Статистичну обробку даних проведено за допомогою програми «STATISTICA 10».

Результати. Серед жінок основної групи 85,3% мали недостатність або дефіцит вітаміну D у сироватці крові. У цих жінок у першому триместрі вагітності встановлено достовірне зростання випадків мікроальбумінурії з рівнем $>5,0$ мг альбуміну/ммоль креатиніну та зменшення випадків ендотеліозалежної вазодилатації з показником $<15,0\%$, достовірно вищий індекс резистентності в маткових артеріях, більша частота ранньої латеральної та білатеральної діастолічної виїмки, а також статистично значуще нижчий рівень β -ХГЛ.

Висновки. Помірне ожиріння та знижений статус вітаміну D статистично значуще асоційовані з предикторами прееклампсії.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, ожиріння, прееклампсія, вітамін D.

Clinical laboratory correlations of moderate obesity and vitamin D imbalance with predictors of preeclampsia

O.V. Bodnarchuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

There is a lot of evidence regarding the validity of various biomarkers as predictors of preeclampsia. However, despite the obviousness and necessity of such studies for women with obesity, such works are not numerous and their data are contradictory.

Purpose — to investigate different predictors of preeclampsia in patients with moderate obesity, depending on vitamin D status.

Materials and methods. A prospective controlled clinical study was conducted in which 101 pregnant women were included: the main group, consisting of women with moderate obesity ($n=75$), and the control group, consisting of almost non-obese pregnant women ($n=26$). The level of 25(OH)D in blood serum, markers of gestational endotheliopathy, blood flow in the uterine arteries of pregnant women, and markers of prenatal screening in the first trimester were studied. STATISTICA 10 software was used for statistical data processing.

Results. Among the women in the main group, 85.3% had vitamin D insufficiency or deficiency in their serum. In such women in the first trimester of pregnancy, a significant increase in cases of microalbuminuria with a level of >5.0 mg albumin/mmol creatinine and a decrease in cases of endothelium-dependent vasodilatation with an index of $<15.0\%$, a significantly higher resistance index in the uterine arteries, cases of early lateral and bilateral diastolic notch, as well as a statistically significantly lower level of β -hCG were observed.

Conclusions. Moderate obesity and low vitamin D status were statistically significantly associated with predictors of preeclampsia.

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: pregnancy, obesity, preeclampsia, vitamin D.

Ожиріння під час вагітності визначається як індекс маси тіла (ІМТ) 30 кг/м^2 або більше під час першої антенатальної консультації.

Ожиріння під час вагітності є однією з найактуальніших проблем сучасного акушерства, оскільки воно є незалежним фактором ризику розвитку різноманітної перинатальної патології [3,7]. У цій групі жінок спостерігається вищий рівень низки несприятливих антенатальних наслідків: розвиток гестаційної ендотеліопатії, порушення рівня глюкози натще і порушення толерантності до глюкози та гестаційний діабет; невиношування вагітності; прееклампсія тощо

[6,11]. MBRRACE (2015) показує, що більшість жінок, які померли безпосередньо або опосередковано від причин, асоційованих із вагітністю, мали надлишкову масу тіла або ожиріння [13].

З'являються докази що ожиріння безпосередньо може впливати на ендометрій (наприклад, порушення децидуалізації та інвазії трофобласта) [14]. Крім того, жінки з ожирінням мають підвищене накопичення в ендометрії кінцевих продуктів глікозилювання, що погіршує децидуалізацію та інгібує інвазію трофобласта *in vitro* [1].

Не меншою проблемою наразі є високий рівень поширеності нестачі/дефіциту вітаміну D.

Зростає кількість епідеміологічних доказів, які пов'язують низький рівень вітаміну D з ожирінням. Натомість на сьогодні клінічних даних, щоб підтвердити зв'язок між дефіцитом вітаміну D і розвитком маніфестованої перинатальної патології, не достатньо [8]. Окрім цього, механізми, за допомогою яких дефіцит вітаміну D може бути пов'язаний із розвитком прееклампсії, не відомі, хоча є припущення, що недостатність вітаміну D може впливати на розвиток гестаційної ендотеліопатії та порушити процеси неоангіогенезу [9].

Безсумнівно, для оптимальної профілактики патології вагітності та перинатальних втрат необхідним є визначення можливого фактора або їхнє поєднання, що й стало обґрунтуванням проведеного нами дослідження.

Мета дослідження — вивчити різні предиктори прееклампсії в пацієток із помірним ожирінням залежно від статусу вітаміну D.

Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне контрольоване клінічне дослідження за участю 101 вагітної на базі Вінницького обласного перинатального центру КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова» Вінницької обласної ради протягом 2018–2021 рр.

Обстежених пацієток поділено на дві клінічні групи: основну ($n=75$) і контрольну групу ($n=26$). Групи спостереження сформовано методами суцільного та вибіркового аналізу.

Критерії залучення до основної клінічної групи: ожиріння I ступеня ($IMT=30-34,99$ кг/м²); одноплодова вагітність; відсутність вираженої соматичної патології, аутоімунних захворювань; настання вагітності без застосування допоміжних репродуктивних технологій; інформована згода пацієтки на участь у дослідженні (бажання та можливість брати участь у дослідженні); етнічна однорідність.

Критерії залучення до контрольної групи: відсутність захворювань, що супроводжуються зміною ангіогенного статусу жінки, таких як: системні захворювання та колагенози, артеріальна гіпертензія, вади розвитку серця, захворювання щитоподібної залози, хронічний гломерулонефрит, цукровий діабет, варикозне розширення вен, захворювання крові, аутоімунна патологія, ендометріоз, синдром полікістозних яєчників, міома матки, а також відсутність в анамнезі антенатальної патології під час мину-

лої вагітності; інформована згода пацієтки на участь у дослідженні.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова для всіх, хто брав участь. Від усіх пацієток отримано інформовану згоду на оперативне лікування та участь у дослідженні.

Рівень вітаміну D оцінено за концентрацією 25ОН вітаміну D загального (вітамін D₂ і вітаміну D₃) у сироватці крові, яку визначено імуноферментним методом (ELISA) на стриповому імуноферментному аналізаторі «Humareader single» (Німеччина) за довжини хвилі 450 нм та диференційним фільтром 630 нм.

Дослідження мікроальбумінурії (МАУ) та ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) у пробі з реактивною гіперемією плечової артерії як маркерів ендотеліальної дисфункції проведено в пацієток основної та контрольної груп у терміні 8–11 тижнів вагітності. Співвідношення альбумін/креатинін у сечі визначено за допомогою діагностичних тестових стрічок «МікроальбуФан» ($<8,0$ мг альбуміну/ммоль креатиніну — негативний результат).

Ендотелійзалежну вазодилатацію визначено за допомогою ультразвукового апарату фірми «Toshiba Xario XG» і лінійного датчика 12 МГц (визначено в поздовжньому зрізі плечової артерії). Діаметр артерій виміряно початково, а також після п'ятихвилинної оклюзії. Розраховано відсоток приросту зазначених показників після оклюзії. Дилатацію артерій $<10\%$ від вихідного діаметра розцінено як патологічну реакцію, що підтвердило наявність гестаційної ендотеліопатії, $<15\%$ — як потенційний тест.

Як прогностичні тести на розвиток перинатальної патології (плацентарна дисфункція, прееклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку) використано комбінований пренатальний скринінг. Проведено біохімічний скринінг першого триместру вагітності (10–13⁺⁶ тижнів): визначення асоційованого з вагітністю протеїну А у плазмі в комплексі з β -субодиницею хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ), а також біохімічний скринінг другого триместру: визначення рівнів β -ХГЛ, α -фетопропротеїну та некон'югованого (вільного) естріолу в сироватці крові. На доданок

Таблиця 1

Показники 25(ОН)D у сироватці крові вагітних жінок у групах порівняння

Показник	Основна група, n=75		Контрольна група, n=26	
	M±σ	абс. (%)	M±σ	абс. (%)
25(ОН)D, нг/мл	24,6±4,3	–	38,6±4,2*	–
Рівень 25(ОН)D ≥30 нг/мл	–	11 (14,7)	–	24 (92,3)*
20–29,9 нг/мл	–	50 (66,7)	–	2 (7,7)*
16–19,9 нг/мл	–	14 (18,6)	–	–

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

Таблиця 2

Аналіз маркерів гестаційної ендотеліопатії жінок у групах порівняння

Маркери гестаційної ендотеліопатії	Основна група, n=75		Контрольна група, n=26	
	M±σ	абс. (%)	M±σ	абс. (%)
МАУ, мг альбуміну/ммоль креатиніну	9,70±4,96	–	4,20±1,05	–
МАУ, >8,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну	12,82±2,90	21 (28,0)	–	–
МАУ, >5,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну	6,36±0,65	43 (57,3)	6,03±0,9	4 (15,4)*
МАУ, <5,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну	3,75±0,30	11 (14,7)	3,8±0,45	22 (84,6)*
ЕЗВД, %	11,92±3,01	–	20,77±4,6	–
ЕЗВД, <10,0%	8,75±0,90	24 (32,0)	–	–
ЕЗВД, <15,0%	12,81±1,09	47 (62,7)	13,0±0,89	6 (23,1)*
ЕЗВД, >15,0%	20,75±1,89	4 (5,3)	23,10±2,47	20 (76,9)*

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

до біохімічного скринінгу проведено доплерометричне дослідження в спіральних і маткових артеріях (МА) наприкінці першого та початку другого триместрів вагітності.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою статистичних пакетів для медичних і біологічних досліджень «STATISTICA 10» Enterprise Portable [2011, ENG]. Дані наведено у вигляді M±σ (середнє значення ± середнє квадратичне відхилення). Для порівняння параметричних даних (після перевірки кількісних даних на нормальний розподіл) у незв'язаних вибірках застосовано двобічний t-критерій Ст'юдента для двох сукупностей. Для знаходження відмінностей частот використано метод χ² (Пірсона), визначено відношення шансів (ВШ) і 95% довірчий інтервал (ДІ). Статистично значущими прийнято відмінності за p<0,05 (95-відсотковий рівень значущості) і за P<0,01 (99-відсотковий рівень значущості).

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження рівня 25(ОН)D у пацієнток основної групи виявило, що більшість жінок мали субоптимальний рівень вітаміну D. Сироватковий рівень 25(ОН)D у жінок основної групи становив у середньому 24,6±4,3 нг/мл проти 38,6±4,2 нг/мл у вагітних контрольної групи. Деталізація статусу вітаміну D показала, що лише 14,7% жінок основної групи мали оптимальний рівень 25(ОН)D у сироватці крові проти

92,3% жінок контрольної групи (ВШ=0,014; 95% ДІ: 0,003–0,07; p<0,001). Тоді як нестача вітаміну D діагностувалася у 66,7% пацієнток основної групи проти 7,7% вагітних контрольної групи (ВШ=24,0; 95% ДІ: 5,25–109,77; p<0,001) (табл. 1).

Аналіз результатів дослідження встановив, що показник МАУ на рівні >8,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну був у 21 (28,0%) жінки основної групи, а на рівні >5 мг альбуміну/ммоль креатиніну — у 43 (57,3%) жінок із помірним ожирінням та в 4 (15,4%) практично здорових вагітних пацієнток (ВШ=7,39; 95% ДІ: 2,32–23,56; p=0,0007).

Рівень МАУ в жінок основної групи становив 9,70±4,96 мг альбуміну/ммоль креатиніну, у середньому проти аналогічного показника 4,20±1,05 мг альбуміну/ммоль креатиніну в пацієнток контрольної групи (p=0,28). З урахуванням достатньої істотної похибки детальніше проаналізували рівень МАУ відносно когортних значень, зокрема, МАУ >8,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну, МАУ >5,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну та МАУ <5,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну (табл. 2).

За даними таблиці 2, середній рівень показника МАУ у когорті за рівня МАУ >8,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну становив 12,82±2,90 мг альбуміну/ммоль креатиніну у вагітних основної групи, а в контрольній групі не було жінок, які мали відповідний показник МАУ. У розподілі за МАУ >5,0 мг

Таблиця 3

Характеристика кровоплину в маткових артеріях жінок у групах порівняння

Термін вагітності, тижні	Основна група, n=75		Контрольна група, n=26	
	M±σ	абс. (%)	M±σ	абс. (%)
Пульсаційний індекс	1,09±0,12	–	0,83±0,07	–
Індекс резистентності	0,87±0,08	–	0,65±0,07*	–
Наявність ранньої латеральної діастолічної виїмки	–	32 (42,7)	–	4 (15,4)*
Наявність ранньої білатеральної діастолічної виїмки	–	28 (37,3)	–	3 (11,5)*

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

альбуміну/ммоль креатиніну показник МАУ становив $6,36 \pm 0,65$ мг альбуміну/ммоль креатиніну в пацієток основної групи та $6,03 \pm 0,9$ мг альбуміну/ммоль креатиніну в контрольній групі проспективного дослідження, відповідно ($p=0,77$).

Слід зазначити, що допредикторне значення МАУ в першому триместрі вагітності мали 11 (14,7%) жінок із помірним ожирінням і сироватковим дисбалансом вітаміну D та 22 (84,6%) вагітні контрольної групи (ВШ=0,04, 95% ДІ: 0,01–0,13; $p < 0,0001$). Допредикторний показник МАУ був $3,75 \pm 0,30$ мг альбуміну/ммоль креатиніну та $3,81 \pm 0,45$ мг альбуміну/ммоль креатиніну і вагітних пацієток основної та контрольної груп, відповідно ($p=0,91$).

У подальшому за результатами дослідження ЕЗВД-функції встановлено, що в ранньому терміні вагітності жінок із фізіологічним перебігом гестації показники ЕЗВД по плечовій артерії становили $20,77 \pm 4,86\%$, тоді як у пацієток основної групи вказаний показник був $11,92 \pm 3,01\%$ ($p=0,12$) у середньому (табл. 2). Нормативні показники ЕЗВД відзначалися у 4 (5,3%) та 20 (76,9%) вагітних жінок основної та контрольної груп, відповідно (ВШ=0,017; 95% ДІ: 0,004–0,07; $p < 0,0001$). Середній нормативний показник ЕЗВД в обстежених пацієток основної групи становив $20,75 \pm 1,89\%$, а в жінок контрольної групи — $23,10 \pm 2,47\%$ ($p=0,45$).

Відповідно до запропонованої Д.Г. Коньковим (2015) градації [12], критеріальний показник гестаційної ендотеліопатії (ЕЗВД, $< 10,0\%$) спостерігався у 24 жінок основної групи (32%) у ранньому терміні вагітності, показник ЕЗВД по плечовій артерії становив $8,75 \pm 0,90\%$, у вагітних контрольної групи зниження ЕЗВД $< 10,0\%$ не діагностувалося в жодному випадку. Також у горизонтальному положенні показники ЕЗВД $< 15,0\%$ визначалися у 47 (62,7%) пацієток основної групи та у 6 (23,1%) вагітних контрольної групи (ВШ=5,59, 95% ДІ: 2,01–15,60; $p=0,001$) (табл. 2). Наведений показник вказував на «сумнівну реакцію» за ендотеліальною дисфункцією та становив відповідно $12,81 \pm 1,09\%$ і $13,0 \pm 0,89\%$ у представниць основної та контрольної груп клінічного дослідження ($p=0,89$).

Метою наступного етапу проспективного дослідження було вивчення швидкості кровоплину в МА вагітних жінок на тлі нестачі або дефіциту вітаміну D. Проаналізовано результати доплерометричних досліджень у МА вагітних пацієток основної та контрольної груп за допомогою доплерівського картування трансвагінальним шляхом.

За результатами дослідження, показники пульсаційного індексу (ПІ) у МА в термінах вагітності у 12–14 тижнів гестації в пацієток основної групи були вищими ($1,09 \pm 0,12$), ніж у вагітних контрольної групи ($0,83 \pm 0,07$), проте зазначена відмінність не вирізнялася статистичною достовірністю ($p=0,06$). Подібна динаміка до вказаного терміну вагітності спостерігалася і за результатами дослідження індексу резистентності (ІР) у МА — $0,87 \pm 0,08$ і $0,65 \pm 0,07$, відповідно ($p=0,04$) (табл. 3).

Слід зазначити, що поєднання високого судинного спротиву та збереження білатеральної діастолічної виїмки (ДВ) за доплерометричного дослідження МА можна розглядати як додатковий метод для визначення розвитку ранньої преєклампсії плацентарного генезу.

Тому наприкінці першого триместру вагітності проаналізовано та порівняно наведену вище знахідку в клінічних групах пацієток проспективного клінічного дослідження.

Наприкінці першого триместру в 4 (15,4%) практично здорових вагітних жінок із фізіологічним перебігом гестаційного процесу на доплерограмі спостерігалася рання латеральна діастолічна виїмка, водночас подібна знахідка була в 32 (42,7%) пацієток із нестачею/дефіцитом вітаміну D (ВШ=4,09; ДІ 95%: 1,29–13,05; $p=0,02$).

За збереження статистично достовірної відмінності у 28 (37,3%) вагітних пацієток з ожирінням діагностувалася білатеральна ДВ,

Таблиця 4

**Результати пренатального скринінгу в першому триместрі
у вагітних жінок основної та контрольної груп дослідження**

Маркери скринінгу	Основна група, n=75	Контрольна група, n=26
	M±σ	M±σ
β-ХГЛ, МоМ	0,985±0,25	1,73±0,24*
Плацентарний фактор росту, МоМ	0,91±0,25	1,50±0,21
ПАПП-А, МоМ	1,01±0,27	1,60±0,20

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

тоді як у 3 (11,5%) вагітних жінок контрольної групи також визначалася білатеральна ДВ (ВШ=4,57; ДІ 95%: 1,26–16,61; p=0,02).

Аналіз маркерів пренатального скринінгу першого триместру у вагітних основної та контрольної груп наведено в таблиці 4.

За даними таблиці 4, статистично достовірно нижчий рівень β-ХГЛ у першому триместрі вагітності відзначався в пацієток основної групи — 0,985±0,25 МоМ проти 1,73±0,24 МоМ у жінок контрольної групи (p=0,034). Сироватковий рівень плацентарного фактора росту в жінок контрольної групи (1,50±0,21 МоМ) не вирізнявся статистично достовірною відмінністю (p=0,07) проти аналогічного показника в пацієток основної групи (0,91±0,25 МоМ).

Також не встановлено статистично достовірної відмінності за рівнем асоційованого з вагітністю протеїну А у сироватці крові між вагітними жінками основної групи (1,01±0,27 МоМ) і практично здоровими пацієтками контрольної групи (1,60±0,20 МоМ); p=0,08.

За даними доказової медицини, надмірна вага та ожиріння пов'язані з гестаційною ендотеліопатією, що є передвісником розвитку гіпертензії. Окрім цього, дефіцит вітаміну D може бути важливим незалежним фактором, який лежить в основі асоціації ожиріння з гіпертензією та захворюваннями серцево-судинної системи, потенційно опосередкованою ендотеліальною дисфункцією [4].

Для визначення гестаційної ендотеліопатії, як незалежного предиктора розвитку перинатальної патології, у дослідженні використано показники МАУ та ЕЗВД. Так, наявність у вагітної МАУ є значущим фактором розвитку прееклампсії. МАУ до вагітності є маркером ураження нирок та асоційована з подальшим розвитком кардіоваскулярних порушень.

Наслідком ендотеліальної дисфункції є синтез ішемізованою плацентою антиангіогенних факторів, що підсилюють вазоконстрикцію. ЕЗВД визначає вазомоторну реакцію артерій у відповідь на синтез ендотеліальним глікокаліксом оксиду азоту. Синтез оксиду азоту

в ендотеліюцитах збільшення під дією напруги зсуву. Використання нами комплексного підходу в оцінюванні механочутливості ендотелію судин, вазоактивних факторів ендотеліального походження та особливостей мікроциркуляції відкриває нові можливості в розумінні патогенетичних механізмів плацентарної дисфункції. У першому триместрі вагітності в жінок із помірним ожирінням та зниженим статусом вітаміну D діагностовано достовірне зростання випадків МАУ з рівнем >5,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну (p<0,001) та зменшення випадків ЕЗВД із рівнем <15,0% (p<0,001).

Прогностичні значення МАУ в патогенезі прееклампсії, за результатами проспективного дослідження Abou Senna та Elraouf Abonag (2017), такі: чутливість — 80%, специфічність — 72,2%, позитивна прогностична цінність — 24,2%, негативна прогностична цінність — 97%, відношення шансів — 10,4, точність — 76,1% [16].

Натомість дослідження R.P. Babu зі співавторами (2017) показує, що МАУ має найвищу чутливість (100%) і хорошу специфічність (77,6%). МАУ має найкращий предикторний показник як у діагностуванні прееклампсії, так і в оцінюванні функції нирок. МАУ також має хорошу кореляцію із систолічним артеріальним тиском за легкої ниркової дисфункції. Автори зазначають, що МАУ має значну кореляцію із систолічним артеріальним тиском у групі вагітних жінок із гіпертензією. МАУ може тісніше корелювати з іншими клінічними ознаками тяжкості захворювання, оскільки вона може точніше відображати клубочкову дисфункцію, пов'язану з клубочковим ендотеліозом за прееклампсії. МАУ може бути високоспецифічним маркером прееклампсії, а також допомогти оцінити стан функції нирок під час вагітності. МАУ рекомендовано використовувати в предикторній діагностики розвитку перинатальної патології з метою зменшення негайних і віддалених ускладнень [2].

М. Jayaballa зі співавторами (2017) показують, що допологовий пік МАУ є корисним простим маркером, який дає змогу передбачити несприятливі наслідки для матері та плода. Первинний результат є сукупністю поганих наслідків для матері та плода, у тому числі прееклампсії, материнської смертності, еклампсії, мертвонародженості, смерті новонароджених, затримки внутрішньоутробного розвитку, передчасних пологів та відшарування плаценти. Оскільки передпологовий піковий рівень МАУ (у мг/ммоль) зростає від нормоальбумінурії (А/К — <3,5) до мікроальбумінурії (А/К — 3,5–35) і макроальбумінурії (А/К — >35), відсоток жінок із первинним складним результатом зростає поступово (з 13,8% до 24,1% і 62,1%, відповідно, $p < 0,001$). Після корекції коваріатів, у тому числі артеріальної гіпертензії в анамнезі, хронічної хвороби нирок і терапії аспірином під час вагітності, МАУ залишається значущим провісником розвитку перинатальних ускладнень [10].

Дослідження А. Brandao зі співавторами (2014) доводить предиктивну значущість динаміки ЕЗВД під час вагітності щодо розвитку прееклампсії. У пацієнток із ранньою та пізньою прееклампсією приріст діаметра плечової артерії після оклюзійної проби становить відповідно $4,0 \pm 6,0$ і $3,0 \pm 3,0\%$, що істотно менше, ніж у вагітних жінок із нормальним перебігом гестаційного процесу ($9,0 \pm 5,0\%$; $p < 0,05$) [5].

У дослідженні ЕЗВД у вагітних М. Savvidou зі співавторами (2003) проведено ультразвукове доплерографічне дослідження кровоплину в МА. Вагітні жінки, у яких в подальшому була прееклампсія, мали статистично достовірну різницю за меншим приростом діаметра артерії після оклюзії порівняно з пацієнтками з фізіологічним перебігом гестації та пацієнтками з плацентарною дисфункцією, але з неусклад-

неним результатом вагітності ($3,58 \pm 2,76\%$, $8,59 \pm 2,76\%$ і $8,15 \pm 4,32\%$, відповідно; $p < 0,05$). Показники ЕЗВД у вагітних пацієнток, у яких згодом встановлено затримку внутрішньоутробного розвитку, були достовірно нижчими, ніж у жінок із нормальним перебігом вагітності ($6,17 \pm 2,82\%$ проти $8,59 \pm 2,76\%$; $p < 0,05$) [15].

Слід зазначити, що в дослідженні ІР у МА частота ранньої латеральної та білатеральної ДВ статистично достовірно вища у вагітних основної групи порівняно з аналогічними показниками у практично здорових пацієнток контрольної групи ($p = 0,04$, $p = 0,02$ і $p = 0,02$, відповідно).

Висновки

Серед жінок із помірним ожирінням у 85,3% виявлено недостатність (66,7%) і дефіцит (18,6%) вітаміну D у сироватці крові.

Помірне ожиріння та знижений статус вітаміну D статистично значуще асоційовані з предикторами прееклампсії.

У першому триместрі вагітності в жінок із помірним ожирінням і зниженим статусом вітаміну D встановлено достовірне зростання випадків МАУ з рівнем $> 5,0$ мг альбуміну/ммоль креатиніну ($p < 0,001$) та зменшення випадків ЕЗВД з показником $< 15,0\%$ ($p < 0,001$), достовірно вищий ІР у МА, більшу частоту ранньої латеральної та білатеральної ДВ ($p = 0,04$, $p = 0,02$ і $p = 0,02$, відповідно), а також статистично значуще нижчий рівень β -ХГЛ ($p = 0,034$).

Перспективою подальших досліджень є вивчення клінічної ефективності персоналізованої різнодозової саплементації вітаміну D (залежно від статусу) у вагітних жінок з ожирінням для профілактики розвитку прееклампсії та перинатальної патології.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Antonioti GS, Coughlan M, Salmonsens LA, Evans J. (2018). Obesity associated advanced glycation end products within the human uterine cavity adversely impact endometrial function and embryo implantation competence. *Hum Reprod.* 33 (4): 654–665.
2. Babu RP, Christy A, Hegde A, Manjrekar P, Joseph M. (2015). Microalbuminuria — A better marker in hypertensive disorders of pregnancy. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 26: 941–946.
3. Boots C, Stephenson MD. (2011). Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med.* 29 (6): 507–513.
4. Borgi L, McMullan C, Wohlhueter A, Curhan GC, Fisher ND, Forman JP. (2017). Effect of Vitamin D on Endothelial Function: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Hypertens.* 30 (2): 124–129.
5. Brandão AH, Félix LR, Patrício Edo C, Leite HV, Cabral AC. (2014). Difference of endothelial function during pregnancies as a method to predict preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 290 (3): 471–477.
6. Denison FC, Aedla NR, Keag O, Hor K, Reynolds RM, Milne A et al. (2019). Care of Women with Obesity in Pregnancy. Green-top Guideline № 72. *BJOG.* 126 (3): e62–e106.

7. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S et al. (2018). ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open. 2: hoy004.
8. Gonçalves DR, Braga A, Braga J, Marinho A. (2018). Recurrent pregnancy loss and vitamin D: A review of the literature. Am J Reprod Immunol. 80 (5): e13022.
9. Hu KL, Zhang CX, Chen P, Zhang D, Hunt S. (2022). Vitamin D Levels in early and middle pregnancy and preeclampsia, a systematic review and meta-analysis. nutrients. 14 (5): 999.
10. Jayaballa M, Sood S, Alahakoon I, Padmanabhan S, Cheung NW, Lee V. (2015). Microalbuminuria is a predictor of adverse pregnancy outcomes including preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 5 (4): 303–307.
11. Kelly AC, Powell TL, Jansson T. (2020). Placental function in maternal obesity. Clin Sci (Lond). 134 (8): 961–984.
12. Konkov D, Belkania G, Dilenyan L, Rud V, Puchalska L, Piskun A et al. (2022). Gestational endotheliopathy as trigger disorder of haemodynamics pregnancy supply. In H. Abduljabbar. (Ed.). Preeclampsia. London: IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.100737.
13. MBRRACE. (2015). Saving Lives, Improving Mothers' Care. Accessed January 2016.
14. Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, Schulte MB, Asghar Z, Stephens C et al. (2016). Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. Hum Reprod. 31 (6): 1315–1326.
15. Savidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaides KH. (2003). Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. Lancet. 361 (9368): 1511–1517.
16. Senna AHFA, Abonar EAEA. (2017). Early Pregnancy Microalbuminuria as a Predictor of Pre-Eclampsia. JFIV Reprod Med Genet. 5: 196.

Відомості про авторів:

Боднарчук Олеся Віталіївна - аспірант каф. акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 570-360. <https://orcid.org/0000-0002-6364-5733>.

Стаття надійшла до редакції 12.06.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

УДК 618.14-006.363.03-007.42-06:618.13-079.4-089

О.П. Баришнікова

Вивчення ролі лейоміоми матки в прогнозуванні та лікуванні генітальних пролапсів

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 4(167): 27-34; doi 10.15574/HW.2023.167.27

For citation: Baryshnikova OP. (2023). Study of the role of uterine leiomyoma in prognosis and treatment of genital prolapse. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(167): 27-34; doi 10.15574/HW.2023.167.27.

Лейоміома матки є одним із найпоширеніших доброякісних новоутворень малого таза в жінок. Те, що в понад 60% випадків лейоміому матки діагностують у перименопаузальний або постменопаузальний періоди, тобто у віковій категорії жінок із високою частотою генітального пролапса, обумовлює часте поєднання цих двох патологій.

Мета — визначити роль лейоміоми матки в розвитку та прогресуванні генітального пролапса.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне когортне дослідження, до якого залучено 240 послідовно набраних пацієнток, із них 117 жінок з опущенням і випаданням внутрішніх статевих органів (дослідна група) та 123 жінки з нормальною анатомією тазових органів (група порівняння). Проаналізовано анамнез життя, сімейний, соматичний, репродуктивний, гінекологічний та акушерський анамнези, визначено антропометричні дані. Статистичну обробку даних виконано за допомогою програми «SPSS21».

Результати. За результатами мультиваріантного регресійного аналізу, значущими факторами ризику розвитку генітального пролапса є: вік, малорухомий спосіб життя, надмірні фізичні навантаження, сімейний анамнез генітального пролапса, хронічні обструктивні захворювання легень, лейоміома матки, кількість вагітностей, мимовільні викидні в ранніх термінах, кількість пологів, вік перших пологів, загальна кількість внутрішньоматкових маніпуляцій, розриви промежини.

Висновки. Лейоміома матки є незалежним фактором ризику розвитку генітального пролапса (співвідношення шансів: 5,93; 95% довірчий інтервал: 1,77–19,91).

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: генітальний пролапс, фактори ризику, лейоміома матки.

Study of the role of uterine leiomyoma in prognosis and treatment of genital prolapse

O.P. Baryshnikova

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Uterine leiomyoma is one of the most common benign pelvic neoplasms in women. Uterine leiomyoma is diagnosed in perimenopausal or postmenopausal periods in more than 60% of cases. That is age category of women with a high frequency of genital prolapse with causes the frequent combination of these two pathologies.

Purpose — to determine the role of uterine leiomyoma in the development and progression of genital prolapse.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted. It included 240 consecutively recruited patients, including: 117 women with prolapses of the internal genital organs, who made up the study group, and 123 women with normal pelvic anatomy — the comparison group. Analysis of life history, family, somatic, reproductive, gynecological and obstetric history, definition of anthropometric data was carried out. Statistical data processing was carried out using the SPSS 21 program.

Results. According to the results of multivariate regression analysis, significant risk factors for the development of genital prolapse are: age, sedentary lifestyle, excessive physical activity, family history of genital prolapse, chronic obstructive pulmonary disease, uterine leiomyoma, number of pregnancies, spontaneous miscarriages in the early stages, number of deliveries, age of first childbirth, total number of intrauterine manipulations, perineal tears.

Conclusions. Uterine leiomyoma is an independent risk factor for the development of genital prolapse (odds ratio: 5.93; 95% confidence interval: 1.77–19.91).

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: genital prolapse, risk factors, uterine leiomyoma.

Лейоміома матки є одним із найпоширеніших доброякісних новоутворень малого таза в жінок [8]. Те, що в понад 60% випадків лейоміому матки діагностують у перименопаузальний або постменопаузальний періоди, тобто у віковій категорії жінок із високою частотою генітального пролапса, обумовлює часте поєднання цих двох патологій. Так, за даними окремих досліджень, лейоміома матки поєднується з пролапсом геніталій у майже 20% випадків [3,29].

Пролапс геніталій є прогресуючим захворюванням. Результати дослідження C.S. Bradley et al (2007) показують, що в 11% жінок протягом трьох років спостереження про-

лапс збільшується на ≥ 2 см [3]. Окрім цього, і генітальний пролапс, і лейоміома матки через анатомічні зв'язки можуть спричиняти больовий синдром, функціональну неспроможність різних органів та систем, призводити до стійкої соціальної дезадаптації та зниження якості життя [1,5]. Останнє, за даними літератури та результатами власних досліджень, у більшості випадків можна поліпшити тільки за допомогою хірургічних технологій [2,25]. Дані різних авторів свідчать, що 11–19% жінок у світі протягом життя мають ризик оперативного лікування пролапса тазових органів, а 30–35% пацієнток піддаються повторному втручанню у зв'язку з розвитком рецидиву [17,22].

Тому визначення факторів ризику розвитку пролапса геніталій, зокрема, встановлення ролі лейоміоми матки, для прогнозування та діагностики цієї патології залишається надзвичайно актуальною проблемою сучасної гінекології.

Мета дослідження — визначити роль лейоміоми матки в розвитку та прогресуванні генітального пролапса.

Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективне когортне дослідження серед 240 послідовно набраних пацієнток, яких лікували на базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини протягом 2019–2020 рр.

Критерії залучення до дослідження: вік від 18 до 75 років; відсутність вагітності; згода пацієнтки на участь у дослідженні. Жінки після гістеректомії до когорти не входили.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика для всіх, хто брав участь. Від усіх пацієнток отримано інформовану згоду на оперативне лікування та участь у дослідженні.

До дослідної групи залучено 117 жінок з опущенням та випаданням внутрішніх статевих органів, до групи порівняння — 123 жінки з нормальною анатомією тазових органів. Під час огляду з'ясовано: характер трудової діяльності, тип рухової активності, шкідливі звички, анамнез життя, сімейний анамнез із вказівкою на наявність нетримання сечі, генітального пролапса, грижової хвороби, гістеректомії. Також вивчено репродуктивну функцію: вік менархе; гінекологічний та акушерський анамнез, у тому числі інформацію про вагітності, пологи та їхні особливості. Окремо з'ясовано дані про перенесені та наявні соматичні захворювання з приділенням особливої уваги клінічним ознакам дисплазії сполучної тканини (ДСТ), інші анамнестичні відомості. Визначено антропометричні дані (зріст, масу тіла).

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою статистичних пакетів для медичних і біологічних досліджень («SPSS», версія 20, «IBM»). Дані наведено у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення \pm середнє квадратичне відхилення). Для порівняння параметричних даних (після перевірки кількісних даних на нормальний розподіл) у незв'язаних вибірках за-

стосовано двобічний t-критерій Стюдента для двох сукупностей. Для знаходження відмінностей частот використано метод визначення χ^2 (Пірсона), визначено співвідношення шансів (СШ) та 95% довірчий інтервал (ДІ). Статистично значущими прийнято відмінності за $p < 0,05$ (95-відсотковий рівень значущості) і за $p < 0,01$ (99-відсотковий рівень значущості).

Для розроблення критеріїв прогнозування застосовано логістичний регресійний аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення

З'ясовано, що жінки дослідної групи мали статистично значуще старший вік — $56,05 \pm 11,43$ року, ніж особи групи порівняння — $44,88 \pm 12,76$ року ($p < 0,001$). Хоча похилий вік і є фактором ризику розвитку опущення та випадання внутрішніх статевих органів, але серед учасниць нашого дослідження пролапс геніталій мали 62,5% жінок менопаузального віку з дослідної групи проти 31,5% осіб у менопаузі з групи порівняння (СШ: 3,57; 95% ДІ: 2,1–6,09; $p < 0,001$).

Серед жінок із дослідної групи 32 (27,4%) особи працювали на виробництві, у сільському господарстві або на будівництві, що було достовірно частіше, ніж у групі порівняння — 19 (15,4%) осіб (СШ: 2,06; 95% ДІ: 1,09–3,89; $p = 0,024$). Окрім цього, жінки, які повідомили про тяжкий характер їхньої праці, мали значно частіше пролапс геніталій за інші категорії жінок — відповідно 47 (40,2%) проти 14 (11,4%) осіб (СШ: 5,22; 95% ДІ: 2,68–10,2; $p < 0,001$).

За результатами порівняння аналізованих груп за типом рухової активності виявлено більшу схильність жінок із дослідної групи до малорухомого способу життя (45,3% проти 24,4% осіб у групі порівняння, СШ: 5,57; 95% ДІ: 1,48–4,45; $p < 0,001$), тоді як пацієнток з активним способом життя в цій групі було достовірно менше (35% проти 50,4%, відповідно; (СШ: 0,56; 95% ДІ: 0,33–0,94; $p = 0,029$).

Статус курців у минулому мали достовірно більше жінок із дослідної групи — 30,8% проти 16,3% осіб із групи порівняння (СШ: 2,29; 95% ДІ: 1,23–4,25; $p = 0,008$).

Під час аналізу даних сімейного анамнезу з'ясовано, що наявність нетримання сечі будь-якого генезу, гістеректомія, захворюваність на грижову хворобу і/або генітальний пролапс серед деяких найближчих родичів у жінок із дослідної групи були статистично значуще вищими, ніж у групі порівняння (табл. 1 і 2).

Таблиця 1

Відмінності сімейного анамнезу

Нозологічна одиниця	Родич	Дослідна група (n=117)	Група порівняння (n=123)	Співвідношення шансів та довірчий інтервал (95%)
		абс. (%)	абс. (%)	
Нетримання сечі	Бабуся	21 (17,9)	11 (8,9)*	2,22 [1,02–4,85]
	Матір	24 (20,5)	10 (8,1)*	2,92 [1,33–6,41]
	Сестра	6 (5,1)	1 (0,8)*	6,6 [1,01–55,63]
Гістеректомія	Бабуся	23 (19,7)	9 (7,3)*	3,1 [1,37–7,02]
	Матір	19 (16,2)	7 (5,7)*	3,21 [1,3–7,96]
	Сестра	3 (2,6)	0	–
Генітальний пролапс	Бабуся	17 (14,5)	6 (4,9)*	3,32 [1,26–8,72]
	Матір	24 (20,5)	3 (2,4)*	10,32 [3,02–35,33]
	Сестра	5 (4,3)	0	2,94 [0,76–11,3]

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

Таблиця 2

Відмінності сімейного анамнезу за частотою грижової хвороби

Тип грижі в родичів пацієнток	Дослідна група (n=117)	Група порівняння (n=123)	Співвідношення шансів та довірчий інтервал (95%)
	абс. (%)	абс. (%)	
Грижа в родича чоловічої статі	9 (7,7)	18 (14,6)	0,49 [0,21–1,13]
Генітальний пролапс	22 (18,8)	3 (2,4)*	9,26 [2,69–31,88]
Грижа в родича жіночої статі	0	14 (11,4)	–
Генітальний пролапс і грижа в родича чоловічої статі	6 (5,1)	1 (0,8)	6,6 [0,78–55,63]
Грижа в родича і чоловічої, і жіночої статі	1 (0,9)	6 (4,9)	0,17 [0,02–1,41]
Генітальний пролапс і грижа в родича жіночої статі	13 (11,1)	4 (3,3)*	3,72 [1,18–11,76]
Генітальний пролапс, грижа в родича і чоловічої, і жіночої статі	5 (4,3)	1 (0,8)	5,44 [0,63–47,33]

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

У результаті порівняння даних гінекологічного анамнезу виявлено вищу в дослідній групі жінок частоту лейоміоми матки — 52 (44,4%) пацієнтки проти 25 (20,3%) осіб у групі порівняння (СШ: 3,14; 95% ДІ: 1,77–5,55; $p < 0,001$).

Під час аналізу структури супутніх екстрагенітальних захворювань виявлено більшу схильність групи генітального пролапса до хронічних обструктивних захворювань легень — відповідно 19 (16,2%) проти 6 (4,8%) жінок у групі порівняння (СШ: 3,78; 95% ДІ: 1,45–9,84), хронічного закрепку — відповідно 36 (30,8%) проти 21 (17,1%) особи (СШ: 2,16; 95% ДІ: 1,17–3,98), патології сечовидільної системи — відповідно 23 (19,7%) проти 12 (9,8%) жінок (СШ: 2,26; 95% ДІ: 1,07–4,89).

За результатами порівняльного аналізу репродуктивної функції показано, що в групі пролапса переважна більшість жінок мали в анамнезі 2 і більше вагітності та пологи — відповід-

но 84,6% і 91,5%. Причому половина (50,4%) із них мала 2 і більше пологів. Медіана кількості пологів становила 2,0, максимальна кількість — 5 пологів у 3 жінок, що становило 2,6%. Жінки досліджуваних груп достовірно різнилися за кількістю вагітностей і пологів в анамнезі — у середньому $2,74 \pm 1,47$ і $1,81 \pm 1,97$ відповідно в дослідній групі проти $1,84 \pm 1,13$ і $1,11 \pm 0,82$ відповідно в групі порівняння ($p < 0,001$), (табл. 3).

За даними таблиці 3, порівняно з жінками, які не народжували, ризик пролапса геніталій збільшувався в 3,3 раза за наявності в анамнезі 1 пологів ($p = 0,004$), в 4,2 раза — за наявності 2 пологів ($p < 0,001$), в 18,9 раза — за наявності 3 і більше пологів ($p < 0,001$).

Звертає увагу наявність статистично значущої вищої частоти штучних і мимовільних абортів (СШ: 2,25; 95% ДІ: 1,34–3,78; СШ: 2,22; 95% ДІ: 1,02–4,85, відповідно),

Таблиця 3

Відмінності між групами за особливостями репродуктивного анамнезу

Показник	Дослідна група (n=117)	Група порівняння (n=123)	Співвідношення шансів та довірчий інтервал (95%)
	абс. (%)	абс. (%)	
Вагітність			
0	2 (1,7)	12 (9,8)	–
1	16 (13,7)	39 (31,7)	2,46 [0,49–12,27]
2 і більше	99 (84,6)	72 (58,5)*	8,25 [1,79–38,0]
Штучні аборти	64 (54,7)	43 (35)*	2,25 [1,34–3,78]
Мимовільні аборти: у ранньому терміні у пізньому терміні	21 (17,9) 9 (7,7)	11 (8,9)* 10 (8,1)	2,22 [1,02–4,85] 0,94 [0,37–2,41]
Паритет:			
0	9 (7,7)	31 (25,2)	–
1	48 (41,0)	50 (40,7)*	3,31 [1,43–7,67]
2	49 (41,9)	40 (32,5)*	4,22 [1,8–9,89]
3 і більше	11 (9,4)	2 (1,6)*	18,9 [3,53–101,6]
Вагінальні пологи:			
0	21 (17,9)	38 (30,9)	–
1	53 (45,3)	52 (42,3)	1,84 [0,96–3,55]
2	35 (29,9)	31 (25,2)	2,04 [0,99–4,2]
3 і більше	8 (6,8)	2 (1,6)*	7,24 [1,41–37,26]
Оперативні вагінальні пологи	7 (6,0)	1 (0,8)*	7,76 [1,02–64,1]
Оперативні абдомінальні пологи:			
0	86 (73,5)	110 (89,4)	–
1	28 (23,9)	10 (8,1)	3,08 [0,99–7,78]
≥2	2 (1,7)	3 (2,4)	0,85 [0,14–5,22]
≥3	1 (0,9)	0	–

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

а також удвічі вища частота внутрішньоматкових маніпуляцій (медичні аборти, ручна/інструментальна ревізія порожнини матки в пологах, лікувально-діагностичні вишкрібання ендометрія) — 82,9% у жінок дослідної групи проти 54,5% жінок у групі порівняння; СШ: 4,05; 95% ДІ: 2,23–7,37. Так, більше чверті (27,4%) жінок із генітальним пролапсом перенесли не менше трьох внутрішньоматкових маніпуляцій.

З'ясовано, що за наявності 3 і більше пологів ризик розвитку генітального пролапса збільшувався в 7,24 раза порівняно з жінками, які не мали вагінальних пологів (СШ: 7,25; 95% ДІ: 1,41–37,26; $p=0,008$), або в 7,76 разу за наявності оперативних вагінальних пологів порівняно з жінками без таких (СШ: 7,27; 95% ДІ: 1,02–64,11; $p<0,001$).

У результаті порівняння перебігу пологів встановлено, що вік жінки на момент перших пологів був достовірно меншим у дослідній групі ($23,04 \pm 4,27$ проти $24,96 \pm 4,78$ року в групі порівняння; $p=0,003$) за рахунок меншої частки пацієнток із першими пологами у віці 30–34 та 35 і більше років (СШ: 0,17; 95% ДІ: 0,05–0,62, $p=0,006$; СШ: 0,11; 95% ДІ: 0,02–0,68; $p=0,009$, відповідно). Розриви промежини частіше

зустрічалися в дослідній групі жінок (СШ: 4,82; 95% ДІ: 2,62–8,84; $p<0,001$).

Під час порівняння середніх значень показників антропометричних даних виявлено, що серед жінок із генітальним пролапсом достовірно вищою була частота: надмірної маси тіла (індекс маси тіла — від ≥ 25 кг/м² до 29,9 кг/м²) — 57 (48,7%) жінок проти 41 (33,3%) особи в групі порівняння; СШ: 3,9; 95% ДІ: 1,97–7,56; $p<0,001$, а також ожиріння (індекс маси тіла — від ≥ 30 кг/м²) — відповідно 42 (35,9%) жінки проти 32 (26,0%) осіб (СШ: 3,7; 95% ДІ: 1,8–7,4; $p<0,001$).

Встановлено, що пацієнтки з дослідної групи достовірно частіше мали ДСТ — 116 (99,1%) жінок проти 103 (83,7%) осіб із групи порівняння (СШ: 22,5; 95% ДІ: 2,97–170,8; $p<0,001$).

За даними мультиваріантного аналізу встановлено, що незалежними предикторами розвитку генітального пролапса є: вік, малорухомий спосіб життя, надмірні фізичні навантаження, сімейний анамнез генітального пролапса, лейоміома матки, хронічні обструктивні захворювання легень, кількість вагітностей, мимовільні викидні в ранніх термінах, кількість пологів, вік перших пологів, загаль-

Таблиця 4

Результати мультиваріантного регресійного аналізу

Показник	Співвідношення шансів та довірчий інтервал (95%)
Вік	4,14 [1,69–10,14]
Малорухомий спосіб життя	9,05 [2,8–29,26]
Надмірні фізичні навантаження	86,19 [7,96–933,32]
Сімейний анамнез генітального пролапса	13,94 [2,7–72,01]
Лейоміома матки	5,93 [1,77–19,91]
Хронічні обструктивні захворювання легень	1,44 [1,11–1,86]
Кількість вагітностей	0,02 [0,01–0,68]
Мимовільні викидні в ранніх термінах	50,91 [1,28–202,84]
Кількість пологів	175,4 [2,9–106,4]
Загальна кількість внутрішньоматкових маніпуляцій	7,42 [1,92–28,7]
Вік перших пологів	0,815 [0,68–0,98]
Розриви промежини	57,12 [6,17–528,4]

на кількість внутрішньоматкових маніпуляцій, розриви промежини (табл. 4).

Отже, генітальний пролапс часто поєднаний з іншими захворюваннями жіночої статеві сфери та їх органічною патологією. За результатами дослідження встановлено переважання частоти лейоміоми матки (44,4%) порівняно з іншими гінекологічними захворюваннями, а результати мультиваріантного регресійного аналізу свідчать, що лейоміома є незалежним фактором ризику розвитку генітального пролапса (СШ: 5,93; 95% ДІ: 1,77–19,91). Тому вважаємо, що наявність поєднаної патології матки з генітальним пролапсом обов'язково слід враховувати у плануванні обсягу оперативного втручання в жінок цієї категорії. Так, результати нашого попереднього дослідження [2] свідчать, що корекція генітального пролапса під час гістеректомії в жінок із симптомною лейоміомою матки асоціюється з істотним поліпшенням стану сечостатевої системи та якості життя.

Актуальність вивчення факторів ризику розвитку та прогнозування перебігу генітального пролапса не знижується протягом останніх десятиліть. Зокрема, досі чітко не встановлена роль поєднаної патології матки в прогнозуванні та лікуванні останнього. Відомості, наведені в сучасній літературі, є досить суперечливими. Це і обумовило мету та завдання нашого дослідження.

Відмінності в дослідній групі (жінки з генітальним пролапсом) зафіксовано на більшості етапів дослідження. Нами встановлено зростання частоти генітального пролапса зі збільшенням віку обстежених жінок. За дани-

ми літератури підтверджено виявлену нами динаміку зростання частоти цієї патології з віком і найбільшою кількістю випадків у віці від 60 до 70 років [9,24]. Хоча похилий вік є фактором ризику розвитку опущення і випадання внутрішніх статевих органів, але в нашому дослідженні пролапс геніталій достовірно частіше трапляється в жінок менопаузального віку ($p < 0,001$). Такий факт підтверджує важливу роль рецепторів естрогену, які знаходяться в ключових опорних структурах таза, таких як леватор ануса, та в кардинально-матково-крижовому зв'язковому комплексі. В одному дослідженні встановлено, що жінки в постменопаузі з пролапсом геніталій мають значно нижчі концентрації сироваткового естрогену і нижчі концентрації рецепторів естрогену у зв'язках тазового дна порівняно з жінками без генітального пролапса [11].

На зв'язок з опущенням і випаданням тазових органів вказує те, що 27,4% з обстежених жінок групи пролапса працювали на виробництві, у сільському господарстві або на будівництві, та 40,2% таких жінок повідомили про тяжкий характер їхньої праці, що було достовірно частіше, ніж у жінок без генітального пролапса. На сьогодні існує лише одне дослідження, яке свідчить, що жінки, які є робітницями заводів або фабрик, мають значно тяжчий пролапс тазових органів, ніж інші категорії виробничої діяльності. Імовірно, це пояснюється підвищеним внутрішньочеревним тиском, пов'язаним із підніманням тяжкостей [27], та його значенням у формуванні неспроможності зв'язкового апарату матки. Систематичне або надмір-

не підвищення внутрішньочеревного тиску призводить до розслаблення та перерозтягання тканин зв'язкового та підтримувального апарату, що сприяє пролапсу геніталій. Водночас слід зазначити, що дані стосовно збільшення ризику опущення тазових органів серед жінок, які займаються тяжкою атлетикою, є контраверсивними [12,24].

Фактом, який не співпадає з даними літератури, слід вважати наявність у нашому дослідженні відмінностей між групами щодо малорухомого способу життя. Те, що жінки з пролапсом рухалися менше, може бути однією з причин схильності цієї групи до надлишкової маси тіла.

Поширеність шкідливих звичок (залежність від тютюну та алкоголю) в досліджуваних групах жінок достовірно не різнилася, але статус курців у минулому мали достовірно більше жінок із групи пролапса. Можна припустити, що така ситуація обумовлює розвиток бронхіту курця, а хронічний кашель, своєю чергою, є причиною підвищення внутрішньочеревного тиску. До інших станів, що викликають повторювані підвищення внутрішньочеревного тиску, слід віднести хронічний закріп і хронічні обструктивні захворювання легень [10,23] як такі, що можуть спричинити пошкодження пудендального нерва [23]. Як виявилось, у нашому дослідженні з усіх соматичних екстрагенітальних захворювань встановлено більшу схильність у жінок із групи генітального пролапса до цих захворювань, а також до патології сечовидільної системи.

У результаті порівняння даних сімейного анамнезу з'ясовано, що захворюваність на нетримання сечі будь-якого генезу, гризову хворобу, генітальний пролапс в анамнезі серед деяких найближчих родичів (генетичний компонент пролапса тазових органів) у жінок дослідної групи статистично значуще вищі, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). У сучасній літературі описано сімейні випадки пролапса геніталій. Хоча на сьогодні потенційні гени та моделі успадкування не відомі [26], проте цей факт безсумнівно підтверджує важливу роль спадковості в розвитку клінічних станів, що обумовлені або мають зв'язок із ДСТ.

Встановлено переважання частоти лейоміоми матки (44,4%) порівняно з іншими гінекологічними захворюваннями в жінок із генітальним пролапсом. При цьому її частота статистично значуще вища в цих жінок порівняно з групою порівняння. Як показують дані інших

досліджень, генітальний пролапс часто поєднаний з іншими захворюваннями жіночої статеві сфери та їх органічною патологією [14].

Аналіз репродуктивної функції обстежених жінок свідчить, що досліджувані групи достовірно різняться за кількістю вагітностей і пологів в анамнезі. Порівняно з жінками, які не народжували, ризик пролапса геніталій збільшується в 3,3 раза за наявності в анамнезі 1 пологів ($p = 0,004$), в 4,2 раза — за наявності 2 пологів ($p < 0,001$), у 18,9 раза — за наявності 3 і більше пологів ($p < 0,001$). Це повністю співвідноситься з поточними даними літератури [16,19] і показує важливість цього показника у формуванні опущення та випадання тазових органів.

Значуще вища частота штучних абортів і мимовільних абортів у групі пролапса частково пояснює більшу частоту внутрішньоматкових маніпуляцій. Частота останніх (медичні аборти, ручна/інструментальна ревізія порожни матки в пологах, лікувально-діагностичні вишкрібання ендометрія) удвічі вища в жінок із пролапсом геніталій. Звертає увагу, що більше чверті таких жінок перенесли не менше трьох внутрішньоматкових маніпуляцій.

Важливе значення у виникненні пролапса тазових органів має травма леватора або місцевих нервів, особливо пудендального нерва, під час пологів. З'ясовано, що розриви промежини частіше зустрічаються в групі жінок із генітальним пролапсом. Такі спостереження співпадають із даними літератури, у якій наведено значну кількість досліджень про зв'язок опущення тазових органів із травмою леватора ануса або місцевих нервів, особливо пудендального нерва [4,7].

За даними літератури, іншими асоційованими з пологами факторами ризику розвитку генітального пролапса є велика маса тіла вага новонароджених, тривала друга стадія пологів, вік матері до 25 років на момент перших пологів [15,24]. Отримані нами дані вказують, що вік жінок на момент перших пологів у групі пролапса є достовірно меншим, але це за рахунок меншої частки пацієнток із першими пологами у віці не 25 років, а у вікових категоріях 30–34 та 35 і більше років.

Аналіз антропометричних показників свідчить, що жінки з генітальним пролапсом більш схильні до надмірної маси тіла. Хоча збільшення ваги є фактором ризику розвитку пролапса, однак, за даними літератури, залишається спірним питання, чи призводить нормалізація маси

тіла до регресії пролапса. Зокрема, у дослідженні за участю 16 608 жінок у постменопаузі не виявлено залежності між зменшенням маси тіла та регресією пролапса геніталій [13]. Однак є повідомлення про його регресію в жінок після баріатричної хірургії [6].

Враховуючи роль ДСТ у патогенезі розвитку пролапса геніталій, проведено аналіз клінічних і лабораторних проявів неспроможності сполучної тканини. Встановлено, що пацієнтки з генітальним пролапсом достовірно частіше мають ДСТ (СШ: 22,5; 95% ДІ: 2,97–170,8). Зв'язок між випадками генітальних пролапсів у молодих жінок та спадковими захворюваннями сполучної тканини зазначають багато дослідників [18,20]. Недиференційована ДСТ — це не єдина нозологічна одиниця, а генетично гетерогенна, в основі всього лежать мутації генів, відповідальних за синтез волокон [14,18,20].

За даними багатовимірного регресійного аналізу нами встановлено незалежні фактори ризику розвитку генітального пролапса, якими є: вік, малорухомий спосіб життя, надмірні фізичні навантаження, сімейний анамнез генітального пролапса, лейоміома матки, хронічні обструктивні захворювання легень, кількість вагітностей, мимовільні викидні в ранніх термінах, кількість пологів, вік перших пологів, загальна кількість внутрішньоматкових маніпуляцій, розриви промежини.

Підводячи підсумок проведеного багатовимірного регресійного аналізу та базуючись

на отриманих результатах, можна зробити висновки, що лейоміома матки є одним із незалежних факторів ризику розвитку генітального пролапса, що важливо враховувати у визначенні обсягу оперативного втручання в пацієнток із поєднаною патологією матки.

Висновки

Встановлено переважання частоти лейоміоми матки (44,4%) порівняно з іншими гінекологічними захворюваннями в жінок із генітальним пролапсом.

За результатами мультиваріантного регресійного аналізу, лейоміома матки є незалежним фактором ризику розвитку генітального пролапса (СШ: 5,93; 95% ДІ: 1,77–19,91).

Іншими значущими факторами ризику розвитку генітального пролапса є: вік, малорухомий спосіб життя, надмірні фізичні навантаження, сімейний анамнез генітального пролапса, хронічні обструктивні захворювання легень, кількість вагітностей, мимовільні викидні в ранніх термінах, кількість пологів, вік перших пологів, загальна кількість внутрішньоматкових маніпуляцій, розриви промежини.

Перспективою подальших досліджень є розроблення диференційного підходу до хірургічної корекції генітального пролапса в жінок з лейоміомою матки з урахуванням наявних факторів ризику розвитку та прогресування цієї патології.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Al-Hendy A, Myers ER, Stewart E. (2017). Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need. *Semin Reprod Med.* 35 (6): 473–480.
2. Baryshnikova OP, Chaika KV, Tytarenko NV, Vozniuk AV, Sydorchuk TM. (2023). Porivnialna efektyvnist metodiv khirurhichnoho likuvannia henitalnykh prolapsiv, poiednanykh iz leiomiomoiu matky. *Ukrainian Journal Health of Woman.* 2 (165): 10–15. [Баришнікова ОП, Чайка КВ, Титаренко НВ, Вознюк АВ, Сидорчук ТМ. (2023). Порівняльна ефективність методів хірургічного лікування генітальних пролапсів, поєднаних із лейоміомою матки. *Ukrainian Journal Health of Woman.* 2 (165): 10–15].
3. Bradley CS, Zimmerman MB, Qi Y, Nygaard IE. (2007). Natural history of pelvic organ prolapse in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 109 (4): 848–854.
4. Chen J, Zhu L, Lang JH, Shi HH, Lou WJ, Sun ZJ et al. (2012). Prospective study on total pelvic reconstruction surgery with Prosimain the treatment of pelvic organ prolapse stage III. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 47 (9): 664–668.
5. Collins S, Lewicky-Gaupp C. (2022). Pelvic Organ Prolapse. *Gastroenterol Clin North Am.* 51 (1): 177–193.
6. Daucher JA, Ellison RE, Lowder JL. (2010). Pelvic support and urinary function improve in women after surgically induced weight reduction. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 16 (5): 263–267.
7. DeLancey JO, Kearney R, Chou Q, Speights S, Binno S. (2003). The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery. *Obstet Gynecol.* 101 (1): 46–53.
8. Golyanovskiy OV, Kachur OYu, Budchenko MA, Supruniuk KV, Frolov SV. (2021). Uterine leiomyoma: modern aspects of clinic, diagnosis and treatment. *Reproductive health of woman.* 5 (5): 7–18. [Голяновський ОВ, Качур ОЮ, Будченко МА, Супрунюк КВ, Фролов СВ. (2021). Лейоміома матки: сучасні аспекти клініки, діагностики та лікування. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 5 (5): 7–18].
9. Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A. (2002). Pelvic organ prolapse in the Women's

- Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol.* 186 (6): 1160–1166.
10. Iglesia CB, Smithling KR. (2017). Pelvic Organ Prolapse. *Am Fam Physician.* 96 (3): 179–185.
 11. Jackson SR, Avery NC, Tarlton JF, Eckford SD, Abrams P, Bailey AJ. (1996). Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet.* 347 (9016): 1658–1661.
 12. Jørgensen S, Hein HO, Gyntelberg F. (1994). Heavy lifting at work and risk of genital prolapse and herniated lumbar disc in assistant nurses. *Occup Med (Lond).* 44: 47.
 13. Kudish BI, Iglesia CB, Sokol RJ, Cochrane B, Richter HE, Larson J et al. (2009). Effect of weight change on natural history of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol.* 113 (1): 81–88.
 14. Lapalus MG, Henry L, Barth X, Mellier G, Gautier G, Mion F et al. (2004). Enterocoele: clinical risk factors and association with others pelvic floor disorders (about 544 defecographies). *Gynecol Obstet Fertil.* 32 (8): 595–600.
 15. Moalli PA, Jones Ivy S, Meyn LA, Zyczynski HM. (2003). Risk factors associated with pelvic floor disorders in women undergoing surgical repair. *Obstet Gynecol.* 101 (5 Pt 1): 869–874.
 16. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, Kenton K, Meikle S, Schaffer J et al. (2008). Prevalence of symptomatic pelvic floor disorder in US women. *JAMA.* 300 (11): 1311–1316.
 17. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. (1997). Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 89 (4): 501–566.
 18. Pacilli M, Spitz L, Kiely EM, Curry J, Pierro A. (2005). Staged repair, of giant omphalocele in the neonatal period. *Pediatr Surg.* 40 (5): 785–788.
 19. Patel DA, Xu X, Thomason AD, Ransom SB, Ivy JS, De Lancey JO. (2006). Childbirth and pelvic floor dysfunction: an epidemiologic approach to the assessment of prevention opportunities at delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 195 (1): 23–28.
 20. Polat C, Dervisoglu A, Senyurek G, Bilgin M, Erzurumlu K, Ozkan K. (2005). Umbilical hernia repair with the prolenehernia system. *Am J Surg.* 190 (1): 61–64.
 21. Samuelsson EC, Victor FT, Tibblin G, Svärdsudd KF. (1999). Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors. *Am J Obstet Gynecol.* 180 (2 Pt 1): 299–305.
 22. Smith FJ, Holman CD, Moorin RE, Tsokos N. (2010). Lifetime risk of undergoing surgery for pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol.* 116 (5): 1096–1100.
 23. Spence-Jones C, Kamm MA, Henry MM, Hudson CN. (1994). Bowel dysfunction: a pathogenic factor in uterovaginal prolapse and urinary stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol.* 101 (2): 147–152.
 24. Swift S, Woodman P, O'Boyle A, Kahn M, Valley M, Bland D et al. (2005). Pelvic Organ Support Study (POSST): the distribution, clinical definition, and epidemiologic condition of pelvic organ support defects. *Am J Obstet Gynecol.* 192 (3): 795–806.
 25. Wallace K, Zhang S, Thomas L, Stewart EA, Nicholson WK, Wegienka GR et al. (2020). Comparative effectiveness of hysterectomy versus myomectomy on one-year health-related quality of life in women with uterine fibroids. *Fertil Steril.* 113 (3): 618–626.
 26. Ward RM, Velez Edwards DR, Edwards T, Giri A, Jerome RN, Wu JM. (2014). Genetic epidemiology of pelvic organ prolapse: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 211 (4): 326–335.
 27. Woodman PJ, Swift SE, O'Boyle AL, Valley MT, Bland DR, Kahn MA et al. (2006). Prevalence of severe pelvic organ prolapse in relation to job description and socio economic status: a multicenter cross-sectional study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 17 (4): 340–345.
 28. Zalewski M, Kołodziejka G, Mucha A, Betza Ł, Nowak K, Andrzejewski W. (2020). The assessment of quality of life and satisfaction with life of patients before and after surgery of an isolated apical defect using synthetic materials. *BMC Urol.* 20: 104.
 29. Zhelezov DM. (2021). Osoblivosti MRT-vizualizacii miom matki na pered operacijnomu etapi. *Visnik medichnih i biologichnih doslidzhen'.* 1 (7): 62–65. [Железов ДМ. (2021). Особливості МРТ-візуалізації міом матки на передопераційному етапі. *Вісник медичних і біологічних досліджень.* 1 (7): 62–65].

Відомості про авторів:

Баришнікова Оксана Павлівна — аспірант каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (044) 205-4946. <https://orcid.org/0000-0002-6011-067X>.

Стаття надійшла до редакції 10.06.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

УДК 618.396:616-053.3:618.48:616.151.5

С.С. Леуш, М.В. Процик

Гемостаз у судинах пуповини в недоношених і екстремально недоношених новонароджених

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 4(167): 35-39; doi 10.15574/HW.2023.167.35

For citation: Leush SS, Protsyk MV. (2023). Hemostasis in vessels of the umbilical cord in premature and extremely premature newborns. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(167): 35-39; doi 10.15574/HW.2023.167.35.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щороку близько 10% дітей народжується передчасно. Кровоспинна система плода і новонародженого помітно відрізняється від такої в дорослих. Фізіологічні концентрації білків коагуляції поступово зростають під час вагітності та є очікувано нижчими в недоношених дітей порівняно з доношеними. Сьогодні відомо, що в новонароджених спостерігається синхронне зниження I–XII факторів зсідання (крім VIII), інгібіторів коагуляції — антитромбіну III, протеїну C і кофактора II гепарину. Тенденція до гіпокоагуляції більш виражена в недоношених новонароджених.

Мета — порівняти основні параметри гемостазу в доношених і недоношених новонароджених у різні гестаційні терміни.

Матеріали та методи. У дослідженні проаналізовано рівень фібриногену, D-димеру, протромбіновий індекс та активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) у крові матерів та їхніх новонароджених. Досліджено три групи породіль та їхніх новонароджених: I група — у терміні гестації 37–41 тиж, II група — 28–34 тиж, III група — 22–27 тиж.

Результати. Виявлено значно нижчий, ніж у породіль, рівень фібриногену пуповинної крові як за своєчасних, так і за передчасних пологів у терміні гестації 28–34 тиж і 22–27 тиж. Збільшення діапазону D-димеру в новонароджених порівняно з материнським отримано у зразках на всіх термінах гестації та більш ніж удвічі — у 22–27 тиж ($910 \pm 347,6$ мкг/л — у новонароджених проти $487 \pm 267,0$ мкг/л — у матерів; $p < 0,05$). Рівень протромбінового індексу в плодів був ще в півтора раза меншим порівняно з таким у матерів у всіх випадках: $56 \pm 9,8\%$ — у 35–41 тиж, $53 \pm 13,2\%$ — у 28–34 тиж, $60 \pm 11,7\%$ — у 22–27 тиж вагітності. І навпаки, АЧТЧ у півтора раза перевищував усі значення в матерів — $49,7 \pm 7,86$ с, $59,4 \pm 19,11$ с і $50,1 \pm 22,15$ с відповідно до терміну вагітності за норми 28–40 с для дорослих.

Висновки. Крові новонароджених у всіх термінах властивий вищий рівень D-димеру порівняно з показниками в матерів ($970 \pm 430,9$ мкг/л — у терміні 37–41 тиж, $875 \pm 226,1$ мкг/л — у 28–34 тиж, $910 \pm 347,6$ мкг/л — у 22–27 тиж). У новонароджених діапазони концентрацій D-димеру відрізняються від діапазонів концентрацій у дорослих, тому необхідна обережність у разі їх використання та інтерпретації. Вищий рівень АЧТЧ ($49,7 \pm 7,86$ с; $59,4 \pm 19,11$ с; $50,1 \pm 22,15$ с відповідно до груп) і нижчі показники фібриногену ($1840 \pm 660,5$ мг/л — у терміні 37–41 тиж; $1734 \pm 542,6$ мг/л — у 28–34 тиж; $1498 \pm 1005,5$ мг/л — у 22–27 тиж) та протромбінового індексу ($56 \pm 9,8\%$; $53 \pm 13,2\%$; $60 \pm 11,7\%$) порівняно з їхніми матерями. Рівень концентрації фібриногену доношених новонароджених ($1840 \pm 660,5$ мг/л) вірогідно вищий порівняно з $1498 \pm 1005,5$ мг/л у терміні 22–27 тиж гестації ($p < 0,05$), різниця інших показників коагуляції незалежно від терміну гестації не була статистично значущою.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: передчасні пологи, гемостаз в судинах пуповини, гемостаз у породіль.

Hemostasis in vessels of the umbilical cord in premature and extremely premature newborns

S.S. Leush, M.V. Protsyk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

According to the WHO, about 10% of children are born prematurely every year. The hemostatic system of the fetus and newborn is markedly different from the ones of adults. Physiological concentrations of coagulation proteins gradually increase during pregnancy and are expected lower in preterm infants compared to full-term infants. It's known today that neonates have a reduction of coagulation factors I–XII (except VIII), the coagulation inhibitors antithrombin III, protein C, and heparin cofactor II at the same time. The tendency to hypocoagulation is more pronounced in premature newborns.

Purpose — to compare the main parameters of hemostasis in full-term and premature newborns in different gestational periods.

Materials and methods. This study has analyzed the level of fibrinogen, D-dimer, prothrombin index, and activated partial thromboplastin time in the blood of mothers and their newborns. The study included three groups of mothers and their newborns: the Group I at 37–41 weeks of gestation, the Group II — 28–34 weeks, the Group III — 22–27 weeks.

Results. The studies have shown that the level of fibrinogen in umbilical cord blood is much lower than in maternal, both in fulltime delivery and in preterm cases of 28–34 weeks and 22–27 weeks. The increase of the D-dimer range comparatively to mother's is received in all terms and more than double in 22–27 weeks ($910 \pm 347,6$ μ g/l in newborn against maternal $487 \pm 267,0$ μ g/l, $p < 0,05$). A fetal prothrombin index level was one and a half more two times smaller in comparison to mothers signs in all cases: $56 \pm 9,8\%$ in 35–41 weeks, $53 \pm 13,2\%$ in 28–34 weeks and $60 \pm 11,7\%$ in 22–27 weeks of gestations. And vice versa, an activated partial thromboplastin time is one and a half more two times higher than all maternal values — $49,7 \pm 7,86$ sec., $59,4 \pm 19,11$ sec., and $50,1 \pm 22,15$ sec. in accordance with terms of gestations with a normal 28–40 sec. in adult.

Conclusions. The blood of newborns in all terms is characterized by a higher level of D-dimer compared to maternal values ($970 \pm 430,9$ μ g/l in the term 37–41 weeks, $875 \pm 226,1$ μ g/l in 28–34 weeks, $910 \pm 347,6$ μ g/l in 22–27 weeks). D-dimer concentration ranges in neonates differ from those in adults, so caution is required in their use and interpretation. A higher level of AChT ($49,7 \pm 7,86$ sec; $59,4 \pm 19,11$ sec; $50,1 \pm 22,15$ sec, according to groups) and lower fibrinogen values ($1840 \pm 660,5$ mg/l in term 37–41 weeks; $1734 \pm 542,6$ mg/l in 28–34 weeks; $1498 \pm 1005,5$ mg/l in 22–27 weeks) and PI ($56 \pm 9,8\%$; $53 \pm 13,2\%$; $60 \pm 11,7\%$) compared to their mothers. 2. The level of fibrinogen concentration of full-term newborns ($1840 \pm 660,5$ mg/l) is probably higher, compared to $1498 \pm 1005,5$ mg/l in the period of 22–27 weeks of gestation ($p < 0,05$), the difference in other indicators of coagulation independently from the gestational age was not statistically significant.

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: preterm labour, haemostasis in the umbilical cord vessels, haemostasis in labouring women.

Вступ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щороку близько 10% дітей народжуються передчасно [5]. Ускладнення передчасних пологів (ПП) є основною причиною смерті дітей віком до 5 років [18,25]. Від 70% до 80% ПП відбуваються спонтанно, з них у 40–50% причина початку ПП досі залишається не до кінця зрозумілою [24].

Кровоспинна система плода і новонародженого помітно відрізняється від такої в дорослих і відстає за рівнем вивчення. Фізіологічні концентрації білків коагуляції поступово зростають під час вагітності та є очікувано нижчими в недоношених дітей порівняно з доношеними [23].

З 1950-х років триває вивчення коагуляції та фібринолізу в новонароджених, наразі отримано багато даних про їхню фізіологію. Сьогодні відомо, що в новонароджених спостерігається синхронне зниження I–XII факторів зсідання (крім VIII), інгібіторів коагуляції — антитромбіну III, протеїну C і кофактора II гепарину [1,9]. Це означає, що в новонароджених система зсідання крові балансується на нижчому, ніж у дорослих, рівні. Однак це явище функціонально врівноважене, тому фактичний ризик крововиливу або тромбозу у здорових доношених і недоношених новонароджених рівнозначний [12,15].

Тенденція до гіпокоагуляції більш виражена в недоношених новонароджених. Тому за інтерпретації результатів тесту на коагуляцію в немовлят дослідник має спиратися на вікові нормальні значення [15,17,22]. Однак повного розуміння цих процесів немає з різних причин. По-перше, коагуляційна система в новонародженого продовжує свій розвиток після народження і поступово досягає параметрів дорослих протягом кількох перших діб життя [6,8]. По-друге, малий обсяг зразків крові плода, що можливо отримати, та етичні аспекти, з цим пов'язані, ускладнюють проведення переважної кількості досліджень. По-третє, реологічні властивості крові новонароджених і дорослих також відрізняються. Взаємозв'язок, а також можливий взаємовплив реології та гемостазу плода і матері не досліджені, також немає даних щодо особливостей цих взаємин у різні терміни вагітності. Вивчення балансу чинників материнського та плодового гемостазу є вкрай важливим, оскільки їхній розлад щільно пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією, що лежить в ос-

нові багатьох акушерських ускладнень, зокрема й ПП [3,14].

Мета дослідження — порівняти основні параметри гемостазу в доношених і недоношених новонароджених у різні гестаційні терміни.

Матеріали та методи дослідження

Ретроспективне когортне дослідження проведено в період із листопада 2022 року по травень 2023 року на базі кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в КНП «Перинатальний центр м. Києва», затверджено протоколом біоетичної комісії № 163 від 07.11.2022. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок. Використано кров із вени пуповини, отриманої від 21 новонародженого в терміні гестації 37–41 тиж (I група), 16 новонароджених у терміні 28–34 тиж (II група) та від 10 новонароджених із гестаційним віком 22–27 тиж (III група). Зразки крові отримано з дистального відділу вени пуповини відразу ж після її перетискання [2]. У відібраних зразках визначено фібриноген (ФГ), D-димер, протромбіновий індекс (ПІ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ). Такі ж показники досліджено в зразках крові з ліктьової вени роділлі.

До дослідження залучено новонароджених від матерів віком від 18 до 35 років зі спонтанним початком пологової діяльності. Жінок із діагнованим діабетом, преєклампсією або перинатальною інфекцією вилучено з дослідження. Також критерієм вилучення була кровотеча в пологах і зареєстрований методом фетального моніторингу дистрес плода.

Визначення показників біохімічної коагулограми проведено на напівавтоматичному коагулометрі «Helena C-2» виробництва «Helena Biosciences» (Велика Британія). Для порівняння поширеності ознак у групах використано t-критерій Стюдента, для порівняння кількісних значень показників — U-критерій Манна-Уїтні-Вілкоксона, ранговий однофакторний аналіз Краскела-Уолліса.

Результати дослідження та їх обговорення

У соматичному анамнезі жінок тяжких хронічних захворювань не виявлено. В учасниць частіше зустрічалися захворювання сечовидільної системи, такі як хронічний цистит або хронічний пієлонефрит (у групі доношеної вагітності (37–41 тиж) — 15%, у групі з терміном

Таблиця

Розподіл досліджених показників у групах

Показник	I група 37–41 тиж гестації (n=21)		II група 28–34 тиж гестації (n=16)		III група 22–27 тиж гестації (n=10)	
	мати	ново-народжений	мати	новонароджений	мати	новонароджений
ФГ (мг/л)	3952±1048,2	1840±660,5	3430±930,4	1734±542,6	4035±874,5	1498±1005,5
D-димер (мкг/л)	622±280,4	970±430,9	397±202,3	875±226,1	487±267,0	910±347,6
ПІ (%)	95±9,4	56±9,8	88±4,8	53±13,2	90±12,6	60±11,7
АЧТЧ (с)	39,4±3,43	49,7±7,86	29,9±4,03	59,4±19,11	30,7±2,34	50,1±22,15

гестації 28–34 тиж — 19%, у групі екстремально недоношених (22–27 тиж) — 17%), порушення в системі травлення становили відповідно 25%, 30% і 26%. Слід зазначити, що за ПП репродуктивний анамнез частіше був обтяженим, наприклад, штучними абортами, мимовільними викиднями, і становив 5%, 28% і 32% відповідно до груп.

Отримані нами показники материнського гемостазу істотно не відрізнялися в різні гестаційні терміни пологів (табл.) та не виходили за межі референтних значень, отриманих у попередніх дослідженнях системи гемостазу вагітних [21]. Ранговий однофакторний аналіз Краскела—Уолліса показав, що відмінність рівнів ФГ у материнській крові не є статистично значущою, $p=0,231$.

Результати нашого дослідження частково збігаються з відомими раніше даними, але мають відмінності в розподілі груп залежно від терміну вагітності. У попередніх дослідженнях не було надзвичайно недоношених новонароджених [6,15,16,19]. Наші дані показують значно нижчий, ніж у матерів, рівень ФГ пуповинної крові як за своєчасних пологів, так і за ПП у терміні гестації 28–34 тиж і 22–27 тиж (табл.). Різниця середніх значень ФГ материнської крові відносно їхніх новонароджених для I групи становила 2112 мг/л, для II групи — 1696 мг/л, для III групи — 2537 мг/л. Водночас великий діапазон значень цього параметра потребує пояснення. Найпростіше пояснення полягає в незрілості всіх ланок системи зсідання крові новонародженого. Однак дослідження структури молекули ФГ за допомогою хроматографії свідчать, що молекулярна маса ланцюжків ФГ у новонароджених є значно вищою порівняно з дорослими.

Фібриноген — розчинний білок із молекулярною масою 340 kDa, у нормі має в крові концентрацію 2000–4000 мг/л та складається з трьох різних з'єднаних дисульфідними містками поліпептидних ланцюжків (Aα, Bβ і γ).

ФГ є основною молекулярною ціллю тромбіну, який перетворює його у фібрин-мономер, відщеплюючи фібринопептиди A і B від початкових аміногруп (N-terminal, N-terminal end, amino-terminus). У результаті утворюється білковий мономер, пов'язаний дисульфідними містками, у якого N- і C-закінчення сходяться відповідно на E- і D-домени [4,6]. Полімеризація волокон фібрину відбувається поступово, після початкової уповільненої фази фібринопептид A спонукає утворення протофібрил за допомогою бічних агрегацій волокон фібрину за участі фактора XIIIa. Дані фібрилярні агрегати разом із тромбоцитами та еритроцитами забезпечують структурну цілісність тромбів. На стійкість згортка впливають локальні концентрації кальцію, рН і кількість тромбоцитів, а також концентрація тромбіну. Так, за вищої концентрації тромбіну згортки більш стабільні. Крихкі згортки легше піддаються лізису, що може сприяти кровотечі, тоді як щільні — стійкіші, але посилюють ризик тромбозу [7,20].

Прокоагулянтні та антикоагулянтні фактори можуть бути виявлені в плазмі вже з 20–22-го тижня [9–11].

Є дуже мало даних про нормальний рівень D-димеру в новонароджених, особливо за дуже ранніх термінів вагітності. Збільшення діапазону D-димеру в новонароджених порівняно з материнським отримано в зразках на всіх термінах гестації та більш ніж удвічі — у 22–27 тиж ($910\pm347,6$ мкг/л — у новонароджених проти $487\pm267,0$ мкг/л — у матерів; $p<0,05$).

D-димер, один із продуктів розпаду фібрину, є високочутливим маркером утворення фібрину, а висока концентрація D-димеру свідчить про активацію як коагуляційної, так і фібринолітичної системи [13].

Рівень ПІ в плодів був ще в півтора раза меншим порівняно з таким у матерів у всіх випадках: $56\pm9,8\%$ — у 35–41 тиж, $53\pm13,2\%$ — у 28–34 тиж, $60\pm11,7\%$ — у 22–27 тиж вагітності. І навпаки, АЧТЧ у півтора раза перевищував усі

значення в матерів — $49,7 \pm 7,86$ с, $59,4 \pm 19,11$ с і $50,1 \pm 22,15$ с відповідно до терміну вагітності за норми 28–40 с для дорослих.

Попередні дослідження показали, що гіперкоагуляція може бути пов'язана з ПП, про що свідчать нижчі рівні ПП та АЧТЧ у разі ПП порівняно зі своєчасними пологами. Однією з імовірних причин коротшого АЧТЧ, про яке повідомляють у жінок із ПП, може бути дещо підвищений рівень антигену фактора фон Віллебранда та активності фактора VIII [10]. Однак у нашому дослідженні різниця показників АЧТЧ та ПП не була істотною в жінок із різних термінами вагітності.

Порівняно з доношеними новонародженими недоношені немовлята мають нижчу концентрацію в плазмі як прокоагулянтних, так і антикоагулянтних вітамін К-залежних факторів коагуляції. Сучасні скринінгові тести, такі як ПП та АЧТЧ, розроблені для виявлення низьких рівнів прокоагулянтних факторів зсідання крові, але вони не чутливі до зниження антикоагулянтних факторів і є поганими прогностичними факторами кровотечі або тромбозу в певних клінічних умовах високого ризику. АЧТЧ подовжується через зниження фактора XII і факторів контактного шляху, жоден з яких не пов'язаний зі схильністю до кровотечі або зниженням утворення тромбіну [10,16].

Плодова антикоагулянтна та фібринолітична активність посилюється навіть за відсутності системної коагулопатії у відповідь на активацію коагуляції, що виникає під час пологів.

Висновки

Крові новонароджених у всіх термінах властивий вищий рівень D-димеру порівняно з показниками в матерів ($970 \pm 430,9$ мкг/л — у терміні 37–41 тиж, $875 \pm 226,1$ мкг/л — у 28–34 тиж, $910 \pm 347,6$ мкг/л — у 22–27 тиж.). У новонароджених діапазони концентрацій D-димеру відрізняються від діапазонів концентрацій у дорослих, тому необхідна обережність в їх використанні та інтерпретації. Вищий рівень АЧТЧ ($49,7 \pm 7,86$ с; $59,4 \pm 19,11$ с; $50,1 \pm 22,15$ с відповідно до груп), а також нижчі показники ФГ ($1840 \pm 660,5$ мг/л; $1734 \pm 542,6$ мг/л; $1498 \pm 1005,5$ мг/л) та ПП ($56 \pm 9,8\%$; $53 \pm 13,2\%$; $60 \pm 11,7\%$) порівняно з їхніми матерями.

Рівень концентрації ФГ доношених новонароджених ($1840 \pm 660,5$ мг/л) імовірно вищий порівняно з $1498 \pm 1005,5$ мг/л у терміні 22–27 тиж гестації ($p < 0,05$), різниця інших показників коагуляції незалежно від терміну гестації не була статистично значущою.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Alarcón P, Werner E, Christensen R. (Eds.). (2013). Neonatal Hematology: Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Hematologic Problems (2nd ed.). Cambridge: Cambridge University Press. doi: 10.1017/CBO9780511978135.
2. Amelio GS, Provitera L, Raffaeli G, Tripodi M, Amodeo L, Gulden S et al. (2022). Endothelial dysfunction in preterm infants: The hidden legacy of uteroplacental pathologies. *Front Pediatr.* 4 (10): 1041919. doi: 10.3389/fped.2022.1041919.
3. Catov JM, Bodnar LM, Hackney D, Roberts JM, Simhan HN. (2008). Activation of the fibrinolytic cascade early in pregnancy among women with spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 112 (5): 1116–1122. doi: 10.1097/AOG.0b013e31818aa5b5.
4. Chapin JC, Hajjar KA. (2015). Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 29 (1): 17–24. doi: 10.1016/j.blre.2014.09.003.
5. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D et al. (2019). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modeling analysis. *Lancet Glob Health.* 7 (1): e37–e46. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
6. De Pablo-Moreno JA, Serrano LJ, Revuelta L, Sánchez MJ, Liras A. (2022). The Vascular Endothelium and Coagulation: Homeostasis, Disease, and Treatment, with a Focus on the Von Willebrand Factor and Factors VIII and V. *Int J Mol Sci.* 23 (15): 8283. doi: 10.3390/ijms23158283.
7. Feller T, Connell SDA, Ariëns RAS. (2022). Why fibrin biomechanical properties matter for hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost.* 20 (1): 6–16. doi: 10.1111/jth.15531.
8. Haidl H, Zöhrer E, Pohl S, Leschnik B, Weiss EC, Gallistl S, Muntean W, Schlagenhaut A. (2019). New insights into neonatal coagulation: normal clot formation despite lower intra-clot thrombin levels. *Pediatr Res.* 86 (6): 719–724. doi: 10.1038/s41390-019-0531-4.
9. Hochart A, Pierache A, Jeanpierre E, Laffargue A, Susen S, Goudemand J. (2021). Coagulation standards in healthy newborns and infants. *Arch Pediatr.* 28 (2): 156–158. doi: 10.1016/j.arcped.2020.10.007.
10. Hrubaru I, Motoc A, Dumitru C, Bratosin F, Fericean RM, Alambaram S et al. (2023). Assessing the Utility of Hemoglobin, HALP Score, FAR Ratio, and Coagulation Parameters as Predictors for Preterm Birth. *Children (Basel).* 10 (3): 527. doi: 10.3390/children10030527.
11. Hudson NE. (2017). Biophysical Mechanisms Mediating Fibrin Fiber Lysis. *Biomed Res Int:* 2748340. doi: 10.1155/2017/2748340.
12. Katsaras GN, Sokou R, Tsantes AG, Piovani D, Bonovas S, Konstantinidi A et al. (2021). The use

- of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) in neonates: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 180 (12): 3455–3470. doi: 10.1007/s00431-021-04154-4.
13. Khalilov Zİ, Ünsal A, Altuntaş N. (2022). The D-dimer reference intervals in healthy term newborns. *Transfus Apher Sci*. 61 (6): 103493. doi: 10.1016/j.transci.2022.103493.
 14. Kornacki J, Gutaj P, Kalantarova A, Sibiak R, Jankowski M, Wender-Ozegowska E. (2021). Endothelial Dysfunction in Pregnancy Complications. *Biomedicines*. 9 (12): 1756. doi: 10.3390/biomedicines9121756.
 15. Monagle P, Massicotte P. (2011). Developmental haemostasis: secondary haemostasis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 16 (6): 294–300. doi: 10.1016/j.siny.2011.07.007.
 16. Neary E, McCallion N, Kevane B, Cotter M, Egan K, Regan I et al. (2015). Coagulation indices in very preterm infants from cord blood and postnatal samples. *J Thromb Haemost*. 13 (11): 2021–2030. doi: 10.1111/jth.13130.
 17. Neary E, Okafor I, Al-Awaysheh F, Kirkham C, Sheehan K, Mooney C et al. (2013). Laboratory coagulation parameters in extremely premature infants born earlier than 27 gestational weeks upon admission to a neonatal intensive care unit. *Neonatology*. 104 (3): 222–227. doi: 10.1159/000353366.
 18. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL et al. (2022). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health*. 6 (2): 106–115. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00311-4.
 19. Punzalan RC, Flood VH. (2012). The Hemostatic System in the Neonate. *Textbook of Clinical Pediatrics*. In: Elzouki AY, Harfi HA, Nazer HM, Stapleton FB, Oh W, Whitley RJ (eds). Springer: Berlin, Heidelberg: 3101–3113. doi: 10.1007/978-3-642-02202-9_334.
 20. Rey Y Formoso V, Barreto Mota R, Soares H. (2022). Developmental hemostasis in the neonatal period. *World J Pediatr*. 18 (1): 7–15. doi: 10.1007/s12519-021-00492-3.
 21. Siennicka A, Kłysz M, Chełstowski K, Tabaczniuk A, Marcinowska Z, Tarnowska P et al. (2020). Reference Values of D-Dimers and Fibrinogen in the Course of Physiological Pregnancy: the Potential Impact of Selected Risk Factors-A Pilot Study. *Biomed Res Int*: 3192350. doi: 10.1155/2020/3192350.
 22. Sokou R, Foudoulaki-Paparizos L, Lytras T, Konstantinidi Ai, Theodoraki M, Lambadaridis I et al. (2016). Reference ranges of thromboelastometry in healthy full-term and pre-term neonates. *Clin Chem Lab Med*. 55 (10): 1592–1597. doi: 10.1515/ccim-2016-0931.
 23. Strauss T, Sidlik-Muskatel R, Kenet G. (2011). Developmental hemostasis: primary hemostasis and evaluation of platelet function in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 16 (6): 301–304. doi: 10.1016/j.siny.2011.07.001.
 24. World Health Organization (WHO). (2021). Newborns: improving survival and well-being. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>.
 25. World Health Organization (WHO). (2023). Preterm birth. URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.

Відомості про авторів:

Леуш Сергій Станіславович — к.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-1293-3305>.

Процик Марія Володимирівна — ст. лаборант каф. акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0009-0003-2948-0909>.

Стаття надійшла до редакції 22.06.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

УДК 618.3-06:616.36-002-022-07

Ю.М. Запопадна

Клінічні симптоми порушень функції печінки у вагітних із HCV-інфекцією

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 4(167): 40-45; doi 10.15574/HW.2023.167.40

For citation: Zapopadna YuM. (2023). Clinical symptoms of liver function disorders in pregnant women with HCV infection. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(167): 40-45; doi 10.15574/HW.2023.167.40.

Мета — проаналізувати клінічні синдроми і симптоми порушень функції печінки у вагітних із вірусним гепатитом С (HCV-інфекцією).

Матеріали та методи. Проведено проспективний аналіз клінічних синдромів і симптомів порушень функції печінки у вагітних із HCV-інфекцією. Діагноз хронічного гепатиту С (ХГС) у фазі реактивації (з наявністю позитивного результату методом імуноферментного аналізу на анти-HCV) встановлено у 120 вагітних (основна група — ОГ). До контрольної групи (КГ) залучено 40 здорових вагітних жінок. Дослідження виконано за матеріалами історій вагітностей КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» у період 2018–2022 рр. Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 8.0».

Результати. У III триместрі вагітності з HCV-інфекцією зберігалися значні відмінності за астеновегетативним синдромом порівняно з групою здорових за рахунок підвищеної стомлюваності — 21 (17,5%) випадок ($p < 0,001$), порушення сну — 20 (16,7%) випадків, сонливості — 47 (39,2%) випадків, а також труднощів із засинанням. Подразливість відзначалася значно частіше, ніж у здорових, у вагітних ОГ — 14 (11,7%) випадків ($p = 0,033$), головний біль у вагітних з ХГС виявлявся частіше — 11 (9,2%) випадків, ніж у здорових вагітних — 1 (2,5%) випадок ($p = 0,033$). Диспепсичний синдром у III триместрі вагітності в ОГ характеризувався зниженням апетиту — 5 (4,2%) випадків ($p = 0,012$), болем у ділянці епігастрію та правому підребер'ї — 21 (17,5%) випадок ($p = 0,001$), а також більш частим розвитком печії — 27 (22,5%) випадків проти 3 (7,55) випадків у КГ ($p < 0,001$). Свербіж шкіри був більш характерний для вагітних ОГ — 11 (10,8%) випадків ($p = 0,009$), ніж для здорових — 1 (2,5%) випадок. Шкірні висипання та сухість шкіри зустрічалися в ОГ — 4 (3,3%) випадки, але зовсім не було у здорових вагітних.

Висновки. Незважаючи на відсутність специфічних скарг і симптомів у вагітних із HCV-інфекцією, частота астеничного синдрому, що проявляється слабкістю та підвищеною стомлюваністю, дратівливістю, а також диспепсичних явищ, представлених нудотою, блюванням, печією, була достовірно вищою, ніж у здорових вагітних. Специфічні ознаки ураження печінки, такі як субіктеричність склер, біль у ділянці печінки, болючість за пальпації, свербіж шкіри, обумовлений внутрішньопечінковим холестазом вагітних, були характерними для вагітних із HCV-інфекцією.

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: вірусний гепатит С, порушення функції печінки, клінічні симптоми, астеничний синдром, диспептичний синдром.

Clinical symptoms of liver function disorders in pregnant women with HCV infection

Yu.M. Zapopadna

Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv

Purpose — to analyze the clinical syndromes and symptoms of liver dysfunction in pregnant women with viral hepatitis C (HCV infection).

Materials and methods. A prospective analysis of clinical syndromes and symptoms of liver dysfunction in pregnant women with HCV infection was conducted. Diagnosis of chronic hepatitis C (HCV) in the reactivation phase (with the presence of a positive ELISA result for anti-HCV) — in 120 pregnant women, the main group (MG). The control group (CG) consisted of 40 healthy pregnant women. According to the materials of pregnancy histories of the Kyiv Municipal Center of Reproductive and Perinatal Medicine for the period 2018–2022. Statistical processing of research results was carried out using standard programs «Microsoft Excel 5.0» and «Statistica 8.0».

Results. In the III trimester of pregnancy, pregnant women with HCV infection had significant differences in the astheno-vegetative syndrome, when compared with the healthy group, due to increased fatigue — 21 (17.5%) cases ($p < 0.001$), sleep disturbances — 20 (16.7%) cases, drowsiness — 47 (39.2%) cases and difficulty falling asleep. Irritability was observed much more often in pregnant women with MG — 14 (11.7%) cases ($p = 0.033$), headache in pregnant women with HCV infection was more often — 11 (9.2%) cases than in healthy pregnant women — 1 (2.5%) case, ($p = 0.033$). Dyspepsia syndrome in the III trimester of pregnancy in MG was characterized by decreased appetite — 5 (4.2%) cases, ($p = 0.012$), pain in the epigastrium and right hypochondrium — 21 (17.5%) cases, ($p = 0.001$), as well as more frequent development of heartburn — 27 (22.5%) cases against 3 (7.55) cases in CG, ($p < 0.001$). Itching of the skin was more typical for pregnant MG — 11 (10.8%) cases ($p = 0.009$) than for healthy 1 (2.5%) cases. Skin rashes and dry skin have been reported.

Conclusions. Despite the absence of specific complaints and symptoms in pregnant women with HCV infection, the frequency of asthenic syndrome, manifested by weakness and increased fatigue, irritability, as well as dyspeptic phenomena represented by nausea, vomiting, heartburn, was significantly higher than in healthy pregnant women. Specific signs of liver damage, such as subicteric sclera, pain in the liver region, tenderness on palpation, skin itching due to intrahepatic cholestasis of pregnancy, were characteristic of pregnant women with HCV infection.

The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was adopted by the Local Moral Committee of the institution indicated in the work. Informed consent was obtained from the women for the study.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: viral hepatitis C, liver dysfunction, clinical symptoms, asthenic syndrome, dyspeptic syndrom.

Хронічний гепатит С (ХГС) є однією з основних проблем охорони здоров'я у світі [17,19]. Рівень захворюваності на хронічні вірусні гепатити (ХВГ) зростає переважно за рахунок підвищення захворюваності на ХГС [1,19]. Статистика захворюваності на ХГС є далеко неповною, оскільки гострий гепатит С часто перебігає у вигляді прихованих без жовтяничних форм, залишається нерозпізнаним, приводячи згодом до формування ХВГ, який характеризується перебігом без клінічних симптомів [1,14,18,19]. Важливою особливістю вікової структури хворих на ХГС є переважання осіб молодого віку (19–29 і 30–39 років) [2,18]. Активне залучення до епідемічного процесу С молодих людей репродуктивного віку сприяє активізації статевого шляху передачі, більш інтенсивному перинатальному зараженню вірусом гепатиту С (ВГС) новонароджених дітей [3,6,7].

Можливість передачі інфекції від матері до дитини за ХГС становить соціально-значущу проблему [8,15,16]. Наслідком перинатального інфікування ВГС є формування в дітей першого року життя переважно первинно хронічних форм вірусних гепатитів, що перебігають без клінічних симптомів, але в подальшому здатні призводити до розвитку цирозу або раку печінки [2,3,6,7,18].

В Україні, на жаль, немає точної статистики про рівень поширеності ХГС серед вагітних жінок. Відомо, що ХГС часто виявляється вперше під час вагітності за результатами скринінгового обстеження [14].

Незважаючи на те, що ХГС у період вагітності характеризуються мало вираженими клінічними проявами [2,7,16], не можна виключати їхнього негативного впливу протягом вагітності [9,11,16]. Крім того, відомо, що частота ускладнень вагітності в жінок має взаємозв'язок із психоемоційними порушеннями [11]. Нормальний перебіг вагітності потребує узгодження в роботі гормональної, імунної та гомеостатичної систем, що забезпечується регуляторною функцією центральної нервової системи [4]. Значні негативні події в житті можуть істотно пошкодити здоров'я, спровокувати різні психопатологічні розлади [2,4,5,17]. Власне захворювання може розглядатися пацієнтами як ситуація, що травмує психіку [5,11]. За результатами оцінювання значущості захворювання, пацієнти ставлять ХВГ на друге місце після ВІЛ-інфекції та раку незалежно від ступеня фіброзу [12,20].

Клініко-епідеміологічні особливості у вагітних з ХГС, вплив їх на перебіг і результати вагітності та пологів останніми роками активно вивчаються фахівцями різних спеціальностей: інфекціоністами, гастроентерологами, акушерами-гінекологами [10,12,19,20]. Існують поодинокі роботи з оцінювання клініко-лабораторних даних ХГС у період вагітності [2–6,8,9,11,12,15,16,18], у тому числі імунного статусу [5,11]. У літературі недостатньо висвітлено питання про динаміку лабораторних показників за ХГС у період вагітності, у тому числі показників плацентарного комплексу [3,6,14,16,17], немає даних про їхній взаємозв'язок із вірусним навантаженням (ВН).

Високий рівень ВН у матері є основним фактором передачі ВГС від матері до дитини. Вважається, що патологія плаценти може бути пов'язана з передачею ВГС від матері до дитини [8]. Однак не існує методів медикаментозної профілактики плацентарної недостатності. За ХГС, крім проведення протівірусної терапії до настання вагітності, інших профілактичних заходів не передбачається [4,5,9,11], усі відомі протівірусні препарати, що застосовуються на етапі лікування ХГС, протипоказані під час вагітності [2,3,6]. У вітчизняній літературі є поодинокі роботи з використання у вагітних жінок імунних препаратів у супозиторіях для зниження ризику передачі інфекції від матері до дитини за ХГС [14].

Малочисельні публікації з оцінювання перебігу ХГС у період вагітності та розроблення методів прегравідарної підготовки до вагітності з метою профілактики передачі інфекції від матері до дитини, відсутність комплексного підходу до тактики ведення вагітних із ХГС з урахуванням оцінки якості життя та ризику передачі інфекції дитині в цих вагітних стало підставою для планування дослідження.

Мета дослідження — проаналізувати клінічні синдроми та симптоми порушення функції печінки у вагітних із вірусним гепатитом С (HCV-інфекцією).

Матеріали та методи дослідження

На клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» за період 2018–2022 рр., у разі виявлення маркерів вірусних гепатитів, вагітних жінок спрямовано на консультативний прийом до лікаря-інфекціоніста для підтверджен-

Таблиця 1

Клінічні симптоми в обстежених вагітних у I триместрі (абс., %)

Клінічна ознака	ОГ (n=120)	КГ n=40)	P
Стомлюваність	53 (44,2)	8 (20,0)	<0,001
Слабкість	27 (22,5)	2 (5,0)	<0,001
Дратівливість	21 (17,5)	0	<0,001
Сонливість	31 (25,8)	3 (7,5)	<0,001
Порушення сну	19 (15,8)	0	<0,001
Зниження апетиту	17 (14,2)	0	0,024
Нудота, блювання	14 (11,7)	3 (7,5)	0,030
Відчуття тяжкості	34 (28,3)	0	<0,001
Біль в епігастрію та правому підребер'ї	15 (12,5)	0	0,003
Метеоризм	59 (49,2)	0	<0,001
Закрепи	3 (2,5)	1 (2,5)	–
Жовтяниця шкіри	0	0	–
Субіктеричність склер	21 (17,5)	0	–
Телеангіектазії	13 (10,8)	0	–
Пальмарна еритема	17 (14,2)	0	–
Гепатомегалія	5 (4,2)	0	–
Болючість за пальпації	11 (9,2)	0	–
Щільність за пальпації	17 (14,2)	0	–
Спленомегалія	3 (2,5)	0	–

ня діагнозу та визначення тактики ведення. За цей період обстежено 168 вагітних із маркерами на HCV-інфекцію. З них 120 (95,7%) жінок мали позитивний результат імуноферментного аналізу (ІФА) на анти-HCV-сумарні (сумарні антитіла до ВГС), а хибно позитивний результат скринінгового обстеження був у 48 (4,3%) з анти-HCV-сумарними.

Діагноз ХГС у фазі реактивації встановлено за таких критеріїв: а) відсутність клініко-лабораторних ознак ВГС; б) виявлення в крові пацієнток анти-HCV-core імуноглобулінів класу М (IgM) та імуноглобулінів класу G (IgG), анти-HCV-NS, позитивна полімеразна ланцюгова реакція на РНК ВГС; в) відсутність ознак цирозу печінки за даними ультразвукового дослідження; г) відсутність у крові маркерів вірусних гепатитів А, В, D, E. Діагноз ХГС у фазі реактивації встановлено 120 (68,4%) вагітним (основна група — ОГ). До контрольної групи (КГ) залучено 40 здорових вагітних жінок. Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 8.0» [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.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічна симптоматика у вагітних із HCV-інфекцією була слабо вираженою. Незважаючи на

відсутність активних скарг у більшості вагітних, проте за результатами збирання анамнезу та під час клінічного огляду вдалося виявити прояви астеновегетативного та диспепсичного синдромів, а також ознаки ураження печінки в I триместрі (табл. 1).

За даними таблиці 1, у I триместрі вагітності жінки з HCV-інфекцією мали прояви переважно астеновегетативного та диспепсичного синдромів, які були більш вираженими та зустрічалися частіше, ніж у здорових вагітних.

Астеновегетативний синдром у вагітних із HCV-інфекцією виявлявся переважно у вигляді таких ознак: підвищеної стомлюваності — 53 (44,2%) випадки проти 8 (20,0%) випадків у КГ ($p<0,001$); дратівливості — 21 (17,5%) випадок; порушення сну — 19 (15,8%) випадків. Диспепсичний синдром найчастіше у вагітних ОГ виявлявся у вигляді відчуття тяжкості в ділянці епігастрію незалежно від вживання їжі — 34 (28,3%) випадки. Нудота і блювання, частота яких була дещо вищою у вагітних ОГ — 14 (11,7%) випадків ($p=0,030$) проти 3 (7,5%) випадків у КГ, мабуть, були зумовлені розвитком раннього токсикозу, оскільки надалі ці симптоми в більшості вагітних зникали.

Зниження апетиту було характерним лише для вагітних із HCV-інфекцією — 17 (14,2%) випадків ($p=0,024$). Так само частіше у вагітних ОГ виявлялися біль у правому підребер'ї — 15 (12,5%) випадків ($p=0,003$), а також метеоризм — 59 (49,2%) випадків ($p<0,001$).

Таблиця 2

Клінічні симптоми в обстежених вагітних у II триместрі (абс., %)

Клінічна ознака	ОГ (n=120)	КГ (n=40)	P
Стомлюваність	63 (52,5)	13 (32,5)	<0,001
Слабкість	16 (13,3)	1 (2,5)	<0,001
Дратівливість	14 (11,7)	4 (10,0)	–
Сонливість	37 (30,8)	6 (15,0)	0,003
Порушення сну	4 (3,3)	0	–
Розсіяність уваги	9 (7,5)	0	0,018
Зниження апетиту	7 (5,8)	0	0,048
Нудота, блювання	5 (4,2)	0	–
Відчуття тяжкості	14 (11,7)	2 (5,0)	–
Біль в епігастрію та правому підребер'ї	4 (3,3)	0	–
Печія	19 (15,8)	2 (5,0)	0,009
Метеоризм	15 (12,5)	2 (5,0)	–
Закрепи	4 (3,3)	1 (2,5)	–
Свербіж шкіри	9 (7,5)	0	–
Міалгія, артралгія	5 (4,2)	0	–
Висипання, сухість шкіри	4 (3,3)	0	–
Субіктеричність склер	41 (34,2)	0	0,018
Телеангіектазії	15 (12,5)	2 (5,0)	–
Пальмарна еритема	51 (42,5)	3 (7,5)	<0,001
Гепатомегалія	13 (10,8)	0	–
Болючість за пальпації	17 (14,2)	0	0,049
Щільність за пальпації	17 (14,2)	0	–
Спленомегалія	4 (3,3)	0	–

Ознаки ураження печінки в I триместрі переважно у вигляді субіктеричності склер, гепатомегалії, болючості, зміни консистенції печінки відзначалися тільки у вагітних із HCV-інфекцією і не мали міжгрупових відмінностей. Позапечінкові ознаки у вигляді телеангіектазії та пальмарної еритеми виявлялися лише у вагітних ОГ.

Клінічні прояви у II триместрі в обстежених вагітних наведено в таблиці 2. За отриманими даними, у II триместрі вагітності вираженість астеновегетативного синдрому у вагітних із HCV-інфекцією була вищою порівняно зі здоровими вагітними, за рахунок слабкості ($p<0,001$) та підвищеної стомлюваності ($p<0,001$). Більш виражена слабкість у вагітних ОГ ($p<0,001$), імовірно, обумовлювалася ранім токсикозом. Сонливість, яка частіше зустрічалася у вагітних із HCV-інфекцією ($p=0,003$), ніж у здорових вагітних, мала тенденцію до частішого виявлення. Водночас у 9 (7,5%) вагітних ОГ з'явився такий симптом, як порушення концентрації уваги, якого не було у здорових КГ ($p=0,018$).

Диспепсичний синдром у II триместрі вагітності у вагітних ОГ характеризувався зменшенням частоти виявлення нудоти та блювання — 5 (4,2%) випадків, зменшенням відчуття тяжкості — 14 (11,7%) випадків, болю в ділян-

ці печінки та епігастрію — 4 (9,3%) випадки, появою печії — 19 (15,8%) випадків, частота якої порівняно з жінками КГ була вищою ($p=0,009$), зберігалися значні відмінності щодо зниження апетиту — 7 (5,8%) випадків ($p=0,048$).

Наприкінці II триместру у 9 (7,5%) вагітних із HCV-інфекцією відмічався виражений свербіж шкіри, мабуть, за рахунок розвитку внутрішньопечінкового холестазу вагітних.

На момент клінічного огляду у II триместрі не спостерігався розвиток синдрому жовтяниці, але у 41 (34,2%) вагітної ОГ ($p=0,018$) виявлено крайову субіктеричність склер, що, можливо, було відображенням порушення білірубінового обміну. Пальмарна еритема в цей період у поодиноких випадках визначалася у здорових вагітних — 3 (7,5%) випадки, значно частіше виявлялася у вагітних ОГ — 51 (42,5%) випадок ($p<0,001$). Болючість печінки за пальпації була у вагітних із HCV-інфекцією — 17 (14,2%) випадків ($p=0,049$).

У III триместрі вагітності (табл. 3) у жінок із HCV-інфекцією зберігалися значні відмінності за астено-вегетативним синдромом порівняно з групою здорових за рахунок підвищеної стомлюваності — 21 (17,5%) випадок ($p<0,001$), порушення сну — 20 (16,7%) випадків, сонливості — 47 (39,2%) випадків, а також труднощів із засинанням. Подразливість

Таблиця 3

Клінічні симптоми в обстежених вагітних у III триместрі (абс., %)

Клінічна ознака	ОГ (n=120)	КГ (n=40)	P
Стомлюваність	21 (17,5)	1 (2,5)	<0,001
Слабкість	15 (12,5)	2 (5,0)	–
Головний біль	11 (9,2)	1 (2,5)	0,033
Запаморочення	5 (4,2)	1 (2,5)	–
Дратівливість	14 (11,7)	0	0,033
Сонливість	47 (39,2)	2 (5,0)	–
Порушення сну	20 (16,7)	0	0,006
Розсіяність уваги	7 (5,8)	0	<0,001
Зниження апетиту	5 (4,2)	0	0,012
Нудота, блювання	1 (0,8)	0	–
Відчуття тяжкості	3 (2,5)	0	–
Біль в епігастрії та правому підребер'ї	21 (17,5)	0	0,001
Печія	27 (22,5)	3 (7,5)	<0,001
Метеоризм	5 (4,2)	0	–
Закрепи	9 (7,5)	0	–
Свербіж шкіри	11 (10,8)	1 (2,5)	0,009
Міалгія, артралгія	8 (6,7)	0	–
Висипання, сухість шкіри	4 (3,3)	–	–
Жовтяниця шкіри	1 (0,8)	0	–
Субіктеричність склер	45 (37,5)	0	<0,001
Телеангіектазії	29 (24,2)	1 (2,5)	<0,001
Пальмарна еритема	52 (43,3)	3 (7,5)	<0,001
Гепатомегалія	9 (7,5)	0	0,001
Болючість за пальпації	10 (8,3)	0	<0,001
Щільність за пальпації	14 (11,7)	0	0,001
Спленомегалія	5 (4,2)	0	–
Геморагічний синдром	1 (0,8)	0	–
Набряки гомілок	31 (25,8)	2 (5,0)	<0,001

відзначалася значно частіше у вагітних ОГ – 14 (11,7%) випадків ($p=0,033$), ніж у здорових, головний біль у вагітних із ХГС виявлявся частіше – 11 (9,2%) випадків порівняно зі здоровими вагітними – 1 (2,5%) випадок ($p=0,033$).

За даними таблиці 3, диспепсичний синдром у III триместрі вагітності в ОГ порівняно зі здоровими КГ характеризувався зниженням апетиту – 5 (4,2%) випадків ($p=0,012$), болем у ділянці епігастрію та правому підребер'ї – 21 (17,5%) випадок ($p=0,001$), а також частішим розвитком печії – 27 (22,5%) випадків проти 3 (7,55) випадків у КГ ($p<0,001$). Нудота і блювання вже не були характерними для цього періоду, виявлялися в 1 (0,8%) жінки ОГ та обумовлювалися загостренням хронічного холециститу. Свербіж шкіри був більш характерним для вагітних ОГ – 11 (10,8%) випадків ($p=0,009$), ніж для здорових – 1 (2,5%) випадок. Шкірні висипання та сухість шкіри зустрічалися в ОГ – 4 (3,3%) випадки, при цьому їх не було у здорових вагітних.

Жовтяниця зустрічалася вкрай рідко, не була характерною для здорових вагітних, розви-

валася в поодиноких випадках у вагітних ОГ – в 1 (0,8%) випадку зі 120 вагітних у III триместрі, що обумовлено лікарським гепатитом за допомогою застосування макролідів. Субіктеричність склер не зустрічалася у здорових вагітних, але часто виявлялася у вагітних ОГ – 45 (37,5%) випадків ($p<0,001$).

Як відомо, позапечінкові ознаки (телеангіектазії та пальмарна еритема) можуть з'являтися і за нормальної вагітності. Тим не менш, якщо телеангіектазії в практично здорових вагітних (КГ) можна було виявити лише в поодиноких випадках – 1 (2,5%) випадок, то у вагітних ОГ їхня частота наростала до III триместру і була значно вищою, ніж у здорових – 29 (24,2%) випадків ($p<0,001$).

Гепатомегалія (9 (7,5%) випадків в ОГ), болючість печінки (10 (8,3%) випадків в ОГ) та зміна її консистенції за пальпації, як правило, не відмічалися у здорових вагітних. Водночас ці симптоми частіше зустрічалися у вагітних ОГ ($p<0,001$), так само як і щільна консистенція печінки визначалася тільки у вагітних ОГ – 14 (11,7%) випадків ($p=0,001$). Спленомегалія

за пальпації виявлялася тільки в 5 (4,2%) вагітних ОГ.

Набряки гомілок на момент огляду вагітних жінок ОГ у III триместрі спостерігалися достовірно частіше — 31 (25,8%) випадок проти 2 (5,0%) випадків у КГ ($p < 0,001$).

Ехоскопічні ознаки ураження печінки визначалися набагато частіше, ніж під час клінічного огляду, у вагітних із HCV-інфекцією, ознаки дифузних змін печінки виявлялися у 60,2% вагітних із HCV-інфекцією.

Висновки

Незважаючи на відсутність специфічних скарг і симптомів у вагітних із HCV-інфекцією, частота астеничного синдрому, що проявляється слабкістю та підвищеною стомлюваністю, дратівливістю, а також частота диспепсичних явищ, представлених нудотою, блюванням, печією, є достовірно вищою, ніж у здорових

вагітних. Специфічні ознаки ураження печінки, такі як субіктеричність склер, біль у ділянці печінки, болючість за пальпації, характерні тільки для вагітних із HCV-інфекцією. Свербіж шкіри, обумовлений внутрішньопечінковим холестазом вагітних, найчастіше зустрічається у вагітних із HCV-інфекцією, ніж у здорових. Ехоскопічні ознаки ураження печінки визначаються набагато частіше, ніж під час клінічного огляду, у вагітних із HCV-інфекцією, ознаки дифузних змін печінки виявлені у 68 (56,7%) вагітних із HCV-інфекцією.

Прегравідарна підготовка жінок із HCV-інфекцією дасть змогу суттєво зменшити клінічні прояви порушення функції печінки під час вагітності і тим самим профілакувати розвиток акушерських і перинатальних ускладнень у цій групі пацієнток.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abdel-Wahab N, Talathi S, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. (2018). Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 27 (4): 572–583. doi: b10.1177/0961203317731532.
2. 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. doi: b10.1007/s11904-018-0386-z.
3. Chappell CA, Hillier SL, Crowe D, Meyn LA, Bogen DL, Krans EE. (2018). Hepatitis C Virus Screening Among Children Exposed During Pregnancy. *Pediatrics*. 141 (6): e20173273. doi: b10.1542/peds.2017-3273.
4. 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>.
5. 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>.
6. Dibba P, Cholanckeril R, Li AA, Patel M et al. (2018). Hepatitis C in Pregnancy. *Diseases (Basel, Switzerland)*. 6 (2): 31. doi: b10.3390/diseases6020031.
7. El-Shabrawi M, Kamal NM, Mogahed EA, Elhusseini MA, Aljabri MF. (2019). Perinatal transmission of hepatitis C virus: an update. *Archives of medical science: AMS*. 16 (6): 1360–1369. doi: b10.5114/aoms.2019.83644.
8. Epstein RL, Sabharwal V, Wachman EM, Saia KA, Vellozzi C, Hariri S, Linas BP. (2018). Perinatal Transmission of Hepatitis C Virus: Defining the Cascade of Care. *The Journal of pediatrics*. 203: 34–40.e1. doi: b10.1016/j.jpeds.2018.07.006.
9. Freriksen J, van Seyen M, Judd A, Gibb DM, Collins IJ, Greupink R, Russell F, Drenth J, Colbers A, Burger DM. (2019). Review article: direct-acting antivirals for the treatment of HCV during pregnancy and lactation — implications for maternal dosing, foetal exposure, and safety for mother and child. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 50 (7): 738–750. <https://doi.org/10.1111/apt.15476>.
10. García-Romero CS, Guzman C, Cervantes A, Cerbón M. (2019). Liver disease in pregnancy: Medical aspects and their implications for mother and child. *Annals of hepatology*. 18 (4): 553–562.
11. Gowda C, Smith S, Crim L, Moyer K, Sánchez PJ, Honegger JR. (2021). Nucleic Acid Testing for Diagnosis of Perinatally Acquired Hepatitis C Virus Infection in Early Infancy. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 73 (9): e3340–e3346. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa949>.
12. 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.
13. Mintser AP. (2018). Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. *Prakticheskaya meditsina*. 3: 41–45.
14. Public Health Center. (2018). Hepatitis C in Ukraine: epidemiological characteristics and severity assessment.
15. 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>.
16. Rahim MN, Pirani T, Williamson C, Heneghan MA. (2021). Management of pregnancy in women with cirrhosis. *United European gastroenterology journal*. 9 (1): 110–119. <https://doi.org/10.1177/2050640620977034>.
17. Razavi H. (2020). Global epidemiology of viral hepatitis. *Gastroenterology Clinics*. 49 (2): 179–189.
18. 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>.
19. World Health Organization. (2017). Global hepatitis report 2017: World Health Organization.
20. Zhang Y, Chen J, Liao T, Chen S, Yan J, Lin X. (2020). Maternal HBsAg carriers and pregnancy outcomes: a retrospective cohort analysis of 85,190 pregnancies. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 20: 1–9.

Відомості про авторів:

Запопадна Юлія Миколаївна — аспірант каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0001-5494-4064>.

Стаття надійшла до редакції 15.06.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

УДК 618.5-089.888.61

Н.В. Титаренко, А.В. Костюченко, Г.В. Бевз,
О.І. Дацюк, А.В. Вознюк, О.П. Засаднюк

Багатоцентрове опитування практикуючих лікарів Вінницької області щодо дотримання рекомендацій із передопераційного голодування та профілактики аспірації

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 4(167): 46-51; doi 10.15574/HW.2023.167.46

For citation: Tytarenko NV, Kostyuchenko AV, Bevez GV, Datsiuk OI, Vozniuk AV, Zasadnyuk OP. (2023). Multicenter survey of practicing doctors of the Vinnytsia region regarding compliance with preoperative fasting and aspiration prevention recommendations. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(167): 46-51; doi 10.15574/HW.2023.167.46.

Зменшення періоду передопераційного голодування є одним із найважливіших принципів швидкої метаболічної оптимізації пацієнтів у рамках концепції швидкого відновлення після кесаревого розтину (ERAS).

Мета — проаналізувати дотримання лікарями-анестезіологами рекомендацій чинних протоколів щодо передопераційного голодування та профілактики аспірації в пологових стаціонарах/відділеннях м. Вінниці та Вінницької області.

Матеріали та методи. Проведено багатоцентрове опитування за участі 70 лікарів-анестезіологів із 21 лікувального закладу м. Вінниці та Вінницької області, у яких надається допомога акушерським пацієнткам. Статистичну обробку даних проведено за допомогою програми «SPSS 21».

Результати. Найчастіше респонденти (57,1%) рекомендують вагітним припинити вживати тверду їжу за 6–8 год до операції кесаревого розтину. Встановлено, що частка лікарів-анестезіологів, які рекомендують припинити вживати рідину відповідно до поточних керівних принципів, тобто за 2 год до початку операції, становить лише 10%. За отриманими даними, переважна більшість (85,8%) респондентів призначають фармакологічну профілактику аспірації при планових оперативних втручаннях.

Висновки. Переважна більшість лікарів-анестезіологів м. Вінниці та Вінницької області дотримуються поточних рекомендацій клінічних настанов щодо передопераційного голодування та профілактики аспірації в акушерських пацієнток.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: кесарів розтин, передопераційний період, ентеральне харчування, профілактика аспірації.

Multicenter survey of practicing doctors of the Vinnytsia region regarding compliance with preoperative fasting and aspiration prevention recommendations

N.V. Tytarenko, A.V. Kostyuchenko, G.V. Bevez, O.I. Datsiuk, A.V. Vozniuk, O.P. Zasadnyuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Reducing the period of preoperative fasting is one of the most important principles of rapid metabolic optimization of patients within the concept of enhanced recovery after caesarean section (ERAS).

Purpose — to analyze compliance by anesthesiologists with the recommendations of current protocols regarding preoperative fasting and prevention of aspiration in obstetric hospitals/departments of the city of Vinnytsia and the Vinnytsia region.

Materials and methods. We conducted a multicenter survey in which 70 anesthesiologists from 21 medical institutions of Vinnytsia and Vinnytsia region, which provide assistance to obstetric patients, took part. Statistical data processing was carried out using the SPSS 21 program.

Results. The results of our study show that most respondents (57.1%) recommend pregnant women to stop eating solid food 6–8 hours before caesarean section. It has been found that only 10% of anesthesiologists recommend to stop fluid intake as stated by current guidelines, i.e. 2 hours before surgery. According to the data obtained, the vast majority of respondents (85.8%) prescribe pharmacological prevention of aspiration during planned surgical interventions.

Conclusions. The vast majority of anesthesiologists in Vinnytsia and Vinnytsia region follow the current recommendations of clinical guidelines regarding preoperative fasting and prevention of aspiration in obstetric patients.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Respondents informed consent was obtained for the study.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: Cesarean section, preoperative period, enteral nutrition, prevention of aspiration.

У загальній популяції дорослих пацієнтів аспірація шлункового вмісту є рідкісним ускладненням із частотою 1,1 на 10 000 серед здорових осіб з оцінюванням анестезіологічного ризику I–II за Американським товариством анестезіологів (ASA) [26]. Але це ускладнення може призводити до пневмоніту, пневмонії та обструкції дихальних шляхів [15] і є потенційно небезпечним для життя. Так, згідно з аналізом ASA 2021 р., 57% випадків аспірації

призводять до смерті [26]. Аспірація в структурі всіх випадків материнської смертності стабільно становить 2%, а за умов використання загальної анестезії для знеболювання кесаревого розтину — 15–52% [9].

Основними заходами запобігання регургітації та подальшої аспірації шлункового вмісту є передопераційне голодування для мінімізації шлункового вмісту, а також застосування пероральних монокомпонентних антаци-

дів, антагоністів H₂-рецепторів і/або метоклопраміду [2,4,12,23,24]. Чисельні рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) показують користь від застосування фармакологічної профілактики протягом перипартального періоду для зменшення ризику аспірації шляхом зниження кислотності шлунка [8,11,13,20], але не об'єму шлункового вмісту [8,11]. Для зменшення останнього використовують стратегію обмеження вживання їжі та рідини перед операцією. Метааналізи показують, що у здорових дорослих пацієнтів, яким планується планове хірургічне втручання, пероральне застосування чистої рідини за 2 год та вживання легкої їжі за 6 год до індукції в наркоз не підвищує ризику аспірації [5,12]. Зменшення періоду передопераційного голодування є одним із найважливіших принципів швидкої метаболічної оптимізації пацієнтів, створює умови для швидкого післяопераційного відновлення хворих (ERAS), сприяючи зниженню частоти ускладнень і летальності [4,19]. Натомість тривалість голодування часто значно перевищує рекомендовану, тоді як тривале голодування збільшує відчуття спраги та голоду, підвищує ризик гіповолемії та гемодинамічної нестабільності, спричинює метаболічний стрес і кетоз, а також гіпоглікемію в новонароджених дітей у ранньому неонатальному періоді [6].

Мета дослідження — проаналізувати дотримання лікарями-анестезіологами рекомендацій чинних клінічних настанов щодо передопераційного голодування та профілактики аспірації в пологових стаціонарах/відділеннях м. Вінниці та Вінницької області.

Матеріали та методи дослідження

Наведені в цій роботі матеріали отримано в результаті багатоцентрового регіонального опитування серед 21 лікувального закладу за участі 70 лікарів-анестезіологів, які надають допомогу вагітним і породіллям у пологових стаціонарах/відділеннях м. Вінниці та Вінницької області.

Дослідження проведено протягом 3-місячного періоду з грудня 2021 року по березень 2022 року у формі анонімного електронного опитування через Google form зі згодою на участь в опитуванні в якості першого питання. Посилання на опитування надіслано завідувачу відділення анестезіології та інтенсивної терапії або старшому анестезіологу лікувального закладу та лікарям-анестезіологам 21 лікувального закладу, що надають допомогу акушерським пацієнткам.

Питання складено трьома членами Асоціації анестезіологів Вінницької області з подальшою валідацією трьома експертами Департаменту охорони здоров'я та реабілітації Вінницької обласної держадміністрації за напрямом «Анестезіологія. Дитяча анестезіологія».

На кожне запитання можна було обрати один із варіантів запропонованих відповідей або надати розгорнуту власну письмову відповідь. Серед 29 запитань щодо стандартної практики надання анестезіологічної допомоги акушерським пацієнткам три піддані аналізу питання були загальними (кількість пологів у стаціонарі/відділенні, кількість операцій кесаревого розтину, ургентність оперативного втручання), а два питання стосувалися: (1) термінів припинення вживання твердої їжі перед плановою операцією; (2) термінів припинення вживання рідини (води, спортивних напоїв, соків без м'якоті тощо); (3) вибору лікарського засобу для фармакологічної профілактики аспірації.

Проведено порівняння отриманих результатів із рекомендаціями клінічних настанов провідних світових медичних організацій [2,4,12,18,19,23–25] та Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Кесарів розтин», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 05.01.2022 № 8 [17].

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

Усі заповнені електронні форми даних перенесено в Excel, дані проаналізовано за допомогою пакету статистичних програм «SPSS 20» (SPSS Inc.) версії 21.0.0 для Windows. Для знаходження відмінностей частот використано метод визначення χ^2 (Пірсона), визначено співвідношення шансів (Odds Ratio) і відносний ризик (Relative Risk). Співвідношення шансів (СШ) розраховано як частку від ділення частоти виникнення випадків в обстежених групах. Для показників співвідношення шансів розраховано 95% довірчий інтервал (ДІ).

Результати дослідження та їх обговорення

В опитуванні взяли участь 70 лікарів-анестезіологів із 21 лікувального закладу м. Вінни-

ці та Вінницької області. Дві лікарні утрималися від участі в опитуванні. Отже, наші результати відображають практику 21/23 (91,3%) лікувальних закладів, що станом на 1 січня 2023 року надають допомогу акушерським пацієнткам у Вінницькій області, з них: 15 лікувальних закладів I рівня, 5 закладів — II рівня, 1 заклад — III рівня надання перинатальної допомоги.

Усі лікарі дали 100% відповіді на всі аналізовані запитання. П'ятнадцять (21,4%) респондентів були завідувачами відділень анестезіології та інтенсивної терапії лікувального закладу, троє (4,3%) — завідувачами відділень акушерської анестезіології та інтенсивної терапії, решта (74,3%) — лікарями-анестезіологами залучених до дослідження лікарень. Збір даних завершено до кінця лютого 2022 року (протягом трьох місяців після першого запиту).

Кількість пологів у 2021 р. в аналізованих лікувальних закладах становила 9 807 (від 77 до 1 632 пологів), шляхом кесаревого розтину — 2 765 (28,2%) вагітних, з них 1 078 (39%) оперативних пологів виконані в плановому порядку, решта 1 687 (61%) — в ургентному.

За результатами проведеного опитування, 40 (57,1%) лікарі-анестезіологи рекомендують вагітним припинити вживати тверду їжу за 6–8 год до операції кесаревого розтину. Передопераційне голодування тривалістю 4

та 12 і більше годин рекомендують відповідно 5 (7,2%) і 25 (35,7%) із 70 респондентів (рис. 1).

За даними рисунку 1, більшість респондентів, які надають анестезіологічну допомогу акушерським пацієнткам, дотримуються рекомендованих клінічними настановами термінів припинення вживання твердої їжі перед оперативним втручанням. Натомість слід визнати, що частка респондентів, які рекомендують припинити вживати рідину згідно з клінічними настановами, тобто за 2 год до початку операції, становить лише 7 (10%) осіб (рис. 2).

Переважає більшість лікарів-анестезіологів (60 осіб, 85,8%) призначає фармакологічну профілактику аспірації при планових кесаревих розтинах, із них: 46 (65,7%) респондентів призначають омепразол, 9 (12,9%) — ранітидин, 4 (5,8%) — метоклопрамід, 1 (1,4%) — пантопрозол (рис. 3).

Запобігання регургітації, блюванню, аспірації шлункового вмісту та їх ускладненням під час оперативного розродження шляхом кесаревого розтину, особливо проведеного в умовах загальної анестезії, передбачає: а) обмеження вживання рідини, б) обмеження вживання твердої їжі, в) використання антацидів, антагоністів H₂-рецепторів, метоклопрамід [1].

Перші міжнародні рекомендації щодо передопераційного голодування опубліковані

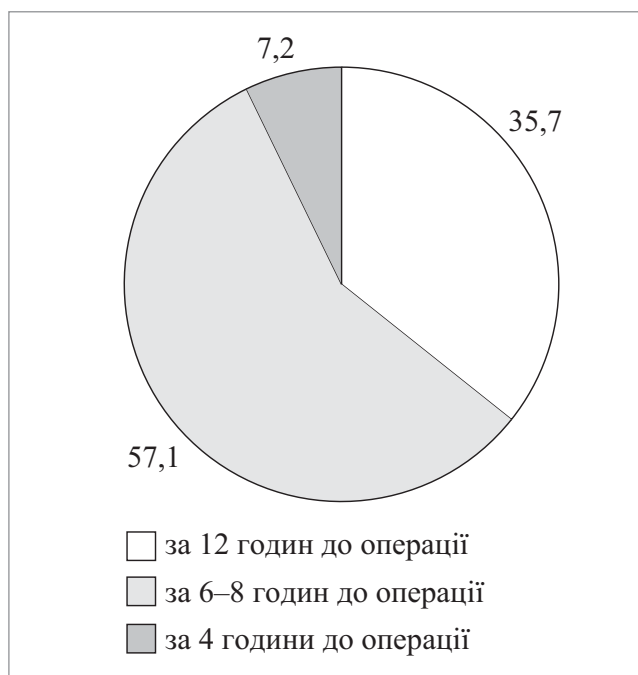


Рис. 1. Терміни припинення вживання твердої їжі перед операцією, яких дотримуються лікарі-анестезіологи м. Вінниці та Вінницької області (n=70) у разі планового кесаревого розтину

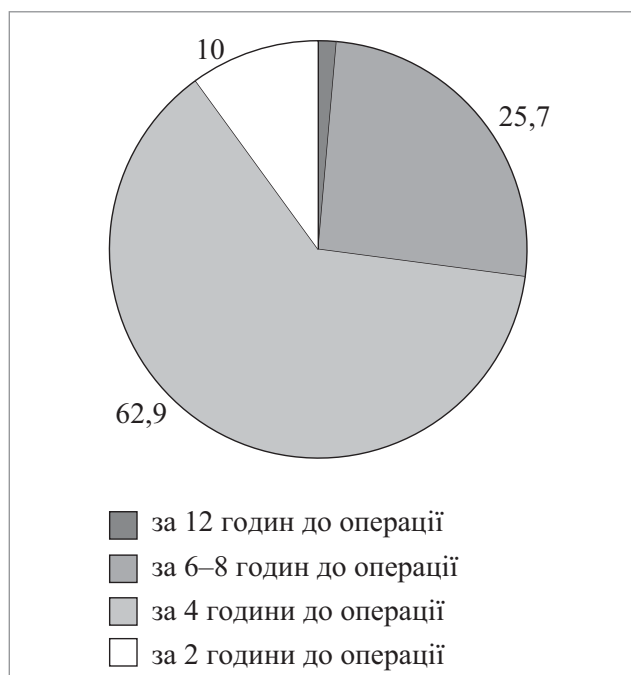


Рис. 2. Терміни припинення вживання рідини (вода, спортивні напої, соки без м'якоті тощо), яких дотримуються лікарі-анестезіологи м. Вінниці та Вінницької області (n=70) у разі планового кесаревого розтину

ASA в 1999 р. Відтоді різні анестезіологічні товариства, такі як Європейська асоціація анестезіологів (ESA), Американське товариство анестезіологів (ASA), Канадське товариство анестезіологів, Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги (NICE), Королівський коледж медичних сестер (RCN), неодноразово переглядали практичні рекомендації щодо передопераційного голодування у здорових пацієнтів, які проходять планові процедури, і наразі рекомендують припинити вживати рідину за 2 год, легку їжу — за 6 год, тяжку тверду їжу — за 8 год до операції [2,12,16,18,23–25].

Із впровадженням у клінічну практику концепції прискореного (або поліпшеного) відновлення після операції (ERAS — Enhanced Recovery After Surgery), зменшення періоду передопераційного голодування є одним із найважливіших принципів швидкої метаболічної оптимізації пацієнток [4,19], що підвищує якість відновлення та скорочує тривалість перебування в стаціонарі після оперативного втручання.

За результатами проведеного нами опитування, лише 57,1% лікарів-анестезіологів м. Вінниці та Вінницької області рекомендують вагітним припинити вживати тверду їжу за 6–8 год до операції та лише 10% дотримуються рекомендованого клінічними настановами припинення вживання рідини за 2 год до початку планового оперативного втручання. Саме така практика відповідає поточним керівним принципам і є безпечною, оскільки не підвищує ризику аспірації [5]. Зокрема, класичне дослідження J.R. Maltby та співавт. (1986) [14], відтворене S. Phillips та співавт. у 1993 р. [22], не показало збільшення об'єму або рН шлункового вмісту в разі вживання пацієнтками 150 мл води за 120–180 хв до анестезії. Більше того, метааналіз 6 РКД показав нижчий ризик аспірації (тобто об'єм шлунка — <25 мл, рН — $>2,5$), коли пацієнтки вживали прозору рідину за 2–4 год до оперативного втручання [24], а рутинне вживання прозорої рідини, що містить вуглеводи, асоціювалося з меншою частотою голоду і спраги, порівняно з пацієнтками, які голодували, без збільшення частоти аспірації, регургітації та нудоти [10,12].

Більше третини лікарів м. Вінниці та Вінницької області рекомендують пацієнткам надмірно тривале (12 і більше годин) передопераційне голодування, що, за даними літератури, може бути пов'язане зі збільшеним відчуттям

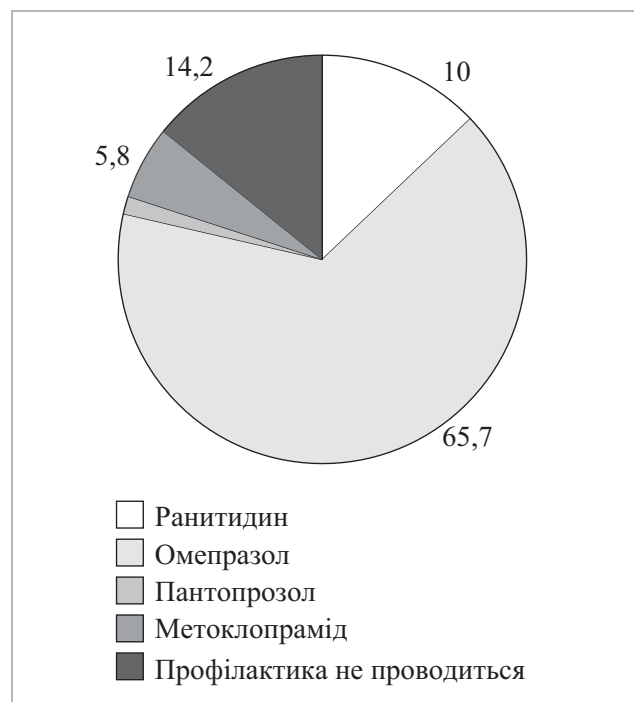


Рис. 3. Вибір лікарями-анестезіологами м. Вінниці та Вінницької області (n=69) препарату для фармакологічної профілактики аспірації в разі планового кесаревого розтину

спраги та голоду, підвищеним ризиком гіповолемії, гемодинамічної нестабільності, електrolітного дисбалансу, післяопераційним прискореним катаболізмом білка, метаболічним стресом і кетозом, а також розвитком гіпоглікемії в новонародженого в ранньому неонатальному періоді [3,6]. Крім того, таке тривале передопераційне голодування викликає занепокоєння й у родичів пацієнтки без будь-якого позитивного впливу на клінічні результати.

Цікаво, що 7,2% лікарів рекомендують пацієнткам припинити вживати тверду їжу за 4 год до анестезії. Наскільки безпечною є така практика, наразі не відомо, адже метааналіз 10 РКД, які порівнювали час голодування 2–4 год проти 4 і більше годин, повідомили про неоднозначні результати щодо об'єму шлунка та значень рН шлунка в дорослих пацієнток, які отримували прозору рідину за 2–4 год до процедури [24].

Слід зазначити, за результатами нашого дослідження, загалом в акушерських стаціонарах і відділеннях м. Вінниці та Вінницької області пацієнтки отримують фармакологічну профілактику ризику легеневої аспірації в передопераційному періоді. І при цьому більшість лікарів призначають антагоністи H₂-рецепторів, інгібітори протонної помпи та метоклопрамід відповідно до наказу МОЗ України

від 05.01.2022 № 8 [17] і поточних керівних принципів [2,4,12,18,19,23–25], хоча в березні 2021 року використання інгібіторів протонної помпи було поза показаннями (див. інформацію NICE про призначення ліків — <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines/making-decisions-using-nice-guidelines#prescribing-medicines>). Так, серед наших респондентів 62,1% призначають інгібітори протонної помпи, а 12,9% — ранітидин. Чисельні РКД показують користь від застосування фармакологічної профілактики протягом перипартального періоду для зменшення ризику аспірації шляхом зниження кислотності шлунка [8,11,13,20], але не об'єму шлункового вмісту [8,11]. 5,8% лікарів призначають до операції метоклопрамід, що, за даними сучасних досліджень, асоціюється зі зменшенням нудоти та блювання перипартально [7,21].

Водночас консультанти та члени ASA не згодні з тим, що протиблювотні засоби слід регулярно призначати перед плановими оперативними втручаннями, оскільки на сьогодні недостатньо даних для оцінювання впливу передопераційної протиблювотної медикації на периопераційну частоту аспірації, об'єм шлунка або pH [24]. Отже, рутинне передопераційне введення протиблювотних засобів для зниження ризику нудоти та блювання не рекомендоване пацієнтам з відсутністю видимого підвищеного ризику легеневої аспірації [24].

Отже, хоча рекомендації щодо термінів обмеження вживання їжі та рідини в акушерстві екстрапольовані з неакушерських популяцій, зокрема колоректальної хірургії, але наше опитування показує, що обізнаність у цих рекомендаціях серед лікарів-анестезіологів м. Вінниці

та Вінницької області можна поліпшити. У світлі постійних змін доказів очевидно, що навчання лікарів є важливим фактором впровадження рекомендацій ERAS протоколів щодо передопераційного голодування та профілактики аспірації в акушерських пацієнтів.

Висновки

У проведеному дослідженні встановлено та проаналізовано поточну практику щодо передопераційного голодування і використання фармакологічних препаратів для зниження ризику легеневої аспірації в жінок, які розроджуються шляхом кесаревого розтину.

Виявлено, що серед лікарів-анестезіологів, які надають допомогу акушерським пацієнткам м. Вінниці та Вінницької області, 57,1% рекомендують вагітним припинити вживання твердої їжі за 6–8 год до операції відповідно до поточних керівних принципів і лише 10% дотримуються рекомендованого клінічними настановами припинення вживання рідини за 2 год до початку планового оперативного втручання.

Переважає більшість (85,8%) респондентів призначають до операції фармакологічні препарати для зниження ризику легеневої аспірації в жінок, які розроджуються шляхом кесаревого розтину.

Перспективою подальших досліджень є розроблення та впровадження чіткої єдиної стратегії ведення передопераційного періоду в рамках програми прискореного відновлення пацієнток після оперативного розродження шляхом кесаревого розтину в м. Вінниці та Вінницькій області.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Aguilar-Nascimento JE, Dock-Nascimento DB. (2010). Reducing preoperative fasting time. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2 (3): 57–60.
2. Allen C, Beverley L, Bovey J, Brady M, Darnley I, Dearmum A et al. (2005). Perioperative Fasting in Adults and Children: An RCN Guideline for the Multidisciplinary Team. (Clinical Practice Guidelines). RCNi. URL: https://media.gosh.nhs.uk/documents/RCN_Perioperative_Fasting_Adults_and_Children.pdf.
3. Bilehjani E, Fakhari S, Yavari S, Panahi J, Afhami M, Nagipour et al. (2015). Adjustment of Preoperative Fasting Guidelines for Adult Patients Undergoing Elective Surgery (Short Paper). *Open J Intern Med*. 5 (4): 115–118.
4. Bollag L, Lim G, Sultan P, Habib AS, Landau R, Zakowski M et al. (2021). Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology: Consensus Statement and Recommendations for Enhanced Recovery After Cesarean. *Anesth Analg*. 132 (5): 1362–1377.
5. Brady M, Kinn S, Stuart P. (2003). Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 4. CD004423.
6. Carli F. (2015). Physiologic considerations of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs: implications of the stress response. *Can J Anaesth*. 62 (2): 110–119.
7. Cooke RD, Comyn DJ, Ball RW. (1979). Prevention of postoperative nausea and vomiting by domperidone: A double-blind randomized study using domperidone, metoclopramide and a placebo. *S Afr Med J*. 56 (21): 827–829.
8. Dewan DM, Floyd HM, Thistlewood JM, Bogard TD, Spielman FJ. (1985). Sodium citrate pretreatment in elective cesarean section patients. *Anesth Analg*. 64 (1): 34–37.
9. Garland J, Little D. (2018). Maternal Death and Its Investigation. *Acad Forensic Pathol*. 8 (4): 894–911.
10. He Y, Wang R, Wang F, Chen L, Shang T, Zheng L. (2022). The clinical effect and safety of new preoperative fasting

- time guidelines for elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg.* 11 (3): 563–575.
11. Jasson J, Lefèvre G, Tallet F, Talafre ML, Legagneux F, Conseiller C. (1989). Oral administration of sodium citrate before general anesthesia in elective cesarean section. Effect on pH and gastric volume. *Ann Fr Anesth Reanim.* 8 (1): 12–18.
 12. Joshi GP, Abdelmalak BB, Weigel WA, Harbell MW, Kuo CI, Soriano SG et al. (2023). 2023 American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for Preoperative Fasting: Carbohydrate-containing Clear Liquids with or without Protein, Chewing Gum, and Pediatric Fasting Duration-A Modular Update of the 2017 American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for Preoperative Fasting. *Anesthesiology.* 138 (2): 132–151.
 13. Lin CJ, Huang CL, Hsu HW, Chen TL. (1996). Prophylaxis against acid aspiration in regional anesthesia for elective cesarean section: a comparison between oral single-dose ranitidine, famotidine and omeprazole assessed with fiberoptic gastric aspiration. *Acta Anaesthesiol Sin.* 34 (4): 179–184.
 14. Maltby JR, Sutherland AD, Sale JP, Shaffer EA. (1986). Preoperative oral fluids: is a five-hour fast justified prior to elective surgery? *Anesthesia and Analgesia.* 65 (11): 1112–1116.
 15. Mandell LA, Niederman MS. (2019). Aspiration Pneumonia. *N Engl J Med.* 380 (7): 651–163.
 16. Merchant R, Chartrand D, Dain S, Dobson G, Kurrek MM, Lagacé A et al. (2016). Guidelines to the Practice of Anesthesia — Revised Edition 2016. *Can J Anaesth.* 63 (1): 86–112.
 17. MOZ Ukrainy. (2022). Pro zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnoho protokolu pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Kesariv roztytn». Nakaz MOZ Ukrainy № 8 vid 05.01.2022. [МОЗ України. (2022). Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Кесарів розтин». Наказ МОЗ України № 8 від 05.01.2022]. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2022_08_ykpm_d_kesar_roztyn.pdf.
 18. NICE. (2021). Caesarean birth NICE guideline. URL: www.nice.org.uk/guidance/ng192.
 19. Oodit R, Biccari BM, Panieri E, Alvarez AO, Sioson MRS, Maswime S et al. (2022). Guidelines for Perioperative Care in Elective Abdominal and Pelvic Surgery at Primary and Secondary Hospitals in Low — Middle-Income Countries (LMIC's): Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendation. *World J Surg.* 46 (8): 1826–1843.
 20. Ormezzano X, Francois TP, Viaud JY, Bukowski JG, Bourgeonneau MC, Cottton D et al. (1990). Aspiration pneumonia prophylaxis in obstetric anaesthesia: Comparison of effervescent cimetidine-sodium citrate mixture and sodium citrate. *Br J Anaesth.* 64 (4): 503–506.
 21. Pan PH, Moore CH. (2001). Comparing the efficacy of prophylactic metoclopramide, ondansetron, and placebo in cesarean section patients given epidural anesthesia. *J Clin Anesth.* 13 (6): 430–543.
 22. Phillips S, Hutchinson S, Davidson T. (1993). Preoperative drinking does not affect gastric contents. *British Journal of Anaesthesia.* 70 (1): 6–9.
 23. Practice guidelines for obstetric anesthesia: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. (2016). *Anesthesiology.* 124 (2): 270–300.
 24. Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration. (2017). *Anesthesiology.* 126 (3): 376–393.
 25. Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O'Sullivan G, Søreide E et al. (2011). Perioperative fasting in adults and children: Guidelines from the European society of anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 28 (8): 556–569.
 26. Warner MA, Meyerhoff KL, Warner ME, Posner KL, Stephens L, Domino KB. (2021). Pulmonary Aspiration of Gastric Contents: A Closed Claims Analysis. *Anesthesiology.* 135 (2): 284–291.

Відомості про авторів:

Титаренко Наталія Василівна — к.мед.н., доц. каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 570-360. <https://orcid.org/0000-0003-0192-1613>.

Костюченко Андрій Володимирович — к.мед.н., доц. каф. неврозів хвороб Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 570-360. <https://orcid.org/0000-0001-8930-0795>.

Вознюк Андрій Вікторович — к.мед.н., асистент каф. акушерства та гінекології №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 570-360. <https://orcid.org/0000-0003-0014-4904>.

Бевз Геннадій Вікторович — к.мед.н., доц. каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 570-360. <https://orcid.org/0000-0003-1257-4290>.

Дацюк Олександр Іванович — д.мед.н., проф. каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова; зав. ВАІТ КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова ВОР». Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 570-360. <https://orcid.org/0000-0001-6298-4891>.

Засаднюк Ольга Пилипівна — к.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології № 1 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 570-360. <https://orcid.org/0000-0002-0381-2202>.

Стаття надійшла до редакції 11.06.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

УДК 618.39-02-06-071-092

Є.В. Петренко, Ю.О. Дубоссарська

Сучасні погляди на етіологію, патогенез і клінічний перебіг спонтанних передчасних пологів, тактику ведення та профілактику ускладнень (огляд літератури)

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 4(167): 52-60; doi 10.15574/HW.2023.167.52

For citation: Petrenko EV, Dubossarska YuO. (2023). Modern views on the etiology, pathogenesis and clinical course of spontaneous premature birth, management tactics and prevention of complications (literature review). Ukrainian Journal Health of Woman. 4(167): 52-60; doi 10.15574/HW.2023.167.52.

Наведено огляд медичної літератури щодо сучасних поглядів на основні причини передчасних пологів, прогностичні маркери, клінічні особливості перебігу, діагностичні ознаки, тактику ведення та перинатальні наслідки.

Незважаючи на активний і невпинний розвиток сучасної доказової медицини, питання передчасних пологів та їхній вплив на коротко- й довгострокові наслідки для акушерства та новонароджених залишається нагальним питанням.

Мета — висвітлити сучасні наукові знання про етіологію, патогенез, клінічне ведення передчасних пологів, а також про перспективні токолітичні препарати та методи предикції передчасних пологів.

Серед токолітичних препаратів, які на сьогодні проходять клінічні випробовування, виділяють такі групи — інгібітори хемокінів широкого спектра дії, таргетні препарати до рецепторів простагландину F2 α , антагоністи рецепторів інтерлейкіна-1, системи наноносіїв. У разі успішного завершення досліджень акушери-гінекологи можуть отримати прицільно діючі ліки для терапії передчасних пологів із кращим профілем безпечності за той спектр препаратів, який є на сьогодні.

Триває також дослідження нових лабораторних прогностичних маркерів передчасних пологів, таких як плазменний білок А, пов'язаний з вагітністю, хоріонічний гонадотропін людини, альфа-фетопроєїн, естріол, рівень феритину, церулоплазміну, лужної фосфатази, гематологічні маркери. Імплементація вищезазначених прогностичних маркерів у клінічну медицину дасть змогу отримати нові можливості для ранньої предикції передчасних пологів.

Оновлюються сонографічні підходи до прогнозування передчасних пологів. У доповнення до вимірювання довжини шийки матки використовуються вимірювання матково-цервікального кута та застосування цервікальної еластографії.

Сучасні наукові надбання дають змогу лікарям у майбутньому в більш ранні терміни вагітності прогнозувати можливість передчасних пологів та ефективніше лікувати передчасні пологи, що розпочалися.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: передчасні пологи, тактика ведення, лабораторні прогностичні маркери, матково-цервікальний кут, цервікальна еластографія, інгібітори хемокінів широкого спектра дії, таргетні препарати до рецепторів простагландину F2 α , антагоністи рецепторів інтерлейкіна-1, системи наноносіїв.

Modern views on the etiology, pathogenesis and clinical course of spontaneous premature birth, management tactics and prevention of complications (literature review)

E.V. Petrenko, Yu.O. Dubossarska

Dnipro State Medical University, Ukraine

A review of medical literature regarding modern views on premature birth, the main issues of etiology and pathogenesis of this pathology, diagnostic signs, clinical features of the course, management tactics and perinatal consequences, investigated prognostic markers.

A review of the medical literature regarding modern views on premature birth, the main issues of etiology and pathogenesis of this pathology, diagnostic signs, clinical features of the course, management tactics and perinatal consequences, investigated prognostic markers is provided. Despite the active and relentless development of medical science, the issue of premature births and their impact on short- and long-term consequences for mothers and children remains an urgent issue.

Purpose — to highlight the scientists' understanding of the etiology, pathogenesis, clinical management of premature birth, as well as to examine the available data on promising tocolytic drugs and methods of predicting premature birth.

Among the tocolytic drugs currently undergoing clinical trials, the following groups are distinguished — broad-spectrum chemokine inhibitors, prostaglandin F2 α -receptor target drugs, interleukin 1 receptor antagonists, and nanoparticle platforms. If the research is successful, obstetricians and gynecologists may have a targeted drug for the treatment of preterm labor with a better safety profile than the range of drugs we have today.

Research into new laboratory prognostic markers of preterm birth, such as pregnancy-associated plasma protein A, human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein, estradiol, ferritin, ceruloplasmin, alkaline phosphatase, hematological markers, is also ongoing. The implementation of the above prognostic markers in clinical medicine will allow obtaining new opportunities in the early prediction of premature birth.

Sonographic approaches to predicting premature birth are being updated. In addition to the measurement of the length of the cervix, the measurement of the uterine-cervical angle and the use of cervical elastography are used.

Modern scientific achievements will allow doctors in the future at earlier stages of pregnancy to predict the possibility of premature birth and more effectively treat premature birth that has begun.

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: premature birth, management tactics, laboratory prediction markers, uterine-cervical angle, cervical elastography, broad-spectrum chemokine inhibitors, prostaglandin F2 α -receptor target drugs, interleukin 1 receptor antagonists, nanoparticle platforms.

Вступ

Передчасні пологи (ПП) — це основна причина неонатальної смертності та найпоширеніше показання для антенатальної госпіталізації [21,41]. Приблизно 15 млн дітей у світі щорічно народжуються передчасно. З них 1 млн помирає у віці до 5 років, що становить 18% усіх смертей дітей цього віку. З ПП пов'язані 35% випадків ранньої і пізньої неонатальної смертності новонароджених (віком до 28 днів) [41]. Наразі у світі існує значна варіабельність частоти ПП, особливо висока в країнах із низьким і середнім рівнем доходів. На жаль, частота ПП продовжує зростати [41].

Мета дослідження — провести огляд літератури щодо наявних сучасних наукових даних про методи попередження, лабораторні та сонографічні прогностичні маркери, ведення спонтанних ПП і токолітичних препаратів, що перебувають на етапі клінічних досліджень.

Етіологія та патогенез передчасних пологів

Щорічно з 15 млн ПП понад 84% припадає на 32–36 тиж вагітності. Лише близько 5% потрапляють у категорію надзвичайно ПП (<28 тиж вагітності), а 10% відбуваються на 28–32-му тижнях гестації [21,35,41]. На шість країн — Індію, Китай, Нігерію, Пакистан, Індонезію та США — припадає 50% (близько 7,4 млн) передчасно народжених дітей від загальної кількості у світі [41]. Середній рівень ПП у країнах із низьким рівнем доходу становить близько 12% порівняно з 9,4% і 9,3% у країнах із середнім і високим рівнем доходу, відповідно [41].

В Україні передчасними вважають пологи, які відбулись у терміні вагітності з 22⁺⁰ тиж і до 36⁺⁶ тиж, що відповідає критеріям, які визначає Американський коледж акушерів і гінекологів (ACOG) [7,21].

До факторів ризику виникнення ПП належать обтяжений акушерський, гінекологічний, соматичний, соціально-економічний анамнез, умови праці та адиктивні стани [1,5,14,15,21,41].

Патофізіологія ПП включає щонайменше чотири основні патогенетичні механізми. Вивченими ланками цього процесу є: передчасна активація материнської або фетальної гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи, запалення або інфекція, децидуальний крововилив і патологічне перерозтягнення матки [1,24,26,35].

Діагностика передчасних пологів

Діагноз ПП базується на визначенні наявності регулярних маткових скорочень, які

обов'язково супроводжуються структурними змінами шийки матки. Кровотеча з піхви і/або розрив плодових оболонок лише підвищує імовірність цього діагнозу [5,21,24].

Для підтвердження початку ПП доцільно користуватися такими специфічними критеріями [3,32,34]:

- скорочення матки (≥ 4 кожні 20 хв або ≥ 8 за 1 год);

плюс

- дилатація шийки матки ≥ 3 см *або*
- довжина шийки матки < 20 мм за результатами трансвагінального ультразвукового дослідження (УЗД) *або*

- довжина шийки матки 20–30 мм під час виконання трансвагінального УЗД і позитивний тест на фетальний фібрoneктин (fFN) [5,26].

Вагітні з підозрою на ПП також скаржаться на біль у спині та спастичний біль унизу живота (подібний до менструального), виділення з піхви.

У більшості країн виявлення початку ПП ґрунтується лише на клінічних суб'єктивних даних, що призводить до підвищення числа як випадків госпіталізації та витрат, так і непотрібних і потенційно шкідливих втручань, таких як застосування токолітиків і глюкокортикостероїдів [5].

Тому для підвищення точності діагностування та оцінювання потенційного ризику виникнення ПП, за наявності симптомів у вагітної, слід виконувати такі діагностичні тести:

- трансвагінальне УЗД для вимірювання довжини шийки матки;

- виявлення у вагінальних виділеннях fFN, фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IGFBP-1), плацентарного альфа-мікроглобуліну-1 (PAMG-1) [21,24,35].

Фетальний фібрoneктин — це основний глікопротеїн позаклітинного хоріодецидуального матриксу, який знаходиться в амніотичній рідині та переважно на межі хоріонічної (плодової) і децидуальної (материнської) тканин [32,35,36,39].

Для визначення вмісту fFN у цервіко-вагінальному секреті застосовують метод імуноферментного аналізу. Концентрація fFN у вагінальному секреті > 50 нг/мл у терміні вагітності 22–36 тиж вагітності пов'язана з підвищеним ризиком ПП протягом найближчих 7 днів. Тест на визначення fFN доступний у двох основних формах у країнах Європейського

Союзу та США, наразі не доступний на території України [32,35,36,39]. Однак подальші дослідження [35,36,39] свідчать, що кількісний тест не поліпшує прогнозування ПП протягом 7 діб порівняно з якісним тестом на fFN у поєднанні з вимірюванням довжини шийки матки [35,36,39].

Фосфорильований протеїн-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту, виробляється плацентарними децидуальними клітинами і визначається в цервікальному слизі. Для якісного визначення білка матеріал із піхви беруть під час огляду в дзеркалах у період 22–36 тиж. вагітності [35,36,39]. Через 5 хв отримують результат за допомогою експрес-проби з імпрегнованим субстратом на основі імунохроматографії [35,36,39].

Плацентарний альфа-1 мікроглобулін — це ще один глікопротеїд, який продукується децидуальною оболонкою і знаходиться у високих концентраціях в амніотичній рідині. Для його виявлення вагінальний мазок із піхви беруть у вагітних у терміні 22–36 тиж гестації. Результат отримують вже через 5 хв за допомогою імунологічного експрес-тесту з імпрегнованим субстратом [35,36,39].

Ведення передчасних пологів

Токолітичну терапію проводять із метою затримки пологів до 48 год, для досягнення максимального фетального ефекту від проведеного курсу глюкокортикостероїдної терапії і, за потреби, для переведення жінки до медичного закладу ПП рівня надання перинатальної допомоги [22,40,42].

У терміні 24–32 тиж вагітності жінкам як токолітичний засіб для затримки ПП у якості терапії першої лінії пропонують індометацин [22,38,42]. Протипоказаннями до його застосування є наявність у матері тромбоцитарної дисфункції, коагулопатії, печінкової, ниркової недостатності, пептичної виразки або бронхіальної астми (у жінок із гіперчутливістю до ацетилсаліцилової кислоти). Крім того, слід уникати використання індометацину в терміні гестації від 32 тиж, а курс лікування не повинен перевищувати 72 год через ризик передчасного звуження або закриття боталової протоки і виникнення маловоддя [40,42]. Для пригнічення пологової діяльності при ПП використовують індометацин спочатку в навантажувальній дозі (50–100 мг перорально або ректально) з переходом на підтримувальну дозу (25 мг перорально кожні 4–6 год) [40,42].

Для жінок із ПП у терміні гестації 32–34 тиж, які є кандидатами для токолізу, як препарат першої лінії використовують ніфедипін [2,40,42]. Він має такі побічні ефекти, як запаморочення, почервоніння обличчя, артеріальна гіпотензія, серцебиття (через розвиток периферійної вазодилатації, яка рефлекторно підвищує частоту серцевих скорочень; цей механізм компенсації виникає в жінок із нормальною функцією міокарда) [40]. Для токолізу спочатку рекомендують навантажувальну дозу (20–30 мг перорально) з переходом на підтримувальну дозу (10–20 мг перорально кожні 3–8 год до 48 год), максимальна доза — 180 мг/добу [2,40,42].

Якщо препарат першої лінії не інгібує скорочення матки під час ПП, слід припинити його введення і розпочати терапію препаратами другої лінії. У терміні вагітності 24–32 тиж до таких препаратів належить ніфедипін, а у терміні 32–34 тиж гестації — тербуталін (агоніст β_2 -адренорецепторів) [22,40]. Використовують такий режим введення тербуталіну: 0,25 мг підшкірно кожні 20–30 хв, до 4 доз або до моменту досягнення токолізу, потім 0,25 мг підшкірно кожні 3–4 год протягом 24 год [40,42]. У разі використання тербуталіну можливий розвиток таких побічних ефектів, як тахікардія, гіпотензія, тремор, серцебиття, задишка, дискомфорт за грудниною, набряк легень, гіпокаліємія та гіперглікемія [28,40,42].

Рекомендовано уникати одночасного застосування декількох токолітиків через підвищений ризик побічних ефектів і відсутність доказовості кращої ефективності [28,40,42].

Також застосовують інші препарати як токолітики, але вони мають суперечливі дані щодо ефективності: атосибан, сульфат магнію, нітрогліцерин [2,9,16,18,20,40].

Тривають доклінічні розроблення та клінічні випробовування нових токолітичних препаратів, таких як інгібітори хемокінів широкого спектра дії, таргетні препарати до рецепторів простагландину F $_{2\alpha}$ (PG F $_{2\alpha}$), антагоністи рецепторів інтерлейкіну-1 (ІЛ-1RA) та системи наноносіїв як способів введення токолітиків [6].

Численні дослідження протягом останнього десятиліття зосереджені на розробленні протизапальних засобів, спрямованих на специфічні хемокіни та рецептори хемокінів, що лежать в основі розвитку запалення при деяких захворюваннях людини. На сьогодні триває дослідження інгібіторів хемокінів широкого спектра дії для лікування ПП [6].

Ключова роль простагландинів в ініціації та прогресуванні пологів зробила їх мішенню для терапевтичних засобів із метою запобігання ПП. Активація рецептора PG F2 α стимулює скорочення міометрія та регуляцію матриксних металопротеїназ, що призводить до дозрівання шийки матки та розриву оболонок. Ебопіпрант (ОВЕ-022) є високопотужним, конкурентним, оборотним інгібітором PG F2 α . ОВЕ-022 досліджено як на тканинах людини, так і на моделях вагітних тварин. У доклінічних дослідженнях на людях встановлено, що ОВЕ-022 інгібує скорочення міометрія людини *in vitro* і є ефективнішим у комбінації з ніфедипіном або атосибаном [6]. На тваринній моделі ОВЕ-022 показує подібну до ніфедипіну активність щодо скорочення частоти пологів, а також синергічний ефект за використання разом із ніфедипіном, без ознак звуження артеріальної протоки плода, порушень функції нирок плода або пригнічення тромбоцитів [6]. Зараз ОВЕ-022 досліджують на потенційні побічні ефекти, подібні до індометацину, з особливою увагою до передчасного закриття артеріальної протоки, порушення функції нирок плода та пригнічення агрегації тромбоцитів [6]. Деякі з перших досліджень на людях щодо потенційних побічних ефектів ОВЕ-022 показують сприятливі фармакокінетичні характеристики та відсутність значного впливу на подовження інтервалу QT серед когорти здорових жінок у постменопаузі [6].

Кінерет, канакінумаб і рилонасепт є великими білковими ортостеричними антагоністами інтерлейкіна-1 β (ІЛ-1 β), які схвалені для клінічного лікування запальних захворювань, але показали обмежену ефективність для запобігання ПП на тваринних моделях [6]. Особливий інтерес становить кінерет, рекомбінантна версія ендogenous ІЛ-1RA. У гризунів, овець і приматів системне введення кінерету в стандартних або низьких дозах зменшувало запалення та ураження плода, спричинені ІЛ-1 β та ліпополісахаридами, але для запобігання ПП потрібні були вищі дози [6]. Як ортостеричний антагоніст кінерет може викликати небажані побічні ефекти, здійснюючи неспецифічне інгібування всіх сигнальних шляхів ІЛ-1 β , у тому числі імунорегуляторний NF- κ B [6]. Дійсно, застосування кінерету, канакінумабу і рилонасепту пов'язано з реакцією в місці ін'єкції, інфекціями верхніх дихальних шляхів, запамороченням, шлунково-кишковими розлада-

ми та пригніченням імунітету [6]. Враховуючи ці обмеження, альтернативою є ідентифікація лігандів, які зв'язуються з віддаленими алостеричними ділянками з більшою селективністю, впливаючи на конформаційну динаміку рецептора та зміщуючи рецепторні сигнальні шляхи.

Ритвела є прикладом алостеричного інгібітора ІЛ-1R. Показано, що ритвела потужно пригнічує ІЛ-1 β -індуковане утворення простагландину E2 (PG E2), крім того, специфічно інгібує ІЛ-1R, але не гомологічні цитокіни сімейства ІЛ-1, ІЛ-18 або ІЛ-33. На відміну від кінерету, ритвела не пригнічує ІЛ-1 β -індуковану активацію NF- κ B і залежний фагоцитоз моноцитів, зберігаючи імунний контроль [6]. У моделях на гризунах показано, що ритвела помітно зменшує матково-плацентарний сплеск запальних цитокінів і пригнічує ПП. У цих моделях ритвела також значно поліпшує перинатальні наслідки. Це — зниження запальних сигналів у плазмі, мозку, легенях, сітківці та кишечнику та пов'язаний із цим захист паренхіми головного мозку плода, альвеоляризація легенів, розвиток судин сітківки та цілісність слизової оболонки кишечника [6].

Системи наноносіїв спрямовані на підвищення профілю безпеки токолітиків, а також на таргетну дію на матку, що також підвищує токолітичну ефективність [6]. Під час раннього застосування наночастинок для поліпшення токолізу використовують ліпосоми, що є органічними нанорозмірними ліпідними везикулами, у які можна завантажувати широкий набір препаратів. У 2015 р. як метод випробувано ліпосомальне введення індометацину для зменшення плацентарного переходу препарату до плода та уникнення несприятливого впливу на плід [6]. Дослідження на мишах свідчать про сильну локалізацію ліпосом у вагітній матці, слабку локалізацію в плаценті та відсутність ліпосомального перенесення до плода [6]. Дослідження не включало визначення локалізації ліпосом в інших тканинах матері; однак це дало багатообіцяюче розуміння у потенційній перевазі токолізу, що забезпечується наночастинками.

Токोलітична терапія дає час для проведення антенатального курсу глюкокортикостероїдів, який знижує кількість випадків неонатального респіраторного дистрес-синдрому, внутрішньошлункових крововиливів, некротизуючого ентероколіту, сепсису та неонатальної смерті приблизно на 50% [10,19,33,43].

У терміні вагітності до 22 тиж глюкокортикостероїди не застосовують у зв'язку з тим, що в плода ще недостатня кількість примітивних альвеол, на які може вплинути препарат. У терміні від 22⁺⁰ до 22⁺⁶ тиж необхідне спільне консультування вагітної неонатологом, акушером-гінекологом із приводу доцільності проведення антенатального курсу глюкокортикостероїдами [11]. Вагітна може отримати його тільки в тому разі, якщо планується інтенсивна терапія новонародженого [10,32]. При цьому жінка має бути поінформована, що після введення антенатальних глюкокортикостероїдів шанс вижити в новонародженого вищий (38,5% порівняно з 17,7%), і виживання без значних захворювань становить 4,4% і 1,0%, відповідно [10,38]. У дітей, народжених у ці терміни, можливий внутрішньоплуночковий крововилив, розвиток кістозної перивентрикулярної лейкомаляції, некротизуючого ентероколіту, інфекції, тяжкої ретинопатії недоношених і хронічного захворювання легень [10,38].

Відповідно до більшості рекомендацій, курс антенатальних глюкокортикостероїдів проводять усім вагітним у терміні гестації від 23⁺⁰ до 33⁺⁶ тиж, які мають високий ризик ПП протягом наступних 7 діб [10,38]. Цей курс передбачає введення бетаметазону в кількості 12 мг внутрішньом'язово кожні 24 год — усього 2 дози або 4 дози по 6 мг дексаметазону внутрішньом'язово через кожні 12 год. Є суперечливі дані, що бетаметазон має перевагу над дексаметазоном [10,19].

До 34 тиж можливе проведення повторного антенатального курсу глюкокортикостероїдів, якщо є ризик ПП протягом наступних 7 діб, і симптоми ПП ще спостерігаються або з'явилися знову. Повторний курс призначається лише за умови, що гестаційний вік під час проведення першого курсу був ≤ 28 тиж, і від останнього введення препарату минуло понад 7–10 діб. Переваги двох курсів у разі загрози ПП доведені, а негативний вплив на фізичний розвиток плода виникає після застосування ≥ 4 курсів. За повторних курсів глюкокортикостероїдів одноразово вводять 12 мг бетаметазону [10,19,32].

З метою нейропротекції плода рекомендовано проводити магnezіальну терапію при ПП у терміні 24–32 тиж гестації [20]. У 5 рандомізованих контрольованих дослідженнях, з яких у 4 нейропротекція плода була першочерговою метою, відносний ризик (ВР) церебрально-го паралічу становив 0,69 (95%ДІ: 0,54–0,87),

а моторної дисфункції у новонароджених — 0,61 (95% ДІ: 0,44–0,85) без впливу на смертність або інші неврологічні порушення чи інвалідність протягом перших років життя. Найбільшу перевагу малюки отримували після застосування сульфату магнію до 30⁺⁰ тиж вагітності [8,13,20,43]. Рекомендовано вводити навантажувальну дозу 4 г сухої речовини сульфату магнію протягом 20 хв внутрішньовенно з переходом на підтримувальну дозу 1 г/год. Введення сульфату магнію припиняють після народження дитини або після 24 год магnezіальної терапії, якщо пологи не відбулися [13,20].

Прогностичні маркери передчасних пологів

Оскільки ПП пов'язані з тяжкими ускладненнями для новонародженого, важлива рання предикція імовірності настання цієї акушерської патології. Досі немає адекватного діагностичного інструмента для ранньої пренатальної діагностики ПП. Вимірювання довжини шийки матки, посів амніотичної рідини, С-реактивний протеїн, рівень цитокінів, виявлення у вагінальних виділеннях fFN, IGFBP-1, PAMG-1 є рекомендованими методами для прогнозування очікуваних ПП [34]. Однак не всі маркери, вивчені на сьогодні, є ранніми предикторами, тому дослідницький пошук нових чутливих, неінвазивних, недорогих і легкодоступних маркерів ПП залишається актуальним питанням для науковців.

Одним із найбільш застосовуваних інструментів для прогнозування спонтанних ПП є трансвагінальне вимірювання довжини шийки матки, але ізольовано цей метод може не виявити дві третини з тих жінок, які згодом матимуть спонтанні ПП. Еластографія шийки матки є неінвазивною діагностичною технікою для оцінювання відмінностей в жорсткості та еластичності тканин. Кілька досліджень оцінювали використання цієї технології для прогнозування ПП [31,37].

У проспективному когортному дослідженні [37] проведено визначення діагностичної значущості еластографії для прогнозування ПП. Серед вагітних, яким проводили трансвагінальне УЗД для вимірювання довжини шийки матки на 18–22-му тижні вагітності, додатково використали цервікальну еластографію (E-Cervix). Усього у дослідженні взяли участь 742 жінки, з яких 49 (6,6%) мали спонтанні ПП. На основі цього дослідження встановлено, що індекс контрасту еластичності пов'язаний з підвищеним ризиком спонтанних ПП і може бути кори-

ним параметром для майбутнього дослідження для прогнозування спонтанних ПП [37].

У проспективному дослідженні [31] за участі вагітних жінок у терміні 24–34 тиж гестації з одноплідною вагітністю, направлених до лікарні з клінічними ознаками ПП і/або з наявністю ПП в анамнезі, під час вагінального сонографічного дослідження для вимірювання довжини шийки матки, проведено еластографію шийки матки для оцінювання кольору внутрішніх органів (кольоровий діапазон від низької еластичності до високої еластичності: фіолетовий – 1, синій – 2, жовтий – 3, червоний – 4). Розглянуто 1–2 класи як негативний тест, тоді як 3–4 – як позитивний тест. Виявлено статистично значущу кореляцію між ПП і позитивною еластограмою. Ризик ПП є вищим (відношення шансів (ВШ) – 3,2) у жінок із позитивним результатом еластограми (23% проти 7%, $p=0,037$) [31].

Перспективним у контексті предикції ПП вважається вивчення такого сонографічного параметра, як вимірювання матково-цервікального кута (МЦК) [4,17]. У ретроспективному когортному дослідженні [17] при одноплідних вагітностях у терміні 16^{+0} – 23^{+6} тиж під час трансвагінального УЗД для визначення довжини шийки матки з додатковим вимірюванням МЦК між нижнім сегментом матки і цервікальним каналом виявлено, що МЦК є корисним, новим транс вагінальним ультразвуковим маркером, який можна використовувати як скринінговий інструмент для оцінки ризику ПП [17].

Щодо лабораторних маркерів прогнозування спонтанних ПП, то в мета-аналізі 77 досліджень [23] різноманітних біохімічних маркерів предикції спонтанних ПП найпоширенішими біомаркерами, ідентифікованими та проаналізованими визначено ті, які вимірювалися під час скринінгів першого та другого триместру вагітності на анеуплоїдію, у тому числі плазменний білок А, пов'язаний з вагітністю (РАРР-А), хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), альфа-фетопротеїн (АФП) і естріол. Низькі рівні РАРР-А пов'язані зі спонтанними ПП (ВШ – 1,7–5,4) [23]. Докази про зв'язок між рівнями ХГЛ у матері та ПП непереконливі, хоча деякі дослідження свідчать, що низькі рівні ХГЛ пов'язані з підвищеним ризиком спонтанних ПП (ВШ 0,8–2,0), і високий рівень ХГЛ незалежно знижує ризик ПП [23]. Високий рівень АФП у сироватці суттєво пов'язаний зі спонтанними ПП (ВШ – 1,9–8,3) [23]. Дослідження сироваткового естріолу показують неоднознач-

ні результати, тоді як два дослідження свідчать про значний зв'язок між високим рівнем естріолу та спонтанними ПП, інші три не вказують на такий зв'язок [12,23].

Серед досліджених ендокринних маркерів виділено кортикотропін-релізінг-гормон, кортизол та антимюллерів гормон (АМГ). Підвищення кортикотропін-релізінг-гормону значно пов'язане з підвищеним ризиком спонтанних ПП [23]. Рівні сироваткового кортизолу не пов'язані з гестаційним віком на момент пологів, підвищений рівень кортизолу також не пов'язаний зі збільшенням імовірності спонтанних ПП [23]. Рівні АМГ у другому триместрі вагітності не пов'язані зі спонтанними ПП, однак стабільні або зростаючі рівні АМГ на ранніх термінах гестації пов'язані зі спонтанними ПП, але лише у жінок із високим рівнем сироваткового АФП [23].

Для прогнозування ПП вивчено рівні загального холестерину в першому триместрі вагітності, а також динаміку загального холестерину в першому та другому триместрах, що поліпшує прогнозування спонтанних ПП порівняно з лише визначенням анамнезу спонтанних ПП [23].

Високий рівень неестерифікованих, або «вільних» жирних кислот у крові матері ($>0,33$ ммоль/л) пов'язаний з підвищенням шансів на подальші спонтанні ПП на 2,02 (95% ДІ: 1,13–3,48) порівняно з низькими рівнями цих кислот ($<0,19$ ммоль/л) [23].

Біомаркери в ліпоксигеназних, епоксигеназних і циклооксигеназних шляхах досліджено як потенційні біомаркери спонтанних ПП. Низький рівень жирних кислот, зокрема ейкозапентанової і докозагексаєнової кислоти, впершому та другому триместрах пов'язаний з 10-кратним збільшенням ризику спонтанних ПП [23].

Молекулярні механізми, що регулюють початок пологів, ще недостатньо вивчені, але їх розуміння може допомогти у визначенні маркерів предикції ПП, тому ця сфера досліджень залишається актуальною [23]. Транскриптомічний аналіз плацент при неускладнених вагітностях, які завершилися спонтанними ПП, показав підвищену експресію генів фактора некрозу пухлини, ІЛ-6 та плацентарного фактора росту, зниження експресії інтерферону- γ та фактора росту ендотелію судин R1. Такі результати дають надію, що вищезазначені речовини після детальних досліджень можуть стати новими маркерами ПП [32].

Останнім часом багато гематологічних маркерів згадуються як діагностичні та прогностич-

ні фактори за певних типів захворювань, у тому числі акушерських [29]. Розподіл еритроцитів за величиною (RDW) є мірою невідповідності величини циркулюючих еритроцитів, що відображає варіабельність розмірів клітин. RDW раніше використовували переважно в диференційній діагностиці мікроцитарної анемії, але нещодавно його запропонували як предиктивний і прогностичний параметр для різноманітної патології у дорослих пацієнтів. RDW збільшується в разі неефективного синтезу або посиленого пошкодження еритроцитів при запальних або інфекційних станах [29].

Середній розмір тромбоцитів (MPV) є надійним індикатором розміру тромбоцитів, що відображає їхню функцію та активність. Збільшення MPV асоційоване з продукцією молодих і великих тромбоцитів у разі запалення. Великі тромбоцити мають щільніші гранули, ніж малі, є більш метаболічно та ферментативно активними і мають вищий метаболізм [29]. Враховуючи, що внутрішньоутробна інфекція є однією з найпоширеніших причин у механізмі ПП, дослідження важливості цього маркера в прогнозуванні ПП є актуальним питанням [29].

Недавні дослідження у вагітних свідчать, що маркери крові, які відображають системне запалення, імовірно, є прогностичними факторами гестаційного цукрового діабету, преєклампсії та ПП [29]. У нещодавньому дослідженні [29] щодо оцінювання кількості нейтрофілів (NEU), MPV, RDW і співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (НЛС) у групі вагітних зі спонтанними ПП та в контрольній групі з доношеною вагітністю встановлено, що NEU, MPV, RDW і НЛС є значно вищими в групі жінок із ПП, ніж у жінок, які народили в термін. У багатофакторному регресійному аналізі найсильнішою прогностичною змінною є MPV. Крім того, існує значуща кореляція між MPV та підвищенням RDW і потребами в інтенсивній терапії новонароджених у жінок, які народили між 34 та 37-м тижнями. Отже, високий RDW і MPV є незалежними предикторами ПП у пацієток з ПП, збільшення RDW і MPV є вищим у жінок із високим ризиком ПП більше, ніж у здорових осіб. Одночасне використання RDW і MPV з існуючими маркерами для підвищення наших можливостей ідентифікації ПП може бути сильнішим за використання будь-якого окремого маркера [29].

В іншому дослідженні [30] проведено ретроспективне обстеження пацієток у трьох групах: з ранніми ПП, пізніми ПП та в контрольній

групі, у яких вивчено демографічні, акушерські та лабораторні дані, MPV та нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення. Висновки цього дослідження ще раз доводять вирішальне значення НЛС та MPV як маркерів прозапального процесу серед жінок із ПП [30].

У наукових дослідженнях висунуто гіпотезу щодо можливості використання рівня феритину як прогностичного маркера ПП [25,27]. Зв'язок між рівнем заліза (Fe) у матері та ризиком ПП невизначений. Є дані, що як низький, так і підвищений рівень Fe пов'язаний з ризиком ПП, при цьому рівень феритину є значно вищим у разі передчасного розриву плодових оболонок або тривалого безводного проміжку (понад 12 год) [25,27]. Отже, результати цих досліджень свідчать, що рівень феритину в сироватці крові можна використовувати для визначення пацієток групи ризику ПП.

У дослідженні [12] щодо вивчення ролі церулоплазміну, лужної фосфатази і феритину як біомаркерів прогнозування ПП встановлено, що значне підвищення сироваткового церулоплазміну, феритину та лужної фосфатази асоційоване з ПП порівняно з терміновими пологами, і їх можна використовувати як прогностичні біомаркери при ПП. Крім того, ці параметри є економічно ефективними, простими у виконанні та менш трудомісткими [12].

Висновки

Передчасні пологи залишаються актуальним питанням сучасного акушерства та перинатології, потребують подальшого поглибленого дослідження щодо оптимізації заходів попередження, прогнозування й ведення на етапі вагітності, а також розроблення заходів, які можуть позитивно вплинути на виживаність, короткої довгострокові наслідки в передчасно народженої дитини.

Патолофізіологія ПП включає щонайменше чотири основні патогенетичні механізми. Вивченими ланками цього процесу є: передчасна активація материнської або фетальної гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, запалення або інфекція, децидуальний крововилив та патологічне перерозтягнення матки. Діагноз ПП базується на визначенні наявності регулярних маткових скорочень, які обов'язково супроводжуються структурними змінами шийки матки. Кровотеча з піхви і/або розрив плодових оболонок лише підвищують імовірність цього діагнозу.

Для підвищення точності діагностування та оцінювання потенційного ризику ПП, за наявності симптомів у вагітної, запропоновано виконувати такі діагностичні тести: транс вагінальне УЗД для вимірювання довжини шийки матки; виявлення у вагінальних виділеннях fFN, IGFBP-1, PAMG-1; визначення співвідношення в крові білка-4, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту, і глобуліну, що зв'язує статеві гормони.

Своєчасне та правильне визначення жінок, які народять передчасно, дає змогу

вчасно провести заходи, спрямовані на поліпшення результатів для новонародженого. Вони включають курс профілактики респіраторного дистрес-синдрому новонародженого глюкокортикостероїдами, магнєзіальну терапію для протекції нервової системи плода.

Перспективним напрямом дослідження є вивчення нових прогностичних маркерів ПП.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Acosta EP, Grigsby PL, Larson KB et al. (2014). Transplacental transfer of Azithromycin and its use for eradicating intraamniotic ureaplasma infection in a primate model. *J Infect Dis*. 209: 898.
- Ali AA, Sayed AK, El Sherif L, Loutfi GO, Mohamed Ahmed AM, Mohamed HB et al. (2019, May). Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of atosiban versus nifedipine for inhibition of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 145 (2): 139–148.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins -Obstetrics. (2016). Practice bulletin № 171: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol*. 128 (4): e155–e164.
- Benito Vielba M, De Bonrosto Torralba C, Espiau Romera A, Roca Arquillue M, Campillos Maza JM, Castán Mateo S. (2022). Uterocervical angle as a predictor of spontaneous preterm birth in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 35 (10): 1878–1885. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1771553>.
- Chao TT, Bloom SL, Mitchell JS et al. (2011). The diagnosis and natural history of false preterm labor. *Obstet Gynecol*. 118: 1301.
- Coler BS, Shynlova O, Boros–Rausch A, Lye S, McCartney S, Leimert KB et al. (2021). Landscape of Preterm Birth Therapeutics and a Path Forward. *Journal of Clinical Medicine*. 10 (13): 2912. <https://doi.org/10.3390/jcm10132912>.
- Committee on Obstetric Practice. (2017). Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstetrics and gynecology*. 130 (2): e102–e109. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002237>.
- Costantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). (2009). Effects of antenatal exposure to magnesium sulphate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 114; 2 Pt 1: 354–364. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181ae98c2>.
- Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. (2014, Aug 15). Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 8: CD001060.
- Crowther CA, Middleton PF, Voysey M et al. (2019). Effects of repeat prenatal corticosteroids given to women at risk of preterm birth: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 16: e1002771.
- Deshmukh M, Patole S. (2018). Antenatal corticosteroids in impending preterm deliveries before 25 weeks' gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 103: F173.
- Dhok A, Ambad R, Kalambe M, Nakade M. (2020). Biomarkers for prediction of preterm delivery: A hospital-based study. *J Datta Meghe Inst Med Sci Univ*. 15: 16–20.
- Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. (2009). Antenatal magnesium sulphate and neurologic outcome in preterm infants: A systematic review. *Obstet Gynecol*. 113: 1327.
- Dubossarska Yu O, Puziy Ye O. (2022). Perinatal outcomes of preterm premature rupture of membranes before 36 weeks of pregnancy. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 3 (91): 22–28.
- Dubossarska ZM, Puziy Ye O. (2018). Some topical issues of preterm premature rupture of membranes. *Medychni aspekty zdorovia zhinky*. 7–8 (120–121): 5–7.
- Duckitt K, Thornton S, O'Donovan OP, Dowswell T. (2014, May 8). Nitric oxide donors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 5: CD002860.
- Dziodosz M, Bennett TA, Dolin C et al. (2016). Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 215 (3): 376.e1–376.e3767. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.033>.
- Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG et al. (2014, Jul 20). Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 3: CD004452.
- Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K et al. (2009). Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 200: 248.e1.
- Gentle SJ, Carlo WA, Tan S et al. (2020). Association of Antenatal Corticosteroids and Magnesium Sulfate Therapy With Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Children. *Obstet Gynecol*. 135: 1377.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet (London, England)*. 371(9606): 75–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4).
- Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. (2009). Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol*. 113 (3): 585–594.
- Hornaday KK, Wood EM, Slater DM. (2022). Is there a maternal blood biomarker that can predict spontaneous preterm birth prior to labour onset? A systematic review. *PLoS ONE*. 17 (4): e0265853. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265853>.
- Iams JD. (2003). Prediction and early detection of preterm labour. *Obstet Gynecol*. 101:402.–22
- Jahedbozorgan T, Yaghmaei M, Naserieh M. (2020). Comparison of serum ferritin levels in pregnant women with preterm and term deliveries. *Immunopathol Persa*. 6 (2): e25. <https://doi.org/10.34172/ipp.2020.25>.

26. Kelly R, Holzman C, Senagore P et al. (2009). Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 170: 148.
27. Khambalia AZ, Collins CE, Roberts CL et al. (2015). High maternal serum ferritin in early pregnancy and risk of spontaneous preterm birth. *Br J Nutr*. 114 (3): 455–461. <https://doi.org/10.1017/S0007114515001932>.
28. Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP et al. (2000). The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labour or preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 182: 1089.
29. Kurban Y, Alan Y, Alan M et al. (2020). A new marker in preterm labour: RDW and MPV. *Obstet Gynecol Int J*. 11 (6): 366–372. <https://doi.org/10.15406/ogij.2020.11.00538>.
30. Kurban Y, Alan Y, Uyar I, Atak Z, Aydemir Ö, Öktem A. (2021). Investigation of neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume in patients diagnosed with preterm labour. *Paediatr Respir Rev*. 40: 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.05.008>.
31. Lafi F, Reichman O, Gdansk E, Urman M, Sela HY, Boldes R. (2019). Association between elastogram of uterine cervix to preterm delivery among pregnant women at risk for preterm labour. Abstracts. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 234: e132–e181. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.459>.
32. Manasova HS, Nitochko KO, Shapoval MV. (2023). Peredchasni polohy. Navch. posib. Ternopil: Krok. 2023: 10–25.
33. Mc Evoy C, Schilling D, Peters D et al. (2010). Respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 202: 544.e1.
34. Nitochko KO, Manasova HS, Shpak IV, Zhelezov DM. (2023). Peredchasni polohy: prohnouzuvannia, profilaktyka ta shliakhy pokrashchennia perynatalnykh naslidkiv. *Metodychni rekomendatsii*. Odesk. nats. med. un-t. — Odesa: ONMedU. 2023: 14–17.
35. Oros D, Strunk M, Breton P et al. (2017). Altered gene expression in human placenta after suspected preterm labour. *Placenta*. 55: 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.04.025>.
36. Palacio M, Kuhnert M, Berger R, Larios CL, Marcellin L. (2014). Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 14: 183.
37. Patberg ET, Wells M, Vahanian SA et al. (2021). Use of cervical elastography at 18 to 22 weeks' gestation in the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 225: 525.e1–9.
38. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. (2017). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 3: CD004454.
39. Vogel I, Thorsen P, Curry A, Uldbjerg N. (2005). Biomarkers for the prediction of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 84: 516–525.
40. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T et al. (2014, Jul 11). Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 7: CD006169.
41. Walani SR. (2020). Global burden of preterm birth. *Int J Gynecol Obstet*. 150: 31–33.
42. Wilson A, Hodgetts–Morton VA, Marson EJ, Markland AD et al. (2022). Tocolytics for delaying preterm birth: a network meta-analysis (0924). *The Cochrane database of systematic reviews*. 8(8): CD014978. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014978.pub2>.
43. Wolf HT, Huusom LD, Henriksen TB et al. (2020). Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG*. 127: 1180.

Відомості про авторів:

Петренко Євген Вікторович — асистент каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-4679-3347>.

Дубоссарська Юліанна Олександрівна — д.мед.н., проф. зав. каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-4040-227X>.

Стаття надійшла до редакції 03.07.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

R.G. Hughes, P. Brocklehurst, P.J. Steer, P. Heath, B.M. Stenson

Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Green-top Guideline No. 36

September 2017

No. 36. BJOG 2017; 124: e280-e305.

doi: 10.1111/1471-0528.14821

This is the third edition of this guideline. The second edition was published in 2012 under the same title.

Executive summary**Information for women**

What information should women be given about group B streptococcal (GBS) colonisation of the mother and the risk of neonatal infection, during pregnancy and after delivery?	
All pregnant women should be provided with an appropriate information leaflet. [New 2016]	✓

Antenatal screening

Should all pregnant women be offered bacteriological screening for GBS?	
Universal bacteriological screening is not recommended.	D
What are the clinical risk factors that affect the risk of GBS disease?	
Clinicians should be aware of the clinical risk factors that place women at increased risk of having a baby with early-onset GBS (EOGBS) disease. [New 2016]	✓
Should women be offered intrapartum antibiotic prophylaxis (IAP) if GBS was detected in a previous pregnancy, irrespective of carrier status this pregnancy?	
Explain to women that the likelihood of maternal GBS carriage in this pregnancy is 50%. Discuss the options of IAP, or bacteriological testing in late pregnancy and then offer of IAP if still positive. [New 2016]	B
If performed, bacteriological testing should ideally be carried out at 35–37 weeks of gestation or 3–5 weeks prior to the anticipated delivery date, e.g. 32–34 weeks of gestation for women with twins. [New 2016]	C
Should women with a previous baby affected by GBS disease be offered IAP irrespective of carrier status this pregnancy?	
IAP should be offered to women with a previous baby with early- or late-onset GBS disease.	D
What screening tests (if any) should be offered if a woman requests testing for carrier status?	
A maternal request is not an indication for bacteriological screening. [New 2016]	D

Antenatal care

How should GBS bacteriuria in the current pregnancy be managed?	
Clinicians should offer IAP to women with GBS bacteriuria identified during the current pregnancy.	C
Women with GBS urinary tract infection (growth of greater than 105 cfu/ml) during pregnancy should receive appropriate treatment at the time of diagnosis as well as IAP. [New 2016]	C
Should women be treated before the onset of labour if GBS carriage is detected incidentally earlier in the pregnancy?	
Antenatal treatment is not recommended for GBS cultured from a vaginal or rectal swab.	C
Should the management differ if the detection of GBS is incidental or following intentional testing, and if so, how?	
Where GBS carriage is detected incidentally or by intentional testing, women should be offered IAP. [New 2016]	✓
Should being a GBS carrier influence the method of induction?	
Method of induction should not vary according to GBS carrier status. [New 2016]	✓
Is being a GBS carrier a contraindication to membrane sweeping?	
Membrane sweeping is not contraindicated in women who are carriers of GBS. [New 2016]	D
How should planned caesarean section in women with known GBS colonisation be managed?	
Antibiotic prophylaxis specific for GBS is not required for women undergoing planned caesarean section in the absence of labour and with intact membranes.	C

Management of term labour (including rupture of membranes) to reduce the risk of EOGBS disease

How should rupture of membranes in a woman at term (37+0 weeks of gestation) with known or unknown GBS carrier status be managed?	
Women who are known GBS carriers should be offered immediate IAP and induction of labour as soon as reasonably possible.	C
In women where the carrier status is negative or unknown, offer induction of labour immediately or expectant management up to 24 hours. Beyond 24 hours, induction of labour is appropriate. [New 2016]	A
How should labour in a woman with a temperature of 38°C or greater and without known GBS colonisation be managed?	
Women who are pyrexial (38°C or greater) in labour should be offered a broad-spectrum antibiotic regimen which should cover GBS in line with local microbiology sensitivities.	C
How should preterm labour be managed in women without known GBS colonisation?	
IAP is recommended for women in confirmed preterm labour. [New 2016]	D
IAP is not recommended for women not in labour and having a preterm planned caesarean section with intact membranes. [New 2016]	D
Is there a role for polymerase chain reaction or other near-patient testing at the onset of labour?	
Polymerase chain reaction or other near-patient testing at the onset of labour is not recommended. [New 2016]	C
Can GBS-positive women have a water birth?	
Birth in a pool is not contraindicated if the woman is a known GBS carrier provided she is offered appropriate IAP. [New 2016]	D

Management of preterm labour (including rupture of membranes) to reduce the risk of EOGBS disease

Women with preterm rupture of membranes

How should known or unknown GBS carrier status be managed in women with preterm prelabour rupture of membranes?	
Bacteriological testing for GBS carriage is not recommended for women with preterm rupture of membranes. IAP should be given once labour is confirmed or induced irrespective of GBS status. [New 2016]	D
For those with evidence of colonisation in the current pregnancy or in previous pregnancies, the perinatal risks associated with preterm delivery at less than 34 ⁺⁰ weeks of gestation are likely to outweigh the risk of perinatal infection. For those at more than 34 ⁺⁰ weeks of gestation it may be beneficial to expedite delivery if a woman is a known GBS carrier. [New 2016]	D

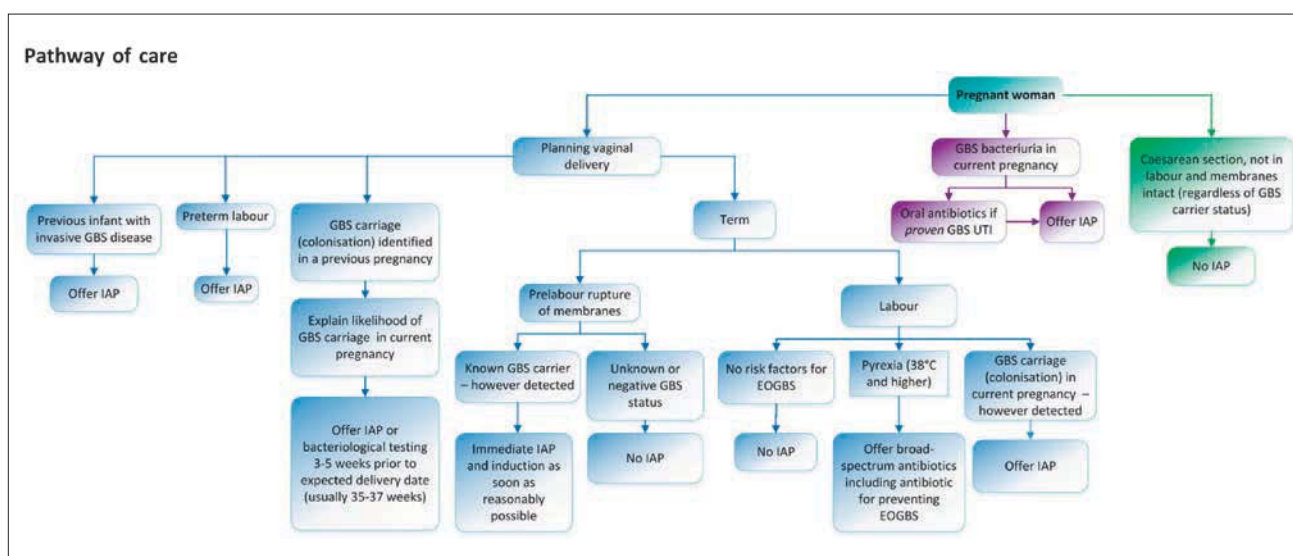
Bacteriological considerations

What are the appropriate swabs if testing for carrier status is to be undertaken?	
When testing for GBS carrier status, a swab should be taken from the lower vagina and the anorectum. A single swab (vagina then anorectum) or two different swabs can be used. [New 2016]	D
How quickly should the swabs be transported to the laboratory, in what medium and at what temperature?	
After collection, swabs should be placed in a non-nutrient transport medium, such as Amies or Stuart. Specimens should be transported and processed as soon as possible. If processing is delayed, specimens should be refrigerated. [New 2016]	B
What culture medium should be used if testing for GBS carriage is to be undertaken?	
Enriched culture medium tests are recommended. The clinician should indicate that the swab is being taken for GBS. [New 2016]	B
Which antibiotic should be used for IAP?	
For women who have agreed to IAP, benzylpenicillin should be administered. Once commenced, treatment should be given regularly until delivery.	B
Which antibiotic should be used in women with known or suspected penicillin allergy?	
Provided a woman has not had severe allergy to penicillin, a cephalosporin should be used. If there is any evidence of severe allergy to penicillin, vancomycin should be used. [New 2016]	✓
How should known GBS colonisation in women who decline IAP be managed?	
Women with known GBS colonisation who decline IAP should be advised that the baby should be very closely monitored for 12 hours after birth, and discouraged from seeking very early discharge from the maternity hospital. [New 2016]	✓

What are the adverse effects of IAP (maternal anaphylaxis, altered neonatal bowel flora and abnormal child development)?	
Clinicians should be aware of the potential adverse effects of IAP. [New 2016]	C
Should vaginal cleansing be performed in labour and does this differ according to GBS carrier status?	
There is no evidence that intrapartum vaginal cleansing will reduce the risk of neonatal GBS disease.	C

How should a newborn baby be managed?

If there have been any concerns about early-onset neonatal infection, what signs should prompt parents and carers to seek medical advice?	
Parents and carers should seek urgent medical advice if they are concerned that the baby: <ul style="list-style-type: none"> • is showing abnormal behaviour (for example, inconsolable crying or listlessness), or • is unusually floppy, or • has developed difficulties with feeding or with tolerating feeds, or • has an abnormal temperature unexplained by environmental factors (lower than 36°C or higher than 38°C), or • has rapid breathing, or • has a change in skin colour. [New 2016] 	D
How should term babies whose mothers have received adequate IAP be managed?	
Term babies who are clinically well at birth and whose mothers have received IAP for prevention of EOGBS disease more than 4 hours before delivery do not require special observation. [New 2016]	✓
The babies of women who have received broad-spectrum antibiotics during labour for indications other than GBS prophylaxis may require investigation and treatment as per the NICE clinical guideline on early-onset neonatal infection. [New 2016]	✓
How should well babies at risk of EOGBS disease whose mothers have not received adequate IAP be monitored?	
Well babies should be evaluated at birth for clinical indicators of neonatal infection and have their vital signs checked at 0, 1 and 2 hours, and then 2 hourly until 12 hours. [New 2016]	✓
Should postnatal antibiotic prophylaxis be given to low-risk term babies?	
Postnatal antibiotic prophylaxis is not recommended for asymptomatic term infants without known antenatal risk factors.	C
How should a baby with clinical signs of EOGBS disease be managed?	
Babies with clinical signs of EOGBS disease should be treated with penicillin and gentamicin within an hour of the decision to treat. [New 2016]	✓
How should the baby of a mother who has had a previous baby with GBS disease be managed?	
Babies should be evaluated at birth for clinical indicators of neonatal infection and have their vital signs checked at 0, 1 and 2 hours, and then 2 hourly until 12 hours. [New 2016]	✓
What advice should be given to women regarding breastfeeding?	
Breastfeeding should be encouraged irrespective of GBS status. [New 2016]	✓



1. Purpose and scope

The purpose of this guideline is to provide guidance for obstetricians, midwives and neonatologists on the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal (EOGBS) disease and the information to be provided to women, their partners and family. Prevention of late-onset group B streptococcal (GBS) disease and treatment of established GBS disease is not considered beyond initial antibiotic therapy.

2. Introduction and background epidemiology

The Lancefield group B beta-haemolytic streptococcus infection (*Streptococcus agalactiae*) is recognised as the most frequent cause of severe early-onset (less than 7 days of age) infection in newborn infants [1]. The GBS carriage rate varies among racial groups, with the highest rates in people of black African ancestry and the lowest in people of South Asian ancestry.

GBS is present in the bowel flora of 20–40% of adults (this is called ‘colonisation’). People who are colonised are called ‘carriers’. This includes pregnant women (there is no evidence that its carriage rate is specifically affected by pregnancy).

There remains controversy about the best strategy to prevent EOGBS disease. Surveys in 2015 demonstrated that there was a large variation in UK practice [2]. The incidence of EOGBS disease in the UK and Ireland in 2015 was 0.57/1000 births (517 cases), a significant increase in incidence since previous surveillance undertaken in 2000 (0.48/1000) [3]. Of the cases, 22% had been born prematurely and overall, 35% had one or more of the following risk factors: a previous baby affected by GBS disease; GBS bacteriuria; a vaginal swab positive for GBS; or a maternal temperature of 38°C or greater in labour. Of the cases with discharge status, 7.4% were reported as having disability. A significant decline in case fatality rate was shown between the two surveillance periods: 10.6% to 5.2%, respectively.

Since 2002, the US guidelines [4] have advised that all pregnant women should be offered screening for GBS carriage at 35–37 weeks of gestation and those found to be colonised with GBS (or labouring before this time) should be offered intrapartum antibiotic prophylaxis (IAP), usually in the form of intravenous benzylpenicillin or ampicillin. IAP has been shown to significantly reduce the risk of culture-positive early-onset but not late-onset disease (occurring 7 or more days after birth). There is also indirect evidence of an impact on neonatal deaths. A longitudinal analysis of disease-related neonatal mortality in the USA showed a decline in mortality in the first week after birth, coinciding with the introduction of IAP [5]. A 2016 report from the USA shows a continuing fall in the incidence of GBS infection without any increase in deaths from other causes of neonatal disease [6]. A Cochrane review of three trials (all at high risk of bias) including 500 women concluded that IAP for colonised mothers reduced the incidence of EOGBS disease (relative risk 0.14; 95% CI 0.04–0.74) although the numbers of deaths were too small to assess the impact of the intervention on mortality [7].

There have been no randomised studies addressing whether routine screening has had any impact on all-cause mortality. A positive antenatal screen will result in the recommendation of IAP which carries some risks for the mother and baby. These include anaphylaxis [8], increased medicalisation of labour and the neonatal period, and possibly, infection with antibiotic-resistant organisms when broad-spectrum antibiotics, such as amoxicillin, are used for prophylaxis [9,10]. In the UK, most guidelines recommend that the first-line drug for GBS-specific IAP should be benzylpenicillin, also known as penicillin G. The UK National Screening Committee examined the issue of strategies for the prevention of EOGBS disease in 2016–17 and in March 2017 recommended that routine screening using bacteriological culture or near-patient testing techniques should not be introduced into UK practice [11].

2.1. Role of vaccination to prevent EOGBS disease

An effective vaccine given to pregnant women would be expected to induce high levels of GBS-specific immunoglobulin G in the woman and, via transplacental transfer, in her baby, resulting in protection against neonatal GBS disease (both EOGBS and late-onset GBS). Phase II trials of a trivalent GBS conjugate vaccine in pregnant women in South Africa and Malawi have demonstrated safety as well as efficient transplacental transfer of vaccine-specific antibodies [11,12]. Vaccine manufacturers are now developing pentavalent formulations (i.e. covering 5 of the 10 possible GBS serotypes) which would cover an estimated 96% of EOGBS cases in the UK. Another, or additional, potential mechanism of vaccine protection may be through reduction of maternal GBS colonisation and transmission to the

baby. However, no clear effect of vaccination on colonisation was observed in the 2016 pregnancy trial with the trivalent conjugate vaccine [11]. Studies in the UK suggest that vaccination against GBS would be acceptable to pregnant women [13,14].

3. Identification and assessment of evidence

This guideline was developed using standard methodology for developing RCOG Green-top Guidelines. The Cochrane Library (including the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Database of Abstracts of Reviews of Effects [DARE] and the Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL]), EMBASE, MEDLINE and Trip were searched for relevant papers. The search was inclusive of all relevant articles published between January 2011 and October 2016. The databases were searched using the relevant Medical Subject Headings (MeSH) terms, including all subheadings and synonyms, and this was combined with a keyword search. Search terms included 'group B streptococcus', 'Streptococcus agalactiae', 'group B streptococcus and pregnancy', 'streptococcal infections' and 'GBS bacteriuria'. The search was limited to studies on humans and papers in the English language. Relevant guidelines were also searched for using the same criteria in the National Guideline Clearinghouse and the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Evidence Search.

Where possible, recommendations are based on available evidence. Areas lacking evidence are highlighted and annotated as 'good practice points'. Further information about the assessment of evidence and the grading of recommendations may be found in Appendix I.

4. Information for women

4.1. What information should women be given about GBS colonisation of the mother and the risk of neonatal infection, during pregnancy and after delivery?

All pregnant women should be provided with an appropriate information leaflet.	✓
All pregnant women should be provided with an appropriate information leaflet, such as the RCOG patient information leaflet Group B streptococcus (GBS) infection in newborn babies [15]. Please see section 14 for more useful links and resources. Women should be offered information in a format that is accessible to them.	Evidence level 4

5. Antenatal screening

5.1. Should all pregnant women be offered bacteriological screening for GBS?

Universal bacteriological screening is not recommended.	D
<p>The National Screening Committee [16] does not recommend universal bacteriological screening for GBS. Their view is that there is no clear evidence to show that testing for GBS routinely would do more good than harm. The reasons quoted are:</p> <ul style="list-style-type: none"> Many women carry the bacteria and, in the majority of cases, their babies are born safely and without developing an infection. Screening women late in pregnancy cannot accurately predict which babies will develop GBS infection. No screening test is entirely accurate. Between 17% and 25% of women who have a positive swab at 35–37 weeks of gestation will be GBS negative at delivery. Between 5% and 7% of women who are GBS negative at 35–37 weeks of gestation will be GBS positive at delivery. In addition, many of the babies who are severely affected from GBS infection are born prematurely, before the suggested time for screening. Giving all carriers of GBS IAP would mean that a very large number of women would receive treatment they do not need; this may increase adverse outcomes to mother and baby (see sections below). <p>This is why screening all women in pregnancy for GBS is not routinely offered in the UK. Some women choose to seek GBS testing outside the NHS. Providing the test is performed by an accredited laboratory, if the woman is found to be a carrier during the current pregnancy, IAP should be offered.</p>	Evidence level 4

5.2. What are the clinical risk factors that affect the risk of GBS disease?

Clinicians should be aware of the clinical risk factors that place women at increased risk of having a baby with EOGBS disease.	✓
---	---

There are a number of clinical risk factors that appear to place women at increased risk of having a baby with EOGBS disease. These include:

- having a previous baby with GBS disease
- discovery of maternal GBS carriage through bacteriological investigation during pregnancy (for example, a urine infection or a swab taken to investigate a vaginal discharge)
- preterm birth
- prolonged rupture of membranes
- suspected maternal intrapartum infection, including suspected chorioamnionitis
- pyrexia.

5.3. Should women be offered IAP if GBS was detected in a previous pregnancy, irrespective of carrier status this pregnancy?

Explain to women that the likelihood of maternal GBS carriage in this pregnancy is 50%. Discuss the options of IAP, or bacteriological testing in late pregnancy and the offer of IAP if still positive.	B
If performed, bacteriological testing should ideally be carried out at 35–37 weeks of gestation or 3–5 weeks prior to the anticipated delivery date, e.g. 32–34 weeks of gestation for women with twins.	C
Assuming that approximately 50% of women will be recurrent carriers, the risk of EOGBS disease should be approximately 2 to 2.5 times that quoted for the total population [17–21]. The risk of EOGBS disease in the baby in this circumstance is likely to be around 1 in 700 to 1 in 800 [3]. At this risk level, some women would choose IAP and others would not. Bacteriological testing in this circumstance would help to refine the risk. A positive bacteriological test in this circumstance would indicate a risk of 1 in 400, but the risk would be 1 in 5000 if the mother is GBS negative. A significant number of mothers may therefore choose to avoid IAP if they test negative.	Evidence level 1+
If bacteriological tests for GBS are to be performed in pregnancy they should ideally be performed at 35–37 weeks of gestation [22] in order to determine carriage status close to delivery. There is no evidence to support the practice of varying the timing of screening. However, in women where preterm delivery is anticipated, earlier testing is justified.	Evidence level 2+

5.4. Should women with a previous baby affected by GBS disease be offered IAP irrespective of carrier status this pregnancy?

IAP should be offered to women with a previous baby with early- or late-onset GBS disease.	D
The proportion of term pregnant women with a previous baby affected by EOGBS is assumed to be 0.08%, based on a consensus estimate from a UK modelling study [23]. Mothers who have had a previous baby affected by early- or late-onset GBS are at increased chance of another affected baby compared with women of similar carrier status who have not had an affected baby. The reasons for this increased risk are not clear but may indicate persistence of carriage of a virulent strain of GBS or a deficient immune response [24–26]. In view of this potentially increased risk, and the possibility of false-negative antenatal testing, we recommend giving IAP in such cases and maternal bacteriological tests are not recommended.	Evidence level 3

5.5. What screening tests (if any) should be offered if a woman requests testing for carrier status?

A maternal request is not an indication for bacteriological screening.	D
The National Screening Committee does not recommend universal bacteriological screening for GBS.	Evidence level 4

6. Antenatal care

6.1. How should GBS bacteriuria in the current pregnancy be managed?

Clinicians should offer IAP to women with GBS bacteriuria identified during the current pregnancy.	C
Women with GBS urinary tract infection (growth of greater than 105 cfu/ml) during pregnancy should receive appropriate treatment at the time of diagnosis as well as IAP.	C
GBS bacteriuria is associated with a higher risk of chorioamnionitis and neonatal disease although it is not possible to quantify these risks accurately. Women with GBS bacteriuria should be offered IAP. Women with GBS urinary tract infection (growth of greater than 105 cfu/ml) during pregnancy should receive appropriate treatment at the time of diagnosis as well as IAP [27].	Evidence level 3

6.2. Should women be treated before the onset of labour if GBS carriage is detected incidentally earlier in the pregnancy?

Antenatal treatment is not recommended for GBS cultured from a vaginal or rectal swab.	C
Antenatal treatment for vaginal or rectal colonisation does not reduce the likelihood of GBS colonisation at the time of delivery [28] and so is not indicated in this situation. Instead, IAP should be offered to GBS-colonised women (see section 6.3).	Evidence level 2+

6.3. Should the management differ if the detection of GBS is incidental or following intentional testing, and if so, how?

Where GBS carriage is detected incidentally or by intentional testing, women should be offered IAP.	✓
---	---

There is no evidence to support different management strategies based on how GBS carriage was detected.

6.4. Should being a GBS carrier influence the method of induction?

Method of induction should not vary according to GBS carrier status.	✓
--	---

There is no evidence to suggest that different induction methods increase the risk of EOGBS disease. If indicated, intravenous IAP should be commenced once a diagnosis of established labour has been made following induction.

6.5. Is being a GBS carrier a contraindication to membrane sweeping?

Membrane sweeping is not contraindicated in women who are carriers of GBS.	D
--	----------

There is evidence that membrane sweeping does not increase the risk of EOGBS disease [29].

Evidence
level 2-

6.6. How should planned caesarean section in women with known GBS colonisation be managed?

Antibiotic prophylaxis specific for GBS is not required for women undergoing planned caesarean section in the absence of labour and with intact membranes.	C
--	----------

All women having caesarean section should receive broad-spectrum antibiotic prophylaxis in line with the NICE clinical guideline Caesarean section [30]. Women undergoing planned caesarean delivery in the absence of labour or membrane rupture do not require additional penicillin antibiotic prophylaxis specifically for GBS, regardless of GBS colonisation status. The risk of neonatal EOGBS disease is extremely low in this circumstance.

Women who are known GBS carriers who are to be delivered by caesarean section after spontaneous rupture of membranes should be offered IAP and delivered by category 2 or 3 caesarean depending on other clinical findings [31].

Evidence
level 3

7. Management of term labour (including rupture of membranes) to reduce the risk of EOGBS disease**7.1. How should rupture of membranes in a woman at term (37+0 weeks of gestation) with known or unknown GBS carrier status be managed?**

Women who are known GBS carriers should be offered immediate IAP and induction of labour as soon as reasonably possible.	C
In women where the carrier status is negative or unknown, offer induction of labour immediately or expectant management up to 24 hours. Beyond 24 hours, induction of labour is appropriate.	A
If known to be colonised with GBS, women should be offered immediate IAP because of the increased risk of EOGBS disease with prolonged rupture of membranes [32].	Evidence level 2+
As recommended in NICE clinical guideline 7033 women should be offered induction of labour immediately or up to 24 hours after spontaneous rupture of membranes with unknown carrier status [32].	Evidence level 1+

7.2. How should labour in a woman with a temperature of 38°C or greater and without known GBS colonisation be managed?

Women who are pyrexial (38°C or greater) in labour should be offered a broad-spectrum antibiotic regimen which should cover GBS in line with local microbiology sensitivities.	C
--	----------

Intrapartum pyrexia (38°C or greater) is associated with a risk of EOGBS disease of 5.3 per 1000 (versus a background risk of 0.6 per 1000) [34].

In view of this increased risk of EOGBS, IAP should be offered in the presence of maternal pyrexia. Since a raised temperature can indicate chorioamnionitis, a broad-spectrum antibiotic, rather than penicillin G, is recommended in this situation. The antibiotic regimen of choice will depend on local microbiology guidance; intravenous amoxicillin 2 g every 6 hours (or intravenous cefuroxime 1.5 g every 6 hours in women with a nonanaphylactic reaction to penicillin) is acceptable in this context [35].

Evidence
level 3

7.3. How should preterm labour be managed in women without known GBS colonisation?

IAP is recommended for women in confirmed preterm labour.	D
IAP is not recommended for women not in labour and having a preterm planned caesarean section with intact membranes.	D
The proportion of women giving birth preterm in the UK is 8.2% [36]. More women present in threatened preterm labour than deliver preterm. The risk of EOGBS disease in the infants of those women who deliver preterm is estimated to be 2.3 per 1000 [23]. The risk of GBS infection is higher with preterm delivery and the mortality rate from infection is increased (20–30% versus 2–3% at term) [37,38]. In the 2015 British Paediatric Surveillance Unit national UK surveillance study, the mortality rate in preterm infants at 33 weeks of gestation or less was 27% versus 2.7% at term [39]. For this reason, IAP is recommended for women in confirmed preterm labour. However, IAP is not recommended for women having preterm planned caesarean section with intact membranes.	Evidence level 4

7.4. Is there a role for polymerase chain reaction or other near-patient testing at the onset of labour?

Polymerase chain reaction or other near-patient testing at the onset of labour is not recommended.	C
The evidence does not suggest that using polymerase chain reaction technology for near-patient testing is feasible in UK maternity labour ward settings [40]. The technology for near-patient testing continues to improve and it is possible that this may confer benefits in the future. An ongoing cluster randomised trial is testing whether the use of near-patient testing in labour can reduce the use of IAP in women who present with clinical risk factors who would be eligible for IAP.	Evidence level 2+

7.5. Can GBS-positive women have a water birth?

Birth in a pool is not contraindicated if the woman is a known GBS carrier provided she is offered appropriate IAP.	D
The evidence suggests that water birth is not contraindicated for GBS-positive women who have been offered the appropriate IAP [41–43].	Evidence level 3

8. Management of preterm labour (including rupture of membranes) to reduce the risk of EOGBS disease

8.1. Women with preterm rupture of membranes

8.1.1. How should known or unknown GBS carrier status be managed in women with preterm prelabour rupture of membranes?

Bacteriological testing for GBS carriage is not recommended for women with preterm rupture of membranes. IAP should be given once labour is confirmed or induced irrespective of GBS status.	D
For those with evidence of colonisation in the current pregnancy or in previous pregnancies, the perinatal risks associated with preterm delivery at less than 34 ⁺⁰ weeks of gestation are likely to outweigh the risk of perinatal infection. For those at more than 34 ⁺⁰ weeks of gestation it may be beneficial to expedite delivery if a woman is a known GBS carrier.	D

<p>There is no evidence that treating GBS colonisation before labour is beneficial [44–46]. Therefore, a prelabour-positive GBS culture does not change management in pregnancies with a gestation of less than 34⁺⁰ weeks because the high morbidity associated with early preterm birth means that early delivery is not indicated unless there are overt signs of infection. The risk of GBS infection is higher with preterm delivery and the mortality rate from infection is increased (20–30% versus 2–3% at term) [37,38] and this therefore justifies IAP in all cases of preterm labour.</p> <p>The NICE guideline Preterm labour and birth [47] recommends that all women with preterm prelabour rupture of the membranes should be offered oral erythromycin 250 mg, 4 times a day for a maximum of 10 days or until the woman is in established labour (whichever is sooner). Oral penicillin should be considered for the same duration in women who cannot tolerate erythromycin or in whom erythromycin is contraindicated.</p> <p>A large multicentre randomised controlled trial (RCT) of elective delivery at 34–36 weeks of gestation for preterm spontaneous rupture of membranes versus conservative management [48] has demonstrated no significant differences in neonatal disease, morbidity or mortality. As a result, there is no indication to prefer one form of management over the other at this gestational age although IAP should be given once labour starts. There may be disadvantages with conservative management beyond 34⁺⁰ weeks of gestation in the presence of known GBS colonisation and in this group, early intervention may be preferable [49].</p>		Evidence level 4
---	--	------------------

9. Bacteriological considerations

Public Health England has published a standard for the detection of GBS carriage [50].

9.1. What are the appropriate swabs if testing for carrier status is to be undertaken?

When testing for GBS carrier status, a swab should be taken from the lower vagina and the anorectum. A single swab (vagina then anorectum) or two different swabs can be used.	D
Public Health England has published a standard for the detection of GBS carriage [50]. The standard notes that optimum yield will be achieved with swabs obtained from the lower vagina and the anorectum. A single swab for both sites of collection is rational but two different swabs can be used. The swabs may be rayon or dacron, fibre or flocked, and may be collected by the physician or other qualified caregiver, or by the woman with appropriate instruction. These tests are described as enriched culture medium tests.	Evidence level 4

9.2. How quickly should the swabs be transported to the laboratory, in what medium and at what temperature?

After collection, swabs should be placed in a non-nutrient transport medium, such as Amies or Stuart. Specimens should be transported and processed as soon as possible. If processing is delayed, specimens should be refrigerated.	D
GBS isolates can remain viable in transport media for several days at room temperature. However, the recovery of isolates declines over 1–4 days, especially at elevated temperatures, which can lead to false-negative results. When feasible, specimens should be refrigerated before processing [4].	Evidence level 4

9.3. What culture medium should be used if testing for GBS carriage is to be undertaken?

Enriched culture medium tests are recommended. The clinician should indicate that the swab is being taken for GBS.	D
The most widely used enriched culture medium is Todd-Hewitt broth with nalidixic acid and colistin (e.g. Lim broth), or nalidixic acid and gentamicin further subcultured on a blood agar plate. Several options are available for the subculture of an enriched culture medium for isolation of GBS, including selective and chromogenic agar [4].	Evidence level 4

9.4. Which antibiotic should be used for IAP?

For women who have agreed to IAP, benzylpenicillin should be administered. Once commenced, treatment should be given regularly until delivery.	D
It is recommended that 3 g intravenous benzylpenicillin be given as soon as possible after the onset of labour and 1.5 g 4 hourly until delivery. To optimise the efficacy of IAP, the first dose should be given at least 4 hours prior to delivery. There is evidence that benzylpenicillin levels in cord blood exceed the minimum inhibitory concentration for GBS as early as 1 hour after maternal administration [51] but it is not known how this relates to neonatal colonisation or disease. There is also evidence that giving penicillin for 2 hours before delivery reduces neonatal colonisation [52,53] but evidence from 201354 suggests that 4 hours of penicillin is more effective than 2 hours at reducing the risk of EOGBS disease. Amoxicillin is an alternative but the Cochrane review7 found no difference between amoxicillin and benzylpenicillin and thus, the narrower spectrum antibiotic is preferred.	Evidence level 4

9.5. Which antibiotic should be used in women with known or suspected penicillin allergy?

Provided a woman has not had severe allergy to penicillin, a cephalosporin should be used. If there is any evidence of severe allergy to penicillin, vancomycin should be used.	✓
The antibiotic chosen will depend on the confidence of the diagnosis of penicillin allergy and the severity of penicillin allergy. If the history suggests that the reaction described is not likely to be allergic in nature (e.g. vomiting only) then penicillin should be given. If the history suggests an allergy to beta-lactams, but one that is not severe (i.e. no anaphylaxis, angioedema, respiratory distress or urticaria), then a cephalosporin can be administered intravenously (e.g. cefuroxime, 1.5 g loading dose followed by 750 mg every 8 hours). If the allergy to beta-lactams is severe then intravenous vancomycin (1 g every 12 hours) is recommended [4].	Evidence level 4
Clindamycin can no longer be recommended as the current resistance rate in the UK is 16% [39].	

9.6. How should known GBS colonisation in women who decline IAP be managed?

Women with known GBS colonisation who decline IAP should be advised that the baby should be very closely monitored for 12 hours after birth, and discouraged from seeking very early discharge from the maternity hospital.	✓
Women should be made aware that the risk of the baby developing EOGBS infection is higher than if they had received IAP. The overall risk remains low. The baby will require clinical evaluation at birth and monitoring of vital signs for 12 hours [55].	Evidence level 4

9.7. What are the adverse effects of IAP (maternal anaphylaxis, altered neonatal bowel flora and abnormal child development)?

Clinicians should be aware of the potential adverse effects of IAP.	C
A positive antenatal screen will result in the recommendation of IAP, which may carry some risks for mother and baby. A UK Obstetric Surveillance System study (2012–2015) [56] identified 37 cases of maternal anaphylaxis over 3 years (1.6/100 000 maternities), around 50% of which were associated with the administration of antibiotics (0.8/100 000 maternities) although it is not known whether any were given as IAP.	Evidence level 3
A number of studies have shown an effect of IAP on neonatal bowel flora, for example, causing reductions in colonisation with lactobacilli or bifidobacterium, but these findings have not been consistent across all studies [57–61].	Evidence level 2++
Changes in the neonatal bowel microbiome have been linked to a number of later effects in the child, including allergy, and obesity and diabetes [62–64]. However, these risks remain theoretical.	Evidence level 2++
There are no studies showing that IAP adversely affects child development. The ORACLE I trial showed that oral erythromycin or co-amoxiclav given to pregnant women with preterm prelabour rupture of the membranes for up to 10 days was not associated with any long-term adverse outcomes [65]. However, the ORACLE II trial showed that oral erythromycin given to pregnant women in spontaneous preterm labour with intact membranes for up to 10 days was associated with long-term functional impairment in children (odds ratio 1.18, 95% CI 1.02–1.37), and both oral erythromycin (odds ratio 1.93, 95% CI 1.21–3.09) and co-amoxiclav (odds ratio 1.69, 95% CI 1.07–2.67) were associated with cerebral palsy at the age of 7 years.66 However, this was a different scenario to that of IAP. Moreover, at the age of 11 years, no effect of these antibiotics given in either spontaneous preterm labour or prelabour rupture of membranes was found on continuous outcome scores, contextual value added measure (a measure of education progress), or on criterion-referenced attainment or identified special needs [67].	Evidence level 4

10. Should vaginal cleansing be performed in labour and does this differ according to GBS carrier status?

There is no evidence that intrapartum vaginal cleansing will reduce the risk of neonatal GBS disease.	C
Although vaginal cleansing with chlorhexidine has been shown to reduce the risk of neonatal GBS colonisation, there is no evidence to show that this has any impact on EOGBS disease [68].	Evidence level 3

11. How should a newborn baby be managed?

11.1. If there have been any concerns about early-onset neonatal infection, what signs should prompt parents and carers to seek medical advice?

Parents and carers should seek urgent medical advice if they are concerned that the baby: <ul style="list-style-type: none"> • is showing abnormal behaviour (for example, inconsolable crying or listlessness), or • is unusually floppy, or • has developed difficulties with feeding or with tolerating feeds, or • has an abnormal temperature unexplained by environmental factors (lower than 36°C or higher than 38°C), or • has rapid breathing, or • has a change in skin colour. 	D
The NICE clinical guideline Neonatal infection (early onset): antibiotics for prevention and treatment [55], outlines symptoms and signs in the neonate that should prompt urgent medical advice. Parents and carers should be aware of these if there have been any concerns about early-onset neonatal infection before a baby is discharged.	Evidence level 4

11.2. How should term babies whose mothers have received adequate IAP be managed?

Term babies who are clinically well at birth and whose mothers have received IAP for prevention of EOGBS disease more than 4 hours before delivery do not require special observation.	✓
The babies of women who have received broad-spectrum antibiotics during labour for indications other than GBS prophylaxis may require investigation and treatment as per the NICE clinical guideline on early-onset neonatal infection.	✓
Given that adequate IAP reduces the risk of EOGBS disease to a level approaching that of the general population it seems reasonable to manage these babies as low risk [7].	Evidence level 4

11.3. How should well babies at risk of EOGBS disease whose mothers have not received adequate IAP be monitored?

Well babies should be evaluated at birth for clinical indicators of neonatal infection and have their vital signs checked at 0, 1 and 2 hours, and then 2 hourly until 12 hours.	✓
Two studies [52,69] have shown that 90% of infants who are diagnosed with early-onset infection will display signs by 12 hours [55].	Evidence level 4

11.4. Should postnatal antibiotic prophylaxis be given to low-risk term babies?

Postnatal antibiotic prophylaxis is not recommended for asymptomatic term infants without known antenatal risk factors.	C
The incidence of EOGBS disease in asymptomatic term infants without known antenatal risk factors in the UK is estimated at 0.2 cases/1000 births [70]. No RCT has investigated treatment in this group. If postnatal antibiotic treatment was completely effective and there were no adverse effects, 5000 infants would need to be treated to prevent a single case and at least 80 000 infants would have to be treated to prevent a single death from EOGBS disease. Routine postnatal antibiotic prophylaxis is not recommended.	Evidence level 4

11.5. How should a baby with clinical signs of EOGBS disease be managed?

Babies with clinical signs of EOGBS disease should be treated with penicillin and gentamicin within an hour of the decision to treat.	✓
The NICE guideline on early-onset neonatal infection [55] contains a list of clinical indicators of neonatal infection and is provided as an appendix in this guideline (see Appendix II). Clinicians caring for babies with clinical signs of EOGBS disease should be aware of these factors. Appropriate investigations should be performed in line with the NICE guidance [55], and treatment with intravenous penicillin and gentamicin commenced without delay and without awaiting the results of investigations.	Evidence level 4

11.6. How should the baby of a mother who has had a previous baby with GBS disease be managed?

Babies should be evaluated at birth for clinical indicators of neonatal infection and have their vital signs checked at 0, 1 and 2 hours, and then 2 hourly until 12 hours.	✓
The baby of a mother who has had a previous baby with GBS disease is believed to be at increased risk of EOGBS although it is not possible to estimate the size of this risk.	
Mothers who have had a previous baby with GBS disease will be offered IAP. Following careful clinical assessment the baby's vital signs and clinical condition should be monitored closely for at least 12 hours (see NICE clinical guideline 149) [55].	Evidence level 4

Although some clinicians prefer to obtain blood cultures and treat the baby with intravenous penicillin, and then stop the antibiotics at 36 hours if the cultures are negative, there is no evidence that this is necessary.

11.7. What advice should be given to women regarding breastfeeding?

Breastfeeding should be encouraged irrespective of GBS status.	✓
--	---

There is no evidence to discourage breastfeeding where there are concerns regarding the possible risk of transmission of GBS disease.

12. Recommendations for future research

- Cluster randomised trial of screening for GBS carriage with the offer of IAP for carriers to investigate the benefits and harms of a bacteriological screening programme.
- Studies of the virulence of specific strains identified using genetic markers and of serological correlates of protection.
- What is the long-term prognosis and associated costs for infants who survive EOGBS disease?
- What is the safety, immunogenicity and efficacy of a GBS vaccine in pregnant women?
- Can serocorrelates of protection against GBS be defined and used to facilitate the licensure of a GBS vaccine without the need for large-scale prelicensure efficacy trials in pregnant women?

13. Auditable topics

- Proportion of pregnant women with the following indications for IAP who actually received IAP (100%):
 - preterm labour
 - previous invasive GBS disease
 - known GBS carrier (however detected)
 - GBS bacteriuria or GBS urinary tract infection in current pregnancy.

- Proportion of women who are pyrexial in labour who are offered appropriate antibiotics, including antibiotic for preventing EOGBS (100%).
- Proportion of pregnant women who were colonised in a previous pregnancy who are offered testing and/or IAP (100%).
- Proportion of pregnant women given high-quality patient information (100%).
- Percentage of professionals with knowledge and understanding of GBS carriage and EOGBS disease (100%).

14. Useful links and support groups

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Group B streptococcus (GBS) infection in newborn babies. Information for you. London: RCOG; 2017 [<https://www.rcog.org.uk/en/patients/patient-leaflets/group-b-streptococcus-gbs-infection-in-newborn-babies/>].
- Free information materials both printed and online are available from Group B Strep Support [www.gbss.org.uk; Telephone: 01444 416176].

Appendix I

Explanation of guidelines and evidence levels

Clinical guidelines are: ‘systematically developed statements which assist clinicians and patients in making decisions about appropriate treatment for specific conditions’. Each guideline is systematically developed using a standardised methodology. Exact details of this process can be found in Clinical Governance Advice No.1 Development of RCOG Green-top Guidelines (available on the RCOG website at www.rcog.org.uk/green-top-development). These recommendations are not intended to dictate an exclusive course of management or treatment. They must be evaluated with reference to individual patient needs, resources and limitations unique to the institution and variations in local populations. It is hoped that this process of local ownership will help to incorporate these guidelines into routine practice. Attention is drawn to areas of clinical uncertainty where further research may be indicated.

The evidence used in this guideline was graded using the scheme below and the recommendations formulated in a similar fashion with a standardised grading scheme.

Classification of evidence levels		Grades of recommendation	
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs) or RCTs with a very low risk of bias	A	At least one meta-analysis, systematic reviews or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or a systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias		
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias	B	A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
2++	High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies or high-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal	C	A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
2+	Well-conducted case – control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal	D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+
2–	Case–control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal		Good Practice Points
3	Non-analytical studies, e.g. case reports, case series	✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
4	Expert opinion		

Appendix II

Clinical indicators of possible early-onset neonatal infection (observations and events in the baby), including 'red flags'

Clinical indicator	Red flag
Altered behaviour or responsiveness	
Altered muscle tone (for example, floppiness)	
Feeding difficulties (for example, feed refusal)	
Feed intolerance, including vomiting, excessive gastric aspirates and abdominal distension	
Abnormal heart rate (bradycardia or tachycardia)	
Sign of respiratory distress	
Respiratory distress starting more than 4 hours after birth	Yes
Hypoxia (for example, central cyanosis or reduced oxygen saturation level)	
Jaundice within 24 hours of birth	
Apnoea	
Signs of neonatal encephalopathy	
Seizures	Yes
Need for cardio-pulmonary resuscitation	
Need for mechanical ventilation in a preterm baby	
Need for mechanical ventilation in a term baby	Yes
Persistent fetal circulation (persistent pulmonary hypertension)	
Temperature abnormality (lower than 36°C or higher than 38°C) unexplained by environmental factors	
Signs of shock	Yes
Unexplained excessive bleeding, thrombocytopenia, or abnormal coagulation (International Normalised Ratio greater than 2.0)	
Oliguria persisting beyond 24 hours after birth	
Altered glucose homeostasis (hypoglycaemia or hyperglycaemia)	
Metabolic acidosis (base deficit of 10 mmol/litre or greater)	
Local signs of infection (for example, affecting the skin or eye)	

National Institute for Health and Clinical Excellence (2012) Neonatal infection (early onset): antibiotics for prevention and treatment. Available from: [<https://www.nice.org.uk/guidance/cg149>] NICE guidance is prepared for the National Health Service in England, and is subject to regular review and may be updated or withdrawn. NICE has not checked the use of its content in this guideline to confirm that it accurately reflects the NICE publication from which it is taken.

REFERENCES

- Lancefield RC. The antigenic complex of streptococcus haemolyticus: I. Demonstration of a type-specific substance in extracts of streptococcus haemolyticus. J Exp Med. 1928; 47: 91–103.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Audit of Current Practice in Preventing Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease in the UK. First Report. RCOG: London; 2015.
- O'Sullivan C, Lamagni T, Efstratiou A, Patel D, Cunney R, Meehan M, et al. P3 Group B Streptococcal (GBS) disease In UK and Irish infants younger than 90 days, 2014–2015. Arch Dis Child. 2016; 101: A2.
- Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease — revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010; 59: 1–36.
- Lukacs SL, Schoendorf KC, Schuchat A. Trends in sepsis-related neonatal mortality in the United States, 1985–1998. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23: 599–603.
- Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. Pediatrics. 2016; 138: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27940705>.
- Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. Cochrane Database Syst Rev. 2014; (6): CD007467.
- Chaudhuri K, Gonzales J, Jesurun CA, Ambat MT, Mandal-Chaudhuri S. Anaphylactic shock in pregnancy: a case study and review of the literature. Int J Obstet Anesth. 2008; 17: 350–357.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. N Engl J Med. 2002; 347: 240–247.
- Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. Lancet Infect Dis. 2003; 3: 201–213.

11. UK National Screening Committee. Group B Streptococcus: The UK NSC Policy on Group B Streptococcus Screening in Pregnancy. London: NSC; 2008 [www.screening.nhs.uk/groupbstreptococcus].
12. Heyderman RS, Madhi SA, French N, Cutland C, Ngwira B, Kayambo D, et al. Group B streptococcus vaccination in pregnant women with or without HIV in Africa: a nonrandomised phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16: 546–555.
13. McQuaid F, Jones C, Stevens Z, Plumb J, Hughes R, Bedford H, et al. Factors influencing women's attitudes towards antenatal vaccines, group B Streptococcus and clinical trial participation in pregnancy: an online survey. *BMJ Open.* 2016; 6: e010790.
14. McQuaid F, Jones C, Stevens Z, Plumb J, Hughes R, Bedford H, et al. Attitudes towards vaccination against group B streptococcus in pregnancy. *Arch Dis Child.* 2014; 99: 700–701.
15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Group B Streptococcus (GBS) Infection in Newborn Babies. Information for you. London: RCOG; 2017.
16. UK National Screening Committee. UK NSC Group B Streptococcus (GBS) Recommendation. London: UK NSC; 2017.
17. Turrentine MA, Colicchia LC, Hirsch E, Cheng PJ, Tam T, Ramsey PS, et al. Efficiency of screening for the recurrence of antenatal group B streptococcus colonization in a subsequent pregnancy: a systematic review and meta-analysis with independent patient data. *Am J Perinatol.* 2016; 33: 510–517.
18. Tam T, Bilinski E, Lombard E. Recolonization of group B Streptococcus (GBS) in women with prior GBS genital colonization in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25: 1987–1989.
19. Page-Ramsey SM, Johnstone SK, Kim D, Ramsey PS. Prevalence of group B Streptococcus colonization in subsequent pregnancies of group B Streptococcus-colonized versus noncolonized women. *Am J Perinatol.* 2013; 30: 383–388.
20. Colicchia LC, Lauderdale DS, Du H, Adams M, Hirsch E. Recurrence of group B streptococcus colonization in successive pregnancies. *J Perinatol.* 2015; 35: 173–176.
21. Turrentine MA, Ramirez MM. Recurrence of group B streptococci colonization in subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008; 112: 259–264.
22. Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, Ventura VL, Markenson GR. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstet Gynecol.* 1996; 88: 811–815.
23. Colbourn T, Asseburg C, Bojke L, Philips Z, Claxton K, Ades AE, et al. Prenatal screening and treatment strategies to prevent group B streptococcal and other bacterial infections in early infancy: cost-effectiveness and expected value of information analyses. *Health Technol Assess.* 2007; 11: 1–226.
24. Carstensen H, Christensen KK, Grennert L, Persson K, Polberger S. Early-onset neonatal group B streptococcal septicaemia in siblings. *J Infect.* 1988; 17: 201–204.
25. Faxelius G, Bremme K, Kvist-Christensen K, Christensen P, Ringertz S. Neonatal septicemia due to group B streptococci – perinatal risk factors and outcome of subsequent pregnancies. *J Perinat Med.* 1988; 16: 423–430.
26. Christensen KK, Dahlander K, Linden V, Svenningsen N, Christensen P. Obstetrical care in future pregnancies after fetal loss in group B streptococcal septicemia. A prevention program based on bacteriological and immunological follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1981; 12: 143–150.
27. Allen VM, Yudin MH, Bouchard C, Boucher M, Caddy S, Castillo E, et al. Infectious Diseases Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Management of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012; 34: 482–486.
28. Gardner SE, Yow MD, Leeds LJ, Thompson PK, Mason EO Jr, Clark DJ. Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in the pregnant woman. A couple study. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 135: 1062–1065.
29. Kabiri D, Hants Y, Yarkoni TR, Shaulof E, Friedman SE, Paltiel O, et al. Antepartum membrane stripping in GBS carriers, is it safe? (The STRIP-G Study). *PLoS ONE.* 2015; 10: e0145905.
30. National Institute for Health and Clinical Excellence. Caesarean Section. NICE clinical guideline 132. London: NICE; 2011.
31. Ramus RM, McIntire DD, Wendel Jr GD. Antibiotic chemoprophylaxis for group B strep is not necessary with elective cesarean section at term. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: S85.
32. Seaward PG, Hannah ME, Myhr TL, Farine D, Ohlsson A, Wang EE, et al. International multicenter term PROM study: evaluation of predictors of neonatal infection in infants born to patients with premature rupture of membranes at term. *Premature Rupture of the Membranes. Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179: 635–639.
33. National Institute for Health and Clinical Excellence. Inducing labour. NICE clinical guideline 70. London: NICE; 2008.
34. Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case – control study. *BMJ.* 2002; 325: 308.
35. Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, et al. Chorioamnionitis Workshop Participants. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop. *Obstet Gynecol.* 2016; 127: 426–436.
36. Hospital Episode Statistics Analysis, Health and Social Care Information Centre. Hospital Episode Statistics: Admitted Patient Care 2012–13. Leeds: HES; 2013.
37. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med.* 2000; 342: 15–20.
38. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999–2005. *JAMA.* 2008; 299: 2056–2065.
39. O'Sullivan C, Heath PT, Lamagni T, Boyle M, Doherty L, Reynolds A, et al. Group B Streptococcal Disease in Infants <90 Days of Age. Unpublished 2015 [www.rcpch.ac.uk/bpsu/gbs].

40. Daniels JP, Gray J, Pattison HM, Gray R, Hills RK, Khan KS; GBS Collaborative Group. Intrapartum tests for group B streptococcus: accuracy and acceptability of screening. *BJOG*. 2011; 118: 257–265.
41. Zanetti-D€allenbach RA, Holzgreve W, H€osli I. Neonatal group B streptococcus colonization in water births. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007; 98: 54–55.
42. Thoeni A, Zech N, Moroder L, Ploner F. Review of 1600 water births. Does water birth increase the risk of neonatal infection? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005; 17: 357–361.
43. Zanetti-D€allenbach R, Lapaire O, Maertens A, Holzgreve W, H€osli I. Water birth, more than a trendy alternative: a prospective, observational study. *Arch Gynecol Obstet*. 2006; 274: 355–365.
44. Baecher L, Grobman W. Prenatal antibiotic treatment does not decrease group B streptococcus colonization at delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008; 101: 125–128.
45. Bland ML, Vermillion ST, Soper DE. Late third-trimester treatment of rectovaginal group B streptococci with benzathine penicillin G. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183: 372–376.
46. Weeks JW, Myers SR, Lasher L, Goldsmith J, Watkins C, Gall SA. Persistence of penicillin G benzathine in pregnant group B streptococcus carriers. *Obstet Gynecol*. 1997; 90: 240–243.
47. National Institute of Health Care and Excellence. Preterm Labour and Birth. NICE guideline 25. London: NICE; 2015.
48. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, et al.; PPRMT Collaboration. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387: 444–452.
49. Tajik P, van der Ham DP, Zafarmand MH, Hof MH, Morris J, Franssen MT, et al. Using vaginal Group B Streptococcus colonisation in women with preterm premature rupture of membranes to guide the decision for immediate delivery: a secondary analysis of the PPRMEXIL trials. *BJOG*. 2014; 121: 1263–1272; discussion 1273.
50. Public Health England. UK Standards for Microbiology Investigations. Detection of Carriage of Group B Streptococci. London: PHE; 2015.
51. Barber EL, Zhao G, Buhimschi IA, Illuzzi JL. Duration of intrapartum prophylaxis and concentration of penicillin G in fetal serum at delivery. *Obstet Gynecol*. 2008; 112: 265–270.
52. Lin FY, Brenner RA, Johnson YR, Azimi PH, Philips JB 3rd, Regan JA, et al. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184: 1204–1210.
53. de Cuito M, Sanchez MJ, Sampedro A, Miranda JA, Herruzo AJ, Rosa-Fraile M. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B streptococcus. *Obstet Gynecol*. 1998; 91: 112–114.
54. Fairlie T, Zell ER, Schrag S. Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset group B streptococcal disease. *Obstet Gynecol*. 2013; 121: 570–577.
55. National Institute of Health Care and Excellence. Neonatal Infection (Early Onset): Antibiotics for Prevention and Treatment. NICE clinical guideline 149. London: NICE, 2012.
56. UK Obstetric Surveillance System. Anaphylaxis in Pregnancy. Oxford: UKOSS; 2015 [www.npeu.ox.ac.uk/ukoss/current-surveillance/aip?highlight=YTo0OntpOjA7czo4OiJtYXRlcm5hbCI7aToxO3M6OToiJ21hdGVybmFsljtpOjI7czo4MTowW5hcGh5bGF4aXMiO2k6MztzOjIwOiJtYXRlcm5hbCBhbmFwaHIsYXhpcyl7fQ==].
57. Mazzola G, Murphy K, Ross RP, Di GD, Biavati B, Corvaglia LT, et al. Early gut microbiota perturbations following intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent group B streptococcal disease. *PLoS ONE*. 2016; 11: e0157527.
58. Cassidy-Bushrow AE, Sitarik A, Levin AM, Lynch SV, Havstad S, Ownby DR, et al. Maternal group B Streptococcus and the infant gut microbiota. *J Dev Orig Health Dis*. 2016; 7: 45–53.
59. Aloisio I, Quagliariello A, De Fanti S, Luiselli D, De Filippo C, Albanese D, et al. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016; 100: 5537–5546.
60. Azad MB, Konya T, Persaud RR, Guttman DS, Chari RS, Field CJ, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG*. 2016; 123: 983–993.
61. Corvaglia L, Tonti G, Martini S, Aceti A, Mazzola G, Aloisio I, et al. Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis for group B streptococcus on gut microbiota in the first month of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62: 304–308.
62. Rachid R, Chatila TA. The role of the gut microbiota in food allergy. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28: 748–753.
63. Mueller NT, Mao G, BennetWL, Hourigan SK, Dominguez-Bello MG, Appel LJ, et al. Does vaginal delivery mitigate or strengthen the intergenerational association of overweight and obesity? Findings from the Boston Birth Cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2017; 41: 497–501.
64. Paun A, Danska JS. Modulation of type 1 and type 2 diabetes risk by the intestinal microbiome. *Pediatr Diabetes*. 2016; 17: 469–477.
65. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet*. 2008; 372: 1310–1318.
66. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet*. 2008; 372: 1319–1327.
67. Marlow N, Bower H, Jones D, Brocklehurst P, Kenyon S, Pike K, et al. The ORACLE Children Study: educational outcomes at 11 years of age following antenatal prescription of erythromycin or co-amoxiclav. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017; 102: F131–F135.

-
68. Ohlsson A, Shah VS, Stade BC. Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (12): CD003520.
 69. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal sepsis workups in infants ≥ 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics.* 2000; 106: 256–263.
 70. Heath PT, Balfour G, Weisner AM, Efstratiou A, Lamagni TL, Tighe H, et al.; PHLS Group B Streptococcus Working Group. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet.* 2004; 363: 292–294.
-

This guideline was produced on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists by:
Dr RG Hughes FRCOG, Edinburgh; Professor P Brocklehurst FRCOG, Birmingham; Professor PJ Steer FRCOG, London; Professor P Heath, St George's University London; Professor BM Stenson, Royal Infirmary of Edinburgh

and peer reviewed by:

British Infection Association; Professor L Chappell MRCOG, London; Dr M Eogan MD FRCPI MRCOG, Rotunda Hospital, Dublin, Ireland; Dr R Fernando, President of the Obstetric Anaesthetists' Association, London; Dr G Gopal Rao FRCPath, Northwick Park Hospital, London; Dr J Gray FRCPath, Birmingham Children's Hospital; Group B Strep Support;

Dr T Kay FRCOG, Exeter; Professor S Kenyon, University of Birmingham; RCOG Women's Network; Royal College of Paediatrics and Child Health; Dr A Soe FRCPCH, Medway

Committee lead reviewers were: Dr A Thomson MRCOG, Paisley; and Dr B A Magowan FRCOG, Melrose

The chairs of the Guidelines Committee were: Dr M Gupta MRCOG, London; and Dr AJ Thomson MRCOG, Paisley

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/guidelines-researchservices/guidelines/gtg36/>.

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.



WORLD THROMBOSIS DAY
13 OCTOBER

#Ukraine_support WTD 2024

Шановний колего!

Ми прагнемо підвищити обізнаність про тромбоз, включаючи його причини, фактори ризику, симптоми та доказову профілактику і лікування. Зрештою, ми прагнемо зменшити смертність та інвалідність, спричинену цим станом.

Наша місія підтримує глобальну ціль Всесвітньої Асамблеї охорони здоров'я щодо скорочення передчасної смертності від неінфекційних захворювань на 25 відсотків до 2025 року.

Долучайтесь! Збережемо здоров'я нації!
Обізнаний сьогодні — врятований завтра!
Разом ми сила!

EYES OPEN TO THROMBOSIS

wtd-ukraine.org

V МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
18–19 листопада 2024 on-line

Antibiotic resistance STOP!

Стійкість до антибіотиків зростає до загрозливо 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