

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2786-6009

# ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

UKRAINIAN JOURNAL HEALTH OF WOMAN

6(175)/2024



КИЇВ 2024



ГРУПА КОМПАНІЙ  
**«МедЕксперт»**  
медичні видання,  
конференції і семінари  
маркетингові дослідження  
[med-expert.com.ua](http://med-expert.com.ua)



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

## ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ

**Видавництво ТОВ «Група компаній МедЕксперт»** випускає журнали для лікарів різних спеціальностей. Ми створюємо видання європейського зразка з іноваційним для України підходом до формування наповнення кожного випуска 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 доступні для читачів і мають авторитет у фаховому середовищі. Кожен із 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 в Перелік наукових фахових видань України (категорії А та Б), в 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 «ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР МАТЕРИНСТВА  
ТА ДИТИНСТВА НАМН УКРАЇНИ»

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Д.О. БАХТІЯРОВА

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ  
«ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ»

Науково-практичний журнал

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Говсєєв Дмитро Олександрович, лікар акушер-гінеколог, директор КНП  
«Перинатальний центр міста Києва», завідувач кафедри акушерства  
і гінекології №1, 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

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Бенюк В.О. (м. Київ, Україна)  
Берестовий О.О. (м. Київ, Україна)  
Бітман Г. (Бней-Брак, Ізраїль)  
Ботчориншвілі Р. (Клермон-Ферран, Франція)  
Брехман Г.Й. (Хайфа, Ізраїль)  
Булавінова К. (м. Київ, Україна)  
Венцівська 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)  
Лісецька І.С. (м. Івано-Франківськ, Україна)  
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)  
Ромащенко 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 «Всеукраїнський центр материнства  
та дитинства НАМН України»  
Протокол № 05 від 27.11.2024 р.  
Підписано до друку 10.12.2024 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](mailto:pediatr@med-expert.com.ua);  
[seminar@med-expert.com.ua](mailto:seminar@med-expert.com.ua)  
<http://medexpert.com.ua/>

Формат 60x90/8. Папір офсетний.  
Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95  
Зам. № 15.12/01 від 15.12.2024 р.  
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 «Всеукраїнський центр материнства  
та дитинства НАМН України», 2024  
©Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, 2024  
©Бахтіярова Д.О., 2024

Київ 2024

STATE INSTITUTION «UKRAINIAN CENTER OF MATERNITY  
AND CHILDHOOD 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 The Kyiv Perinatal Center, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 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 «Ukrainian center of maternity and childhood of the NAMS of Ukraine», Kyiv

**Publisher**

**GROUP OF COMPANIES**

**MED EXPERT, LLC**

Certificate of State Registration

KB 25059-14999 IIP from 28.12.2021

Published since 1999 y.

Publishing frequency – 6 Times/Year

Recommended by the Academic Council

SI «Ukrainian center of maternity

and childhood of the National Academy

of Medical Sciences of Ukraine»

Protocol No. 05, 27.11.2024

Passed for printing 10.12.2024

Circulation: 3000 copies

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](mailto:pediatr@med-expert.com.ua);

[seminar@med-expert.com.ua](mailto:seminar@med-expert.com.ua)

<http://medexpert.com.ua>

Format 60x90/8. Offset paper.

Conventional printed sheet. 13.95.

Ord. No. 15.12/01, 15.12.2024

Printed in the «Aurora-print» printing

house, 5, Prichalnaya 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 «Ukrainian center of maternity

and childhood of the NAMS

of Ukraine», 2024

©Bogomolets National  
Medical University, 2024

©Bakhtiarova Dana Olegivna, 2024

**EDITORIAL BOARD:**

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

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 Grate Britain)  
Yuzko Olexandr (Chernivtsi, Ukraine)  
Yarotskiy Mykola (Kyiv, Ukraine)

**PROJECT DIRECTOR** Bakhtiarova Dana

**EXECUTIVE EDITOR** Sheiko Irina

**LAYOUT AND DESIGN** Shcherbatykh Vlododymyr

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»

**Kyiv 2024**

# УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ»

Науково-практичний журнал

## UKRAINIAN JOURNAL «HEALTH OF WOMAN»

Scientific and Practical journal

6(175)/2024

### ЗМІСТ

#### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Спічак К.О., Говсєєв Д.О.  
**Роль факторів ангіогенезу в розвитку преєклампсії**
- Неборець А.Д., Чехун В.Ф.  
**Клініко-патологічні особливості метастатичного раку грудної залози в пацієнок із метаболічним синдромом**
- Цапенко Т.В., Маноляк І.П.  
**Клінічні особливості стану репродуктивного здоров'я пацієнок із субмукозною міомою матки після перенесеного COVID-19**
- Фролов С.В., Голяновський О.В.  
**Вплив комплексної терапії на перинатальні наслідки у вагітних із порушеннями сну**
- Купчік Л.М., Купчік В.І.  
**Клініко-лабораторні особливості перебігу вагітності на тлі поєднання гестаційного цукрового діабету та екзокринної панкреатичної недостатності**
- Прилуцька А.Б., Авраменко С.О., Кісіленко О.Л., Говсєєв Д.О.  
**Сучасні підходи до діагностики перебігу ранового процесу у породілей з інфекцією акушерської хірургічної рани**
- Панов В.В., Дука Ю.М.  
**Комплексне оцінювання системи гемостазу в жінок із поліморфізмом гена PAI-1 та втратами вагітності в першому триместрі**
- Поладич І.В., Костенко О.Ю.  
**Особливості взаємозв'язку вітаміну D та анемії у вагітних**
- Явір В.С., Говсєєв Д.О.  
**Роль оксиду азоту, ендотеліну-1 та простагландинів у патогенезі гестаційного діабету**

#### ОГЛЯДИ

- Мороховець І.М., Мартинова Л.І., Прилуцька А.Б.  
**Сучасний погляд на проблему лейоміоми матки під час вагітності (огляд літератури)**
- Ярошчук О.Б., Говсєєв Д.О.  
**Хоріоамніоніт як ключова причина екстремально передчасних пологів (огляд світових даних)**
- Дубоссарська Ю.О.  
**Генітальний герпес в акушерстві та неонатальний герпес (огляд літератури)**

#### КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- Лебедюк В.В.  
**Ведення пацієнок з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами шийки матки відповідно до національних стандартів 2024 року (клінічний випадок)**

### CONTENT

#### ORIGINAL ARTICLES

- 4 *Spichak K.O., Govsiev D.O.*  
**The role of angiogenic factors in preeclampsia**
- 9 *Neborets A.D., Chekhun V.F.*  
**Clinicopathological features of metastatic breast cancer in patients with metabolic syndrome**
- 16 *Tsapenko T.V., Manoliak I.P.*  
**Clinical features of the state of reproductive health of patients with submucous uterine fibroids after COVID-19**
- 23 *Frolov S.V., Golyanovskiy O.V.*  
**The effect of complex therapy on perinatal outcomes in pregnant women with sleep disorders**
- 32 *Kupchik L.M., Kupchik V.I.*  
**Clinical and laboratory peculiarities of pregnancy course complicated with gestational diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency**
- 37 *Prylutska A.B., Avramenko S.O., Kisilenko O.L., Govsiev D.O.*  
**Polarization microscopic predictors of comprehensive treatment of obstetric surgical wound infection in parturient women**
- 43 *Panov V.V., Duka Yu.M.*  
**Comprehensive assessment of the hemostatic system in women with PAI-1 gene polymorphism and first trimester pregnancy loss**
- 50 *Poladych I.V., Kostenko O.Yu.*  
**The feature of the relationship between vitamin D and anemia in pregnant women**
- 57 *Yavir V.S., Govsiev D.O.*  
**The role of nitric oxide, endothelin-1, and prostaglandins in the pathogenesis of gestational diabetes**

#### REVIEWS

- 63 *Morokhovets I.M., Martynova L.I., Prylutska A.B.*  
**Modern view on the problem of uterine leiomyoma in during pregnancy**
- 69 *Yaroshchuk O.B., Govsiev D.O.*  
**Chorioamnionitis as a key cause of extremely preterm births (a review of global data)**
- 74 *Dubossarska Yu.O.*  
**Genital herpes in obstetrics and neonatal herpes (literature review)**

#### CLINICAL CASE

- 83 *Lebedyuk V.V.*  
**Management of patients with abnormal screening results and precancerous conditions of the cervix according to national standards 2024 (clinical case)**



УДК 618.3:616.8-009.24-02:612.135

К.О. Спічак, Д.О. Говсєєв

## Роль факторів ангиогенезу в розвитку преєклампсії

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

Ukrainian Journal Health of Woman. (2024). 6(175): 4-8; doi: 10.15574/HW.2024.6(175).48

**For citation:** Spichak KO, Govsieiev DO. (2024). The role of angiogenic factors in preeclampsia. Ukrainian Journal Health of Woman. 6(175): 4-8. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).48

Преєклампсія є однією з провідних причин материнської та перинатальної смертності, а своєчасне виявлення цієї патології ускладнюється через її багатофакторну природу. Дослідження ангиогенних факторів має ключове значення для ранньої діагностики, моніторингу та профілактики ускладнень.

**Мета** – проаналізувати рівні факторів ангиогенезу (PIGF і sVEGF) у сироватці крові вагітних жінок; визначити вплив цих факторів на розвиток преєклампсії.

**Матеріали та методи.** Обстежено 110 вагітних: 60 жінок із помірною преєклампсією (основна група) і 50 жінок із фізіологічним перебігом вагітності (група контролю). У 86,7% жінок із преєклампсією виявлено гемодинамічні порушення фетоплацентарного комплексу різного ступеня тяжкості. Вміст ангиогенних факторів (PIGF і sVEGF) у сироватці крові оцінено в I (10–12 тижнів вагітності), II (18–20 тижнів) і III триместрах (30–34 тижні). Статистичний аналіз проведено з використанням t-критерію Стьюдента, U-критерію Манна-Вітні та аналізу ANOVA.

**Результати.** Зниження рівня PIGF у вагітних основної групи спостерігалось з I триместру ( $7,89 \pm 2,2$  пг/мл) і залишалось нижчим за нормативні значення у II ( $83,4 \pm 14,3$  пг/мл) та III ( $62,6 \pm 9,1$  пг/мл) триместрах. Рівень sVEGF в основній групі був вищим порівняно з контрольною у I ( $1684 \pm 188,1$  пг/мл проти  $1232,26 \pm 173,9$  пг/мл), II ( $2289 \pm 254,7$  пг/мл проти  $1174,35 \pm 227,5$  пг/мл) та III ( $2675 \pm 301,4$  пг/мл проти  $1792,19 \pm 509$  пг/мл) триместрах. Співвідношення sVEGF/PIGF у пацієнток основної групи було достовірно вищим за відповідне співвідношення в жінок групи контролю: 165,6 проти 11,3 у I триместрі; 144,7 проти 18,6 у II триместрі; 112,8 проти 17,3 у III триместрі. Відзначався значний вплив факторів ангиогенезу на розвиток преєклампсії: PIGF  $< 10$  пг/мл – у I триместрі,  $< 80$  пг/мл – у III триместрі; sVEGF  $\geq 1500$  пг/мл – у I триместрі,  $\geq 2000$  пг/мл – у II триместрі,  $\geq 2500$  пг/мл – у III триместрі вагітності.

**Висновки.** Зниження рівня PIGF і підвищення рівня sVEGF у I триместрі передбачають високу ймовірність преєклампсії та є маркерами, які дають змогу оцінити ризик ускладнень і забезпечити своєчасність лікування.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено місцевим комітетом з етики закладу-учасника. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** преєклампсія, фетоплацентарний комплекс, вагітні, ангиогенні фактори.

### The role of angiogenic factors in preeclampsia

K.O. Spichak, D.O. Govsieiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Preeclampsia is one of the leading causes of maternal and perinatal mortality, and its timely diagnosis is complicated by the multifactorial nature of the disease. The study of angiogenic factors is of key importance for early diagnosis, monitoring, and prevention of complications.

**Aim** – to analyze the content of angiogenesis factors (PIGF and sVEGF) in the blood serum of pregnant women and determine their impact on preeclampsia.

**Materials and methods.** 110 pregnant women were examined: 60 women with preeclampsia (main group) and 50 women with physiological pregnancy (control group). 86.7% of women with preeclampsia had hemodynamic disorders of the fetoplacental complex of varying severity. The content of angiogenic factors (PIGF and sVEGF) in the blood serum was assessed in the I (10–12 weeks of pregnancy), II (18–20 weeks) and III (30–34 weeks) trimester of pregnancy. Statistical analysis was performed using Student's t-test, Mann-Whitney U-test and ANOVA analysis.

**Results.** A decrease in PIGF in the main group was observed from the I trimester ( $7.89 \pm 2.2$  pg/ml) and remained below the normative values in the II ( $83.4 \pm 14.3$  pg/ml) and III ( $62.6 \pm 9.1$  pg/ml) trimester. sVEGF in the main group was higher than in the control group in the I ( $1684 \pm 188.1$  pg/ml vs.  $1232.26 \pm 173.9$  pg/ml), the II ( $2289 \pm 254.7$  pg/ml vs.  $1174.35 \pm 227.5$  pg/ml) and the III ( $2675 \pm 301.4$  pg/ml vs.  $1792.19 \pm 509$  pg/ml) trimester. The sVEGF/PIGF ratio in the main group was significantly higher than in the control group: 165.6 versus 11.3 in the I trimester; 144.7 versus 18.6 in the II trimester and 112.8 versus 17.3 in the III trimester. A significant influence of angiogenesis factors on the development of preeclampsia was revealed: PIGF  $< 10$  pg/ml – in the I trimester,  $< 80$  pg/ml – in the III trimester; sVEGF  $\geq 1500$  pg/ml – in the I trimester,  $\geq 2000$  pg/ml – in the II trimester,  $\geq 2500$  pg/ml – in the III trimester of pregnancy.

**Conclusions.** Decreased PIGF and increased sVEGF in the first trimester predict a high probability of preeclampsia and are markers that allow assessing the risk of complications and ensuring timely treatment.

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the local ethics committee of the participating institution. Informed consent was obtained from all patients.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** preeclampsia, fetoplacental complex, pregnant women, angiogenic growth factors.

## Вступ

Прееклампсія (ПЕ) є мультисистемним захворюванням, яке в середньому щорічно призводить до 60–80 тис. материнських смертей у всьому світі [3,9]. На цей час критерії діагностування ПЕ передбачають новий початок гіпертензії після 20 тижнів вагітності в поєднанні з появою таких симптомів, як протеїнурія, дисфункція печінки, ниркова недостатність, неврологічні і/або гематологічні ускладнення, порушення матково-плацентарної або фетоплацентарної перфузії [5]. Загалом гіпертензивні розлади ускладнюють 5–10% вагітностей і залишаються найважливішою причиною материнської і перинатальної смертності [1,3].

Якщо ПЕ не виявити вчасно, це може призвести до серйозних ускладнень вагітності, у т.ч. до екламсії, синдрому HELLP (гемоліз, підвищення рівня печінкових ферментів, низький рівень тромбоцитів), передчасних пологів і смерті [11].

Хоча рівень смертності, пов'язаної з ПЕ, можна значно знизити шляхом раннього виявлення патології, її ретельного моніторингу та своєчасного лікування, достовірне встановлення діагнозу цього небезпечного стану все ще викликає труднощі [10,14]. Це пояснюється тим, що ПЕ є гетерогенним і багатофакторним захворюванням із різними симптомами й патогенетичними особливостями у вагітних [11].

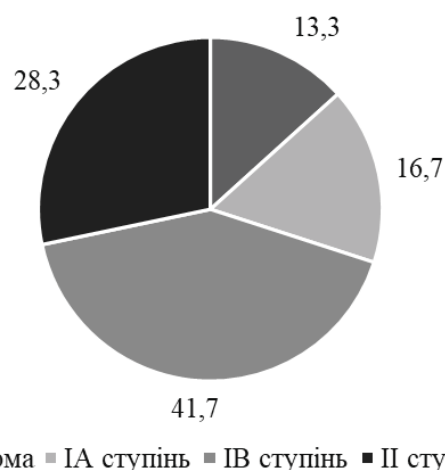
Отже, існує нагальна потреба у визначенні потенційних чинників виникнення ПЕ. Хоча причина захворювання залишається невідомою, ПЕ може бути ініційована плацентарними факторами, які потрапляють до кровообігу матері та викликають ендотеліальну дисфункцію, що призводить до гіпертензії та протеїнурії [11].

Тому дослідження ангіогенних факторів, таких як плацентарний фактор росту (PlGF) і розчинний фактор росту ендотелію судин (sVEGF), є важливим для визначення ймовірності розвитку ПЕ, своєчасної діагностики та лікування.

**Мета** дослідження – проаналізувати рівні факторів ангіогенезу (PlGF і sVEGF) у сироватці крові вагітних жінок; визначити їхній вплив на розвиток ПЕ.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 110 вагітних, з яких основну групу становили 60 пацієнок із помірною ПЕ, групу контролю – 50 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Серед вагітних основної групи



**Рис. 1.** Структура гемодинамічних порушень у фетоплацентарному комплексі серед жінок із прееклампсією (n=60), %

52 (86,7%) пацієнтки мали гемодинамічні порушення у фетоплацентарному комплексі різного ступеня: порушення матково-плацентарного кровообігу при збереженому плодово-плацентарному (ІА ступінь) – 10 (16,7%) жінок, порушення плодово-плацентарного кровотоку при збереженні матково-плацентарного (ІВ ступінь) – 25 (41,7%) вагітних, порушення матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку (ІІ ступінь) – 17 (28,3%) пацієнок (рис. 1).

Діагноз помірної ПЕ встановлено після 20 тижнів вагітності за підвищеного артеріального тиску (систоличного – на рівні 140–159 мм рт. ст., діастолічного – 90–109 мм рт. ст.) і протеїнурії.

Вік пацієнок основної групи в середньому становив  $30,5 \pm 1,1$  року з варіюванням у межах 23–48 років, вагітних групи контролю –  $30,9 \pm 0,8$  року з коливанням від 22 до 42 років ( $p=0,78$ ).

За допомогою імуноферментного аналізу виконано кількісну оцінку вмісту факторів ангіогенезу (PlGF і sVEGF) у сироватках крові жінок у І (10–12 тижнів вагітності), ІІ (18–20 тижнів) та ІІІ (30–34 тижнів) триместрах вагітності. Для проведення лабораторного дослідження використано біохімічний аналізатор «Erba XL 200» (Erba Lachema, Czech Republic).

Для статистичного аналізу результатів застосовано комп'ютерні пакети програм «Microsoft Office», «MedStat та StatTech v. 1.2.0». Вибірку на нормальність оцінено з використанням критерію Колмогорова–Смірнова. Порівняння непов'язаних вибірок, підпорядкованих закону нормального розподілу, проведено за допомогою t-критерію

Таблиця 1

## Показники плацентарного фактора росту у вагітних (n=110)

Група дослідження	Показники PIGF (M±m, пг/мл) залежно від терміну вагітності (триместр)		
	I	II	III
Основна група (n=60):	7,89±2,2*	83,4±14,3*	62,6±9,1*
IA (n=10)	7,0±0,8*	81,2±12,3*	62,4±8,1*
IB (n=25)	6,12±0,8*	76,2±11,1*	58,4±8,8*
II (n=17)	6,34±1,2*	74,3±10,0*	59,3±9,6*
без гемодинамічних порушень (n=8)	12,10±1,6*	101,9±15,5*	70,3±10,12*
Група контролю (n=50)	21,83±6,4	201,08±30,4	287,55±59,8

Примітка: \* – статистично достовірні відмінності порівняно з групою контролю.

Стьюдента. Якщо розподіл сукупності відрізнявся від нормального, використано U-критерій Манна-Вітні. З метою виявлення потенційних чинників виникнення ПЕ проведено монофакторний аналіз ANOVA. Різницю визнано вірогідною при  $p \leq 0,05$ . Результати дослідження наведено у вигляді середнього арифметичного значення (M) і стандартної помилки середнього (M±m).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження затверджено на засіданні комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

## Результати дослідження та їх обговорення

Зниження рівня PIGF (7,89±2,2 пг/мл) у пацієнток основної групи в I триместрі вагітності, ще за відсутності клінічних проявів, вказувало на високу ймовірність розвитку ПЕ. Аналогічна тенденція спостерігалась як у II (83,4±14,3 пг/мл), так і в III (62,6±9,1 пг/мл) триместрах, на відміну від жінок групи контролю, серед яких рівень PIGF був у межах референтних значень протягом усього терміну вагітності (табл. 1). Аналіз отриманих даних виявив достовірно нижчі значення PIGF у пацієнток основної групи, як із гемодинамічними порушеннями у фетоплацентарному комплексі, так і без них, ніж у жінок із фізіологічним перебігом вагітності впродовж усього терміну спостереження.

Відомо, що під час здорової вагітності рівень PIGF прогресивно зростає, досягаючи піку на 28–30-му тижнях, підсилюючи судинорозширювальну, проангіогенну дію фактора росту ендотелію судин і підтримуючи фізіологічну системну релаксацію судин [6,8,12]. У вагітних із ПЕ рівень

PIGF пригнічується [12], що узгоджується з даними нашого дослідження.

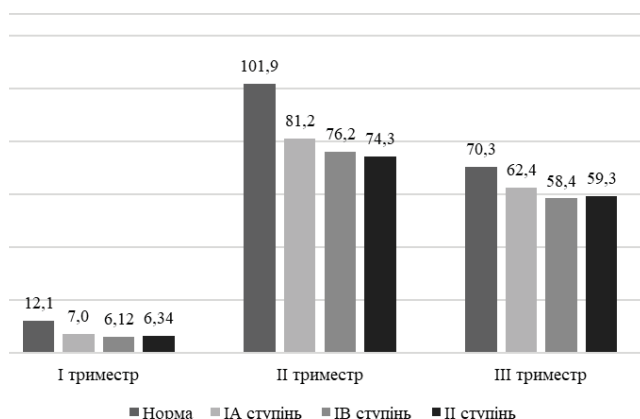
Такого самого висновку дійшли О.В. Дейніченко та співавт. (2021), згідно з дослідженням яких, перебіг вагітності в жінок із хронічною артеріальною гіпертензією супроводжується порушенням проангіогенних факторів, що виявляється зниженням рівня PIGF [5].

Вказані зміни можна пояснити тісним зв'язком ПЕ з основною хронічною плацентарною судинною патологією (мальперфузією судин матері), що значно погіршує здатність плаценти вивільняти плацентарний фактор росту у кровообіг матері [4,16]. За даними Л.В. Герман і І.В. Каліновської (2015), 70% вагітних із проявами плацентарної дисфункції мають гемодинамічні порушення у фетоплацентарному комплексі [7].

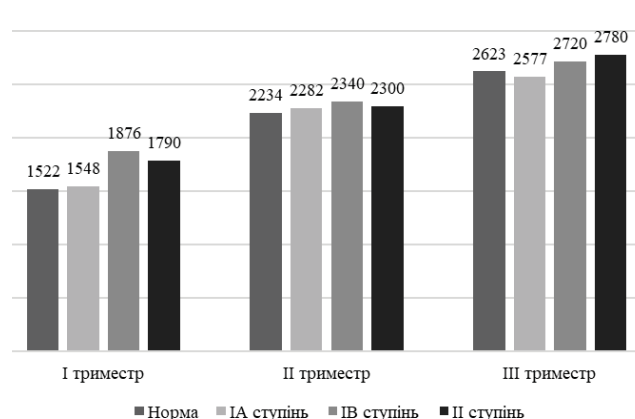
Хоча достовірних відмінностей значень серед вагітних із різним ступенем гемодинамічних порушень у фетоплацентарному комплексі не було, однак у пацієнток без вказаних порушень рівень PIGF на 10–12-му тижнях становив 12,1±1,6 пг/мл, при IA ступені – 7,0±0,8 пг/мл, тоді як при IB і II ступенях – 6,12±0,8 пг/мл і 6,34±1,2 пг/мл, відповідно. У II та III триместрах найнижчі значення PIGF також спостерігались у пацієнток із порушенням плодово-плацентарного кровотоку, як зі збереженням матково-плацентарного кровотоку, так і з його порушенням. Водночас при патології лише матково-плацентарного кровотоку та за відсутності гемодинамічних порушень цей показник був вищим (табл. 1, рис. 2).

Значення sVEGF наведено в таблиці 2. За отриманими даними, у I триместрі рівень sVEGF у жінок основної групи (1684±188,1 пг/мл) свідчив про високу ймовірність розвитку ПЕ. Протягом усього терміну спостереження у вагітних основної групи, як із порушеннями кровотоку у фетоплацентарному





**Рис. 2.** Рівень плацентарного фактора росту (пг/мл) у жінок основної групи залежно від гемодинамічних порушень



**Рис. 3.** Рівень розчинного фактора росту ендотелію судин (пг/мл) у жінок основної групи залежно від гемодинамічних порушень

комплексі, так і без них, рівень sVEGF був вірогідно вищим за показник у жінок групи контролю, де вказаний маркер відповідав нормативним значенням.

Звертає увагу, що за наявності порушень плодово-плацентарного кровотоку значення sVEGF були нижчими за ті, що реєструвалися при порушенні лише матково-плацентарного кровотоку або й зовсім без гемодинамічних порушень, хоча ці дані не мали статистично значущої відмінності (табл. 2, рис. 3).

Фактор росту ендотелію судин є потужним ангіогенним пептидом та основним регулятором кровоносних судин різними типами клітин. До експресії ангіогенних факторів росту (наприклад, VEGF) призводять гіпоксія та ішемія тканин. Однак слід зазначити, що VEGF має тісний зв'язок як із нормальним, так і з аномальним ангіогенезом [13]. Тому його підвищення в жінок із ПЕ, виявлене в нашому дослідженні, свідчить про порушення гемодинаміки у фетоплацентарному комплексі з високою ймовірністю розвитку ускладнень.

Відношення sVEGF/PlGF у пацієток основної групи було достовірно вищим порівняно з

жінками групи контролю протягом усієї вагітності: 165,6 проти 11,3 (у I триместрі), 144,7 проти 18,6 (у II триместрі) та 112,8 проти 17,3 (у III триместрі), що свідчить про плацентарний стрес і дисфункцію, а також вказує на підвищену ймовірність несприятливих наслідків вагітності [2,8].

Виконаний монофакторний аналіз дав змогу визначити статистично значущий вплив ангіогенних факторів на розвиток ПЕ: рівень PlGF <10 пг/мл – у I триместрі (p=0,012), <80 пг/мл – у III триместрі (p=0,001); рівень sVEGF ≥1500 пг/мл – у I триместрі (p=0,037), ≥2000 пг/мл – у II триместрі (p=0,037) і ≥2500 пг/мл – у III триместрі вагітності (p=0,037).

### Висновки

Дослідження свідчить, що зниження рівня PlGF і підвищення sVEGF у I триместрі вагітності передбачають високу ймовірність розвитку ПЕ.

Ці зміни зумовлені судинною патологією плаценти, яка порушує нормальний ангіогенез. У пацієток із гемодинамічними порушеннями у фетоплацентарному комплексі рівні PlGF є нижчими,

Таблиця 2

#### Показники розчинного фактора росту ендотелію судин у вагітних (n=110)

Група дослідження	Показники sVEGF (M±m, пг/мл) залежно від терміну вагітності (тримістр)		
	I	II	III
Основна група (n=60):	1684±188,1*	2289±254,7*	2675±301,4*
IA (n=10)	1548±122,3*	2282±267,9*	2577±266,4*
IB (n=25)	1876±114,8*	2340±212,6*	2720±222,1*
II (n=17)	1790±167,1*	2300±210,8*	2780±229,5*
без гемодинамічних порушень (n=8)	1522±192,2*	2234±288,3*	2623±240,6*
Група контролю (n=50)	1232,26±173,9	1174,35±227,5	1792,19±509,3

Примітка: \* – статистично достовірні відмінності порівняно з групою контролю.

а sVEGF і співвідношення sVEGF/PlGF – вищими порівняно з жінками з фізіологічною вагітністю.

Визначення ангіогенних факторів (PlGF і sVEGF) є надійним маркером плацентарного стресу, який корелює з ризиком ПЕ.

Отримані дані наголошують на важливості моніторингу цих показників для ранньої діагностики ПЕ і профілактики несприятливих результатів вагітності.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Adu-Bonsaffoh K, Ntumu MY, Obed SA, Seffah JD. (2017). Perinatal outcomes of hypertensive disorders in pregnancy at a tertiary hospital in Ghana. *BMC pregnancy and childbirth*. 17(1): 388. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1575-2>.
- Baltajian K, Bajracharya S, Salahuddin S, Berg AH, Geahchan C, Wenger JB et al. (2016). Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 215(1): 89.e1–89.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.168>.
- Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S et al. (2018). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 72(1): 24–43. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>.
- Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. (2021). Preeclampsia. *Lancet*. 398(10297): 341–354. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32335-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32335-7).
- Deinichenko O, Krut' Y, Siusiuka V, Kyryliuk O, Boguslavskaya N, Shevchenko A. (2021). Peculiarities of blood flow in the uterine arteries, factors of angiogenesis, hormonal profile and their relationships in pregnant women with hypertension. *Reproductive Health of Woman*. (9–10): 33–38. [Дейніченко О, Круть Ю, Сюсюка В, Кирилюк О, Богуславська Н, Шевченко А. (2021). Особливості кровотоку у маткових артеріях, факторів ангіогенезу, гормонального профілю та їхні взаємозв'язки у вагітних з артеріальною гіпертензією. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 9–10: 33–38]. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252586>
- Gladstone RA, Ahmed S, Huszti E, McLaughlin K, Snelgrove JW, Taher J et al. (2024). Midpregnancy Placental Growth Factor Screening and Early Preterm Birth. *JAMA network open*. 7(11): e2444454. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.44454>.
- Herman LV, Kalinivska IV. (2015) Features of placental blood flow in pregnant women with noncarrying. *Buk. Med. Herald*. 19(1(73)): 40–44. [Герман ЛВ, Каліновська ІВ. (2015) Особливості плацентарного кровотоку у вагітних із невиношуванням. *Буковинський медичний вісник*. 19(1): 40–44]. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XIX.1.73.2015.10>.
- Hong J, Crawford K, Cavanagh E, da Silva Costa F, Kumar S. (2024). Prediction of preterm birth in growth-restricted and appropriate-for-gestational-age infants using maternal PlGF and the sFlt-1/PlGF ratio-A prospective study. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 131(8): 1089–1101. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17752>.
- Hurrell A, Duhig K, Vandermolten B, Shennan AH. (2018). Recent advances in the diagnosis and management of preeclampsia. *Fac Rev*. 2020;9:10. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12249.1>.
- MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. (2022). Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. *EBioMedicine*. 75: 103780. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103780>.
- Masoumeh Ghorbanpour S, Wen S, Kaitu'u-Lino TJ, Hannan NJ, Jin D, McClements L. (2023). Quantitative Point of Care Tests for Timely Diagnosis of Early-Onset Preeclampsia with High Sensitivity and Specificity. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*. 62(26): e202301193. <https://doi.org/10.1002/anie.202301193>.
- McLaughlin K, Hobson SR, Chandran AR, Agrawal S, Windrim RC, Parks WT et al. (2022). Circulating maternal placental growth factor responses to low-molecular-weight heparin in pregnant patients at risk of placental dysfunction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 226(2S): S1145–S1156.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.027>.
- Pavlakovic H, Becker J, Albuquerque R, Wilting J, Ambati J. (2010) Soluble VEGFR-2: an antilymphangiogenic variant of VEGF receptors. *Ann N Y Acad Sci*. 1207; Suppl 1: E7-E15. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05714.x>.
- Stepan H, Hund M, Andrzejczak T. (2020). Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension*. 75(4): 918–926. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763>.
- Teka H, Yemane A, Abraha HE, Berhe E, Tadesse H, Gebru F et al. (2023). Clinical presentation, maternal-fetal, and neonatal outcomes of early-onset versus late onset preeclampsia-eclampsia syndrome in a teaching hospital in a low-resource setting: A retrospective cohort study. *PloS one*. 18(2): e0281952. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281952>.
- Zur RL, McLaughlin K, Aalto L, Jiang Y, Huszti E et al. (2024). Phenotypes of maternal vascular malperfusion placental pathology and adverse pregnancy outcomes: A retrospective cohort study. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 131(11): 1515–1523. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17837>.

### Відомості про авторів:

**Спічак Катерина Олегівна** – аспірантка кафедри акушерства, гінекології та неонатології ІПО НМУ імені О.О. Богомольця; лікар-акушер-гінеколог КНП «Перинатальний центр м. Києва»; Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38(099)1974777, м. Київ, вул. Предславинська, 9, [espichak00@gmail.com](mailto:espichak00@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-7875-1371>.

**Говсєєв Дмитро Олександрович** – д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця; директор КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел., м. Київ, вул. Предславинська, 9, +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 23.08.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.

УДК 618.19-006.6 : 616-008.9

А.Д. Неборець<sup>1,2</sup>, В.Ф. Чехун<sup>1</sup>

## Клініко-патологічні особливості метастатичного раку грудної залози в пацієнок із метаболічним синдромом

<sup>1</sup>Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ<sup>2</sup>ДНП «Національний інститут раку», м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. (2024). 6(175): 9-15; doi: 10.15574/HW.2024.6(175).915

**For citation:** Neborets AD, Chekhun VF. (2024). Clinicopathological features of metastatic breast cancer in patients with metabolic syndrome. Ukrainian Journal Health of Woman. 6(175): 9-15. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).915

Рак грудної залози (РГЗ) – гетерогенна патологія як за клініко-патологічними та молекулярно-біологічними ознаками, так і за клінічним перебігом пухлинного процесу, що має певні метастатичні «вподобання». Розвиток метаболічного дисбалансу в жінок менопаузального віку є не лише фактором ризику виникнення РГЗ, але й безпосередньо впливає на особливості росту пухлин, інтенсивність і топологію віддаленого метастазування.

**Мета** – ідентифікувати клініко-патологічні особливості первинно-метастатичного РГЗ (пМРГЗ), асоційовані з віддаленим метастазуванням, з урахуванням гормонально-рецепторного статусу новоутворень за наявності метаболічного синдрому (МетС).

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 88 хворих на пМРГЗ IV стадії, які проходили лікування на базі Національного інституту раку в 2016–2023 рр. Загальна кількість випадків метастатичного ураження становила 182, які в подальшому поділено на групи залежно від наявності у хворих ознак МетС: МетС+ (78 випадків) і МетС- (104 випадки). Для встановлення діагнозу МетС у хворих на пМРГЗ використано рекомендації International Diabetes Federation (2005 року). Досліджено топологію віддаленого метастазування, клінічні характеристики пацієнок із пМРГЗ, асоційовані з віддаленим метастазуванням з урахуванням рецепторного статусу новоутворень, а також розподіл пухлин за морфологічною будовою. Використано загальноприйняті клінічні, морфологічні, імуногістохімічні методики, методи медичної та математичної статистики.

**Результати.** У групі хворих МетС+ найчастіше діагностувалося метастатичне ураження легень (43,6% випадків), тоді як серед пацієнок групи МетС- найпоширенішим органом віддаленого метастазування були кістки (44,2% випадків). У пацієнок групи МетС+ рецептор-позитивні пухлини меншого розміру частіше метастазували в легені та печінку, а рецептор-негативні пухлини аналогічного розміру – переважно в легені. Виявлено, що наявність ознак МетС у хворих із пМРГЗ асоціювалася з високою частотою метастатичного поширення у віддаленні органи за умови ураження меншої кількості регіонарних лімфатичних вузлів. Збільшення кількості низькодиференційованих пухлин зафіксовано в пацієнок групи МетС+ із рецептор-позитивним пМРГЗ й віддаленими метастазами в кістки та легені.

**Висновки.** пМРГЗ у групі пацієнок МетС+ асоціюється з наявністю пухлин меншого розміру та меншої кількості ураження лімфатичних вузлів, долькової будови, що, імовірно, свідчить про агресивний перебіг злоякісного процесу.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено місцевим комітетом з етики закладу-учасника. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** метастатичний рак грудної залози, метаболічний синдром, клініко-патологічні та молекулярно-біологічні особливості.

### Clinicopathological features of metastatic breast cancer in patients with metabolic syndrome

A.D. Neborets<sup>1,2</sup>, V.F. Chekhun<sup>1</sup><sup>1</sup>R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the NAS of Ukraine, Kyiv<sup>2</sup>State Non-Profit Enterprise «National Cancer Institute», Kyiv, Ukraine

Breast cancer (BC) is a heterogeneous pathology, characterized by clinicopathological and molecular biological features, as well as the clinical course of the neoplastic process, which has certain metastatic «preferences». The development of metabolic disorders in menopausal women is not only a risk factor for BC but also has a direct impact on the tumor growth, intensity, and topology of distant metastases.

**Aim** – to identify the clinicopathological features of primary metastatic BC (pMBCa) associated with distant metastasis, based on the hormonal receptor status of tumors in presence of metabolic syndrome (MetS).

**Materials and methods.** The retrospective study was conducted using the medical records of 88 pMBCa at stage IV who were treated at the National Cancer Institute during 2016–2023. The total number of metastatic lesions was 182, which were further divided into groups, depending on the presence of MetS signs in patients: MetS+ (78 cases) and MetS- (104 cases). The International Diabetes Federation guidelines (2005) were used to establish the diagnosis of MetS in patients with pMBCa. The study examined the topology of distant metastases, clinical characteristics of patients with pMBCa, taking into account the receptor status of tumors and distribution by morphological structure. The conventional clinical, morphological, immunohistochemical methods, methods of medical and mathematical statistics were used.

**Results.** In the MetS+ group of patients, metastatic lung involvement was diagnosed the most frequently (43.6% of cases), whereas in the MetS- group of patients, the most common site of distant metastases was the bones (44.2% of cases). In the MetS+ patients, smaller receptor-positive tumors predominantly metastasized to the lungs and liver, while receptor-negative tumors of similar size primarily affected the lungs. It was found, that the presence of MetS signs in patients with pMBCa is associated with a high incidence of metastatic spread to distant organs in the presence of fewer



regional lymph nodes. An increase in the number of poorly differentiated tumors was recorded in patients of the MetS+ group with receptor-positive pMBCa cases with distant metastases to the bones and lungs.

**Conclusions.** The pMBCa in the MetS+ group of patients are associated with the presence of smaller tumors and fewer lymph node involvements, lobular structure, which probably indicates an aggressive course of the malignant process.

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 participating institution. Informed consent of the women was obtained for the research.

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** metastatic breast cancer, metabolic syndrome, clinicopathological and molecular biological features.

## Вступ

Рак грудної залози (РГЗ) є однією з найбільш актуальних медико-соціальних і медико-біологічних проблем. Остаточно доведено, що РГЗ характеризується вираженою клінічною, генотиповою і молекулярною гетерогенністю, а його виникнення обумовлене віковими змінами гормонального і метаболічного гомеостазу жінок [14], що є предметом багаторічних досліджень [5,6]. Останні дані свідчать, що метаболічні зміни відіграють ключову роль у формуванні пухлинного вогнища, впливаючи на фракції стромальних та імунних клітин, склад та активацію мікрооточення. Це вказує на складний взаємозв'язок між метаболічною передачею сигналів і мікрооточення РГЗ, що підкреслює можливість виявлення й дослідження нових терапевтичних мішеней [2,11].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2022 р. злоякісні пухлини грудної залози стали причиною 670 тис. смертей в усьому світі. П'ятирічна загальна виживаність хворих на РГЗ без метастазів перевищує 80% [1], однак виявлення віддалених метастазів сприяють різкому зниженню цього показника приблизно до 25% [15], а середня виживаність таких пацієнтів на момент встановлення діагнозу становить 18-24 місяців [3]. Ідентифіковані клінічні закономірності органоспецифічного метастазування свідчать, що місце прогресування неопластичного процесу не є випадковим, а залежить від мікрооточення вторинного вогнища [13]. Кістки скелету (~70%), легені (~30%), печінка (~5%) і головний мозок (<10%) зазвичай є основними мішенями метастазування РГЗ [7]. Крім того, існують певні відмінності метастатичних моделей у різних молекулярно-біологічних підтипах РГЗ, зокрема, люмінальним підтипам більш характерне метастазування в кістки, тричі-негативному – у печінку та легені, а HER2/неу-позитивному – у мозок [12]. За даними досліджень останніх років [8], інвазивні долькові та протокові карциноми також мають різні особливості метастатич-

ного поширення. Зокрема, частота виявлення метастазів РГЗ долькової будови в яєчниках, шлунково-кишковому тракті та в перитонеальному асциті значно більша, ніж за наявності протокових карцином. Однак на сьогодні механізми метастатичної гетерогенності РГЗ, у т.ч. за наявності MetS, остаточно не з'ясовані і потребують подальшого вивчення.

**Мета** дослідження – ідентифікувати клініко-патологічні особливості пМРГЗ, асоційовані з віддаленим метастазуванням, з урахуванням гормонально-рецепторного статусу новоутворень за наявності MetS.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 88 хворих на пМРГЗ IV стадії, які проходили лікування на базі ДНП «Національний інститут раку» у 2016–2023 рр. Оскільки більшість пацієнтів мають множинне метастатичне ураження (більше одного органа), то для досягнення точності дослідження враховано саме випадки віддаленого метастазування. Так, загальна кількість випадків становила 182, які в подальшому поділено на групи. Залежно від наявності ознак MetS жінок поділено на дві групи: MetS+ (78 випадків) і MetS- (104 випадки). У межах кожної групи виконано розподіл на підгрупи рецептор-позитивних (PE+PP+) і рецептор-негативних (PE-PP-) новоутворень. Середній вік хворих становив  $61,6 \pm 1,3$  року, в усіх діагностовано менопаузу.

Стадіювання пухлинного процесу виконано згідно з Міжнародною класифікацією пухлин (TNM, 8-ме видання, 2016 р.). Для аналізу також використано персоніфіковані бази даних Національного канцер-реєстру України. В усіх хворих на момент встановлення діагнозу інвазивної карциноми грудної залози виявлено метастатичне ураження однієї або декількох локалізацій (кісток скелету, бронхолегеневої, гепатобіліарної систем або яєчників).

Морфологічне дослідження пухлинної тканини виконано за допомогою Ноттінгемської мето-

Таблиця 1

Розподіл первинно-метастатичного раку грудної залози за частотою і локалізацією віддалених метастазів залежно від наявності/відсутності метаболічного синдрому та рецепторного статусу новоутворень, абс. (%)

MetC+		MetC-	
PE+ RP+ 62 (84,6)	PE- RP- 16 (15,4)	PE+ RP+ 78 (80,6)	PE- RP- 26 (19,4)
Локалізація віддалених метастазів			
кістки 28 (35,9)	легені 34 (43,6)	печінка 10 (12,8)	яєчник 6 (7,7)
		кістки 46 (44,2)	легені 28 (27,0)
		печінка 26 (25,0)	яєчник 4 (3,8)
Рецепторний статус			
PE+RP+	PE+RP+	PE+RP+	PE+RP+
PE+RP-	PE+RP-	PE+RP-	PE+RP-
PE-RP+	PE-RP+	PE-RP+	PE-RP+
PE-RP-	PE-RP-	PE-RP-	PE-RP-
22 (78,6)	6 (21,4)	26 (76,5)	8 (23,5)
		8 (80,0)	2 (20,0)
		6 (100)	0 (0)
		36 (78,3)	10 (21,7)
		20 (71,4)	8 (28,6)
		18 (69,2)	8 (30,8)
		4 (100)	0 (0)

Таблиця 2

Розподіл первинно-метастатичного раку грудної залози у хворих із та без ознак метаболічного синдрому залежно від локалізації віддалених метастазів, рецепторного статусу та клініко-морфологічних особливостей пухлинного процесу, абс. (%)

Характеристики	МетС+												МетС-													
	Локалізація віддалених метастазів												Рецепторний статус													
	кістки		легені		печінка		яєчники		кістки		легені		печінка		яєчники		кістки		легені		печінка		яєчники			
	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-		
Категорія Т	<b>T1</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
	<b>T2</b>	4 (18,2)	2 (33,3)	6 (23,1)	4 (50,0)	4 (50,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (33,3)	4 (40,0)	2 (10,0)	2 (25,0)	6 (33,3)	2 (25,0)	2 (10,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50,0)	0 (0)	0 (0)	
	<b>T3</b>	4 (18,2)	0 (0)	10 (38,5)	0 (0)	2 (25,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2/25	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<b>T4</b>	14 (63,6)	4 (66,7)	10 (38,5)	4 (50,0)	2 (25,0)	2 (100)	6 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20 (55,6)	6 (60,0)	16 (80,0)	6 (75,0)	12 (66,7)	4 (50,0)	2 (10,0)	0 (0)	0 (0)	2 (25,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0)	0 (0)
Категорія N	<b>N0</b>	0 (0)	0 (0)	2 (7,7)	0 (0)	2 (25,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (11,1)	0 (0)	2 (10,0)	0 (0)	2 (25,0)	2 (11,1)	2 (25,0)	2 (10,0)	0 (0)	0 (0)	2 (25,0)	2 (50,0)	0 (0)	0 (0)	
	<b>N1</b>	6 (27,3)	4 (66,7)	8 (30,8)	6 (75,0)	2 (25,0)	2 (100)	2 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (27,8)	2 (20,0)	0 (0)	0 (0)	2 (25,0)	4 (22,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	<b>N2</b>	14 (63,6)	2 (33,3)	12 (46,2)	2 (25,0)	4 (50,0)	0 (0)	4 (66,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (44,4)	6 (60,0)	14 (70,0)	4 (50,0)	6 (33,3)	6 (33,3)	4 (50,0)	4 (20,0)	4 (20,0)	2 (25,0)	6 (33,3)	2 (25,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<b>N3</b>	2 (9,1)	0 (0)	4 (15,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (16,7)	2 (20,0)	4 (20,0)	2 (25,0)	2 (25,0)	6 (33,3)	2 (25,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ступінь диференціювання	<b>G1</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<b>G2</b>	12 (54,5)	4 (66,7)	14 (53,8)	4 (50,0)	6 (75,0)	2 (100)	4 (66,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	24 (66,7)	4 (40,0)	16 (80,0)	2 (25,0)	10 (55,6)	4 (50,0)	4 (50,0)	2 (10,0)	2 (25,0)	2 (25,0)	4 (50,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0)	0 (0)
	<b>G3</b>	10 (45,5)	2 (33,3)	12 (46,2)	4 (50,0)	2 (25,0)	0 (0)	2 (33,3)	0/0	0/0	0/0	12 (33,3)	6 (60,0)	4 (20,0)	6 (75,0)	8 (44,4)	4 (50,0)	4 (50,0)	4 (20,0)	6 (75,0)	6 (75,0)	8 (44,4)	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0)	0 (0)
Гістологічний тип	Інвазивна протокова карцинома	18 (81,8)	6 (100)	24 (92,3)	6 (75,0)	4 (50,0)	0 (0)	4 (66,7)	0 (0)	0 (0)	30 (83,3)	10 (100)	18 (90,0)	8 (100)	18 (100)	8 (100)	8 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	8 (100)	4 (100)	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Інвазивна дольова карцинома	4 (18,2)	0 (0)	2 (7,7)	2 (25,0)	4 (50,0)	2 (100)	2 (33,3)	0 (0)	0 (0)	6 (16,7)	0 (0)	2 (10,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)



дики, визнаної «золотим стандартом» гістологічної класифікації РГЗ та рекомендованої ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting) [4,10].

Рецепторний статус (естроген (РЕ), прогестерон (РП)) досліджено за допомогою стандартного імуногістохімічного методу [9].

Для встановлення діагнозу MetC використано рекомендації International Diabetes Federation (2005 р.), згідно з якими, обов'язковою є наявність абдомінального ожиріння (обхват талії >80 см) і додатково двох або більше факторів: глікемія натще >5,6 ммоль/л або раніше встановлений цукровий діабет II типу, дисліпідемія (рівень тиреоглобуліну (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л, рівень ліпопротеїдів високої щільності <1,25 ммоль/л), підвищений артеріальний тиск –  $\geq 130/80$  мм рт. ст. Крім загальних клінічних даних, додатково визначено індекс маси тіла ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) для уточнення антропометричних показників.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано з використанням методів варіаційної статистики за допомогою програми «STATISTICA 7.0».

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено місцевим комітетом з етики закладу-учасника. Від усіх пацієнток отримано письмову згоду на використання клінічних даних у наукових цілях.

### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами аналізу клініко-анамнестичних даних, ознаки MetC відзначалися у 26 (29,5%) хворих на пМРГЗ із загальної групи. Як видно з таблиці 1, розподіл пМРГЗ за рецепторним статусом серед хворих із та без MetC не мав суттєвих відмінностей: частота РЕ+РП+ новоутворень становила 84,6% і 80,6% випадків, тоді як РЕ-РП- пухлин – 15,4% і 19,4% випадків, відповідно. Аналіз частоти та локалізації віддалених метастазів пМРГЗ дав змогу з'ясувати, що серед випадків метастатичного ураження в групі MetC- найпоширенішим органом віддаленого метастазування були кістки (44,2% випадків), з яких 78,3% РЕ+РП+ новоутворень. Крім того, у групі хворих MetC- також визначалася вища частота ураження віддаленими метастазами печінки, що в 1,5 раза перевищувала частоту серед пацієнтів із РЕ-РП-. У групі MetC+ найчастіше діагностувалося метастатичне ураження легень (у 43,6% випадків), із них РЕ+РП+ становили

76,5%, а РЕ-РП- склали 23,5% досліджених випадків.

Слід зазначити, що в пацієнтів із MetC спостерігалось множинне ураження внутрішніх органів (у середньому 3 локалізації) порівняно з групою пацієнтів MetC- (1,67 випадку ураження).

На наступному етапі проаналізовано клініко-морфологічні особливості пМРГЗ в обох групах (MetC+ та MetC-) і різний рецепторний статус залежно від частоти й локалізації віддалених метастазів.

Аналіз розподілу хворих за розміром первинної пухлини показав, що незалежно від рецепторного статусу пМРГЗ частота віддаленого метастазування в пацієнтів групи MetC- прямо корелювала зі збільшенням категорії T, на відміну від хворих із метаболічними розладами. Так, у групі MetC- метастатичне ураження легень було у 80% випадків РЕ+РП+ та 75% випадків РЕ-РП- новоутворень категорії T4, тоді як у пацієнток групи MetC+ частота метастазування в легені не залежала від цієї клініко-морфологічної характеристики. За даними таблиці 2, метастази в легені виявили в групі хворих MetC+ пухлин РЕ+РП+ у 2,3%, 38,5% і 38,5% випадків при категорії T2, T3 та T4, відповідно. Частота метастатичного ураження легень РЕ-РП- пухлинами серед пацієнток групи MetC+ з первинним ураженням категорії T2 була порівняно вищою (50,0%), ніж у групі MetC- (25,0%). Певні відмінності клініко-морфологічних характеристик пМРГЗ також відзначили в дослідженні особливостей метастазування РЕ+РП+ пухлин в органі гепатобіліарної системи. Зокрема, частота метастатичного ураження печінки РЕ+РП+ новоутвореннями була значно вищою серед пацієнтів групи MetC+, які мали первинну пухлину категорії T2 (50%) порівняно з пухлинами аналогічного розміру в групі хворих MetC- (33,3%).

Отже, у групі пацієнток MetC+ пухлини РЕ+РП+ меншого розміру частіше метастазували в легені та печінку, а пухлини РЕ-РП- аналогічного розміру – переважно в легені.

За даними таблиці 2, наявність метастатичного ураження кісток, легень або печінки в пацієнток групи MetC- з РЕ-РП- пухлинами найчастіше відзначалися наявністю категорії N2 (60,0%, 50,0% і 50,0%, відповідно). На противагу цьому, найбільша частота виникнення метастазів у кістки, легені та печінку в групі хворих MetC+ спо-

стерігалася за наявності ураження лімфатичних вузлів саме категорії N1 (66,7%, 75,0% і 100%, відповідно). У групі пацієнок MetC+ із PE-РП-пухлинами метастатичне ураження легень асоціювалося з наявністю метастазів у регіонарні лімфатичні вузли категорії N1 і N2 у 30,8% і 46,2% випадків, відповідно, тоді як пацієнки групи MetC- мали найбільшу частоту віддаленого метастазування в легені при категорії N2 (70,0% випадків). Метастатичне ураження гепатобіліарної системи в групі MetC+ не залежало від ступеня ураження регіонарних лімфатичних вузлів і відзначалося за наявності категорії N0, N1 і N2 (25,0%, 50,0% і 50,0% випадків, відповідно). Водночас як у групі хворих MetC- категорії N0 і N1 встановлювали однаково у 2,3 рази рідше, натомість частота метастазування при N2 і N3 становила по 33,3% випадків. Отже, наявність MetC у хворих на пМРГЗ асоціюється з високою частотою метастатичного поширення трансформованих клітин у віддаленні органи за умови ураження меншої кількості регіонарних лімфатичних вузлів, які, ймовірно, є одним із бар'єрів на шляху поширення злоякісного процесу.

Певні відмінності також виявили, проаналізувавши особливості віддаленого метастазування пМРГЗ за такими клініко-морфологічними показниками, як гістологічний тип і ступінь диференціювання новоутворень. За даними таблиці 2, частота виявлення метастатичного ураження кісток і легень серед хворих із PE+РП+ інвазивними протоковими карциномами не залежала від наявності MetC і становила 81,8% і 83,3% у групах MetC+ і MetC-, відповідно. Водночас відмічено, що частота долькового PE-РП- пМРГЗ була більшою в групі MetC+ за наявності віддалених метастазів у легені (25%) і печінку (100%), а також у хворих із PE+РП+ пухлинами, що метастазували в печінку (50%) та яєчники (33,3%) порівняно з аналогічними показниками в групі MetC-.

Висока частота метастатичного ураження кісток (66,7% і 54,5%), легень (80,0% і 53,8%), печінки (55,6% і 75,0%) відзначалася за наявності помірнодиференційованого PE+РП+ пМРГЗ у групах пацієнок MetC- і MetC+, відповідно. У групі пацієнок MetC+ із новоутвореннями PE+РП+ також спостерігалася значно вища частота низькодиференційованих пухлин із віддаленими метастазами в кістки та легені (в 1,4 і 2,3 рази), а також зменшення в 1,8 і 1,5 рази кількості пМРГЗ із метастазами в печінку та яєчни-

ки – порівняно з хворими групи MetC-. За даними таблиці 2, пацієнки групи MetC+ із новоутвореннями PE-РП- асоціювалися наявністю більшої кількості пухлин категорії G2 незалежно від частоти й локалізації віддалених метастазів порівняно з групою хворих MetC-, що може свідчити про участь метаболічного дисбалансу в ініціації метастатичної активності пМРГЗ помірного ступеня диференціювання.

### Висновки

У групі хворих MetC+ найчастіше діагностувалося метастатичне ураження легень (у 43,6% випадків), тоді як серед пацієнок групи MetC- найпоширенішим органом віддаленого метастазування були кістки (у 44,2% випадків). Крім того, у групі MetC- також визначалася значно вища частота (25% випадків) ураження віддаленими метастазами гепатобіліарної системи порівняно з пацієнками групи MetC+ (12,8% випадків).

Встановлено, що в пацієнок групи MetC+ пухлини PE+РП+ категорії T2 з високою частотою метастазували в легені та печінку, а пухлини PE-РП- аналогічного розміру – переважно в легені, тоді як найбільша частота метастатичного ураження серед пацієнок групи MetC- визначалася з новоутвореннями категорії T4.

Показано, що наявність MetC у хворих на пМРГЗ асоціювалася з високою частотою метастатичного поширення трансформованих клітин у віддаленні органи за умови ураження меншої кількості регіонарних лімфатичних вузлів.

Виявлено, що метастатичне ураження кісток і легень серед хворих із інвазивними протоковими карциномами PE+РП+ не залежало від наявності MetC. Водночас частота долькового PE-РП- пМРГЗ була більшою в пацієнок групи MetC+ за наявності віддалених метастазів у легені та печінку, а у хворих із пухлинами PE+РП+, що метастазували в печінку та яєчники.

Наявність MetC асоціювалася зі збільшенням частоти низькодиференційованого PE+РП+ пМРГЗ із віддаленими метастазами в кістки та легені (в 1,4 і 2,3 рази) порівняно з хворими групи MetC-. У групі пацієнок MetC+ новоутвореннями із PE-РП- діагностувалася висока частота помірнодиференційованих пухлин, що не залежала від локалізації віддалених метастазів порівняно з групою хворих MetC-.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V et al. (2018). Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*, 391(10125): 1023-1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3).
2. Cejuela M, Martin-Castillo B, Menendez JA, Pernas S. (2022). Metformin and breast cancer: Where are we now? *International Journal of Molecular Sciences*. 23(5): 2705. <https://doi.org/10.3390/ijms23052705>.
3. Dou T, Li J, Zhang Y et al. (2024). The cellular composition of the tumor microenvironment is an important marker for predicting therapeutic efficacy in breast cancer. *Frontiers in Immunology*. 15: 1368687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1368687>.
4. Ellis I, Rakha E, Tse G, Tan P. (2022). An international unified approach to reporting and grading invasive breast cancer: An overview of the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) initiative. *Histopathology*. 82: 189-197. <https://doi.org/10.1111/his.14802>.
5. Jin L, Han B, Siegel E, Cui Y, Giuliano A, Cui X. (2018). Breast cancer lung metastasis: Molecular biology and therapeutic implications. *Cancer Biology & Therapy*. 19: 858-868.
6. Karra P, Winn M, Pauleck S et al. (2022). Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Beyond obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 30(7): 1323-1334. <https://doi.org/10.1002/oby.23444>.
7. Liang Y, Zhang H, Song X, Yang Q. (2020). Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Seminars in Cancer Biology*. 60: 14-27. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.012>.
8. Mathew A, Rajagopal PS, Villgran V, Sandhu GS, Jankowitz RC, Jacob M et al. (2017). Distinct pattern of metastases in patients with invasive lobular carcinoma of the breast. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 77: 660-666. <https://doi.org/10.1055/s-0043-109374>.
9. McClelland RA, Wilson D, Leake R et al. (1991). A multicentre study into the reliability of steroid receptor immunocytochemical assay quantification. *British Quality Control Group. European Journal of Cancer*. 27(6): 711-715. [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(91\)90171-9](https://doi.org/10.1016/0277-5379(91)90171-9).
10. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F et al. (2010). Breast cancer prognostic classification in the molecular era: The role of histological grade. *Breast Cancer Research*. 12(4): 207. <https://doi.org/10.1186/bcr2607>.
11. Shi R, Tang YQ, Miao H. (2020). Metabolism in tumor microenvironment: Implications for cancer immunotherapy. *MedComm*. 1(1): 47-68. <https://doi.org/10.1002/mco2.6>.
12. Soni A, Ren Z, Hameed O, Chanda D, Morgan CJ, Siegal GP et al. (2015). Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. *American Journal of Clinical Pathology*. 143: 471-478. <https://doi.org/10.1309/AJCPYO5FSV3UPEXS>.
13. Tahara RK, Brewer TM, Theriault RL, Ueno NT. (2019). Bone metastasis of breast cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1152: 105-129. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_7).
14. Testa U, Castelli G, Pelosi E. (2020). Breast cancer: A molecularly heterogeneous disease needing subtype-specific treatments. *Medical Sciences*. 8(1): 18. <https://doi.org/10.3390/medsci8010018>.
15. Yiran L, Hanwen Z, Xiaojin S et al. (2020). Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Seminars in Cancer Biology*. 60: 14-27. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.012>.

### Відомості про авторів:

**Неборець Анастасія Дмитрівна** – аспірантка Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Адреса: м. Київ, вул. Васильківська, 45. Лікар-лаборант науково-дослідного відділення патологічної анатомії та цитопатології ДНП «Національний інститут раку». Адреса: м. Київ, вул. Ю. Здановської, 33/43. <https://orcid.org/0000-0002-9441-5594>.

**Чехун Василь Федорович** – академік НАН України, д.мед.н., проф., засл. діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, лауреат премії ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Адреса: м. Київ, вул. Васильківська, 45. <https://orcid.org/0000-0003-1024-3703>.  
Стаття надійшла до редакції 23.08.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.



УДК 617-089:620.3

Т.В. Цапенко<sup>1</sup>, І.П. Маноляк<sup>2</sup>

## Клінічні особливості стану репродуктивного здоров'я пацієнток із субмукозною міомою матки після перенесеного COVID-19

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. (2024). 6(175): 16-22; doi: 10.15574/HW.2024.6(175).1622

**For citation:** Tsapenko TV, Manoliak IP. (2024). Clinical features of the state of reproductive health of patients with submucous uterine fibroids after COVID-19. Ukrainian Journal Health of Woman. 6(175): 16-22. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).1622

Питання ефективного досягнення бажаної вагітності досі залишається дискусійним через зростання безплідних пацієнток із коморбідними станами.

**Мета** – з'ясувати вплив перенесеного COVID-19 на характер гормональних змін у пацієнток із субмукозною міомою матки (СММ) до і після гістероскопічної міомектомії.

**Матеріали та методи.** Обстежено 112 жінок репродуктивного віку, поділених на три групи: I – 57 жінок із СММ, які перенесли захворювання на COVID-19; II – 35 пацієнток із СММ, які не хворіли на COVID-19; III – 20 практично здорових жінок. Порушення гормонального статусу вивчено шляхом визначення імуноферментним методом концентрації в сироватці крові гонадотропних і стероїдних гормонів після оперативного втручання в динаміці. З метою визначення вірогідності різниці величин застосовано критерій Стьюдента. Як вірогідно значущі розглянуто відмінності за  $p < 0,05$ .

**Результати.** Після оперативного втручання в обсязі гістероскопічної міомектомії, за результатами проведених досліджень гормонального балансу жінок I і II груп визначено, що розбіжності між показниками збереглися, що свідчить про незалежні від міоми матки патологічні механізми гормонального дисбалансу.

**Висновки.** Пацієнтки становлять складний контингент із точки зору реалізації репродуктивної функції, оскільки виявлені до оперативного втручання гормональні зміни, зокрема, зниження стероїдних гормонів, високі концентрації показників гонадотропних гормонів на тлі гіперандрогенії, зумовлюють розвиток десинхронізації сприйняття нейрогуморальних сигналів рецепторним апаратом міоцитів, що призводить до розвитку міоматозних вузлів із субмукозним розташуванням. Перенесений COVID-19 у пацієнток із СММ є основним чинником ризику невідновлення фертильності після оперативного втручання.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** репродуктивне здоров'я, міома матки, порушення менструальної функції, безпліддя, діагностика, лікування, гістероскопія, міомектомія, COVID-19.

### Clinical features of the state of reproductive health of patients with submucous uterine fibroids after COVID-19

T.V. Tsapenko<sup>1</sup>, I.P. Manoliak<sup>2</sup><sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>State Scientific Institution 'Centre for Innovative Healthcare Technologies' of the State Administration of Ukraine for Healthcare Services, Kyiv, Ukraine

The issue of effectively achieving the desired pregnancy still remains debatable due to the increase in infertile patients with comorbid conditions.

**Aim** – to determine the impact of COVID-19 on the nature of hormonal changes in patients with submucosal uterine fibroids (SUF) before and after hysteroscopic myomectomy.

**Materials and methods.** 112 women of reproductive age were examined, who were divided into three groups: I – 57 women with SUF who had COVID-19; II – 35 patients with SUF who did not have COVID-19; III – 20 practically healthy women. Hormonal status disorders were studied by determining the serum concentration of gonadotropic and steroid hormones by enzyme-linked immunosorbent assay after surgery in dynamics. To determine the probability of the difference in values, the Student's t-test was used. Differences were considered to be significantly significant at a level of significance of  $p < 0.05$ .

**Results.** After the surgical intervention in the scope of hysteroscopic myectomy, according to the results of the hormonal balance studies of women in the groups I and II, it was determined that the differences between the indicators remained, which indicates pathological mechanisms of hormonal imbalance independent of uterine fibroids.

**Conclusions.** Patients represent a complex contingent from the point of view of the implementation of reproductive function, since hormonal changes detected before surgery, in particular a decrease in steroid hormones, high concentrations of gonadotropic hormones against the background of hyperandrogenism, contribute to the development of desynchronization of the perception of neurohumoral signals by the receptor apparatus of myocytes, which leads to the development of fibroids nodes with a submucosal location. Transferred COVID-19 in patients with SUF is the main risk factor for failure to restore fertility after surgery.

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee. Informed consent of women was obtained for the study. No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** reproductive health, uterine fibroids, menstrual disorders, infertility, diagnostics, treatment, hysteroscopy, myomectomy, COVID-19.

## Вступ

Науковий інтерес до теми збереження жіночого репродуктивного здоров'я і підвищення репродуктивного потенціалу населення обумовлений складною демографічною ситуацією в Україні та потребує ефективних рішень. На сьогодні досі важливим аспектом, який активно вивчається, залишається вплив пандемії COVID-19 на репродуктивну систему жінок. Відомо, що захворювання на COVID-19 супроводжується поліорганными та полісистемними порушеннями, зокрема, дисфункцією імунної системи. Тому, зважаючи на тісні фізіологічні взаємозв'язки між гормональною та імунною системами, можна очікувати, що в пацієнок після COVID-19, на тлі модуляції імунної відповіді для протидії інфекційному агенту, відбуваються патологічні зсуви регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, що спричиняє як функціональні, так і структурні патологічні зміни в репродуктивних органах [2,5–7,13,21,23].

Також серед причин порушення жіночої репродуктивної функції на особливу увагу заслуговують такі захворювання, як лейоміома матки, що є досить поширеною і спостерігається у 25–35% жінок репродуктивного віку, а також може призводити до втрати репродуктивних органів як із функціональної, так і з анатомічної точки зору [1,3,4,10–12,24,25]. Незважаючи на значний прогрес у галузі репродуктивної медицини щодо відновлення репродуктивного здоров'я, як після оперативних втручань на статевих жіночих органах, так і при інших формах безпліддя, питання ефективного досягнення бажаної вагітності досі залишається відкритим і дискусійним через зростання в жіночій популяції України відсотка безплідних пацієнок із коморбідними станами [9,16–19,22].

Отже, незважаючи на багатобічну вивченість патогенетичних механізмів порушення репродуктивного здоров'я при лейоміомі матки, деякі проблеми залишаються невирішеними і потребують подальшого вивчення [8,9,14,15,20,25].

**Мета** дослідження – з'ясувати вплив перенесеного COVID-19 на характер гормональних змін

у пацієнок із субмукозною міомою матки (СММ) до і після гістероскопічної міомектомії.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 112 жінок репродуктивного віку, поділених на три групи дослідження: I група (основна) – 57 жінок із СММ, які перенесли захворювання на COVID-19; II група (порівняння) – 35 пацієнок із СММ, які не хворіли на COVID-19; III група (контрольна) – 20 практично здорових жінок, які проходили профогляд і не мали в анамнезі COVID-19.

Характер порушень гормонального статусу визначено на базі комерційної лабораторії за концентрацією шляхом імуноферментного аналізу в сироватці крові гонадотропних (лютеїнізуючого – ЛГ, фолікулостимулюючого – ФСГ, пролактину – Пр) і стероїдних (естрадіолу – Е<sub>2</sub>, тестостерону – Т, прогестерону – П) гормонів і кортизолу (К) за 14 діб до і за 3 та 6 місяців після оперативного втручання. Також із вищевказаною періодичністю визначено в крові пацієнок вміст тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну (Т3), тироксину (Т4), оскільки щитоподібна залоза активно бере участь у нейрогуморальній регуляції імунного гомеостазу організму людини, що безпосередньо пов'язано з реалізацією репродуктивної функції.

**Критерії залучення** до дослідження: письмова інформована згода пацієнтки, вік від 20 до 40 років, бажання реалізувати фертильну функцію, індекс маси тіла (ІМТ) 18–30 кг/м<sup>2</sup>, міома матки із субмукозним розташуванням вузла, порушення менструального циклу, зокрема маткові кровотечі, розмір матки <12 тижнів вагітності.

**Критерії незалучення:** розмір матки ≥12 тижнів вагітності, лактація, дисфункціональні кровотечі невідомої етіології, гормональна терапія естрогеном або прогестероном упродовж останнього місяця до введення до програми дослідження, ІМТ ≤18 або ≥30; онкопатологія будь-якої локалізації в анамнезі, кісти яєчників ≥4 см, гострі запальні процеси, геніальний ендометріоз в анамнезі або на момент дослідження, тяжка соматична і гормональна патологія в анамнезі або на момент дослідження, органічна патологія центральної нервової

Таблиця 1

## Оцінка складності гістероскопічної резекції вузла (рекомендації FIGO)

Оцінка в балах	Група складності	Ступінь складності
0-4	I	Низький
5-6	II	Високий
7-9	III	Гістерорезекція не показана

Таблиця 2

## Класифікація субмукозних міоматозних вузлів STEP-W

Критерій	Бал		
	0	1	2
Розмір (Size)	≤20 мм	20–50 мм	≥50 мм
Розташування вузла по третинах порожнини матки (Topography)	нижня	середня	верхня
Ширина основи вузла (Extension of the base)	≤1/2	1/2–2/3	≥2/3
Глибина проникнення вузла в міометрій (Penetration)	знаходиться в порожнині матки	≤50%	≥50%
Залучення бокової стінки матки (Wall)	+1 бал	+1 бал	+1 бал

системи, психічні розлади, відмова підписати інформовану згоду на участь у дослідженні або бажання з будь-якої причини вийти з програми дослідження на будь-якому її етапі.

Діагноз верифіковано згідно з клінічними протоколами, затвердженими Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України. Клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження пацієнок проведено амбулаторно за 1 і/або 3 місяці (визначальним фактором була група, до якої входила пацієнтка) та після проведеної міомектомії. Під час обстеження пацієнок із СММ дотримано класифікації PALM-COEIN та STEP-W, рекомендованих Міжнародною федерацією гінекології та акушерства (FIGO) і відповідно до оцінки складності гістероскопічної резекції вузла (табл. 1 і табл. 2).

Гістерорезектоскопію проведено резектоскопом зовнішнім діаметром 26-III із використанням неелектролітних низькомолекулярних розчинів, що нагніталися за допомогою автоматичної помпи. Усі оперативні втручання виконано із застосуванням комбінованого внутрішньовенного знеболювання і штучної вентиляції легень.

Хірургічні втручання в пацієнок виконано в межах протоколів МОЗ України на базі центру мініінвазивної хірургії ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС.

Хірургічне лікування в обсязі гістероскопічної міомектомії проведено за 6 місяців після

COVID-19; концентрацію гормонів у крові пацієнок визначено за 6 і 12 місяців після COVID-19.

Отримані цифрові результати опрацьовано методом варіаційної статистики з використанням прикладних статистичних програм. Статистичну обробку отриманих даних здійснено за допомогою стандартних програм статистичного аналізу (Statistic 8, GraphPad InStat, Stastica for Windows 7.0, Microsoft Excel). З метою визначення вірогідності різниці величин застосовано критерій Стьюдента. Як вірогідно значущі розглянуто відмінності за  $p < 0,05$ .

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації і погоджено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол № 178 від 30.10.2023).

Дослідження проведено в рамках виконання наукової тематики кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: НДР «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки в умовах стрімких медичних та соціальних змін» термін виконання 01.2023–12.2024.

## Результати дослідження та їх обговорення

Основними скаргами пацієнок і показаннями до хірургічного лікування міоми матки з субму-

козним розташуванням вузла були: менометрорагія – у 32 (35,0%), безпліддя – у 91 (81,3%) жінки. У пацієнок діагностували одиничні міоматозні вузли у 42 (48,3%) випадках, а множинні – у 45 (51,7%) випадках.

Доопераційно проаналізували соматичний статус серед жінок I і II груп (92 (100%) випадки) і визначили, що в структурі екстрагенітальної патології перше місце посіла хронічна залізодефіцитна анемія (60 (64,0%) випадків), а друге і третє місця – захворювання серцево-судинної (24 (26,0%) випадки) і травної систем 9 (10,0%) випадків).

Під час порівняльного аналізу отриманих результатів щодо екстрагенітальної патології між пацієнтками I і II груп визначили, що достовірно вищий відсоток дисметаболических порушень (інсулінорезистентність, зайва вага) спостерігали в I групі – у 39 (68%) жінок ( $p < 0,05$ ).

Дослідження структури гінекологічних захворювань серед жінок I і II груп (92 (100%) випадки) засвідчило, що достовірних статистичних відмінностей по цих групах щодо поширеності запальних захворювань яєчників і матки не виявили, а найпоширенішою гінекологічною патологією були: порушення менструальної функції, невиношування вагітності, поєднання СММ і гіперпластичних процесів ендометрія. Порівнюючи результати дослідження між показниками жінок I і II груп, визначили, що питома вага поєднаної патології (СММ і гіперпластичних процесів ендометрія) у I групі перевищувала майже вдвічі аналогічні показники в II групі – відповідно 30 (53,0%) випадків ( $n=57$  (100%)) і 12 (35,0%) випадків ( $n=35$  (100%)). Це, з нашої точки зору, суттєво погіршує прогнози до швидкого відновлення репродуктивної функції в такого контингенту жінок.

Менструальна функція до оперативного втручання в пацієнок I і II груп (92 (100%) жінки) характеризувалася наявністю порушень за типом: менометрорагія – у 32 (35,0%), менорагія – у 23 (25,0%), поліменометрорагія – у 19 (20,6%), поліменорея – у 18 (19,6%) пацієнок. В обох цих групах дослідження майже з однаковою частотою відзначили порушення менструальної функції за вищевказаними типами, при цьому не виявили вірогідної різниці між групами.

Аналіз характеру непліддя серед дослідницького контингенту I і II груп засвідчив, що первинне непліддя спостерігали в 60 (65,0%), а вторинне – у 32 (35,0%) жінок; за результатами

дослідження вищевказаних показників, між I і II групами не визначили вірогідної різниці. За часом виникнення патології з'ясували, що тривалість існування як безпліддя, так і СММ у цих пацієнок на момент операції коливалася від 1 до 5 років і в середньому становила  $3,5 \pm 0,9$  року.

На оперативні втручання в анамнезі вказали 37 (40,0%) осіб. За отриманими результатами, виконали: лапароскопію – у 16 (17,0%), вишкрібання стінок порожнини матки – у 7 (8,0%), гістероскопію – у 3 (3,0%), лапаротомію – в 11 (12%) випадках. Середня кількість операцій на 1 пацієнтку становила  $1,6 \pm 0,8$  при коливаннях від 1 до 3 оперативних втручань. У плановому порядку з причин хірургічної та гінекологічної патології оперативні втручання в черевній порожнині виконали: лапаротомію – у 3 (3,0%), лапароскопію – у 7 (8,0%) випадках, відповідно в ургентному порядку: лапаротомію – у 5 (6,0%), лапароскопію – у 7 (8,0%) випадку. З усіх виконаних різними доступами ургентних операцій (37 (100,0%)) 12 (32%) провели з причин: апоплексії яєчника – 2 (17,0%); позаматкової вагітності – 3 (25,0%), кесаревого розтину – 5 (42,0%) і перфорації матки – 2 (17,0%) випадки.

За результатами досліджень гормонального стану до оперативного втручання, порівнюючи отримані дані між собою і з результатами контролю, визначили патологічні рівні репродуктивних гормонів.

До оперативного втручання концентрація ЛГ у периферичній крові пацієнок I групи була вищою за таку в II групі ( $19,4 \pm 0,89$  МО/л;  $p < 0,05$ ) майже у 2 рази, а за концентрацію в III групі – у 3 рази ( $23,6 \pm 1,2$  МО/л;  $p < 0,05$ ); відношення ЛГ/ФСГ було вищим за таке в II групі в 1,5 рази, а за показник у III групі – у 4 рази; у пацієнок I групи рівень  $E_2$  і II становив відповідно  $0,198 \pm 0,005$  нмоль/л і  $1,14 \pm 0,03$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ) і був нижчим порівняно з II групою ( $E_2$  –  $0,204 \pm 0,006$  нмоль/л, II –  $1,25 \pm 0,03$  нмоль/л) і III групою ( $E_2$  –  $0,310 \pm 0,026$  нмоль/л, II –  $2,0 \pm 0,08$  нмоль/л). Вміст Т до операції був у 4 рази вищим у жінок I групи порівняно з II і III групами (відповідно  $8,25 \pm 0,54$  нмоль/л,  $7,01 \pm 0,62$  нмоль/л,  $1,64 \pm 0,40$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ), що, можливо, обумовлено вищим відсотком дисметаболических порушень серед них, зокрема, осіб із зайвою вагою (ІМТ 26–30  $\text{кг}/\text{м}^2$  – у 46,0%) (табл. 3).



Таблиця 3

Рівень гонадотропних і стероїдних гормонів у жінок до і після оперативного втручання,  $M \pm m$ 

Показник	III (контрольна група (n=20))	Після оперативного втручання				До оперативного втручання	
		за 6 місяців		за 3 місяці		II група (n=35)	I група (n=57)
		II група (n=35)	I група (n=57)	II група (n=35)	I група (n=57)		
ЛГ, МО/л	8,1±1,03	8,2±1,01	10,4±0,89*	9,3±0,89*	14,3±2,1***	19,8±1,3*	23,6±1,26***
ФСГ, МО/л	4,93±0,53	4,95±0,62	4,83±0,52	4,93±0,62	4,94±0,53	4,93±0,62	4,93±0,53
ЛГ/ФСГ	1,64±0,72	1,74±0,69	3,10±0,72*	3,10±0,72*	3,82±0,69***	4,95±0,72*	6,8±0,69**
Пр, нг/мл	7,72±0,85	7,62±0,45	10,31±0,85**	7,31±0,85	18,51±0,72***	7,82±0,45	23,32±0,8***
E <sub>2</sub> , нмоль/л	0,316±0,026	0,315±0,024	0,200±0,018*	0,319±0,018*	0,198±0,023***	0,216±0,006*	0,188±0,005***
П, нг/мл	2,0±0,08	2,0±0,08	1,34±0,03	1,34±0,03	1,63±0,05***	1,25±0,02*	1,14±0,03***
Т заг., нмоль/л	1,64±0,48	1,54±0,62	2,74±0,48*	1,74±0,48	4,96±0,7***	4,01±0,62*	8,25±0,54
К, моль/л	364,1±15,3	354,2±15,7	397,8±13,4	397,8±13,4	387,2±16,1	393,5±12,2	358,7±10,1
ТТГ, мкОд/мл	1,6±0,4	2,8±0,9	4,9±0,7***	2,4±0,9	5,2±0,9***	2,6±0,4	6,1±0,7***
Т4, пмоль/л	15,38±3,7	14,93±0,5*	9,07±1,5***	14,53±0,5*	9,3±0,5*	13,88±3,7	8,57±1,5***
Т3, пмоль/л	1,75±0,5	2,63±0,7	1,25±0,5	2,15±0,6	1,37±0,7	2,55±0,6	2,75±0,8

Примітки: вказані показники відповідно в I фазі менструального циклу з вірогідною різницею ( $p < 0,05$ ): \* – порівняно з контрольною групою; \*\* – порівняно з II групою до оперативного втручання; \*\*\* – порівняно з II групою після оперативного втручання.

Визначено, що гіперпролактинемію спостерігали до оперативного втручання і за 3 місяці в жінок I групи. Вміст Пр у пацієток I групи був вищим майже в 2 рази порівняно з показниками жінок II і III груп. Концентрація К у жінок I і II груп вірогідно не відрізнялася від величини в жінок III групи ні до, ні після оперативного втручання.

Після гістеректомії, за результатами проведених досліджень гормонального балансу в жінок I і II груп, визначили, що розбіжності між показниками збереглися, що вказало на незалежні від міоми матки патологічні механізми гормонального дисбалансу.

Після оперативного втручання вірогідно зафіксовані основні розбіжності між I, II і III групами стосувалися П і ЛГ у I групі. У I групі рівень П був нижчим за такий у III і II групах на тлі підвищеного рівня ЛГ. У перші 3 місяці в I і II групах після гістероскопічної міомектомії визначили незначну гіпоестрогенемію; за 6 місяців вже не виявили вищевказаних гормональних патологічних зсувів у II групі. У 36 (63,0%) осіб I групи порівняно з III і II групами за 6 місяців відзначили тенденцію гормональної недостатності лютеїнової фази на тлі гіперпролактинемії, яка блокувала

овуляцію, і, отже, не формувалося повноцінне жовте тіло, що супроводжувалося зниженою концентрацією П та відносною недостатністю E<sub>2</sub> у крові та підвищеним вмістом ЛГ і ФСГ (табл. 3). Після оперативного втручання спостерігали тенденцію до зниження вмісту Т3 у I і II групах, однак у I групі показник був майже в 1,5 раза вищим порівняно з III групою, що також негативно впливало на відновлення фертильності в післяопераційному періоді.

Як визначили результати дослідження гормонального стану до і після гістеректомії, у жінок I групи (n=57 (100%)) вміст ТТГ був вищим як до оперативного втручання, так і за 3 і 6 місяців після нього (6,1±0,7 мкОд/мл, 5,2±0,9 мкОд/мл і 4,9±0,7 мкОд/мл, відповідно) ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками II групи (2,6±0,4 мкОд/мл) і III групи (1,6±0,4 мкОд/мл), також на тлі таких підвищених значеннях ТТГ визначили знижений рівень Т4 віл. (табл. 3). Не виявили вірогідних змін у секретії Т3 ні між групами, ні до і після оперативного втручання в усіх трьох групах.

### Висновки

Підсумовуючи результати клініко-анамнестичних обстежень жінок із субмукозним розташу-

ванням міоматозного вузла, можна визначити, що такі пацієнтки становлять складний контингент із точки зору реалізації репродуктивної функції, оскільки виявлені до оперативного втручання гормональні зміни, зокрема, зниження стероїдних гормонів, високі концентрації показників гонадотропних гормонів (Пр, ЛГ і ФСГ), на тлі гіперандрогенії зумовлюють розвиток десинхронізації сприйняття нейрогуморальних сигналів рецепторним апаратом міозитів, що, своєю чергою, призводить до розвитку міоматозних вузлів із субмукозним розташуванням. Перенесений COVID-19 у пацієнок із СММ є одним з основних чинників ризику невідновлення фертильності після оперативного втручання, оскільки одним із його наслідків можна вважати гіперпродукцію ТТГ. Вищевказане сприяє зменшенню рівня ФСГ і підвищенню продукції Пр, що призводить до блокування овуляції, а отже, до зни-

ження естрогенпродукуючої функції яєчників. Отримані результати не суперечать ретроспективним багаточисленними обсерваційним і проспективним дослідженням, які повідомляють про порушення функції щитоподібної залози, пов'язані з перенесеною інфекцією SARS-CoV-2, або навіть після введення вакцин проти SARS-CoV-2. На нашу думку, вищевказане слід враховувати під час визначення тактики лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів, особливо після хірургічного лікування СММ.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується вивчити особливості клітинного і гуморального імунітету жінок із СММ, які перенесли COVID-19.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

**Фінансування.** Роботу виконано власним коштом авторів.

## References/Література

- Barbaresso R, Qasba N, Knee A, Benabou K. (2024, Aug). Racial Disparities in Surgical Treatment of Uterine Fibroids During the COVID-19 Pandemic. *J Womens Health (Larchmt)*. 33(8): 1085-1094. Epub 2024 Apr 17. doi: 10.1089/jwh.2023.0826.
- Barra F, La Rosa VL, Vitale SG, Commodari E, Altieri M et al. (2022, Jun). Psychological status of infertile patients who had in vitro fertilization treatment interrupted or postponed due to COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 43(2): 145-152. doi:10.1080/0167482X.2020.1853095.
- Brown E, Kroll R, Li H, Ng J, Pinsky B, Rodriguez JW et al. (2023, Nov 1). Low-Dose Elagolix for the Treatment of Heavy Menstrual Bleeding in Patients With Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 142(5): 1068-1076. doi: 10.1097/AOG.0000000000005380.
- Chandrasiri D, Munasinghe BM, Pushpakanthan EJ, Jayasinghe J, Nissankaarachchi RD. (2022, Nov 1). Vaginal prolapse of a large uterine cervical leiomyoma complicated with cervical inversion: A case report of an extremely rare entity with review of the literature. *SAGE Open Med Case Rep*. 10:2050313X221135596. doi: 10.1177/2050313X221135596.
- Dykstra C, Laily A, Marsh EE, Kasting ML, DeMaria AL. (2023, Feb). «I think people should be more aware:» Uterine fibroid experiences among women living in Indiana, USA. *Patient Educ Couns*. 107: 107584. doi: 10.1016/j.pec.2022.107584.
- Erginoz E, Taskin HE, Cavus GH, Zengin AK. (2021, Dec 17). Leiomyomatosis-like lymphangiomyomatosis: A case report of the colonic manifestation of tuberous sclerosis. *Medicine (Baltimore)*. 100(50): e27723. doi: 10.1097/MD.00000000000027723.
- Farah S, Hijazi M, Aoun E, Boueri M, Nasr E, Chlala W et al. (2023, Aug). Effect of COVID-19 vaccinations on menstrual cycle and postmenopausal bleeding among health care workers: A cross-sectional study. *Int J Gynaecol Obstet*. 162(2): 532-540. doi: 10.1002/ijgo.14809.
- Gupta S, Maghsoudlou P, Ajao M, Ivar Einarsson J, Perkins King L. (2021, Oct-Dec). Analysis of COVID-19 Response and Impact on Gynecologic Surgery at a Large Academic Hospital System. *JSLs*. 25(4): e2021.00056. doi: 10.4293/JSLs.2021.00056.
- Hill FI, Tse MP, Mills SW, Sandy JR, Elsohaby I, Barrs VR. (2024, Sep). Histopathological changes in testicular lesions in cats. *J Feline Med Surg*. 26(9): 1098612X241264124. doi: 10.1177/1098612X241264124.
- Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS. (2024, Jun). Pharmacists' viewpoint on the care for patients with uterine fibroids during the COVID-19 pandemic. *BJOG*. 131(7): 1018. doi: 10.1111/1471-0528.17477.
- Laibangyang A, Law C, Gupta G, Da Dong X, Chuang L. (2021, Aug 6). Parasitic leiomyoma causing small bowel perforation: A case report. *Case Rep Womens Health*. 32: e00349. doi: 10.1016/j.crwh.2021.e 00349.
- Laily A, Nair I, Shank SE, Wettschurack C, Khamis G, Dykstra C et al. (2024, Mar 27). Enhancing Uterine Fibroid Care: Clinician Perspectives on Diagnosis, Disparities, and Strategies for Improving Health Care. *Womens Health Rep (New Rochelle)*. 5(1): 293-304. doi: 10.1089/whr.2023.0113.
- Leyland N, Leonardi M, Murji A, Singh SS, Al-Hendy A, Bradley L. (2022, Apr). A Call-to-Action for Clinicians to Implement Evidence-Based Best Practices When Caring for Women with Uterine Fibroids. *Reprod Sci*. 29(4): 1188-1196. doi: 10.1007/s43032-022-00877-3.
- Małacka M, Błocka-Gumowska M, Ciepiela O. (2021, Dec). Extremely severe anemia-worsening a patient's condition in the COVID-19 pandemic era. *Int J Lab Hematol*. 43(6): 1256-1257. doi: 10.1111/ijlh.13493.
- Murota A, Yoshi S, Okuda R, Oowada S, Yamakawa T, Kazama T et al. (2021, Aug). Successful hemostasis of bleeding gastric inflammatory fibroid polyp by endoscopic treatment in a patient with severe COVID-19. *Clin J Gastroenterol*. 14(4): 1008-1013. doi: 10.1007/s12328-021-01402-w.
- Odejinmi F, Mallick R, Aref-Adib M, Magama Z, Strong SM. (2023, Jul). The real impact of the COVID pandemic for women with fibroids. *BJOG*. 130(8): 993-994. doi: 10.1111/1471-0528.17475.
- Pollack B, von Saltza E, McCorkell L, Santos L, Hultman A et al. (2023, Apr 28). Female reproductive health impacts of Long COVID and associated illnesses including ME/CFS, POTS, and con-

- nective tissue disorders: a literature review. *Front Rehabil Sci.* 4: 1122673. doi: 10.3389/fresc.2023.1122673.
18. Racılan AM, Assis WA, Casalechi M, Spagnolo-Souza A, Pascoal-Xavier MA, Simões-E-Silva AC et al. (2021, Mar). Angiotensin-converting enzyme 2, the SARS-CoV-2 cellular receptor, is widely expressed in human myometrium and uterine leiomyoma. *J Endometr Pelvic Pain Disord.* 13(1): 20-24. doi: 10.1177/2284026520954068.
19. Rozenberg S, Revercez P, Fastrez M, Vandromme J, Bucella D. (2020, Sep). Suspension of ulipristal acetate for uterine fibroids during ongoing EMA's review of liver injury risk: Unfortunate timing during the Covid-19 pandemic! *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 252: 300-302. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.064.
20. Schaas CM, Lozneanu L, Titianu M, Schaas S, Schaas B, Bujor IE et al. (2022, Nov 29). Intravascular leiomyoma-A rare case in the context of Covid-19 outbreak: A case report. *Exp Ther Med.* 25(1): 38. doi: 10.3892/etm.2022.11737.
21. Schmidt EO, Katz A, Stein RA. (2022, Sep-Oct). Mifepristone: A Safe Method of Medical Abortion and Self-Managed Medical Abortion in the Post-Roe Era. *Am J Ther.* 29(5): e534-e543. doi: 10.1097/MJT.0000000000001559.
22. Wang S, Farland LV, Gaskins AJ, Mortazavi J, Wang YX, Tamimi RM et al. (2023, Jun). Association of laparoscopically-confirmed endometriosis with long COVID-19: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 228(6): 714.e1-714.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2023.03.030.
23. Whitaker LHR, Middleton LJ, Priest L, Odedra S, Cheed V, Nicholls EP et al. (2023, Oct). Ulipristal acetate versus levonorgestrel-releasing intrauterine system for heavy menstrual bleeding: the UCON randomised controlled trial and mechanism of action study. Southampton (UK): National Institute for Health and Care Research.
24. Zbiri S, Fauconnier A, Milcent C. (2023, Feb). Care for uterine fibroids: another casualty of the COVID pandemic. *BJOG.* 130(3): 321-322. doi: 10.1111/1471-0528.17293.
25. Zbiri S, Fauconnier A, Milcent C. (2023, Jul). Delayed treatment for uterine fibroids during the COVID-19 pandemic. *BJOG.* 130(8): 995-996. doi: 10.1111/1471-0528.17466.

**Відомості про авторів:**

**Цапенко Тетяна Володимирівна** – к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології 1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9. Autor ID Scopus <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57718519400>. <https://orcid.org/0000-0003-3289-0688>.

**Маноліяк Іван Петрович** – к.мед.н., н.с. відділу мініінвазивної хірургії ДНУ «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» ДУС. Адреса: м. Київ, вул. Верхня, 5. Autor ID Scopus <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57208499094>. <https://orcid.org/0000-0002-9449-6486>.

Стаття надійшла до редакції 24.08.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.

УДК 618.39:615.9:612.4:616.8

С.В. Фролов, О.В. Голяновський

## Вплив комплексної терапії на перинатальні наслідки у вагітних із порушеннями сну

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

Ukrainian Journal Health of Woman. (2024). 6(175): 23-31; doi: 10.15574/HW.2024.6(175).2331

**For citation:** Frolov SV, Golyanovskiy OV. (2024). The effect of complex therapy on perinatal outcomes in pregnant women with sleep disorders. Ukrainian Journal Health of Woman. 6(175): 23-31. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).2331

**Мета** – за результатами проспективного дослідження встановити вплив комплексної терапії на рівень метаболіту мелатоніну і плацентарних гормонів та їхній зв'язок із перинатальними наслідками у вагітних із порушеннями сну.

**Матеріали та методи.** Проведено рандомізоване контрольоване дослідження в групі 165 вагітних із діагностованими порушеннями сну. Учасники дослідження протестовано за анкету Піттсбурзького індексу якості сну (PSQI), а в разі виявлення порушень сну рандомізовано за таблицею випадкових чисел в основну групу (n=55) і групу порівняння (n=60). Групу контролю становили 50 вагітних без порушень сну. В усіх групах визначено рівень мелатоніну за рівнем його метаболіту в сечі – 6-сульфатоксимелатоніну (6-COM), прогестерону та плацентарного лактогену. В основній групі, окрім психонавчання гігієни сну, призначено комплексну терапію, яка передбачала використання вітамінно-мінерального комплексу та мікронізованого прогестерону, а в групі порівняння – тільки психонавчання гігієни сну як загально рекомендовані заходи. У вагітних із порушеннями сну визначено вплив запропонованого комплексу на рівень 6-COM у сечі, плацентарного лактогену, прогестерону і їхній зв'язок із перинатальними наслідками (загроза передчасних пологів, гестаційний діабет, гіпертензивні розлади та преєклампсія, пологи шляхом кесаревого розтину, низька маса плода при народженні, післяпологові кровотечі) порівняно з контрольною групою.

**Результати.** Встановлено достовірне зростання рівнів 6-COM і плацентарних гормонів в основній групі відносно групи порівняння і наближення до показників контрольної групи вагітних жінок без порушень сну. Також встановлено поліпшення якості сну та перинатальних наслідків в основній групі відносно групи порівняння, що пов'язано з використанням комплексної терапії з призначенням вітамінно-мінерального комплексу, мікронізованого прогестерону та навчанням психогігієни сну.

**Висновки.** Запропонована комплексна терапія в основній групі достовірно підвищує рівні 6-COM і плацентарних гормонів у вагітних із порушеннями сну, що, своєю чергою, поліпшує якість сну і перинатальні наслідки.

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:** прогестерон, вітамінно-мінеральний комплекс, вагітність, порушення сну, мелатонін.

### The effect of complex therapy on perinatal outcomes in pregnant women with sleep disorders

S.V. Frolov, O.V. Golyanovskiy

Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv

**Aim** – according to the results of a prospective study, the effect of complex therapy on the level of melatonin metabolites and placental hormones and their relationship with perinatal outcomes in pregnant women with sleep disorders was determined.

**Materials and methods.** A randomized controlled trial was conducted in a group of 165 women with diagnosed sleep disorders. Study participants were tested using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) questionnaire and, if sleep disturbances were detected, were randomized according to a table of random numbers into the main group (n=55) and the comparison group (n=60). The control group consisted of 50 pregnant women without sleep disorders. Subsequently, in all groups, melatonin levels were determined based on the level of its metabolite in urine – 6-sulfatoxymelatonin (6-SOM), as well as progesterone and placental lactogen. In the main group, in addition to sleep hygiene psychoeducation, complex therapy was prescribed, which included the use of a vitamin-mineral complex and micronized progesterone, and in the comparison group, only sleep hygiene psychoeducation was prescribed as generally recommended measures. In the groups of pregnant women with sleep disorders, the effect of the proposed complex on the level of 6-SOM in urine, placental lactogen, progesterone and their relationship with perinatal consequences (threat of premature birth, gestational diabetes, hypertensive disorders and preeclampsia, delivery by caesarean section, low fetal weight at birth, postpartum bleeding) compared to the control group.

**Results.** As a result of the study, a significant increase in the levels of 6-SOM and placental hormones was established in the main group relative to the comparison group, and approaching the indicators of the control group of pregnant women without sleep disorders. An improvement in the quality of sleep and perinatal outcomes was also found in the main group compared to the comparison group, which we associated with the use of complex therapy with the appointment of a vitamin-mineral complex, micronized progesterone and training in sleep hygiene.

**Conclusions.** The proposed complex therapy in the main group reliably increases the levels of 6-SOM and placental hormones in pregnant women with sleep disorders, which in turn improves the quality of sleep and perinatal outcomes.

The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of these institutions. The informed consent of the children's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** progesterone, vitamin-mineral complex, pregnancy, sleep disorders, melatonin.



## Вступ

Задовільна якість нічного сну під час вагітності має важливе значення для здоров'я майбутньої матері та перинатального здоров'я плода [19,24]. У період вагітності організм жінки зазнає значних фізичних і гормональних змін, які можуть погіршити якість сну [11]. Оптимальна кількість і якість нічного сну сприяє підтриманню фізичного та емоційного благополуччя [3], а також забезпечує необхідну ресурсну базу для адаптації змін, пов'язаних із вагітністю [7]. Нечисленні дослідження, у тому числі проведені нами, підтверджують, що недостатня тривалість та якість нічного сну призводить до погіршення перинатальних результатів і збільшення частоти ускладнень [6,10,13,30], таких як підвищений ризик гестаційного діабету [33], преєклампсії [1], затримки внутрішньоутробного розвитку [29] та передчасних пологів [2].

Відомо, сон та його порушення значно впливають на рівні плацентарних гормонів, таких як плацентарний лактоген (ПЛ) [5] і прогестерон [17], які відіграють ключову роль у збереженні вагітності. ПЛ виробляється плацентою під час вагітності та забезпечує адаптацію метаболізму матері до потреб плода. Останні дослідження пов'язують порушення сну під час вагітності з рівнем ПЛ, що може призводити до негативних наслідків як для матері, так і для плода, зокрема, до безсоння, апное сну та синдрому неспокійних ніг [18]. У II–III триместрах вагітності при хронічній гіпоксії плода концентрація ПЛ у крові знижується майже втричі [15,31]. Різне зниження рівня гормону має велику клінічну значущість. Зниження на 50% від референтних значень вказує на загрозу для плода, а зниження на 80% свідчить про антенатальну загибель [23].

Прогестерон має кілька впливів на сон, деякі з яких можуть призводити до порушень сну під час вагітності, має природний седативний ефект, сприяючи сонливості та допомагаючи засинати [25]. Високий рівень прогестерону може призводити до підвищеної денної сонливості, але парадоксально, він також може порушувати нічний сон, призводячи до частих пробуджень і поганої якості сну. Вплив прогестерону на розслаблення м'язів може сприяти синдрому неспокійних ніг із неприємними відчуттями у ногах і неконтрольованим бажанням рухатися ними, що серйозно порушує сон [14]. ПЛ і прогестерон разом відіграють значну роль як

у підтриманні нормальної гестації, так і разом із мелатоніном у регуляції сну.

Мелатонін – ключовий гормон, який регулює циркадний ритм і якість сну, особливо важливий під час вагітності, оскільки його нормальний рівень сприяє здоровому перебігу вагітності та забезпечує захист плода [9]. Рівень мелатоніну корелює з рівнем його основного метаболіту – 6-сульфатоксимелатоніну (6-SOM) у сечі, що дає змогу оцінювати гормональну активність опосередковано [27]. Нормальні рівні 6-SOM також асоціюються з оптимальними показниками інших плацентарних гормонів (ПЛ і прогестерон) [28]. Зниження рівня 6-SOM має корелятивний зв'язок із порушеннями сну, що може асоціюватися з підвищеним ризиком негативних перинатальних наслідків, таких як преєклампсія, передчасні пологи і низька маса тіла новонародженого [16].

Здорові навички сну передбачають гігієну сну зі встановленням регулярного режиму сну, створення комфортного середовища для сну та уникання стимуляторів, наприклад, таких як кофеїн [4]. Серед сучасних стратегій терапії розладів сну у вагітних окремо виділяють поведінкові навички на кшталт когнітивно-поведінкової терапії і фармакологічну терапію [12,21]. Незважаючи на актуальність, ця тема залишається недостатньо вивченою, що вказує на необхідність подальших досліджень для поглибленого розуміння впливу мелатоніну на плацентарні гормони та перинатальні наслідки.

**Мета** роботи – за результатами проспективного дослідження встановити вплив комплексної терапії на рівень метаболіту мелатоніну і плацентарних гормонів та їхній зв'язок із перинатальними наслідками у вагітних із порушеннями сну.

## Матеріали та методи дослідження

На клінічних базах кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика впродовж з січня 2022 р. по червень 2024 р. опитано вагітних і породілей загальною чисельністю 165 жінок за допомогою анкети-опитувальника Пітсбурзького індексу якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) [26] з додатковими питаннями, а також виміряно в них рівень 6-SOM у сечі, прогестерону та ПЛ у крові. Жінок поділено на основну, групу порівняння та контрольну групу. За даними результатів оцінювання

PSQI та медичної документації із загальної кількості вагітних виділено вагітних із діагностованими порушеннями якості сну, які увійшли до основної і групи порівняння. Основну групу становили 55 вагітних із порушеннями сну з призначенням комплексної терапії. Групу порівняння – 60 вагітних із порушеннями сну без запропонованої комплексної терапії. До контрольної групи увійшли 50 вагітних без виявлених порушень якості сну. Порушення якості сну визначено за шкалою PSQI, згідно з якою, оптимальним результатом є 0–4 бали, а 5 і більше балів описано як порушення якості сну.

*Критерії залучення до дослідження:*

- вагітні та роділлі/породіллі віком 18–40 років;
- вагітність у терміні 22–41 тиждень;
- одноплідна вагітність;
- головне передлежання плода.

*Критерії вилучення:*

- вади розвитку плода;
- багатоплідна вагітність;
- сідничне передлежання плода;
- інфекційна, хронічна соматична патологія в роділлі.

Під час подальшого аналізу документації (форма № 111/о – індивідуальна карта вагітної та породіллі та анкета-опитувальник, яку записує вагітна самостійно; форма № 096/о – історія вагітності та пологів) проаналізовано частоту ускладнень під час перебігу захворювання, визначену частотою розвитку затримки росту плода, гестаційного діабету, патологічних пологів, частотою передчасних пологів, а також способом розродження (вагінальні пологи або кесарів розтин).

Анкета-опитувальник PSQI оцінює кілька аспектів сну: суб'єктивну якість сну, затримку засинання, тривалість сну, ефективність сну, порушення сну та застосування ліків. Кожний компонент оцінюють від 0 до 3 балів, а загальний бал PSQI визначають шляхом сумування семи компонентів. Загальний бал може коливатися від 0 до 21, де нижчі бали свідчать про вищу якість сну. Оптимальним є результат 0–4 бали, тоді як 5 і більше балів вказують на погіршення якості сну.

Хоча оригінальна шкала PSQI не призначена для вагітних, вона може надати цінну інформацію про якість їхнього сну. Нами додано додаткові питання до анкети PSQI, спрямовані на визначення поширених розладів сну у вагітних, таких як часте сечовипускання, фізичний дискомфорт

під час засинання та сну, ворухіння плода, труднощі з пошуком зручної пози для сну та симптоми синдрому неспокійних ніг. Ці додаткові питання розроблено на основі огляду літератури з медицини сну та проаналізованої усталеної практики акушерів-гінекологів щодо профілактики, діагностики та лікування порушень сну у вагітних. Додавши питання про специфічні особливості вагітності, ми очікували підвищити актуальність і точність діагностики порушень сну серед вагітних. Учасників дослідження опитано за опитувальником PSQI з додатковими питаннями в групах дослідження. Анкетування проведено серед вагітних пацієнок у II і III триместрах вагітності згідно з критеріями залучення та вилучення на клінічних базах кафедри. Опитувальник PSQI вагітна заповнювала самостійно, з вказівками на порушення сну без деталізації цих розладів.

Для визначення рівня мелатоніну застосовано методику визначення екскреції його метаболіту 6-COM у сечі до креатиніну сечі. Дане співвідношення виражали як нг/мг, щоб врахувати різницю у швидкості клубочкової фільтрації. Під час дослідження зразки ранкової сечі пацієнок збирали о 6:00–8:00. Зразки сечі зберігали в темному контейнері для сечі, щоб запобігти впливу сонячних променів. Зразки сечі центрифугували (за 2500 об/хв) упродовж приблизно 20 хв і зберігали за температури  $-20^{\circ}\text{C}$  до аналізу. Лабораторію «Синево», у якій проводили аналіз зразків сечі, не інформували про розподіл пацієнтів по групах. Рівень 6-COM у сечі вимірювали за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу (IBL International, Гамбург, Німеччина).

Рівень прогестерону виміряно за допомогою хемілюмінесцентного аналізу. Референтні значення прогестерону залежно від триместру: у II триместрі – 25,55–89,40 нг/мл, у III триместрі – 48,4–422,5 нг/мл. Рівень ПЛ визначено за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу (IBL International, Гамбург, Німеччина). Референтні значення ПЛ залежно від триместру, у II триместрі залежно від тижня гестації 0,3–2,8 мг/л, у III триместрі – 4,4–11,7 мг/л.

З метою профілактики ускладнень під час вагітності та пологів розроблено комплекс фармакологічних засобів на основі патогенетичних механізмів порушень сну та проведеного нами огляду літератури. Загальна тривалість медикаментозної терапії – 10 тижнів. Для вагітних осно-

Таблиця 1

## Розподіл вагітних у групах дослідження за основними характеристиками

Характеристика	Основна група (n=55)	Група порівняння (n=60)	Контрольна група (n=50)	$P_{1,2,3}$
Вік матері, років	29,3±5,4	31,3±4,1	30,5±3,1	>0,05
Гестаційний вік, тижнів	27,9±6,9	25,2±6,7	26,5±5,5	>0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,2±3,4	24,1±3,1	25,2±2,9	>0,05
Перша вагітність, абс. (%)	31 (56)	36 (62)	36 (72)	>0,05
Повторна вагітність, абс. (%)	24 (44)	29 (38)	19 (38)	>0,05

Примітки:  $p_{1,2}$  – рівень статистичної значущості між основною та групою порівняння;  $p_{2,3}$  – рівень статистичної значущості між групою порівняння та контрольною групою;  $p_{1,3}$  – рівень статистичної значущості між основною та контрольною групами.

вної групи, поряд із навчанням психогігієни сну, сформовано склад фармакологічної підтримки: вітамінно-мінеральний комплекс (ВМК), а також мікронізований прогестерон, що сприяє нормалізації сну, оптимальному розвитку плода та збереженню вагітності. Цей ВМК містить такі компоненти з вираженою антиоксидантною та фетопротективною дією: вітаміни А, D, Е, групи В (В<sub>1</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>), фолієва кислота, біотин, поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК, Омега-3), а також мінерали (залізо, кальцій, магній, йод, цинк, селен). Вагітним основної групи призначено цей ВМК по 1 капсулі щодня. Мікронізований прогестерон призначено у вигляді капсул для перорального застосування або вагінальних супозиторіїв у дозі 400 мг на добу, однак точне дозування скориговано залежно від індивідуальних потреб пацієнтки.

Для вагітних основної групи та групи порівняння проведено одноразове заняття (ознайомлення вагітних з основами здорового сну, зокрема, зв'язку сну із проблемами зі здоров'ям (наприклад, ожиріння, діабет, серцево-судинні захворювання), поведінкою та звичками, які порушують якість сну (наприклад, вживання кофеїну, нікотину, алкоголю), і порадами щодо створення сприятливого середовища для сну). Психонавчання та гігієну сну використано в клінічних дослідженнях щодо вивчення порушень сну. Додаткову фармакотерапію, окрім тієї, що визначена Наказом МОЗ України від 09.08.2022 № 1437 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність»», вагітним групи порівняння або контрольної групи не призначено.

Розподіл за групами проведено методом сліпої рандомізації, за якої список учасників розбито комп'ютерним алгоритмом за таблицею випадко-

вих чисел на основну та групу порівняння. Вагітні основної групи та групи порівняння не знали, хто отримує лікування виключно методами психогігієни сну або комплексної терапії. З боку акушерів-гінекологів і дослідників засліплення не проведено у зв'язку з природою дослідження.

Статистичну значущість змін у клінічних дослідженнях визначено за допомогою параметричного критерію Стьюдента. Різниця між показниками всіх груп визнано статистично значущими за  $p < 0,05$ . Для статистичної обробки матеріалів використано обчислювальну техніку: IBM-PC-сумісна ЕОМ з програмним забезпеченням «Microsoft Excel» із програмного пакету «Microsoft Office 365» та програмний продукт «MedCalc», призначений для статистичної обробки результатів медичних і біологічних досліджень.

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

## Результати дослідження та їх обговорення

Основні характеристики вагітних у дослідних групах на початку дослідження наведено в таблиці 1. Щодо віку, терміну вагітності, індексу маси тіла (ІМТ) і кількості попередніх вагітностей жінки в усіх групах були репрезентативними ( $p_{1,2,3} > 0,05$ ).

У таблиці 2 наведено порівняння даних анкетування вагітних основної групи, групи порівняння та контрольної групи за показниками анкетування PSQI у балах. Результати засвідчили відсутність статистичної різниці між основною та групою порівняння до проведення комплексної терапії порушень сну ( $p_{1,2} > 0,05$ ) і наявністю такої статистичної різниці між цими групами та конт-

Таблиця 2

## Показники PSQI в групах дослідження (у балах)

Загальний показник PSQI	Основна група (n <sub>1</sub> =55)	Група порівняння (n <sub>2</sub> =60)	Контрольна група (n <sub>3</sub> =50)	p
До лікування	11,1±2,1	10,8±1,7	3,6±1,6	p <sub>1,2</sub> >0,05 p <sub>1,3</sub> <0,05 p <sub>2,3</sub> <0,05
Після лікування	3,9±1,2	8,7±2,0	3,1±1,4	p <sub>1,2</sub> <0,05 p <sub>1,3</sub> >0,05 p <sub>2,3</sub> <0,05

Примітки: p<sub>1,2</sub> – рівень статистичної значущості між основною та групою порівняння; p<sub>2,3</sub> – рівень статистичної значущості між групою порівняння та контрольною групою; p<sub>1,3</sub> – рівень статистичної значущості між основною та контрольною групами.

Таблиця 3

## Показники 6-СОМ у групах дослідження (нг/мг)

6-СОМ у сечі (нг/мг)	Основна група (n <sub>1</sub> =55)	Група порівняння (n <sub>2</sub> =60)	Контрольна група (n <sub>3</sub> =50)	p
До лікування	19,8±3,0	20,7±3,9	28,9±3,1	p <sub>1,2</sub> >0,05 p <sub>1,3</sub> <0,05 p <sub>2,3</sub> <0,05
Після лікування	27,9±2,5	21,3±2,1	28,3±2,8	p <sub>1,2</sub> <0,05 p <sub>1,3</sub> >0,05 p <sub>2,3</sub> <0,05

Примітки: p<sub>1,2</sub> – рівень статистичної значущості між основною та групою порівняння; p<sub>2,3</sub> – рівень статистичної значущості між групою порівняння та контрольною групою; p<sub>1,3</sub> – рівень статистичної значущості між основною та контрольною групами.

Таблиця 4

## Показники плацентарного лактогену в групах дослідження (мг/л)\*

Плацентарний лактоген у сечі (мг/л)	Основна група (n <sub>1</sub> =55)	Група порівняння (n <sub>2</sub> =60)	Контрольна група (n <sub>3</sub> =50)	p
До лікування	2,8±1,0	2,5±0,9	9,9±2,4	p <sub>1,2</sub> >0,05 p <sub>1,3</sub> <0,05 p <sub>2,3</sub> <0,05
Після лікування	7,9±1,5	2,9±1,1	8,7±2,2	p <sub>1,2</sub> <0,05 p <sub>1,3</sub> >0,05 p <sub>2,3</sub> <0,05

Примітки: p<sub>1,2</sub> – рівень статистичної значущості між основною та групою порівняння; p<sub>2,3</sub> – рівень статистичної значущості між групою порівняння та контрольною групою; p<sub>1,3</sub> – рівень статистичної значущості між основною та контрольною групами; \* – референтні значення (Діла) для груп дослідження 1,03–11,7 мг/л.

ральною групою (p<sub>1,3</sub><0,05, p<sub>2,3</sub><0,05). Після дослідження дані показали статистичну різницю між основною та групою порівняння (p<sub>1,2</sub><0,05) та зникнення такої між основною і контрольною групами (p<sub>1,3</sub>>0,05).

Порівняння пацієток за рівнями 6-СОМ у сечі (нг/мг) між групами дослідження наведено в таблиці 3. Зважаючи на відсутність референтних значень рівня 6-СОМ у сечі для вагітних жінок, орієнтувалися на показники для невагітних жінок – 29,6±5,5 нг/мг для цієї вікової категорії. До комплексної терапії не виявили статистичної різниці між основною та групою порівняння (p<sub>1,2</sub>>0,05, p<sub>2,3</sub><0,05, p<sub>1,3</sub><0,05). Після лікування в основній групі спостерігали підвищення рівня 6-СОМ відносно групи порівняння (27,9±2,5 нг/мг проти 21,3±2,1 нг/мг) зі зникненням достовірної різниці між групою порів-

няння і контрольною групою (p<sub>1,2</sub><0,05, p<sub>2,3</sub>>0,05, p<sub>1,3</sub>>0,05).

Порівняння пацієток за рівнями ПЛ у венозній крові (мг/л) між двома групами наведено в таблиці 4. Як наведено в таблиці, до терапії не виявили достовірної різниці між основною та групою порівняння (p<sub>1,2</sub>>0,05), проте після проведення комплексної терапії рівень ПЛ в основній групі достовірно зріс відносно групи порівняння (p<sub>1,2</sub><0,05). Зважаючи на референтні значення ПЛ для цієї вікової категорії жінок – 1,03–11,7 мг/л, орієнтувалися на ці показники під час аналізу результатів. За результатами порівняння показників можна виявити, що рівні ПЛ в основній групі після лікування значно зросли (6,9±1,5 мг/л проти 2,9±1,1 мг/л у групі порівняння) із появою достовірної різниці між осно-



Таблиця 5

## Показники прогестерону в основній та групі порівняння (нг/мл)

Прогестерон у венозній крові (нг/мл)	Основна група (n <sub>1</sub> =55)	Група порівняння (n <sub>2</sub> =60)	Контрольна група (n <sub>3</sub> =50)	p
До лікування	28,8±5,0	29,1±4,9	81,2±6,1	p <sub>1,2</sub> >0,05 p <sub>1,3</sub> <0,05 p <sub>2,3</sub> <0,05
Після лікування	75,9±5,5	31,3±5,1	80,9±5,9	p <sub>1,2</sub> <0,05 p <sub>1,3</sub> >0,05 p <sub>2,3</sub> <0,05

Примітки: p<sub>1,2</sub> – рівень статистичної значущості між основною та групою порівняння; p<sub>2,3</sub> – рівень статистичної значущості між групою порівняння та контрольною групою; p<sub>1,3</sub> – рівень статистичної значущості між основною та контрольною групами; \* – референтні значення (Dila) для груп дослідження 25,55–89,40 нг/мл.

Таблиця 6

## Перинатальні наслідки в групах дослідження після лікування

Ускладнення	Основна група (n <sub>1</sub> =55)		Група порівняння (n <sub>2</sub> =65)		Контрольна група (n <sub>3</sub> =50)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Загроза передчасних пологів	2	3,6	11	16,9	3	6	p <sub>1,3</sub> >0,05 p <sub>2,3</sub> <0,05
Гестаційний діабет	4	7,2	13	20,0	4	8	p <sub>1,3</sub> >0,05 p <sub>2,3</sub> <0,05
Гіпертензивні розлади та прееклампсія	2	3,6	10	15,4	2	4	p <sub>1,3</sub> >0,05 p <sub>2,3</sub> <0,05
Вагінальні пологи	48	87,3	44	67,7	45	90	p <sub>1,2,3</sub> >0,05
Інструментальні вагінальні пологи	1	1,8	3	4,6	0	0	p <sub>1,2,3</sub> >0,05
Пологи шляхом кесаревого розтину	6	10,9	18	27,7	5	10	p <sub>1,3</sub> >0,05 p <sub>2,3</sub> <0,05
Післяпологові кровотечі	1	1,8	7	10,8	1	2	p <sub>1,3</sub> >0,05 p <sub>2,3</sub> <0,05
Низька маса плода при народженні	3	5,5	5	7,7	1	2	p <sub>1,2,3</sub> >0,05

Примітки: p<sub>1,2</sub> – рівень статистичної значущості між основною та групою порівняння; p<sub>2,3</sub> – рівень статистичної значущості між групою порівняння та контрольною групою; p<sub>1,3</sub> – рівень статистичної значущості між основною та контрольною групами; p<sub>1,2,3</sub> – рівень статистичної значущості між всіма групами дослідження.

вною та групою порівняння і зникненням такої між групою порівняння й контрольною групою (p<sub>1,2</sub><0,05, p<sub>2,3</sub>>0,05, p<sub>1,3</sub>>0,05).

Порівняння пацієток за рівнями прогестерону у венозній крові (нг/мл) між групами наведено в таблиці 5. За даними таблиці, до лікування не виявили достовірної різниці між основною та групою порівняння, показники контрольної групи достовірно відрізнялися від обох інших груп (p<sub>1,2</sub>>0,05, p<sub>2,3</sub><0,05, p<sub>1,3</sub><0,05). Зважаючи на референтні значення прогестерону для цієї вікової категорії для кожного окремого тижня вагітності – 25,55-89,40 нг/мл, орієнтувалися на ці показники під час аналізу результатів. Після проведення комплексної терапії рівень прогестерону в основній групі достовірно зріс відносно групи порівняння (75,9±5,5 нг/мл проти 31,3±5,1 нг/мл

у групі порівняння), не виявили достовірної різниці між основною та групою порівняння (p<sub>1,2</sub><0,05, p<sub>2,3</sub>>0,05, p<sub>1,3</sub>>0,05).

Порівняння пацієток за перинатальними наслідками між двома групами після завершення терапії та розродження наведено в таблиці 6. За даними таблиці, кількість випадків загрози передчасних пологів і кількість випадків вагінальних пологів достовірно були меншими в основній групі (4,1% проти 16,4% у групі порівняння) і наближалися до показників контрольної групи (p<sub>1,2</sub>>0,05, p<sub>2,3</sub>>0,05, p<sub>1,3</sub><0,05). Таку саму достовірну тенденцію спостерігали в основній групі щодо гестаційного діабету, гіпертензивних розладів і прееклампсії відносно групи порівняння та контрольної групи (p<sub>1,2</sub>>0,05, p<sub>2,3</sub>>0,05, p<sub>1,3</sub><0,05). Щодо вагінальних пологів

та інструментальних вагінальних пологів не виявили достовірної різниці в групах дослідження ( $p_{1,2} < 0,05$ ,  $p_{2,3} < 0,05$ ,  $p_{1,3} < 0,05$ ).

Механізми впливу сну на перебіг вагітності та перинатальні наслідки передбачають складні взаємодії між нейроендокринними, імунними та метаболічними процесами. Сон відіграє важливу роль у регуляції плацентарних гормонів, зокрема, прогестерону та плацентарного лактогену, що мають ключове значення для підтримання здорової вагітності [5,17]. Порушення сну асоціюються з підвищеним рівнем запалення [34], що може призводити до розвитку преєклампсії, гестаційного діабету та інших ускладнень. Підвищення рівня 6-СОМ в основній групі після лікування, за результатами нашого дослідження, свідчить про відновлення мелатонінового ритму, який є важливим регулятором циркадних процесів і має захисні властивості проти оксидативного стресу [15,31].

Аналіз результатів анкетування вагітних основної групи, групи порівняння і контрольної групи за показниками PSQI вказує на ефективність комплексної терапії в основній групі. Лікування забезпечило підвищення якості сну до оптимального рівня, показники якого наблизилися до рівня контрольної групи без діагностованих порушень сну ( $p_{1,2} < 0,05$ ,  $p_{2,3} < 0,05$ ,  $p_{1,3} > 0,05$ ). Отримані результати підтверджують можливість суб'єктивної оцінки якості сну у вагітних і породілей у рамках дослідження. Це дає змогу не лише відстежувати динаміку поліпшення після терапії, але й порівнювати ці показники з різними популяціями жінок, неоднорідними за соціальними, економічними або анамнестичними характеристиками, у майбутніх дослідженнях. Такий підхід може стати основою для поглибленого аналізу та розроблення персоналізованих методів корекції порушень сну у вагітних.

Результати дослідження узгоджуються з існуючими публікаціями, що підтверджують значення 6-СОМ як маркера ефективності терапії порушень сну [27]. Дані також вказують на об'єктивне поліпшення якості сну у вагітних, що проходили лікування, та підтверджують доцільність використання 6-СОМ як точного діагностичного методу для оцінювання порушень сну. У поєднанні з опитувальником PSQI, рекомендованим у міжнародній практиці [7], це забезпечує комплексний підхід до діагностики та моніторингу якості сну у вагітних і породілей.

Аналіз результатів дослідження вагітних із порушеннями сну за рівнями плацентарного лактогену та прогестерону у венозній крові між групами підтверджує ефективність впливу комплексної терапії на поліпшення показників плацентарних гормонів серед пацієток основної групи. За даними літератури, нормалізація рівнів гормонів асоціюється з поліпшенням перебігу вагітності, зниженням частоти передчасних пологів, дистресу плода та інших перинатальних ускладнень.

Аналіз результатів дослідження ускладнень перебігу вагітності та пологів свідчить, що вагітні основної групи, які отримували запропоновану нами комплексну терапію порушень сну, мали достовірно меншу частоту ускладнень відносно групи порівняння, яка отримувала тільки навчання з психогігієни сну ( $p < 0,05$ ), відсутню достовірну різницю з контрольною групою, яку становили жінки без порушень сну ( $p > 0,05$ ). Показники перебігу вагітності за своєю частотою варіювали від без достовірно значущої різниці (наприклад, кількість вагінальних пологів, у тому числі інструментальних пологів, кількість випадків низької маси плода при народженні) до значущих і дуже значущих (загроза передчасних пологів, кількості випадків гестаційного діабету, розвитку гіпертензивних розладів вагітності та преєклампсії, частоти розродження шляхом кесаревого розтину та ризику розвитку післяпологових кровотеч –  $p_{1,2} > 0,05$ ,  $p_{2,3} > 0,05$ ,  $p_{1,3} < 0,05$ ). Статистично гірша якість сну у вагітних має наслідком збільшення кількості гестаційного діабету, гіпертензивних розладів і преєклампсії. Збільшення кількості випадків загроз передчасних пологів має достовірний зв'язок зі збільшенням кількості патологічних пологів (зокрема шляхом кесаревого розтину). Це ми пов'язуємо з аномаліями пологової діяльності, що були основним показанням до абдомінального розродження. Це, своєю чергою, призводило до вищої частоти післяпологових кровотеч під час кесаревого розтину та в ранньому післяпологовому періоді ( $p_{1,2} > 0,05$ ,  $p_{2,3} > 0,05$ ,  $p_{1,3} < 0,05$ ), які приводили до додаткових втручань для зупинення кровотеч. Отримані дані підтверджують відтермінований опосередкований вплив порушень сну на перинатальні наслідки, що узгоджується з незначною кількістю публікацій за тематикою, та показують зв'язок між якістю сну і підвищеним ризиком преєклампсії, передчасних пологів і ке-

## Висновки

сарєвого розтину. Наприклад, виявлено, що поганий сон підвищує ризик гестаційного діабету та гіпертензивних розладів [32]. Інші дослідження показують вплив якості сну на ендокринні й метаболічні порушення, що підтверджує дані нашого дослідження щодо необхідності корекції рівнів плацентарних гормонів [22].

Подальші проспективні дослідження можуть бути зосереджені на розробленні нових методів лікування, що включатимуть не лише комплексні втручання, але й когнітивно-поведінкові методики, як-от програми терапії сну, щодо їхнього довгострокового впливу на поліпшення сну, а отже, і на здоров'я вагітних, породілей, новонароджених і дітей перших років життя. Це дасть змогу розробити більш персоналізовані підходи до ведення вагітності, зокрема, у групах високого ризику.

Встановлено пряму корелятивну залежність між рівнями 6-СОМ і плацентарними гормонами у вагітних із порушеннями якості сну.

Навчання психогігієні сну, застосування ВМК із ПНЖК і мікронізованого прогестерону достовірно підвищують рівень плацентарних гормонів і поліпшують якість сну в основній групі дослідження.

Показано, що комплексний підхід до вирішення проблеми якості сну зменшує кількість ускладнень перебігу вагітності та пологів (застримка росту плода, гестаційний цукровий діабет, гіпертензивні розлади, кесарів розтин, післяпологові кровотечі).

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Abbasi M, Rasoal D, Kharaghani R, Khanjari Z, Barati Z, Hosseinkhani A et al. (2024). Association between sleep disorders and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 37(1): 2419383.
- Ahmadi Z, Bakouei F, Bakhtiari A. (2019). Maternal sleep quality in late pregnancy: The association between preterm birth and sleep quality. *Caspian Journal of Reproductive Medicine*. 5(1): 17-22.
- Anbesaw T, Abebe H, Kassaw C, Bete T, Molla A. (2021). Sleep quality and associated factors among pregnant women attending antenatal care at Jimma Medical Center, Jimma, Southwest Ethiopia, 2020: cross-sectional study. *BMC psychiatry*. 21: 1-11.
- Bacaro V, Benz F, Pappaccogli A, De Bartolo P, Johann AF, Palagini L et al. (2020). Interventions for sleep problems during pregnancy: a systematic review. *Sleep medicine reviews*. 50: 101234.
- Berbets A, Konkov D, Bulavenko O, Taran O, Bakun O. (2019). Melatonin, placental growth factor and placental hormones at placental insufficiency. *Cell and Organ Transplantation*. 7(2). doi: 10.22494/cotv7i2.98.
- Beroukhim G, Esencan E, Seifer DB. (2022). Impact of sleep patterns upon female neuroendocrinology and reproductive outcomes: a comprehensive review. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 20(1): 16.
- Christian LM, Carroll JE, Porter K, Hall MH. (2019). Sleep quality across pregnancy and postpartum: effects of parity and race. *Sleep health*. 5(4): 327-334.
- Christian LM, Carroll JE, Teti DM, Hall MH. (2019). Maternal sleep in pregnancy and postpartum part I: mental, physical, and interpersonal consequences. *Current Psychiatry Reports*. 21: 1-8.
- De Almeida Chuffa LG, Lupi LA, Cuciello MS, Silveira HS, Reiter RJ, Seiva FRF. (2019). Melatonin promotes uterine and placental health: potential molecular mechanisms. *International journal of molecular sciences*. 21(1): 300.
- Delgado A, Louis JM. (2022). Sleep deficiency in pregnancy. *Clinics in Chest Medicine*. 43(2): 261-272.
- Du M, Liu J, Han N, Zhao Z, Yang J, Xu X et al. (2021). Maternal sleep quality during early pregnancy, risk factors and its impact on pregnancy outcomes: a prospective cohort study. *Sleep medicine*. 79: 11-18.
- Golianovsky O, Frolov S. (2022). Rozlady snu ta efektyvnist riznykh metodiv terapii bezsonnia u vahitnykh (Ohliad literatury). *Reproduktyvne zdorov'ia zhinky*. (8): 79-84 [Голянєвський О, Фролов С. (2022). Розлади сну та ефективність різних методів терапії безсоння у вагітних (Огляд літератури). *Репродуктивне здоров'я жінки*. (8): 79-84]. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2022.273301>
- Gonzalez-Mesa E, Cuenca-Marin C, Suarez-Arana M, Tripliana-Serrano B, Ibrahim-Diez, N et al. (2019). Poor sleep quality is associated with perinatal depression. A systematic review of last decade scientific literature and meta-analysis. *Journal of Perinatal Medicine*. 47(7): 689-703.
- Gupta R, Rawat VS. (2020). Sleep and sleep disorders in pregnancy. *Handbook of clinical neurology*. 172: 169-186.
- Hu XQ, Zhang L. (2021). Hypoxia and mitochondrial dysfunction in pregnancy complications. *Antioxidants*. 10(3): 405.
- Hung HM, Ko SH, Chen CH. (2014, Sep 1). The association between prenatal sleep quality and obstetric outcome. *Journal of Nursing Research*. 22(3): 147-154.
- Lateef OM, Akintubosun MO. (2020). Sleep and reproductive health. *Journal of circadian rhythms*. 18.
- Lisova KM, Kalinivska IV, Pryimak SH, Tokar PY, Varlas VN. (2021). Changes in the level of fetoplacental complex hormones in pregnant women with miscarriage. *Journal of Medicine and Life*. 14(4): 487.
- Lu Q, Zhang X, Wang Y, Li J, Xu Y, Song X et al. (2021). Sleep disturbances during pregnancy and adverse maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*. 58: 101436.
- Manber R, Bei B, Simpson N, Asarnow L, Rangel E et al. (2019). Cognitive behavioral therapy for prenatal insomnia: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. 133(5): 911-919.
- McLafferty LP, Spada M, Gopalan P. (2022). Pharmacologic treatment of sleep disorders in pregnancy. *Sleep medicine clinics*. 17(3): 445-452.
- Okun ML. (2019). Sleep disturbances and modulations in inflammation: implications for pregnancy health. *Social and personality psychology compass*. 13(5): e12451.
- Rassie K, Giri R, Joham AE, Teede H, Mousa A. (2022). Human placental lactogen in relation to maternal metabolic health and fetal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(24): 15621.

24. Silvestri R, Aricò I. (2019). Sleep disorders in pregnancy. *Sleep Science*. 12(3): 232.
25. Stefaniak M, Dmoch-Gajzlerska E, Jankowska K, Rogowski A, Kajdy A, Maksym RB. (2023). Progesterone and its metabolites play a beneficial role in affect regulation in the female brain. *Pharmaceuticals*. 16(4): 520.
26. Uğurlu M, Arslan G, Yüksel M. (2023). The Relationship Between Pregnancy Stress and Sleep Quality with Trimester: Pregnancy Stress and Sleep Quality. *Göbeklitepe Sağlık Bilimleri Dergisi*. 6(12).
27. Van Faassen M, van der Veen A, van Ockenburg S, de Jong H, de Vries EG, Kema IP. (2021). Mass spectrometric quantification of urinary 6-sulfatoxymelatonin: age-dependent excretion and biological variation. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 59(1): 187-195.
28. Viola I, Sosa C, Canto F, Manenti I, Miretti S, Accornero P et al. (2024). Exogenous melatonin strengthens fetal-maternal cross-talk by ameliorating uterine microenvironment during the early stage of pregnancy in sheep. In *ATTI 77° Convegno Sisvet*: 322-322.
29. Wu F, Sun L, Chen J, Du Y, Fan Z, Cao Z et al. (2024). Sleep quality during pregnancy and fetal growth: A prospective cohort study. *Journal of Sleep Research*, e14233. Epub ahead of print. doi: 10.1111/jsr.14233. PMID: 38768974.
30. Yang Y, Li W, Ma TJ, Zhang L, Hall BJ, Ungvari GS, Xiang YT. (2020). Prevalence of poor sleep quality in perinatal and postnatal women: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Frontiers in psychiatry*. 11: 161.
31. Zhao H, Wong RJ, Stevenson DK. (2021). The impact of hypoxia in early pregnancy on placental cells. *International journal of molecular sciences*. 22(18): 9675.
32. Zhang X, Zhang R, Cheng L, Wang Y, Ding X, Fu J et al. (2020). The effect of sleep impairment on gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sleep medicine*. 74: 267-277.
33. Zhu B, Shi C, Park CG, Reutrakul S. (2020). Sleep quality and gestational diabetes in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine*. 67: 47-55.
34. Zhao M, Tuo H, Wang S, Zhao L. (2020). The effects of dietary nutrition on sleep and sleep disorders. *Mediators of inflammation*. 2020(1): 3142874.

**Відомості про авторів:**

**Фролов Сергій Володимирович** – аспірант каф. акушерства та гінекології №1 НУОЗ ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: +38 (044) 489-35-64. <https://orcid.org/0000-0003-4154-6969>.

**Голяновський Олег Володимирович** – д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства та гінекології №1 НУОЗ ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: +38 (044) 489-35-64. <https://orcid.org/0000-0002-5524-4411>.

Стаття надійшла до редакції 26.08.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.



УДК 616.37-008.64-074:[618.2-06:616.379-008.64]

Л.М. Купчік, В.І. Купчік

## Клініко-лабораторні особливості перебігу вагітності на тлі поєднання гестаційного цукрового діабету та екзокринної панкреатичної недостатності

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

Ukrainian Journal Health of Woman. (2024). 6(175): 32-36; doi: 10.15574/HW.2024.6(175).3236

**For citation:** Kupchik LM, Kupchik VI. (2024). Clinical and laboratory peculiarities of pregnancy course complicated with gestational diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency. Ukrainian Journal Health of Woman. 6(175): 32-36. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).3236

Перебіг вагітності може супроводжуватися рядом несприятливих станів, одним з яких є гестаційний цукровий діабет (ГЦД). Зниження толерантності до глюкози є пристосувальним механізмом під час вагітності, але розвиток ГЦД має в основі певну декомпенсацію функцій підшлункової залози, що може торкатися не лише внутрішньо-, але й зовнішньосекреторної панкреатичної активності (ПЗСА).

**Мета** – вивчити анамнестичні, клінічні та лабораторні особливості перебігу вагітності зниженням ПЗСА при ГЦД.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 112 жінок (87 жінок з основної групи, поділені на 2 підгрупи за наявністю диспепсичних симптомів; а також 25 вагітних із контрольної групи). Вивчено анамнестичні дані, перебіг даної вагітності та проведено імуноферментне дослідження концентрації сироваткового трипсिनогену (ТпГ) і фекальної еластази-1 (ФЕ-1). Статистичний аналіз результатів виконано в пакетах «Microsoft Office Excel» і «MedStat». Різницю між групами прийнято за достовірну при  $p \leq 0,05$ .

**Результати.** У вагітних із ГЦД і зниженою ПЗСА встановлено наявність в анамнезі факторів, що потенційно впливають на розвиток захворювань підшлункової залози. Виявлено достовірно нижчі показники ТпГ та ФЕ-1 в основній групі проти групи контролю. Визначено пряму залежність між ступенем зниження ПЗСА при ГЦД і клінічними проявами диспепсії, а також із виникненням ранніх ускладнень вагітності.

**Висновки.** Збільшення віку вагітної, перенесені хвороби шлунково-кишкового тракту, синдром полікістозних яєчників та ожиріння асоційовані із більшою вираженістю зниження ПЗСА в жінок із ГЦД, клінічно це проявляється виникненням диспепсичних проявів, блювання вагітних і загрозового абортів; лабораторно – зниженням концентрації ТпГ та ФЕ-1, які корелюють із тяжкістю клінічних проявів.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено місцевим комітетом з етики закладу-учасника. На проведення дослідження отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** гестаційний цукровий діабет, вагітність, екзокринна недостатність підшлункової залози, панкреатичні ферменти, фекальна еластаза-1, трипсिनоген.

## Clinical and laboratory peculiarities of pregnancy course complicated with gestational diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency

L.M. Kupchik, V.I. Kupchik

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The course of pregnancy can be accompanied by a number of adverse conditions, one of which is gestational diabetes mellitus (GDM). Reduced glucose tolerance is an adaptive mechanism during pregnancy, but the development of GDM is based on a certain decompensation of pancreatic functions, which may affect not only endocrine but also exocrine pancreatic activity (EPA).

**Aim** – to study the anamnestic, clinical and laboratory features of the course of pregnancy with reduced EPA in GDM.

**Materials and methods.** The study involved 112 patients (87 women from the main group, divided into 2 subgroups according to the presence of dyspeptic symptoms; and 25 pregnant women from the control group). Anamnestic data, the course of this pregnancy were studied and enzyme immunoassays for serum trypsinogen (TPG) and fecal elastase-1 (FE-1) concentrations were performed. Statistical analysis conducted using Microsoft Office Excel and MedStat software. The difference between groups was considered significant at  $p \leq 0.05$ .

**Results.** In pregnant women with GDM and reduced EPA, the presence of factors in the anamnesis that potentially affect the development of pancreatic diseases was established. Significantly lower TPG and FE-1 levels were found in the main group compared to the control group. A direct relationship was determined between the degree of reduction in EPA in GDM and clinical manifestations of dyspepsia, as well as with the occurrence of early pregnancy complications.

**Conclusions.** Increasing maternal age, previous gastrointestinal diseases, polycystic ovary syndrome, and obesity are associated with a greater severity of decreased EPA in women with GDM, clinically manifested by the occurrence of dyspeptic manifestations, vomiting of pregnancy, and threatened abortion; laboratory findings were: decreased TPG and FE-1 concentrations, which correlate with the severity of clinical picture.

The study was conducted in accordance with principles of the Declaration of Helsinki. Research protocol was approved by local ethics committee of the participating institution. Informed consent was obtained.

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** gestational diabetes mellitus, pregnancy, exocrine pancreatic insufficiency, pancreatic enzymes, fecal elastase-1, trypsinogen.

## Вступ

Вагітність – одна з найочікуваніших, але водночас із найзагрозливіших подій у житті жінки. Незважаючи на те, що виношування дитини є фізіологічним процесом, за приблизно 40 тижнів гестаційного терміну жінка перебуває в зоні підвищеного ризику розвитку різноманітних ускладнень, у тому числі тих, що загрожують її життю й життю плода. Одним із таких обтяжливих станів є гестаційний цукровий діабет (ГЦД) – стан порушення обміну глюкози, що вперше виявляється саме під час вагітності [2]. Перебіг ГЦД, як правило, безпосередньо не пов'язаний із розвитком екстрених станів в акушерській практиці, але може бути в основі їхнього виникнення: макросомія плода та багатоводдя, які часто супроводжують ГЦД, можуть закласти небезпеку клінічної невідповідності між тазом матері та розмірами дитини з наступним розривом матки, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти тощо [3]. Проте під час прогресування вагітності з ГЦД може виникати ряд несприятливих симптомів або явищ із боку екстрагенітальних причин, оскільки порушення метаболізму є проблемою системного рівня, не лише фетоплацентарного комплексу. Найуразливішою з точки зору етіопатогенезу в цьому контексті є підшлункова залоза (ПШЗ), оскільки зниження саме її функції лежить в основі ГЦД. ПШЗ є залозою із внутрішньо- і зовнішньосекреторною активністю: в ендокринному плані вона є продуцентом гормонів глюкагону та інсуліну, причому саме з частковою резистентністю до останнього пов'язаний розвиток власне ГЦД; екзокринна ж її функція полягає в продукції ферментів травлення, які розщеплюють білки, жири та вуглеводи на компоненти, забезпечуючи адекватну роботу травної системи, а в разі порушення панкреатичної зовнішньосекреторної активності (ПЗСА) у хворих виявляють різноманітні диспепсичні симптоми й синдроми [13]. Логічними є припущення щодо порушення обох функцій при ГЦД, оскільки страждає єдиний орган, а також щодо наявності додаткових обтяжливих факторів у тих вагітних, які зазнають гастроінтестинальних симптомів при ГЦД. У цій роботі розглянуто анамнестичні, клінічні й деякі імуноферментні аспекти перебігу вагітності в жінок із ГЦД із позиції порушення ПЗСА.

**Мета** дослідження – вивчити анамнестичні, клінічні та лабораторні особливості перебігу вагітності із недостатністю ПЗСА при ГЦД.

## Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 87 вагітних основної групи з уперше діагностованим під час цієї вагітності ГЦД, яких поділено на групу 1 (Г1) – 48 жінок із гастроінтестинальними проявами, а також на групу 2 (Г2) – 39 вагітних без гастроінтестинальних симптомів. Для групи контролю (ГК) взято дані 25 жінок із фізіологічним перебігом гестації. Усіх жінок спостерігали в КНП «Перинатальний центр м. Києва» з вересня 2021 року по вересень 2024 року. Діагноз ГЦД встановлено після виявлення відхилень від нормальних результатів перорального тесту толерантності до глюкози (згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 09.08.2022 № 1437 «Стандарти медичної допомоги «Нормальна вагітність»). Крім анамнестичних і клінічних даних, вивчено рівень сироваткового трипсиногену (ТпГ) та фекальної еластази-1 (ФЕ-1) за допомогою імуноферментних наборів «ELISA» виробництва «MyBioSource» і «ScheBo® Pancreatic Elastase 1™ Stool Test kit», відповідно до наданих до реактивів інструкцій. Пороговими значеннями концентрацій ферментів, нижче яких вже діагностували лабораторно підтверджену недостатність ПЗСА помірного ступеня, визнано показники <200 нг/мл для ФЕ-1 і <20 нг/мл для ТпГ [16].

Статистичну оцінку проведено з використанням пакетів «MedStat v.5.2» і «Microsoft Excel». Після встановленого нормального розподілу отриманих величин за критерієм Д'Агостіно-Пірсона використано метод множинних порівнянь Шеффе для оцінювання й зіставлення середніх значень між групами, достовірну різницю між показниками прийнято за  $p \leq 0,05$ .

Клінічне дослідження проведено з дотриманням сучасних біоетичних норм і наукових стандартів відповідно до принципів Гельсінської декларації щодо наукових досліджень за участю пацієнтів; узгоджено та затверджено комісією з питань біоетики при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця. Усіх учасниць поінформовано про дослідження, надано їм детальні роз'яснення, після чого отримано від них добровільну згоду на участь.

## Результати дослідження та їх обговорення

З анамнестичних даних оцінено вік, перенесені захворювання шлунково-кишкового тракту, гінекологічні захворювання, а також перебіг даної вагітності.

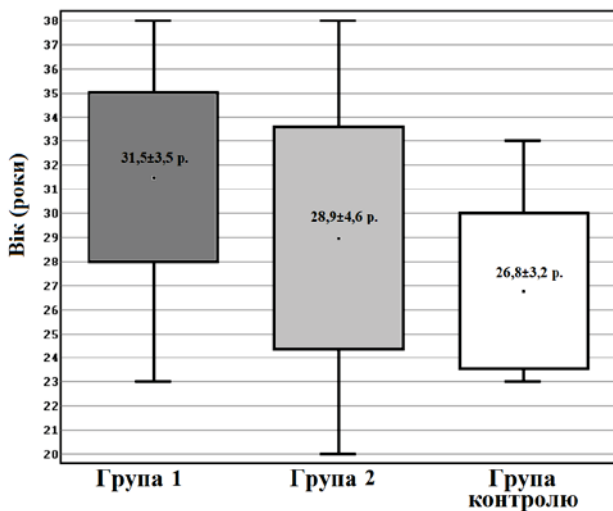


Рис. 1. Вікова характеристика жінок досліджуваних груп

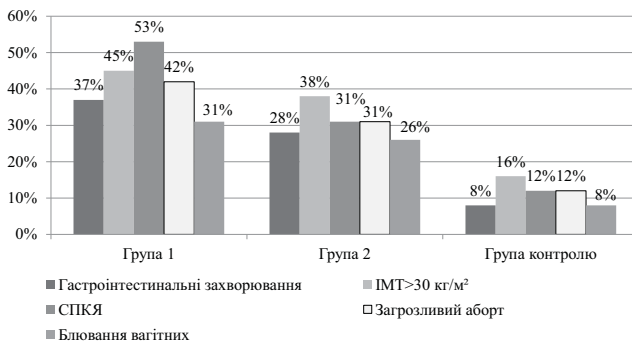


Рис. 2. Анамнестичні особливості жінок досліджуваних груп

Під час статистичного аналізу встановлено відмінності у віковому контингенті обстежуваних. Середній вік для Г1 становив  $31,5 \pm 3,5$  року, для Г2 –  $28,9 \pm 4,6$  року, для ГК –  $26,8 \pm 3,2$  року; між Г1/ГК ( $p < 0,01$ ) і між Г1/Г2 ( $p = 0,01$ ) встановлено достовірну різницю у віці (рис. 1).

За результатами оцінювання перенесених хвороб із боку шлунково-кишкового тракту встановлено, що 18 (37,5%) жінок Г1, 11 (28,2%) жінок Г2 і 2 (8%) жінки ГК мали хоча б один епізод встановленого діагнозу гастроінтестинальних захворювань під час звернення до профільного лікаря, проте слід наголосити, що у вагітність жінки вступали без активного перебігу захворювання, а під час консультації гастроентеролога в них не виявили загострення попереднього стану або нової нозологічної форми. Ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ)  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>) відзначили у 22 (45,8%) жінок Г1, 15 (38,5%) жінок Г2 і 4 (16%) жінок ГК. Щодо статистично значущих гінекологічних захворювань, то у 26 (53,1%) жінок Г1, 12 (31,6%) жінок Г2 і 3 (12%) жінок ГК

встановили до вагітності діагноз синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ).

Вивчаючи перебіг поточної вагітності, насамперед дізнавалися про виникнення гастроінтестинальної симптоматики, на основі чого жінок із ГЦД поділили на групи: у Г1, у якій вагітні виявили наявність симптомів, переважними скаргами були нудота, розлади випорожнення, здуття живота і абдомінальні болі (шлунковий і кишковий диспепсичні синдроми). Щодо акушерських ускладнень, то загрозливий аборт (ЗА) ускладнював перебіг вагітності у 20 (41,7%) жінок Г1, 12 (30,8%) жінок Г2 і 3 (12%) жінок ГК; блювання вагітних (легкого і середнього ступеня тяжкості) до 12-го тижня вагітності (БВ) спостерігали в 15 (31,2%) вагітних Г1, 10 (25,6%) вагітних Г2 і 2 (8%) жінок із ГК.

Графічно результати дослідження анамнестичних даних наведено на рисунку 2.

За результатами дослідження рівня ФЕ-1, найменші значення спостерігали в Г1 ( $193,1 \pm 23,4$  нг/мл), причому у 41,7% жінок цієї групи показник ФЕ-1 сягав значень 199–150 нг/мл, що відповідає легкому ступеню зниженню ПЗСА. У Г2 середні концентрації становило  $210,3 \pm 14,9$  нг/мл, значення нижче порогового допустимого спостерігали у 23,1% жінок. У ГК рівень ФЕ-1 становив  $292,1 \pm 36,3$  нг/мл, у жодної жінки не було значення  $< 200$  нг/мл (рис. 3).

За даними дослідження ТпГ виявили схожі зміни: між усіма трьома групами були достовірні відмінності, проте найнижчі середні показники відзначили в жінок Г1, а у 8,4% із них значення ТпГ становило  $< 20$  нг/мл; у Г2 показники були дещо вищими, але в жодній вагітній не виявили концентрацію ТпГ  $> 44,9$  нг/мл; у ГК не було зниження рівня ТпГ  $< 45$  нг/мл (рис. 4).

Під час оцінювання результатів насамперед привертає до себе увагу вікова характеристика жінок досліджуваних груп. Цікавим є відсутність достовірної різниці між Г2 і ГК, тобто панкреатична недостатність може виникати при ГЦД у будь-якому віці, але симптомний перебіг недостатності ПЗСА є більш характерним для жінок, вагітність яких наступила у віці 30 років і вище.

У дослідженні досить високою була частота перенесених гастроінтестинальних захворювань. Шлунково-кишковий тракт – єдина система, тому різні патології запальної та холестатичної природи, які виникають у ній додатково до власне запалення тканини ПШЗ, можуть стати при-

чиною розвитку недостатності ПЗСА. На тлі вагітності із ГЦД, коли йде поступове збільшення навантаження на усі органи і системи жінки разом із метаболічними зрушеннями, органічні та функціональні зміни в гастроінтестинальній системі можуть знову почати проявлятися, виступаючи не як окремі клінічні форми, а утруднюючи функціонування ПШЗ, яка і так працює в перевантаженому стані, компенсуючи необхідні для успішного виношування вагітності ендокринні зміни. До найпоширеніших патологій, перенесених жінками, залучених до дослідження, входили ті, що, за даними літератури, асоційовані із вторинним ураженням ПШЗ: перенесений панкреатит [11], синдром подразненого кишечника [9], хвороба Крона та неспецифічний виразковий коліт [4], холестатичний синдром [10].

Досить чутливими виявилися результати визначення концентрацій ФЕ-1 та ТпГ – вони змінювалися відповідно до клінічної вираженості зниження ПЗСА, що характеризує їх як показові маркери в оцінюванні екзокринної функції ПШЗ під час вагітності з ГЦД.

Синдром полікістозних яєчників і надлишкова маса тіла, яка часто супроводжує й обтяжує його перебіг, вже давно визнані патологічними станами, на тлі яких виникає інсулінорезистентність [6]. Це впливає на вищі ризики виникнення ГЦД за їх наявності в жінок, а одним із безпосередніх механізмів, який пояснює подібні зміни, є активація запалення в тканині ПШЗ за рахунок ініціювання шляхів ядерного фактора NF-κB та фактора некрозу пухлин-α, що веде до функціональних змін у ПШЗ та може бути асоційоване з розладами роботи як бета-клітин, так і фермент-продукуючих структур ацинарного апарату ПШЗ [7].

Щодо розвитку ранніх ускладнень вагітності з ГЦД і зниженою ПЗСА, погляди на це питання є досить контраверсійними. У наведеному нами дослідженні виявлено чітку залежність частоти виникнення ЗА і БВ від тяжкості розладу ПЗСА, оскільки частота цих ускладнень була достовірно вищою в обох основних підгрупах із вищими показниками в Г1, де екзокринна недостатність проявлялася клінічно. У літературі немає одностайної думки щодо виникнення ЗА при ГЦД [5,8], а ось помірна панкреатична недостатність асоційована з вищими ризиками ЗА [14,15]. Щодо БВ, збільшення частоти його виникнення при зниженні ПЗСА може бути одним із проявів тяжкості диспепсичних симптомів, оскільки в Г1 БВ спостерігалось частіше, ніж у Г2. Проте

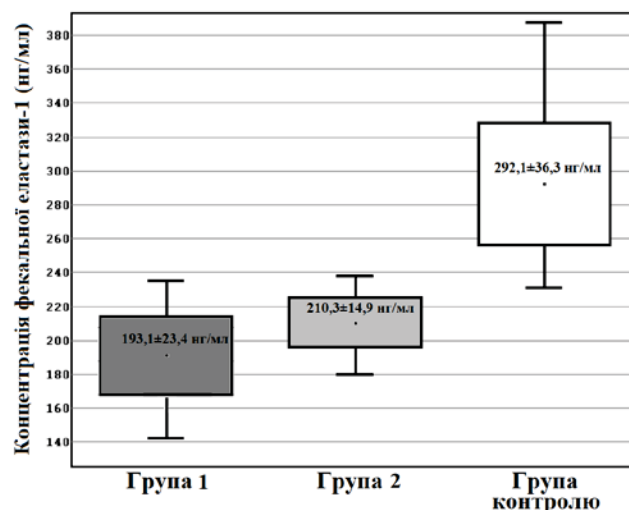


Рис. 3. Концентрація фекальної еластази-1 у жінок досліджуваних груп

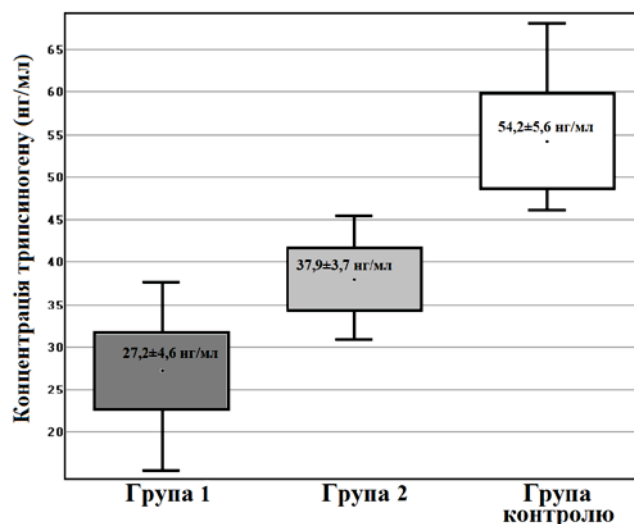


Рис. 4. Концентрації сироваткового трипсиногену в жінок досліджуваних груп

необхідні подальші дослідження для остаточного прийняття рішення щодо залежності виникнення ранніх ускладнень вагітності від тяжкості ГЦД і зниженої ПЗСА.

Враховуючи отримані результати, можна зробити висновок, що дослідження екзокринної функції ПШЗ є цікавим напрямом вивчення для гастроентерологів та акушерів-гінекологів. Перспективним є дослідження стану фетоплацентарного комплексу за наявності зниження ПЗСА, відслідковування зворотного розвитку змін у ПШЗ, наслідків перенесеного ГЦД, оскільки, крім негайних негативних подій (макросомії, багатоводдя, фетопатій, пов'язаних із ними ускладнень розродження тощо), багато авторів повідомляють про можливі підвищення ризиків



виникнення цукрового діабету 2-го типу в жінок і дітей [1] у майбутньому, розвиток раку ПШЗ у матері, дистрофічних розладів сітківки, артеріальної гіпертензії тощо [12].

### Висновки

Під час дослідження ПЗСА в жінок із ГЦД спостерігається її зниження, причому як у симптомних, так і в безсимптомних вагітних.

Чинниками розвитку недостатності ПЗСА при ГЦД є збільшення віку вагітної, наявність в анамнезі гастроентерологічних захворювань, ожиріння, а також СПКЯ, діагностований до вагітності.

Як симптомний, так і безсимптомний варіант перебігу ГЦД зі зниженням ПЗСА асоціюється з розвитком таких ускладнень вагітності, як блювання вагітних до 12 тижнів і загроза переривання вагітності.

Глибину зниження ПЗСА можна оцінити за допомогою імуноферментних тестів – визначення концентрації ФЕ-1 та ТпГ, причому ступінь зниження показників і погіршення панкреатичної функції перебуває в прямопропорційній залежності.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### References/Література

- Barbetti F, Deeb A, Suzuki S. (2024). Neonatal diabetes mellitus around the world: Update 2024. *Journal of Diabetes Investigation*. 15(12): 1711-1724. <https://doi.org/10.1111/jdi.14312>.
- Kautzky-Willer A, Winhofer Y, Kiss H, Falcone V, Berger A, Lechleitner M et al. (2023). Gestational diabetes mellitus (Update 2023). *Wiener klinische Wochenschrift*. 135(S1): 115-128. <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02181-9>.
- Khara MR, Korda IV, Podilska TI. (2023). Gestational diabetes mellitus and its complications, role of desynchronosis in pathogenesis (a review). *Pathologia*. 20(2): 195-202. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.2.282626>.
- Kunovský L, Dítě P, Jabandžiev P, Eid M, Poredská K, Vaculová J et al. (2021). Causes of Exocrine Pancreatic Insufficiency Other Than Chronic Pancreatitis. *Journal of Clinical Medicine*. 10(24): 5779. <https://doi.org/10.3390/jcm10245779>.
- Lee HJ, Norwitz E, Lee B. (2018). Relationship between threatened miscarriage and gestational diabetes mellitus. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1955-2>.
- Lembryk IS, Tymoshchuk OV. (2020). Exocrine pancreatic dysfunction in children with obesity: characteristics of clinical picture and diagnostics. *Likarska sprava*, (1-2): 36-41. [https://doi.org/10.31640/jvd.1-2.2020\(5\)](https://doi.org/10.31640/jvd.1-2.2020(5)).
- Malin SK, Kirwan JP, Sia CL, González F. (2015). Pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction in polycystic ovary syndrome: role of hyperglycemia-induced nuclear factor- $\kappa$ B activation and systemic inflammation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 308(9): E770-E777. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00510.2014>.
- Nteeba J, Kubota K, Wang W, Zhu H, Vivian JL et al. (2019). Pancreatic prolactin receptor signaling regulates maternal glucose homeostasis. *Journal of Endocrinology*. 241(1): 71-83. <https://doi.org/10.1530/joe-18-0518>.
- Olmos JI, Piskorz MM, Litwin N, Schaab S, Tevez A, Bravo-Velez G et al. (2022). Exocrine Pancreatic Insufficiency is Undiagnosed in Some Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Using the Rome IV Criteria. *Digestive Diseases and Sciences*. 67(12): 5666-5675. Epub 2022 Jun 15. doi: 10.1007/s10620-022-07568-8. PMID: 35704255.
- Pfister E, Dröge C, Liebe R, Stalke A, Buhl N, Ballauff A et al. (2022). Extrahepatic manifestations of progressive familial intrahepatic cholestasis syndromes: Presentation of a case series and literature review. *Liver International*. 42(5): 1084-1096. Epub 2022 Mar 15. doi: 10.1111/liv.15200. PMID: 35184362.
- Phillips AE, Bejjani J, Culp S, Chennat J, Lee PJ, Machicado JD et al. (2024). Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency at 12 months after acute pancreatitis: a prospective, multicentre, longitudinal cohort study. *eClinicalMedicine*. 75: 102774. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102774>.
- Sheiner E. (2020). Gestational Diabetes Mellitus: Long-Term Consequences for the Mother and Child Grand Challenge: How to Move on Towards Secondary Prevention? *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare*. 1. <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2020.546256>.
- Singh A, Singh RK, Singh AK, Chauhan M, Gautam V. (2023). Evaluation of Serum Amylase and Lipase in Gestational Diabetes Mellitus and Association With Gastrointestinal Symptoms. *Cureus*. 5(11): e48376. doi: 10.7759/cureus.48376. PMID: 38060711; PMCID: PMC10698305.
- Tang M, Xu J-M, Song S-S, Mei Q, Zhang L-J. (2018). What may cause fetus loss from acute pancreatitis in pregnancy. *Medicine*. 97(7): e9755. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000009755>.
- Wu D, Ru N, Wang Y-C, Ma G-X, Shi T-Y, Xiong S-H et al. (2024). Genetic Factors Associated with Adverse Pregnancy Outcomes in Chronic Pancreatitis. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 15(4): e00691. doi: 10.14309/ctg.0000000000000691. PMID: 38334943; PMCID: PMC11042769.
- Zhan W, Akshintala V, Greer PJ, Greer JB, Alkaade S, Anderson MA et al. (2020). Low serum trypsinogen levels in chronic pancreatitis: Correlation with parenchymal loss, exocrine pancreatic insufficiency, and diabetes but not CT-based cambridge severity scores for fibrosis. *Pancreatology*. 20(7): 1368-1378. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.08.025>.

#### Відомості про авторів:

**Купчик Лариса Максимівна** – к.мед.н., доц. каф. внутрішньої медицини №1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-9820-7004>.

**Купчик Владислава Ігорівна** – к.мед.н., асистент каф. акушерства і гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-4394-260X>.

Стаття надійшла до редакції 06.09.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.

УДК 618.5-089.888-06:616.001.4-07

А.Б. Прилуцька, С.О. Авраменко, О.Л. Кісіленко, Д.О. Говсьєєв

## Сучасні підходи до діагностування перебігу ранового процесу в породілей з інфекцією акушерської хірургічної рани

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

Ukrainian Journal Health of Woman. (2024). 6(175): 37-42; doi: 10.15574/HW.2024.6(175).3742

**For citation:** Prylutska AB, Avramenko SO, Kisilenko OL, Govsieiev DO. (2024). Modern approaches to diagnosing the course of the wound process in parturient women with obstetric surgical wound infection. Ukrainian Journal Health of Woman. 6(175): 37-42. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).3742

**Мета** – визначити можливість застосування методу поляризаційної мікроскопії в діагностуванні перебігу ранового процесу в породілей з інфекцією акушерської хірургічної рани.

**Матеріали та методи.** Обстежено і проліковано 115 породілей із гнійними ранами. Методом поляризаційної мікроскопії визначено перебіг ранового процесу шляхом дослідження структури біологічних середовищ (кров, рановий ексудат) та субстрату – біоптату з рани у твердій фазі, які забирали до, під час лікування, після нього за 2–3 доби. Для визначення методу поляризаційної мікроскопії як діагностичного критерію перебігу ранового процесу отримано результати, які порівняли з результатами клінічних, бактеріологічних, імунологічних, гістологічних і цитологічних методів дослідження. З використанням пакету прикладних програм «Microsoft Excel 5.0» і за допомогою стандартної версії «Statistica 8.0» проведено статистичну обробку даних. Статистично достовірною визнано різницю показників за  $p < 0,05$ .

**Результати.** За допомогою методу поляризаційної мікроскопії, разом із клінічними, бактеріологічними, імунологічними, гістологічними та цитологічними методами дослідження, пояснено патогенетичні зміни в організмі жінок при гнійних ранах у породілей, охарактеризовано клінічні прояви ранової інфекції, оцінено перебіг ранового процесу, показано відновлення тканини в рані до її первинного функціонального стану.

**Висновки.** Метод поляризаційної мікроскопії може застосовуватися в клінічній практиці як об'єктивний критерій перебігу ранового процесу і ефективності лікування при інфікованій хірургічній рані в акушерській практиці.

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:** акушерство, інфекція акушерської хірургічної рани, гнійно-септичні ускладнення, сорбенти, лікування, імуномодулятори, метод поляризаційної мікроскопії.

### Modern approaches to diagnosing the course of the wound process in parturient women with obstetric surgical wound infection

A.B. Prylutska, S.O. Avramenko, O.L. Kisilenko, D.O. Govsieiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Aim** – to determine the possibility of using the method of polarization microscopy in diagnosing the course of the wound process in women in labor with infection of the obstetric surgical wound.

**Materials and methods.** 115 women in labor with purulent wounds were examined and treated. The course of the wound process was determined by the method of polarization microscopy by studying the structure of biological media (blood, wound exudate) and the substrate – biopsy from the wound in the solid phase, which were taken before, during treatment, and after it for 2–3 days. To determine the method of polarization microscopy as a diagnostic criterion for the course of the wound process, the results were obtained and compared with the results of clinical, bacteriological, immunological, histological and cytological research methods. Statistical data processing was carried out using the application program package «Microsoft Excel 5.0» and the standard version of «Statistica 8.0». The difference in indicators was recognized as statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** Using the method of polarization microscopy, together with clinical, bacteriological, immunological, histological and cytological research methods, pathogenetic changes in the body of women with purulent wounds in parturient women were explained, clinical manifestations of wound infection were characterized, the course of the wound process was assessed, and the restoration of tissue in the wound to its original functional state was shown.

**Conclusions.** The method of polarization microscopy can be used in clinical practice as an objective criterion of the course of the wound process and the effectiveness of treatment for infected surgical wounds in obstetric practice.

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution specified in the work. Informed consent of the patients was obtained for the research.

The authors declare that there is no conflict of interest.

**Keywords:** obstetrics, obstetric surgical wound infection, purulent-septic complications, sorbents, treatment, immunomodulators, polarization microscopy method.

## Вступ

Післяпологові інфекції в акушерській практиці є серйозною причиною захворюваності й смертності жінок. Слід зазначити, що серед післяпологових інфекцій частота інфікування м'яких тканин промежини та передньої черевної стінки після оперативних утручань (епізійо-, перінеотомія, кесарів розтин) коливається від 1,3% до 35,0%. Значний відсоток цих ускладнень у післяпологовий період потребує подальшого удосконалення і розроблення нових методів діагностування перебігу ранового процесу та контролю ефективності лікування гнійних ран, що й визначає актуальність проблеми в сучасному акушерстві [2,4,9–12,14,19,20].

Для розроблення обґрунтованої тактики й лікування гнійних ран слід об'єктивно діагностувати фази ранового процесу і прогнозування перебігу загоєння рани. Таке оцінювання має бути не тільки достовірним, чого можна досягти за допомогою використання високочутливих методів, але й економічним і достатньо раннім, оскільки за неефективності лікування потрібно обрати новий препарат [1,3,8–15].

Слід зазначити, що на сучасному етапі існує багато лабораторних методів, які за технічної складності не застосовуються в клінічній практиці, а метод поляризаційної мікроскопії технічно простий у виконанні, має здатність відображати стан організму в нормі та при патології, бо структура всього живого, у т.ч. людини, рідкокристалічна. Рідкі кристали (їх називають ліотропними) перебувають у мезоморфному стані за рахунок взаємодії молекул основної речовини або декількох речовин з органічним розчинником (водою). Спектр біологічних речовин і систем, для яких характерна рідкокристалічність, досить широкий. Ці властивості мають клітинна оболонка, плазматична мембрана, цитоплазма і примембранні білки. Біологічні системи живих організмів, у т.ч. людини, мають міцелярну структуру, тобто упорядковану, яка при переході з розчину у тверду фазу, тобто за кристалізації, утворює оптично анізотропні фрактальні структури, які можна дослідити за допомогою поляризаційної мікроскопії. Усі біологічні середовища людини у твердій фазі утворюють оптично анізотропні фрактальні класери (кристали), які при патології втрачають упорядковану структуру, оскільки з порушеннями функції організму змінюється фазовий склад, відбуваються структурні перебудови в біологіч-

них середовищах організму, тобто в ліпідному матриксі мембран, цитоплазмі, крові, жовчі, лікворі, що призводить до зміни ферментативної активності й кристалізації комплексів складних систем, і вже у досліджуваних препаратах зникає фрактальність та оптична активність, що дає змогу діагностувати і прогнозувати перебіг захворювання [1,3,8].

Тому, на нашу думку, застосування методу поляризаційної мікроскопії в клінічній практиці в сучасних умовах є перспективним, що допоможе швидко провести об'єктивне діагностування фаз ранового процесу та прогнозувати перебіг загоєння рани в лікуванні.

**Мета** дослідження – визначити можливість застосування методу поляризаційної мікроскопії в діагностуванні перебігу ранового процесу в породілей з інфекцією акушерської хірургічної рани.

## Матеріали та методи дослідження

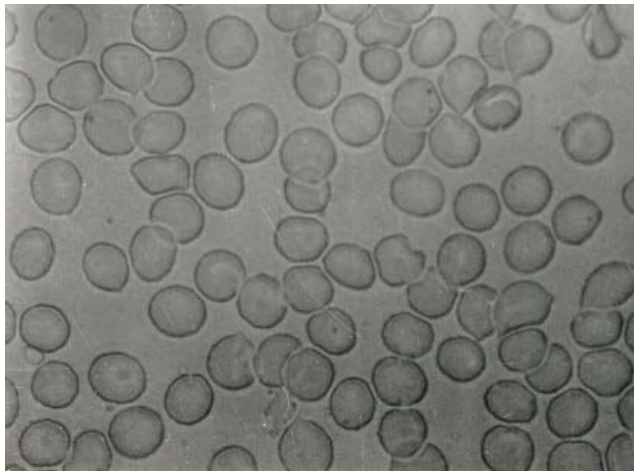
Обстежено та проліковано 115 породілей із гнійними ранами. Гнійні рани промежини виявлено в 64 (55,6%) породілей і в 51 (44,4%) породіллі – гнійні рани передньої черевної стінки після кесаревого розтину.

Додатково в 15 здорових породілей без ускладнень у пологах у післяпологовому періоді методом поляризаційної мікроскопії досліджено мазки крові.

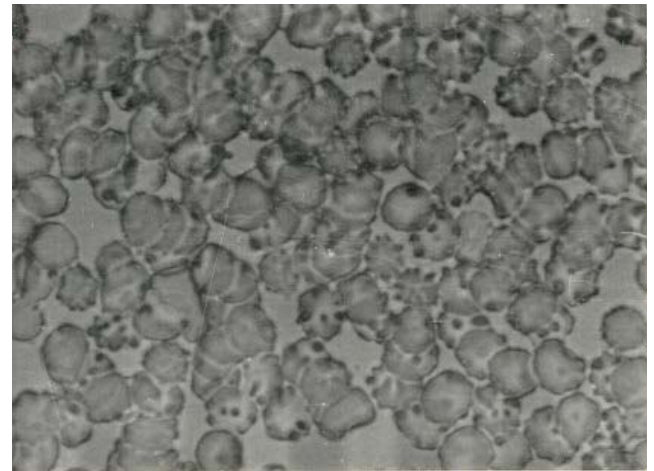
В обстеженні породіллі мали вік від 18 до 44 років. Середній вік обстежених жінок був  $25,6 \pm 4,7$  року.

Дослідження проведено впродовж 6 років відповідно до Гельсінської декларації згідно з висновком комісії з питань етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на клінічних базах кафедри акушерства та гінекології цього університету. Інформовану згоду на участь у дослідженні отримано від усіх пацієнток.

Методом поляризаційної мікроскопії визначали перебіг ранового процесу шляхом дослідження структури біологічних середовищ (кров, рановий ексудат) і субстрату – біоптату з рани у твердій фазі, які забирали до лікування і протягом лікування, за 2–3 доби. Препарати наносили на предметне скло товщиною 0,1–0,2 мм, висушено за кімнатної температури (ліофілізація біопрепарату) і після кристалізації (тверда фаза) визначено структуру біосубстратів універсальним мікроскопом NU-2E фірми «Карл Цейс»,



**Рис. 1.** Кристалооптична картина крові здорової породіллі



**Рис. 2.** Кристалооптична картина крові породіллі з гнійними ранами до лікування

Німеччина (зі 150-кратним оптичним збільшенням). За наявності кристалів з оптичною активністю визначено позитивний ефект лікування [1,3,8].

Для визначення методу поляризаційної мікроскопії як діагностичного критерія перебігу ранового процесу, отримані результати при даному методі в породілей із гнійними ранами порівняно з результатами клінічних, бактеріологічних, імунологічних, гістологічних і цитологічних методів дослідження, освітлених у наших роботах [6,7,9–18].

З використанням пакету прикладних програм «Microsoft Excel 5.0» і за допомогою стандартної версії «Statistica 8.0» проведено статистичну обробку даних. Статистично достовірною визначено різницю показників за  $p < 0,05$  [5].

### Результати дослідження та їх обговорення

В обстежених породілей з інфекцією акушерської хірургічної рани проаналізували отримані результати клінічних, бактеріологічних, імунологічних, гістологічних і цитологічних методів дослідження, що показали як місцеві прояви захворювання, так і порушення загального стану організму обстежених пацієнток, які виникли на тлі соматичної та гінекологічної патології, обтяжливого перебігу вагітності і пологів, що вплинуло на розвиток самого запалення [11].

Досліджено, що здорові породіллі в мазках крові мали еритроцити з дископодібною формою (дискоцити). Це свідчило про задовільний стан жінок у післяпологовому періоді [9] (рис. 1).

У мазках крові обстежених пацієнток із гнійними ранами як промежини, так і передньої че-

ревної стінки еритроцити були зменшені в розмірі (середнє лінійне збільшення 500-кратне) і мали сферичну форму (стомацити) і форму морського їжака (ехиноцити) (рис. 2).

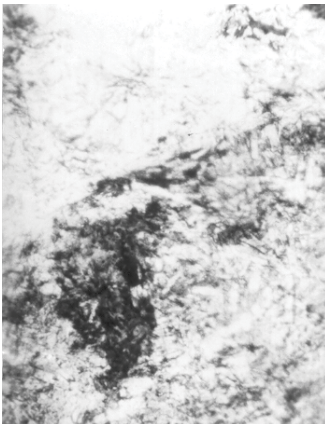
У цей час у породілей із гнійними ранами виявили зміни морфологічного складу крові, зокрема, підвищення лейкоцитів на 53,3%, прискорення швидкості осідання еритроцитів на 82,5%. Підвищення температури від 37°C до 37,9°C відмічали в середньому в 70,0% обстежених жінок, а у 9,96% пацієнток спостерігали високі цифри температурної реакції ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ), що описано в наших попередніх роботах [6,7,9–18].

Тому визначення в мазках крові породілей із гнійними ранами методом поляризаційної мікроскопії патологічних форм еритроцитів не випадкове й пов'язане зі змінами в їхніх мембранах фазового складу рідкокристалічного ліпідного бішару, утворення моношару, що робило мембрани еритроцитів нестабільними і в подальшому призводило до злиття клітин – «сладж»-синдрому, під впливом дії бактеріальних токсинів, медіаторів запалення, порушення функції печінки і кровотворних органів [1,3,8,9,12].

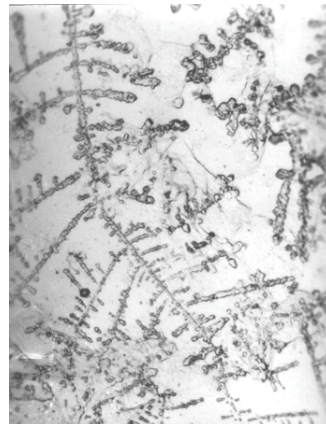
Слід зазначити, що в наших дослідженнях оцінили ефективність лікування тільки за аналізом отриманих результатів структури біоптату з рани, оскільки у вивченні у твердій фазі структури ранового ексудату (мазків-відбитків) і біоптатів із рани отримали однакові кристалооптичні результати, але найбільш інформативною, стосовно ефективності дії того або іншого препарату, була структура біоптату з рани.

У першій фазі ранового процесу (до лікування) в обстежених породілей з інфекцією акушерської

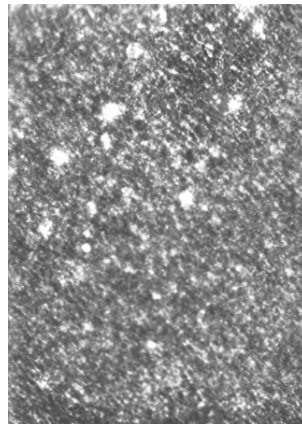




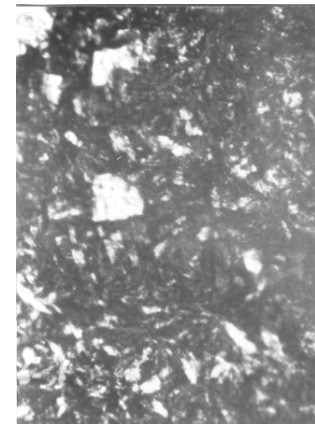
**Рис. 3.** Кристалооптична картина біоптату з рани породіллі до лікування



**Рис. 4.** Кристалооптична картина біоптату з рани породіллі при закінченні некролізу (початок II фази ранового процесу)



**Рис. 5.** Кристалооптична картина біоптату з рани породіллі за регенераторного типу цитограми



**Рис. 6.** Кристалооптична картина біоптату з рани породіллі після завершення регенераторної фази

хірургічної рани обох локалізацій у препаратах із ран були відсутні упорядкованість, фрактальність, оптична активність – ізотропна фаза, що свідчило про прогресування патологічного процесу (рис. 3).

Виявили «хмароподібний малюнок» – на матовому кристалізаційному полі відзначили короткі, дендритні, розпливчасті, деформовані кристали овальної, продовгуватої, уламкової форми, які мали вигляд павутини і збирались в один конгломерат, що відповідало першій фазі ранового процесу і дегенеративно-запального типу цитограм. Клінічно в цей час в обстежених породілей з інфекцією акушерської хірургічної рани спостерігали біль під час пальпації ділянки рани, гіперемію шкіри, набряки тканин та утворення в тканинах рани інфільтратів [6,7,9–18].

На початку другої фази ранового процесу в обстежених породілей із гнійними ранами обох локалізацій у мазках крові зникли стомацити, ехіноцити, еритроцити вже здобули дискообразну форму і збільшилися в розмірах, зникла їхня фізіологічна агрегація, тобто структура мазка крові була подібною до структури здорових породілей (рис. 1). У препаратах із рани на початку другої фази ранового процесу визначали кристали з невеликою оптичною активністю, структура яких почала набувати упорядкованість, разом із проміннями, які відходили від основного стержня, були окремо розташовані промені з перетинками між собою, між якими ще спостерігалися конгломерати, які мали дендритні форми – малюнок «соснової гілки» (рис. 4), що відповідало запально-регенераторному типу

цитограм, та свідчило про сприятливий перебіг ранового процесу під час лікування. В обстежених породілей спостерігали в рані ліквідацію набряку, гіперемію, повне очищення рани (некролізис), появу здорових грануляцій дрібнозернистого характеру, рожевого кольору [9].

За сприятливого перебігу другої фази ранового процесу в обстежених породілей кристалооптична картина крові збігалася з картиною крові здорових породілей (рис. 1), а в препаратах із рани вже спостерігалися кристали з упорядкованою структурою, із середньою оптичною активністю (анізотропні) – картина «зоряного неба» (рис. 5), що збігалася з даними регенераторного типу цитограм, гістологічними й клінічними методами [9].

При зникненні патологічного процесу в рані обстежених породілей із гнійними ранами в кристалограмах із рани спостерігали збільшені фрактальні анізотропні кластери з максимальною оптичною активністю (рис. 6), що свідчило про сприятливе завершення регенераторної фази, відновлення тканин рани до структури здорової тканини, що підтверджено клінічними й гістологічними методами [9].

Отримані кристалооптичні результати мазків крові та біоптату з рани породілей із гнійними ранами пояснили патогенетичні зміни в організмі жінок при цій патології, охарактеризували клінічні прояви ранової інфекції, фази ранового процесу, показали відновлення тканини в рані до її первинного функціонального стану.

Отже, метод поляризаційної мікроскопії, поряд із клінічними, бактеріологічними, імунологічними, гістологічними і цитологічними методами дослі-

дженнями, може застосовуватися в клінічній практиці як об'єктивний критерій перебігу ранового процесу і ефективності лікування гнійних ран.

### Висновки

За допомогою методу поляризаційної мікроскопії пояснено патогенетичні зміни в організмі жінок при інфікованій акушерській хірургічній рані, охарактеризовано клінічні прояви ранової

інфекції, перебіг ранового процесу, показано відновлення тканини в рані до її первинного функціонального стану. Цей метод технічно простий у виконанні, може застосовуватися в клінічній практиці як об'єктивний критерій перебігу ранового процесу і ефективності лікування при інфікованій хірургічній рані в акушерській практиці.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### References/Література

- Asmolv AK, Holovataia YM, Kurik MV, Lobenko AA, Tyshchenko VH y dr. (1992). Zhydkye krystalli v morskoi medytseyne. Pod red. A.A. Lobenko. K.: Nauk. dumka: 96. [Асмолов АК, Головатая ИМ, Курик МВ, Лобенко АА, Тищенко ВГ и др. (1992). Жидкие кристаллы в морской медицине. Под ред. А.А. Лобенко. К.: Наук. думка: 96].
- Avramenko NV. (2014). Vospalytelnie zabolevaniya orhanov maloho taza u zhenshchyn kak vedushchy faktor formirovaniya trubno-peritonealnoho besplodyia. Zaporozhskiy medytzynskiy zhurnal. 4: 63-68. [Авраменко НВ. (2014). Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин как ведущий фактор формирования трубно-перитонеального бесплодия. Запорожский медицинский журнал. 4: 63-68].
- Kurik MV. (1991). Mytselliarnost y fraktalnie klasteri byolohycheskykh struktur. Yzv. AN SSSR. 55; 9: 1798-1803. [Курик МВ. (1991). Мицеллярность и фрактальные кластеры биологических структур. Изв. АН СССР. 55; 9: 1798-1803].
- Makarenko MV, Govseev DA, Popovskiy AS. (2015). Value of urogenital infection for preparation to pregnancy in fertile age woman. Health of woman. 1(97): 118-121. [Макаренко МВ, Говсеев ДА, Поповский АС. (2015). Роль урогенитальной инфекции в прегравидарной подготовке женщин фертильного возраста. Здоровье женщины. 1(97): 118-121]. doi: 10.15574/HW.2015.97.118.
- Mintser AP. (2018). Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. Prakticheskaya meditsina. 3: 41-45.
- Ozel A, Alici Davutoglu E, Yurtkal A, Madazli R. (2020). How do platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio change in women with preterm premature rupture of membranes, and threaten preterm labour? J Obstet Gynaecol. 40(2): 195-199. doi: 10.1080/01443615.2019.1621807.
- Pei C, Kim Y, Baek K. (2019). Pathogenetic factors involved in recurrent pregnancy loss from multiple aspects. Obstet Gynecol Sci. 62(4): 212-223. doi: 10.5468/ogs.2019.62.4.212.
- Postolov PM, Bykov AV, Myshyn SH. (1990). Yssledovanye krystalicheskykh struktur zhelchy v dyahnostyke zhelchnokamennoi bolezni. Vestn. khyrurhyu um. Y.Y. Hreko. 10: 22-25. [Постолов ПМ, Быков АВ, Мишин СГ. (1990). Исследование кристаллических структур желчи в диагностике желчнокаменной болезни. Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 10: 22-25].
- Prylutska AB. (2003). Porivnialna otsinka metodiv likuvannia hniinykh ran v akusherskii praktytsi. Dysert.... kand. med. n. Kyiv: 170. [Прилуцька АБ. (2003). Порівняльна оцінка методів лікування гнійних ран в акушерській практиці. Дис....канд. мед. н. Київ: 170]
- Prylutska AB, Martynova LI, Avramenko SO, Kisilenko OL, Govsieiev DO. (2024). Cytological and morphological predictors of complex treatment of obstetric surgical wound infection in women in labor. Ukrainian Journal Health of Woman. 1(170): 19-25. [Прилуцька АБ, Мартинова ЛІ, Авраменко СО, Кісіленко ОЛ, Говсеев ДА. (2024). Цитологічні та морфологічні предиктори комплексного лікування інфекції акушерської хірургічної рани в породілей. Український журнал Здоров'я жінки. 1(170): 19-25]. doi: 10.15574/HW.2024.170.19.
- Prylutska AB, Martynova LI, Avramenko SO, Yaroshchuk OB, Pavliuchenko KS, Govsieiev DO. (2023). The state of general immunity in women in labor with purulent wounds during hostilities. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 44-49. [Прилуцька АБ, Мартинова ЛІ, Авраменко СО, Ярошук ОБ, Павлюченко КС, Говсеев ДА. (2023). Стан загального імунітету в породілей із гнійними ранами під час воєнних дій. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 4(96): 44-49]. doi: 10.15574/PP.2023.96.44.
- Prylutska AB, Martynova LI, Kisilenko OL, Govsieiev DO. (2024). The state of general immunity in women in labor with purulent wounds during hostilities. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(98): 55-59. [Прилуцька АБ, Мартинова ЛІ, Кісіленко ОЛ, Говсеев ДА. (2024). Мікробіологічні аспекти ранової інфекції в породілей під час воєнних дій. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2(98): 55-59]. doi: 10.15574/PP.2024.98.55.
- Romanenko TG, Krotik OM, Mitina OL. (2019). Reproductive health of married couple with urogenital infections in anamnesis (Literature review). Health of woman. 4(140): 82-91. [Романенко ТГ, Кротик ОМ, Мітіна ОЛ. (2019). Репродуктивне здоров'я подружньої пари з урогенітальними інфекціями в анамнезі. Здоровье женщины. 4(140): 82-91]. doi: 10.15574/HW.2019.140.82.
- Romashchenko OV, Yakovenko LF, Mironenko NA. (2015). Inflammatory diseases of organs of small pelvis in sexually active teenage girls as a reason for the disorder of reproductive function in women of fertile age. Health of woman. 6(102): 167-171. [Ромашченко ОВ, Яковенко ЛФ, Мироненко НО. (2015). Запальні захворювання органів малого таза у сексуально активних дівчат-підлітків як причина порушення репродуктивної функції у жінок фертильного віку. Здоровье женщины. 6(102): 167-171]. doi: 10.15574/HW.2015.102.167.
- Schumacher A, Costa SD, Zenclussen AC. (2014, May 8). Endocrine factors modulating immune responses in pregnancy. Front Immunol. 5: 196. doi: 10.3389/fimmu.2014.00196. PMID: 24847324; PMCID: PMC4021116.
- Sel G. (2020). Perinatal Infections. In: Pract. Guid. to Oral Exams Obstet. Gynecol. Springer International Publishing. Cham: 45-50. doi: 10.1007/978-3-030-29669-87.
- Shahshahan Z, Hashemi L. (2014). Maternal serum cytokines in predicting preterm labour and response to tocolytic therapy in preterm labour women. Adv Biomed Res. 3: 126. doi: 10.4103/2277-9175.133243.
- Thinkhamrpop J, Hofmeyr J, Adetoro O, Lumbiganon P, Ota E. (2015). Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester

- to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. Cochrane Database Syst Rev. 26; 1: CD002250. doi: 10.1002/14651858.CD002250.pub2.
19. Verner Іє. (2018). Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. Za redaktsiieiu І.Є. Vernerа. К: 241. [Вернер ІЄ. (2018). Державна служба статистики України. За редакцією І.Є. Вернера. К: 241].
20. Zhyika NІа, Shcherbivska OS, Netskar ІP. (2023). Sytuatsiinyi analiz problem materynskoї smertnosti v Ukraini ta shliakhy yii vyrishennia. Reproduktyvne zdorovia zhinky. 4: 7-13. [Жилка НЯ, Щербівська ОС, Нецкар ІП. (2023). Ситуаційний аналіз проблем материнської смертності в Україні та шляхи її вирішення. Репродуктивне здоров'я жінки. 4: 7-13].

**Відомості про авторів:**

**Прилуцька Алла Броніславівна** – к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9079-4219>.

**Авраменко Сергій Олександрович** – к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 17. <https://orcid.org/0009-0002-6410-2957>.

**Кісіленко Олександра Леонідівна** – лікар-інтерн каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. <https://orcid.org/0009-0009-9422-5035>.

**Говсєєв Дмитро Олександрович** – д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства-гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 09.09.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.

УДК 618.39-021.3-005.3:575.113]-07

В.В. Панов, Ю.М. Дука

## Комплексне оцінювання системи гемостазу в жінок із поліморфізмом гена PAI-1 та втратами вагітності в першому триместрі

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. (2024). 6(175): 43-49; doi: 10.15574/HW.2024.6(175).4349

**For citation:** Panov VV, Duka YuM. (2024). Comprehensive assessment of the hemostatic system in women with PAI-1 gene polymorphism and first trimester pregnancy loss. Ukrainian Journal Health of Woman. 6(175): 43-49. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).4349**Мета** – вивчити асоціації між показниками системи гемостазу, рівнем природних антикоагулянтів і рівнем інгібітора активатора плазміногена – 1 (PAI-1) у сироватці крові залежно від варіанта поліморфізму PAI-1 у жінок із ранніми репродуктивними втратами.**Матеріали та методи.** Відібраних пацієток (n=115) поділено на три групи згідно з типом поліморфізму: I клінічна група (n=20) – пацієтки з поліморфізмом гена PAI-1 за диким типом (675 5G>5G), II група (n=53) – жінки з гетерозиготним поліморфізмом гена PAI-1 (675 5G>4G), III група (n=42) – жінки з гомозиготним патологічним поліморфізмом PAI-1 (675 4G>4G). Застосовано бібліосемантичний аналіз; оцінено анамнестичні дані; використано полімеразну ланцюгову реакцію – для визначення поліморфізмів генів тромбофілії; імуноферментний аналіз ELISA – для визначення рівня PAI-1 у сироватці крові; клотинговий метод – для визначення рівнів природних антикоагулянтів; коагулометричний метод – для визначення рівня фібриногену та показників коагулограми.**Результати.** Середній вік жінок тематичних груп був зіставним і становив 32,5±0,9, 33,9±0,7 і 33,6±0,7 року, відповідно по групах. З аналізу асоціацій у комплексному оцінюванні показників гемостазу виявлено певні асоціації між цими показниками та ускладненим акушерським анамнезом (мимовільними абортми, затримкою росту плода та прееклампсією, втратами вагітності в ранні (частіше) і пізні терміни гестації), наявністю поліморфізму гена PAI-1. Не виявлено вірогідних асоціацій між наявністю поліморфізму гена PAI-1 і рівнями активності природних антикоагулянтів. Рівень PAI-1 залежав саме від типу поліморфізму в цьому гені та асоціювався з перериванням вагітності до 12 тижнів.**Висновки.** Поліморфізм гена PAI-1 слід розглядати як один із факторів ризику звичного невиношування вагітності. Гіперекспресія PAI-1 пов'язана з несприятливими ускладненнями вагітності, а його рівень є надзвичайно перспективним маркером у прогнозуванні та оцінюванні ефективності лікування.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вагітність, невиношування вагітності, генетичні поліморфізми, тромбофілія, ранні терміни гестації, природні антикоагулянти, активність, гемостаз, діагностика.

### Comprehensive assessment of the hemostatic system in women with PAI-1 gene polymorphism and first trimester pregnancy loss

V.V. Panov, Yu.M. Duka

Dnipro State Medical University, Ukraine

**Aim** – to study the associations between hemostatic system parameters, natural anticoagulant levels and serum PAI-1 levels depending on the PAI-1 polymorphism variant in women with early reproductive losses.**Materials and methods.** The selected patients (n=115) were divided into 3 groups according to the type of polymorphism: Clinical group I (n=20) – patients with wild-type polymorphism of the PAI-1 gene (675 5G>5G), group II (n=53) – women with heterozygous polymorphism of the PAI-1 gene (675 5G>4G), group III (n=42) – women with homozygous pathological polymorphism of PAI-1 (675 4G>4G). The study was based on bibliosemantic analysis; anamnestic data were evaluated; polymerase chain reaction (PCR) was used to determine thrombophilia gene polymorphisms; enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to determine the level of PAI-1 in the blood serum; clotting method to determine the levels of natural anticoagulants; coagulometric method to determine the level of fibrinogen and coagulation parameters.**Results.** The average age of women in the thematic groups was comparable and amounted to 32.5±0.9, 33.9±0.7 and 33.6±0.7 years, respectively. The analysis of associations in the comprehensive assessment of haemostatic parameters revealed certain associations between these parameters and a complicated obstetric history (spontaneous abortion, fetal growth retardation and pre-eclampsia, pregnancy loss in early (more frequent) and late gestation), and the presence of PAI-1 gene polymorphism. No significant associations were found between the presence of the PAI-1 gene polymorphism and levels of natural anticoagulant activity. The level of PAI-1 depended on the type of polymorphism in this gene and was associated with termination of pregnancy before 12 weeks.**Conclusions.** Polymorphisms of the PAI-1 gene should be considered as one of the risk factors for habitual miscarriage. Overexpression of PAI-1 is associated with adverse pregnancy complications, and its level is an extremely promising marker for prognosis and treatment effectiveness.

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:** pregnancy, miscarriage, genetic polymorphisms, thrombophilia, early terms of gestation, natural anticoagulants, activity, hemostasis.



## Вступ

Більшість випадків репродуктивних втрат залишаються незрозумілими, що є складною дилемою як для пацієнтів, так і для лікарів. Причинами або клінічними чинниками, пов'язаними з репродуктивними втратами, є хромосомні порушення, анатомічні зміни матки, ендокринологічні зміни, інфекції та аутоімунні порушення [8–10].

Невиношування вагітності при тромбофілії залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем. Ґрунтуючись на даних сучасної літератури, 15-25% встановлених і діагностованих вагітностей закінчується спонтанним перериванням. Імплантація плодового яйця, інвазія трофобласта (поверхневий шар клітин бластоцисти) та плацентация – основні етапи, які проходить материнський організм у I та на початку II триместру вагітності. Ембріон, імплантуючись, «проривається» через епітеліальний шар ендометрія матки, ушкоджуючи при цьому ендотелій, гладком'язовий шар судин матері, а також змінює кровотік [1,3,5,6]. Материнський організм змушений адаптуватися шляхом різних перебудов, насамперед в ендокринній системі, системі гемостазу та в системі комплементу. Змінюється судинний тонус шляхом зміни секреції вазодилаторів і вазоконстрикторів (простагландин/тромбоксан), система гемостазу. Помірний гіпофібриноліз під час вагітності, що перебігає фізіологічно, необхідний для запобігання геморагії під час інвазії трофобласту. Отже, екстраінтравакулярне відкладення фібрину є частиною фізіологічного процесу. Це пояснює підвищену секрецію ендометрієм інгібітора активатора плазміногена – 1 (РАІ-1) і зниження рівня активаторів плазміногена тканинного та урокіназного типів (t-РА, u-РА) [1,5,6,8,9]. Очевидно, що наявність тромбофілії може призводити як до тромботичних порушень, так і до змін інвазії трофобласту [11,13,14]. Наприклад, носійство поліморфізму гена РАІ-1 4G/4G в умовах фізіологічного (гестаційного) гіпофібринолізу приводить до надмірної депозиції фібрину і, як наслідок, до порушення імплантації плодового яйця. Дефіцит протеїну С і/або протеїну S знижує цитопротективну дію шляхом посилення апоптозу клітин трофобласту, що також призводить до дефекту імплантації. Отже, генетична тромбофілія в I триместрі обумовлює дефект глибини інвазії трофобласту, що надалі зумовлює ендотеліопатію та клінічно може виявлятися преєклампсією [2,4,7–9,17].

**Мета** дослідження – вивчити асоціації між показниками системи гемостазу, рівнем природних антикоагулянтів і рівнем РАІ-1 у сироватці крові залежно від варіанта поліморфізму РАІ-1 у жінок із ранніми репродуктивними втратами.

## Матеріали та методи дослідження

На базі гінекологічних відділень Регіонального медичного центру родинного здоров'я м. Дніпро відібрано 115 жінок із втратою вагітності в I триместрі віком від 20 до 43 років.

Усіх пацієток (n=115) поділено на три групи: I клінічну групу (групу контролю) становили 20 пацієток із поліморфізмом гена РАІ-1 за диким типом (675 5G>5G); II групу – 53 жінки з гетерозиготним поліморфізмом гена РАІ-1 (675 5G>4G); III групу – 42 жінки з гомозиготним патологічним поліморфізмом гена РАІ-1 (675 4G>4G).

**Критерії залучення** вагітних до груп спостереження: наявність поліморфізму гена РАІ-1, втрата вагітності в I триместрі з обов'язковим запереченням патологічного каріотипу плода, репродуктивний вік жінок. Критерієм залучення вагітних до групи контролю був поліморфізм гена РАІ-1 за диким типом та аналогічні вищезазначені вимоги.

**Критерії виключення** пацієток із дослідження: вік від 45 років; гестаційний вік після 12 тижнів на момент втрати вагітності, аномальний каріотип плода, підтвердження «критеріальних» тромбофілій, ожиріння.

Застосовано бібліосемантичний аналіз; проведено імуноферментний аналіз – для дослідження рівня РАІ-1; використано полімеразну ланцюгову реакцію – для визначення поліморфізмів генів тромбофілії; клотинговий метод – для визначення рівнів природних антикоагулянтів (антитромбіну, протеїну С і протеїну S) на базі сертифікованої лабораторії CSD LAB; коагулометричний метод – для визначення рівня фібриногену та показників коагулограми.

Для визначення активності природних антикоагулянтів у пацієток взято кров (плазму) у пробірку з натрію цитратом (3,2%) із розділовим гелем зі співвідношенням антикоагулянт: кров = 1:9. Дослідження проведено натще (8–12 год голодування); за годину перед забором крові заборонялося курити; у день дослідження допускалося вживати невелику кількість води.

Норма для активності антитромбіну становила 80–130%, протеїну С – 70–140%, протеїну S – 52–118%.

Таблиця 1

## Середній гестаційний вік переривання вагітності в жінок тематичних груп

Група спостереження	Середній гестаційний вік на момент переривання вагітності, тижні		Відмінності між групами*
	Me	(25%; 75%)	
I клінічна група (n=20)	8,0	7,0; 9,0	pH=0,086; p <sub>1,2</sub> =1,0; p <sub>1,3</sub> =0,092; p <sub>2,3</sub> =0,162
II клінічна група (n=53)	8,0	6,0; 10,0	
III клінічна група (n=42)	7,0	6,0; 8,0	

Примітка: \* – вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому за критерієм Краскела–Волліса (pH) і між парами груп (p<sub>1,2</sub>, p<sub>1,3</sub>, p<sub>2,3</sub>) за критерієм Данна.

Таблиця 2

## Аналіз акушерського анамнезу у вагітних жінок, абс. (%)

Показник	I група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>5G) (n=20)	II група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>4G) (n=53)	III група – поліморфізм PAI-1 (675 4G>4G) (n=42)	Відмінності між групами*
Переривання вагітності:	17 (85,0)	47 (88,7)	39 (92,9)	p <sub>χ<sup>2</sup></sub> =0,613, p <sub>1,2</sub> =0,670, p <sub>1,3</sub> =0,328, p <sub>2,3</sub> =0,490
- завмерлі вагітності до 12 тижнів	10 (50,0)	38 (71,7)	35 (83,3)	p <sub>χ<sup>2</sup></sub> =0,023, p <sub>1,2</sub> =0,081, p <sub>1,3</sub> =0,006, p <sub>2,3</sub> =0,182
- анембріонія	3 (15,0)	3 (5,7)	1 (2,4)	p <sub>χ<sup>2</sup></sub> =0,149, p <sub>1,2</sub> =0,195, p <sub>1,3</sub> =0,059, p <sub>2,3</sub> =0,429
- втрати вагітності після 12 тижнів	3 (15,0)	3 (5,7)	2 (4,8)	p <sub>χ<sup>2</sup></sub> =0,294, p <sub>1,2</sub> =0,195, p <sub>1,3</sub> =0,166, p <sub>2,3</sub> =0,846
- антенатальна загибель плода	1 (5,0)	3 (5,7)	1 (2,4)	p <sub>χ<sup>2</sup></sub> =0,730, p <sub>1,2</sub> =0,912, p <sub>1,3</sub> =0,585, p <sub>2,3</sub> =0,429

Примітка: \* – вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому (p<sub>χ<sup>2</sup></sub>) та між парами груп (p<sub>1,2</sub>, p<sub>1,3</sub>, p<sub>2,3</sub>) за критерієм χ<sup>2</sup>.

Статистичну обробку результатів дослідження проведено з використанням ліцензійного пакету прикладних програм «STATISTICA v.6.1» (StatSoft, США) (серійний номер AGAR909E415822FA) із застосуванням параметричних і непараметричних методів аналізу. Для опису статистичних характеристик кількісних даних, розподілених за нормальним законом, використано середню арифметичну (M), її стандартну похибку (m) і 95% довірчий інтервал (95% ДІ) для середньої, при аномальному законі розподілу даних – медіану (Me) з інтерквартильним розмахом (25%; 75%). Для множинного порівняння показників у трьох групах у цілому застосовано параметричний однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA (F) або непараметричний Краскела–Волліса (H) із подальшим використанням відповідних критеріїв Дункана або Данна при попарних зіставленнях груп. Порівняння відносних показників проведено за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ<sup>2</sup>) і двостороннім точним критерієм Фішера (FET). Взаємозв'язок між категоріальними ознаками

оцінено за коефіцієнтом кореляції Крамера (rv), для кількісних ознак і змішаних випадків – за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (rs). Критичний рівень статистичної значущості результатів досліджень (p) прийнято ≤0,05, при 0,05 < p < 0,10 визначено тенденцію до змін.

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету «Діагностика та превентивне лікування акушерських і гінекологічних захворювань при екстрагенітальній патології» та «Сучасні методи діагностики і лікування акушерської патології та профілактики перинатальних втрат». Дослідження виконано відповідно до основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації, методологічно побудовано на застосуванні системного підходу до комплексу досліджень, проведених у вагітних жінок, і визначено окресленою метою й конкретними завданнями. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Таблиця 3

Середні показники гемостазиограми у вагітних жінок тематичних груп на момент взяття на облік,  $M \pm m$  (95% ДІ) або Me (25%; 75%)

Показник	I група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>5G) (n=20)	II група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>4G) (n=53)	III група – поліморфізм PAI-1 (675 4G>4G) (n=42)	Відмінності між групами*
Протромбіновий час розведення, с	11,7±0,2 (11,3–12,1)	11,2±0,1 (10,9–11,5)	11,2±0,1 (11,0–11,5)	$p_F=0,133$ $p_{1,2}=0,056^*$ $p_{1,3}=0,05^*$ $p_{2,3}=0,951$
Протромбін за Квіком, %	102,0±2,0 (97,7–106,3)	108,±2,7 (102,7–113,6)	102,7±2,6 (97,4–108,0)	$p_F=0,223$ $p_{1,2}=0,184$ $p_{1,3}=0,870$ $p_{2,3}=0,212$
Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ/INR)	1,00±0,01 (0,98–1,01)	0,98±0,01 (0,96–1,00)	1,01±0,01 (0,99–1,04)	$p_F=0,128$ $p_{1,2}=0,351$ $p_{1,3}=0,450$ $p_{2,3}=0,112$
Активований частковий тромбoplastиновий час, с	26,2±0,4 (25,4–27,1)	27,6±0,6 (26,5–28,7)	28,3±0,6 (27,2–29,4)	$p_F=0,116$ $p_{1,2}=0,131$ $p_{1,3}=0,031^*$ $p_{2,3}=0,444$
Тромбіновий час розведення, с	16,7±0,3 (16,2–17,3)	17,5±0,2 (17,1–18,0)	17,4±0,3 (16,7–18,1)	$p_F=0,237$ $p_{1,2}=0,095$ $p_{1,3}=0,135$ $p_{2,3}=0,786$
Фібриноген, г/л, Me (25%; 75%)	3,23 (3,01; 3,42)	2,81 (2,57; 3,20)	2,94 (2,64; 3,39)	$p_{1,1}=0,011^*$ $p_{1,2}=0,011^*$ $p_{1,3}=0,031^*$ $p_{2,3}=1,00$

Примітка: \* – вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому за дисперсійним аналізом ANOVA ( $p_F$ ) або Краскела–Волліса ( $p_H$ ) та між парами груп ( $p_{1,2}$ ,  $p_{1,3}$ ,  $p_{2,3}$ ) за критеріями Дункана або Данна.

## Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік жінок тематичних груп становив  $32,5 \pm 0,9$  (95% ДІ: 30,6–34,4) року,  $33,9 \pm 0,7$  (95% ДІ: 32,5–35,3) і  $33,6 \pm 0,7$  (95% ДІ: 32,2–35,0) року, відповідно по групах без достовірних відмінностей між ними ( $p_F=0,525$  за ANOVA), що свідчило про статистичну однорідність клінічних груп.

Середній гестаційний вік на момент переривання вагітності становив 8 (7; 9) тижнів, 8 (6; 10) і 7 (6; 8) тижнів у I, II та III групах, відповідно. За цим показником виявлено тенденцію до його зменшення в пацієнток III групи порівняно з I клінічною групою ( $p_H=0,086$ ,  $p_{1,3}=0,092$  за критеріями Краскела–Волліса та Данна) (табл. 1).

Не виявлено достовірних відмінностей між клінічними групами за паритетом вагітності – 2,0 (1,5; 3,0) вагітності в I групі, 2,0 (1,0; 3,0) вагітності в II групі, 2,0 (1,0; 3,0) вагітності в III групі ( $p_H=0,430$ ), із них першовагітними були 5 (25,0%), 20 (37,7%) і 14 (33,2%) жінок, відповідно по групах ( $p_{\chi^2}=0,588$ ). Водночас вагіт-

ність закінчувалася пологами дещо частіше в жінок I групи 9 (45,0%) осіб порівняно з жінками II групи (13 (24,5%) пацієнток) і III групи (10 (23,8%) осіб) ( $p_{\chi^2}=0,169$  в цілому, із них  $p_{1,2}=0,089$  і  $p_{1,3}=0,091$  за критерієм  $\chi^2$ ).

Первинне невиношування вагітності спостерігалося в 3 (15%), 19 (35,8%) і 13 (30,95%) жінок, відповідно по групах ( $p_{\chi^2}=0,224$  в цілому, із них  $p_{1,2}=0,083$ ); вторинне – в 11 (55%), 40 (75,5%) і 13 (30,95%) жінок, відповідно по групах ( $p_{\chi^2}<0,001$ , із них  $p_{1,2}=0,089$ ,  $p_{1,3}=0,069$  і  $p_{2,3}<0,001$  за  $\chi^2$ ).

Завмерлі вагітності до 12 тижнів відзначалися в 10 (50,0%), 38 (71,7%) і 35 (83,3%) жінок, відповідно по групах ( $p_{\chi^2}=0,023$ ); втрати вагітності після 12 тижнів – у 3 (15,0%), 3 (5,7%) і 2 (4,8%) пацієнток, відповідно по групах ( $p_{\chi^2}=0,294$ ) (табл. 1).

Привертав увагу той факт, що для жінок із поліморфізмами PAI-1 (675 5G>4G) і (675 4G>4G) були характерними саме втрати вагітності до 12 тижнів гестації порівняно з пацієнтками з гомозиготним поліморфізмом за диким типом ( $p_{\chi^2}=0,023$ ;  $p_{1,2}=0,081$ ,  $p_{1,3}=0,006$  і  $p_{2,3}=0,182$  за  $\chi^2$ ) (табл. 2).

Таблиця 4

## Показники активності природних антикоагулянтів у жінок тематичних груп, M±m (95% ДІ)

Показник	I група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>5G) (n=20)	II група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>4G) (n=53)	III група – поліморфізм PAI-1 (675 4G>4G) (n=42)	Відмінності між групами*
Антитромбін, активність (%)	92,8±2,0 (88,6–97,0)	93,6±1,8 (89,9–97,2)	94,7±1,2 (92,4–97,0)	$p_F=0,766$ , $p_{1,2}=0,748$ , $p_{1,3}=0,485$ , $p_{2,3}=0,671$
Протеїн С, активність (%)	108,6±3,5 (101,3–115,8)	105,4±2,6 (100,2–110,7)	101,8±2,1 (97,6–106,1)	$p_F=0,284$ , $p_{1,2}=0,440$ , $p_{1,3}=0,120$ , $p_{2,3}=0,380$
Протеїн S, активність (%)	53,9±5,2 (43,1–64,7)	49,8±3,4 (43,1–56,6)	51,2±3,5 (44,1–58,3)	$p_F=0,800$ , $p_{1,2}=0,511$ , $p_{1,3}=0,646$ , $p_{2,3}=0,808$

Примітка: \* – вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому за ANOVA (pF) і між парами груп ( $p_{1,2}$ ,  $p_{1,3}$ ,  $p_{2,3}$ ) за критерієм Дункана.

Показники гемостазіограми не залежали від лікування, оскільки тематичні жінки до моменту забору крові не отримували антикоагулянтну й антиагрегантну терапію.

За результатами аналізу показників коагулограми, протромбіновий індекс (ПТІ) у жінок I групи коливався від 99,8% до 122,2% і в середньому становив  $102,0 \pm 2,0\%$ ; у жінок II групи – від 71,0% до 197,2%, у середньому –  $108,1 \pm 2,7\%$ ; у жінок III групи – від 61,0% до 140,1%, у середньому –  $102,7 \pm 2,6\%$  (табл. 3). Тобто збільшення ПТІ спостерігалось у 9 (17,0%) і 1 (2,4%) жінки II та III клінічних груп та в жодному випадку в I групі ( $p_{\chi^2}=0,014$ ;  $p_{1,2}=0,056$ ,  $p_{1,3}=1,00$  та  $p_{2,3}=0,021$  за FET і  $\chi^2$ ).

Взаємозв'язок показників гемостазіограми в жінок тематичних груп визначався в парах: підвищений рівень міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) і мимовільні аборти в анамнезі –  $rs=0,228$  ( $p=0,014$ ); підвищений рівень ПТІ і затримка росту плода –  $rs=0,189$  ( $p=0,043$ ) та прееклампсія в анамнезі –  $rs=0,159$  ( $p=0,089$ ), а також у парі – збільшений ПТІ і поліморфізм гена PAI-1 –  $rs=0,273$  ( $p=0,014$ ); скорочений протромбіновий час (ПЧ) розведення і ранні втрати вагітності (до 12 тижнів) –  $rs= -0,252$  ( $p=0,007$ ), а також із більш раннім терміном гестації на момент переривання вагітності –  $rs=0,199$  ( $p=0,033$ ); подовження активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) і ранні втрати вагітності (до 12 тижнів) –  $rs=0,176$  ( $p=0,060$ ) та поліморфізм гена PAI-1 –  $rs=0,164$  ( $p=0,079$ ); збільшення тромбінового часу (ТЧ) розведення

і втрати вагітності як у ранні (до 12 тижнів) –  $rs= 0,190$  ( $p=0,042$ ), так і в пізні терміни (після 12 тижнів) –  $rs= 0,238$  ( $p=0,010$ ); зниження рівня фібриногену в сироватці крові і поліморфізм гена PAI-1 –  $rs= -0,185$  ( $p=0,048$ ).

За результатами оцінювання показників системи природних антикоагулянтів (табл. 4), у жінок I клінічної групи в жодному випадку не відзначалося зниження активності протеїну С та антитромбіну. Спостерігалось зниження активності протеїну S у 7 (35,0%) пацієток, з яких в одному випадку йшлося про рівень активності протеїну S (10,0%).

Серед пацієток II групи у 2 (3,8%) випадках спостерігалось зниження активності антитромбіну з мінімальним його значенням 49,2%. В 1 (1,9%) випадку йшлося про зниження активності протеїну С до рівня 66,9%. Зниження активності протеїну S відзначалося у 24 (45,3%) жінок, з яких у 2 випадках йшлося про активність <10%.

Пацієткам із гомозиготним патологічним поліморфізмом гена PAI-1 675 4G>4G були притаманними зниження показників активності обох протеїнів. Рівень активності протеїну С коливався від 67% до 129% та в середньому становив  $101,8 \pm 2,1\%$ . Рівень активності протеїну S коливався від <10% до 114% та в середньому становив  $51,2 \pm 3,5\%$ . В 1 випадку йшлося про критичне зниження активності протеїну S <10%, загальна кількість жінок зі зниженням активності протеїну S у цій групі становила 23 (54,8%) випадки.

Поєднання зниження активності двох антикоагулянтів спостерігалось в 1 (5%) жінки I групи, у 2 (3,8%) та 2 (4,8%) випадках у II та III групах,



Таблиця 5

## Рівень PAI-1 (нг/мл) у сироватці крові пацієнток тематичних груп

Група	Статистичні характеристики				Відмінності між групами*
	n	min – max	M±m	95% ДІ	
Усі групи	89	2,76 – 192,45	101,52±6,07	89,47–113,57	p <sub>F</sub> <0,001, p <sub>1,2</sub> <0,001, p <sub>1,3</sub> <0,001, p <sub>2,3</sub> =0,003
I	20	2,76 – 6,32	4,44±0,24	3,93–4,94	
II	37	97,85 – 189,55	121,36±3,71	113,85–128,88	
III	32	62,80 – 192,45	139,26±4,62	129,83–148,68	

Примітка: \* – вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому за ANOVA (pF) та між парами груп (p<sub>1,2</sub>, p<sub>1,3</sub>, p<sub>2,3</sub>) за критерієм Дункана.

відповідно. В 1 (2,4%) випадку в II групі йшлося про зниження активності усіх трьох природних антикоагулянтів. Отже, не виявлено достовірних відмінностей між групами за середніми рівнями активності природних антикоагулянтів.

За результатами дослідження рівня PAI-1 виявлено певні відмінності (табл. 5).

З аналізу отриманих результатів виявлено кореляційні зв'язки в парах: рівень PAI-1 і наявність поліморфізму гена PAI-1 (rs=0,736, p<0,0001), переривання вагітності до 12 тижнів (rs=0,244, p=0,021); зворотний кореляційний зв'язок між рівнем PAI-1 у сироватці крові та показником ПЧ (rs=-0,254, p=0,016), частотою анемії (rs=-0,229, p=0,031).

Отже, фібриноліз у фізіологічній вагітності блокується з боку ендотелію і плаценти [2]. Гіперпродукція білка в гомозиготних носіїв (4G/4G) відбувається на 30% проти норми (5G/5G) [2,5,8,9,12,15,16]. З огляду на це, за наявності і так слабкої фібринолітичної активності під час вагітності, носійство мутантного

гена PAI-1 значно підвищує шанси втрат вагітності [11,13,14].

### Висновки

Гіперекспресія PAI-1 пов'язана з несприятливими ускладненнями вагітності (викиднем, мертвонародженням, затримкою росту плода, відшаруванням плаценти).

При поліморфізмі генів PAI-1 звичне переривання часто відбувається саме на ранніх термінах вагітності.

Мутацію гена PAI-1, зокрема поліморфізми 4G/4G та 4G/5G, слід розглядати як один із факторів ризиків звичного невиношування.

Незважаючи на деякі суперечливі й невідомі проблеми, PAI-1 є надзвичайно перспективним маркером, який може стати біологічним параметром і буде широко використовуватися в прогностичному оцінюванні, моніторингу захворювань і визначенні ефективності лікування.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### References/Література

1. Abbas Y, Turco MY, Burton GJ, Moffett A. (2020). Investigation of human trophoblast invasion in vitro. Hum. Reprod. Update. 26: 501-513. doi: 10.1093/humupd/dmaa017.
2. Aso Y. (2007). Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis. Front Biosci. 12: 2957-2966.
3. Bastelica D, Morange P, Berthet B, Borghi H, Lacroix O, Grino M et al. (2002) Stromal cells are the main plasminogen activator inhibitor-1-producing cells in human fat: evidence of differences between visceral and subcutaneous deposits. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 22: 173-178.
4. Chen H, Nie S, Lu M. (2015) Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Reprod Immunol. 73 (4): 292-300. doi: 10.1111/aji.12321.
5. Chen Y, Budd RC, Kelm RJJ, Sobel BE, Schneider DJ. (2006) Augmentation of proliferation of vascular smooth muscle cells by plasminogen activator inhibitor type 1. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 26: 1777-1783.
6. Chen Y, Kelm RJJ, Budd RC, Sobel BE, Schneider DJ. (2004) Inhibition of apoptosis and caspase-3 in vascular smooth muscle cells by plasminogen activator inhibitor type-1. J Cell Biochem. 92: 178-188.
7. Chen Y, Wu XX, Tan JP, Liu ML, Liu YL, Zhang JP. (2012) Effects of low molecular weight heparin and heparin-binding epidermal growth factor on human trophoblast in first trimester. Fertil Steril. 3: 70-74.
8. Duka YuM. (2016). Patohenetychne obhruntuvannia diahnostyky, likuvalnoi taktyky ta profilaktyky vynyknennia systemnykh porushen u vahitnykh zhinok z nadmirnoiu masoiu tila. Dys. ... d-ra med. nauk. Dnipro.
9. Duka YuM. (2018). Materynska trombofilia yak predyktor vynyknennia akusherskykh uskladnen ta perynatalnykh vtrat u zhinok iz nevyynoshuvanniam vahitnosti zalezho vid masy tila. Reproduk-

- tyvna endokrynolohiya. 42: 68-74. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.42.68-74>.
10. Durand MK, Bodker JS, Christensen A, Dupont DM, Hansen M, Jensen JK et al. (2004) Plasminogen activator inhibitor-I and tumour growth, invasion, and metastasis. *Thromb Haemost.* 91: 438-449.
  11. Hrechanyna Ela, Oleinyk DV. (2018) Obzor mutatsyy v hene PAI-1. *Klinichna henetyka i perynatalna diahnozyka.* 2018; 1(4): 42-47.
  12. Jern C, Eriksson E, Tengborn L, Risberg B, Wadenvik H, Jern S. (1989) Changes of plasma coagulation and fibrinolysis in response to mental stress. *Thromb Haemost.* 62: 767-771.
  13. Lemish, NY. (2024) Methodology for the prevention of major obstetric syndromes. *Ukrainian Journal Health of Woman.* 3(172): 43-48. doi: 10.15574/HW.2024.172.43.
  14. Medved VI, Dubossarska YuO, Dubossarska ZM, Duka YuM. (2014). Profilaktyka akusherskykh ta trombotychnykh uskladnen u zhinok z trombofiliiamy. *Metodychni rekomendatsii.* Kyiv: 30.
  15. Uchida Y, Ohba K, Yoshioka T, Irie K, Muraki T, Maru Y. (2004). Cellular carbonyl stress enhances the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in rat white adipocytes via reactive oxygen species-dependent pathway. *J. Biol Chem.* 279: 4075-4083.
  16. Yamamoto K, Takeshita K, Shimokawa T, Yi H, Isobe KI et al. (2002). Plasminogen activator inhibitor-1 is a major stress-regulated gene: implications for stress-induced thrombosis in aged individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99: 890-895.
  17. Yushchenko MI, Duka YuM. (2023). Assessment of genetic susceptibility to the occurrence of placenta-associated complications in pregnant women with retrochorial hematomas in the trimester I of pregnancy. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 1(93): 12-18. doi: 10.15574/PP.2023.93.12.

#### Відомості про авторів:

**Панов Володимир Віталійович** – очний денний аспірант каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-5528-1186>.

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

Стаття надійшла до редакції 10.09.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.

УДК 618.3-06:616.155.194]-07-085+577.161.2

І.В. Поладич, О.Ю. Костенко

## Особливості взаємозв'язку вітаміну D та анемії у вагітних

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

Ukrainian Journal Health of Woman. (2024). 6(175): 50-56; doi: 10.15574/HW.2024.6(175).5056

**For citation:** Poladych IV, Kostenko OYu. (2024). The feature of the relationship between vitamin d and anemia in pregnant women. Ukrainian Journal Health of Woman. 6(175): 50-56. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).5056

Анемія, що характеризується низьким рівнем гемоглобіну або еритроцитів, є серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я, особливо серед вагітних, через її суттєві негативні наслідки. Останні дослідження висвітлюють потенційний зв'язок між анемією та рівнем 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D), однак механізми цього взаємозв'язку залишаються недостатньо з'ясованими.

**Мета** – встановити причинно-наслідковий зв'язок між рівнями 25(OH)D і ризиком анемії в I триместрі вагітності.

**Матеріали та методи.** У період із січня по вересень 2024 року досліджено рівень 25(OH)D у сироватці крові 135 вагітних жінок у I триместрі, які перебували на обліку в жіночій консультації КНП «Перинатальний центр м. Києва». Залежно від концентрації 25(OH)D, пацієнок поділено на три групи: I група – 77 вагітних із дефіцитом вітаміну D та анемією, II група – 27 вагітних із недостатністю вітаміну D та анемією. Контрольна група – 30 вагітних з оптимальним рівнем вітаміну D і відсутністю анемії. Ретроспективно проаналізовано дані щодо віку, сезону, антропометричних показників, соматичних і гінекологічних захворювань, репродуктивного анамнезу, перебігу та наслідків попередніх і поточної вагітності.

**Результати.** Виявлено сезонність дефіциту вітаміну D та анемії з піком ризику в період середини зими до весни. У I групі відзначено підвищені ризики акушерських ускладнень: відшарування плаценти, передчасні пологи, преєклампсія, сильна післяпологова кровотеча, затримка розвитку плода. Також частіше відзначено патологію щитоподібної залози, травлення (пов'язані з печінкою) і сечовивідної системи.

**Висновки.** Дослідження підтверджує причинно-наслідковий зв'язок між підвищенням рівня 25(OH)D і зниженням частоти анемії. Отримані результати підкреслюють важливість вітаміну D у профілактиці анемії у вагітних, що потребує подальших досліджень ефективності вітамінних добавок як стратегії зниження ризику анемії.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено місцевим комітетом з етики закладу-учасника. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори не заявляють про конфлікт інтересів.

**Ключові слова:** анемія, 25(OH)D, дефіцит вітаміну D, вагітність, перебіг вагітності.

### The feature of the relationship between vitamin d and anemia in pregnant women

I.V. Poladych, O.Yu. Kostenko

Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Anemia, characterized by low levels of hemoglobin or red blood cells, is a significant global health issue, particularly among pregnant women, due to its severe negative consequences. Recent studies highlight a potential association between anemia and 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels; however, the mechanisms underlying this relationship remain poorly understood.

**Aim** – to establish a causal relationship between 25(OH)D levels and the risk of anemia in the first trimester of pregnancy.

**Materials and methods.** From January to September 2024, a study was conducted to analyze serum 25(OH)D levels in 135 pregnant women in their first trimester. The study was performed at the Women's Consultation Department of the «Kyiv Perinatal Center» municipal non-commercial enterprise. Based on serum 25(OH)D concentrations, the participants were divided into three groups: the Group I – 77 pregnant women with vitamin D deficiency and anemia; the Group II – 27 pregnant women with vitamin D insufficiency and anemia; the Control group – 30 pregnant women with optimal vitamin D levels and no anemia. A retrospective analysis included data on age, seasonality, anthropometric parameters, somatic and gynecological conditions, reproductive history, and the course and outcomes of both previous and current pregnancies.

**Results.** The study identified seasonal patterns of vitamin D deficiency and anemia, with the highest risk occurring from mid-winter to spring. The Group I demonstrated significantly increased risks of obstetric complications such as placental abruption, preterm birth, preeclampsia, severe postpartum hemorrhage, and fetal growth restriction. Additionally, thyroid disorders, liver-related digestive issues, and urinary system diseases were more frequently observed in this group.

**Conclusions.** This study confirms a causal relationship between higher 25(OH)D levels and reduced anemia incidence. The findings emphasize the importance of vitamin D in preventing anemia among pregnant women and highlight the need for further research into the efficacy of vitamin D supplementation as a strategy for reducing anemia risk.

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:** anemia, 25(OH)D, vitamin D deficiency, pregnancy, pregnancy course.

## Вступ

На сьогодні дефіцит вітаміну D та анемія є двома взаємопов'язаними і найпоширенішими станами під час вагітності, що впливають на її наслідки.

Високий рівень поширеності дефіциту вітаміну D серед населення, зокрема і вагітних, відносить цю проблему в розряд пандемії.

Завдяки багатofункціональній ролі вітамін D володіє як класичним (метаболізм кальцію, синтез паратгормону, метаболізм фосфатів, регуляція функції остеобластів та остеокластів), так і некласичним ефектами (антипроліферативний, апоптоз-регулювальний, антибактеріальний, протизапальний, імуномодулювальний, нормоглікемічний, антидепресивний, анаболічний, ліполітичний, гіпотензивний, ангіогенезрегулювальний), підтримуючи гомеостаз усього організму. Зокрема, доведено роль вітаміну D в регуляції обміну заліза та виникненні анемії.

Вітамін D і залізо є важливими мікроелементами, які забезпечують життєдіяльність усього організму, беручи участь в окисно-відновних реакціях, підтримують антиоксидантну систему, ріст і старіння тканин, кровотворення й постачання органів киснем. Ці мікроелементи необхідні для синтезу стероїдів, метаболізму лікарських препаратів, синтезу ДНК і регуляції генів. Дефіцитні стани пов'язані з низькими концентраціями вітаміну D і заліза, впливають на всі вищевказані процеси на генетичному, молекулярному, клітинному, тканинному і системному рівнях [20].

Останнє десятиліття відзначилося зростанням обізнаності про анемію та D-дефіцитні стани, їхній вплив на здоров'я і розвиток жінок та дітей. У 2012 р. 65-та Всесвітня асамблея охорони здоров'я (ВАОЗ) затвердила глобальні цілі щодо поліпшення харчування матерів, немовлят і дітей раннього віку, зокрема, зобов'язання скоротити вдвічі рівень поширеності анемії серед жінок репродуктивного віку (15–49 років) до 2025 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) і ЮНІСЕФ запропонували продовжити цю мету до 2030 р., щоб узгодити її з Цілями сталого розвитку Організації Об'єднаних Націй (ООН) [38].

Анемія, як і D-дефіцит, є найпоширенішим дефіцитом харчування серед вагітних жінок у світі. За даними останнього звіту ВООЗ, у 2012–2016 рр. у більшості країн зросла частота

анемії серед жінок репродуктивного віку (15–49 років), як вагітних, так і невагітних. Нинішні темпи прогресу в боротьбі з анемією відстають від цілі, встановленої 65-ю ВАОЗ, яка передбачає зменшення її поширеності на 50% до 2025 р. У 2016 р. анемію виявлено у 40,05% вагітних жінок по всьому світу, причому найвищий рівень (48,15%) зафіксовано в Південно-Східній Азії. Високий рівень поширеності анемії може суттєво впливати на здоров'я матері та дитини, створюючи значні виклики для громадського здоров'я [11,26,30].

Залізодефіцитна анемія у вагітних жінок може ускладнювати перебіг вагітності й пологів, а також негативно впливати на фізичний і психічний розвиток дитини. У ранньому дитячому віці цей стан суттєво впливає на розвиток малюка, особливо на його когнітивні й моторні навички [4,7,20,22,35].

За даними ВООЗ, анемія різного ступеня уражує близько 1,6 млрд людей у світі [3]. Рівень захворюваності залежить від таких факторів, як регіон проживання, вік, стать і соціально-економічний стан [1,17,32,34].

Вплив регіону серед вагітних жінок має таку тенденцію: найвищий рівень поширеності спостерігається в Африці (57,1%) і Південно-Східній Азії (48,2%), а далі – у Східному Середземномор'ї (44,2%), західній частині Тихого океану (30,7%), у регіонах Європи та Південної Америки (25,0% і 24,1% відповідно). У цілому 56 400 000 вагітних жінок страждають на анемію (поширеність у світі – 41,8%) [5,9,24,37].

Анемія може призводити до зниження фізичної працездатності, поганих наслідків для здоров'я матері та перинатального здоров'я вагітних жінок, а також до затримки росту, когнітивного й моторного розвитку в дітей [31].

Поширеними причинами анемії є дефіцит харчування, інфекційні й запальні захворювання, генетичні порушення гемоглобіну [10].

За оцінками, залізодефіцитна анемія спричиняє 22% материнської смертності у 2019 р. [28].

Останні дослідження засвідчують потенційний зв'язок між анемією і рівнем 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D), однак точні механізми цього взаємозв'язку залишаються недостатньо з'ясованими [15].

**Мета** дослідження – з'ясувати можливий причинно-наслідковий зв'язок між рівнями 25(OH)D і ризиком анемії в I триместрі вагітності.



## Матеріали та методи дослідження

Відповідно до поставленої мети, у період із січня по вересень 2024 року досліджено біологічний матеріал (сироватку крові) 134 вагітних жінок у I триместрі, які перебували на обліку в спеціалізованій жіночій консультації КНП «Перинатальний центр м. Києва».

Відповідно до концентрації 25(OH)D у сироватці крові вагітних, яких взяли на облік в I триместрі вагітності, жінок поділено на три групи. До I групи залучено 77 вагітних із дефіцитом вітаміну D та анемією (гемоглобін < 110 г/л); до II групи – 27 вагітних із недостатністю вітаміну D та анемією; до III (контрольної) групи – 30 вагітних з оптимальним (достатнім) рівнем вітаміну D і відсутністю анемії (нормальні показники гемоглобіну > 110 г/л).

Дослідження біологічних зразків проведено в клініко-діагностичній лабораторії КНП «Перинатальний центр м. Києва», яка акредитована Національним агентством з акредитації України (атестат про акредитацію № 30013 від 10.06.2020) відповідно до вимог ДСТУ EN ISO 15189:2015 «Вимоги до якості та компетентності». Концентрації 25(OH)D визначено методом імуноферментного аналізу з використанням набору реагентів імуноферментного аналізу для прямого визначення загального вітаміну D від Monobind (США) і мікропланшетного зчитувача «Sinnova ER 500» (Китай). Як допоміжне обладнання використано пристрій для промивання мікропланшетів «W600 Sinnova» (Китай).

Дефіцит вітаміну D визначено як рівень 25(OH)D у сироватці крові  $\leq 20$  нг/мл, а недостатність вітаміну D – за  $> 20$  нг/мл, але  $< 30$  нг/мл, тоді як показник  $\geq 30$  нг/мл вважається достатнім або нормальним [2].

За даними ВООЗ, рівень гемоглобіну  $< 110$  г/л вважається анемією. Легка анемія у вагітних визначалася за рівнем гемоглобіну 100–109 г/л, середня – 70–99 г/л, тяжка анемія –  $< 70$  г/л [21].

**Критерії залучення:** вагітні із самостійною одноплідною вагітністю, без тяжкої супутньої патології в анамнезі, зокрема, відсутності захворювань системи кровотворення та патології опорно-рухового апарату. **Критерії виключення:** вагітні, що застосовували препарати заліза та вітаміну D.

**Статистичний аналіз:** виконано записи та очищення даних із форми прикладу дослідження в нашу налаштовану таблицю Excel (Microsoft

Corp., США). Відмінності в материнських характеристиках і концентрації вітаміну D у сироватці крові між обома групами розраховано за допомогою тесту  $\chi^2$  (для категоріальних змінних), тесту Манна–Вітні (для концентрації вітаміну D) і співвідношення шансів (для міцності асоціації). Усі аналізи проведено з використанням пробної версії програмного забезпечення статистичного пакету для соціальних наук (версія 27.0; SPSS Inc., Чикаго, Іллінойс), і  $p \leq 0,05$  є статистично значущим.

Дослідження виконано відповідно до основних нормативно-правових документів із біомедичної етики, таких як Женевська декларація, Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На участь у проведенні досліджень та обробку персональних даних отримано письмову інформовану згоду усіх вагітних.

## Результати дослідження та їх обговорення

Вік жінок у дослідженні коливався в межах від 19 до 39 років, і середнє його значення не мало статистично значущих відмінностей між групами ( $p > 0,05$ ). Середній вік вагітних становив: у I групі –  $30,56 \pm 5,7$  року, у II групі –  $32,59 \pm 4,8$  року, що зіставно з контрольною групою, де цей показник дорівнював  $31,17 \pm 2,3$  року.

За результатами епідеміологічного дослідження частоти дефіциту вітаміну D серед населення України встановлено, що переважна більшість жителів країни має дефіцит вітаміну D (81,8%). Найчастіше він реєструється в осіб віком понад 75 років (84,3%). Факторами ризику розвитку дефіциту вітаміну D серед населення України є жіноча стать, ожиріння (ІМТ –  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>), дефіцит маси тіла (ІМТ –  $\leq 18,5$  кг/м<sup>2</sup>), зимова пора року та проживання не в південному регіоні країни [39].

Для гіповітамінозу D та анемії характерна сезонність. Пік ризику дефіциту вітаміну D виявлено в період із середини зими до весни (рис.). Частота гіповітамінозу D залежить від сезону: наприкінці зими – 41,8% (зумовлено короткою тривалістю сонячного дня), на початку весни – 38,8% (через збереження низького рівня ультрафіолетового випромінювання), влітку – 6,2% (період максимального синтезу вітаміну D завдяки активному впливу сонячного світла), восени – 13,2% (через поступове зменшення сонячного опромінення).

В організмі людини лише незначна кількість вітаміну D надходить з їжею, тоді як основна його частка утворюється в шкірі під впливом фотохімічного перетворення 7-дегідрохолестерину на превітаміну D<sub>3</sub>, який потім послідовно метаболізується в печінці та нирках. Екстрауренальний 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> метаболізується в товстій кишці, підшлунковій залозі, імунній системі, ендотеліальних клітинах і плаценті [36].

Вітамін D синтезується в шкірі під впливом ультрафіолетових променів. Недостатня експозиція до сонячного світла, особливо в зимові місяці, є вагомим чинником, що може призводити до дефіциту вітаміну D. Основним джерелом вітаміну D для організму є вплив ультрафіолетового випромінювання В (УФ-В) або сонячного світла [14,33].

У ході дослідження виявлено характерні зміни в частоті взаємозв'язку між рівнем вітаміну D, анемією та антропометричними показниками (ІМТ) (табл. 1). У таблиці 1 наведено частоту цього взаємозв'язку, яка статистично підтверджує достовірну різницю між групами I та II порівняно з контрольною групою.

Встановлено, що анемія на тлі гіповітамінозу D корелює з антропометричними показниками, зокрема, при ІМТ <18,5 нг/мл або >35 нг/мл у поєднанні з дефіцитом вітаміну D (<20 нг/мл) або його недостатністю (20–30 нг/мл).

Негативну кореляцію між рівнем вітаміну D та ІМТ можна пояснити відносно меншою поверхнею шкіри для синтезу вітаміну D [19]. У процесі синтезу активної форми вітаміну D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; кальцитріолу) задіяно кілька етапів. Попередник, холекальциферол (вітамін D<sub>3</sub>), утворюється в шкірі під впливом ультрафіолетового випромінювання В, хоча невелика кількість надходить із їжею, і саме ця форма є основною вітамінною добавкою [27].

Шкіра забезпечує близько 80% вироблення вітаміну D, тоді як решта 20% надходить з їжею [18]. Оскільки вітамін D є жиророзчинною молекулою, він може накопичуватися в жировій тканині, а не залишатися у вільній формі. За даними J. Jung та співавт. (2019), кожна додаткова одиниця ІМТ 1 кг/м<sup>2</sup> до вагітності збільшує концентрацію 25(OH)D на 0,23 нг/мл [14].

Деякі автори, підсумовуючи, зазначають, що епідеміологічні дослідження пов'язують дефіцит вітаміну D із підвищеним ризиком розвитку анемії як у здорових, так і у хворих групах населення [12,13].

Частіше в соматичному статусі відзначено захворювання щитоподібної залози, захворювання

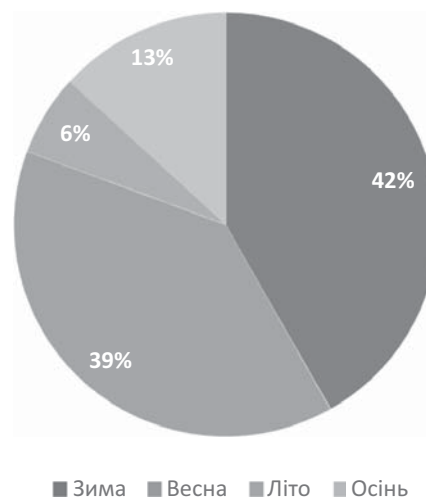


Рис. Сезонність гіповітамінозу D (%)

травлення (пов'язані з печінкою), сечовивідної системи (пов'язані з нирками), що, вірогідно, більше пов'язано з недостатністю вітаміну D (табл. 2).

У I групі встановлено достовірно значущі результати порівняно з контрольною групою щодо відшарування плаценти, передчасних пологів, прееклампсії та тяжкої післяпологової кровотечі (табл. 3).

Плацентарні патології або захворювання, пов'язані з пологами, зокрема відшарування плаценти, є добре задокументованими факторами ризику післяпологової кровотечі, що підтверджено даними літератури і узгоджено з нашими висновками про вплив на стан плода [8,13].

Виявлено, що дефіцит вітаміну D підвищує ризик розвитку гестаційного цукрового діабету. Згідно з дослідженням L. Lin та співавт. (2022), поширеність гестаційного цукрового діабету на 45% вища серед жінок із дефіцитом вітаміну D у поєднанні з тяжкою анемією [18].

Таблиця 1

**Взаємозв'язок між рівнем 25(OH)D та індексом маси тіла (абс., %)**

ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	I група n=35	II група n=32	Група контролю n=30
<18,5, n=36	23 (30)*	8 (27)*	5 (17)
18,5–24,9, n=17	7(10)	3 (12)	7 (23)
25,0–29,9, n=17	6 (8)	4(15)	7 (23)
30,0–34,9, n=21	10 (12)	4 (14)	7 (23)
>35, n=43	31 (40)*	8 (32)*	4 (14)

Примітка: \* – p<0,05 порівняно з контролем.

Таблиця 2

## Обтяжений соматичний анамнез в обстежуваних групах, абс. (%)

Показник	I група, n=77	II група, n=27	Група контролю, n=30
Захворювання щитоподібної залози	5 (3,8)*	2 (0,5)	3 (0,9)
Захворювання травлення	4 (3,1)*	3 (0,8)	1 (0,3)
Захворювання сечовивідної системи	3 (2,3)*	2 (0,5)	2 (0,6)
Захворювання органів дихання	1 (0,8)%	1 (0,27)	1 (0,3)
Захворювання системи кровообігу	2 (1,5)*	1 (0,27)	1 (0,3)

Примітка: \* –  $p < 0,05$  порівняно з контролем.

Таблиця 3

## Несприятливі наслідки для матері та плода в обстежуваних групах, % (абс.)

Показник	I група, n=77	II група, n=27	Група контролю, n=30
<i>Материнські чинники</i>			
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	18,2 (14)*	11,1 (3)*	6,7 (2)
Передчасні пологи	20,8 (16)*	7,4 (2)	6,7 (2)
Прееклампсія	20,8 (16)*	11,1 (3)	6,7 (2)
Тяжка післяпологова кровотеча	22,1 (17)*	7,4 (2)	3,3 (1)
Кесарів розтин	1,3 (1)	3,7 (1)	3,3 (1)
Самовільний викидень	18,2 (14)*	11,1 (3)*	3,3 (1)
Гестаційний цукровий діабет	9,09 (7)*	3,7 (1)	3,3 (1)
<i>Фетальні чинники</i>			
Затримка розвитку плода	15,6 (12)*	4,18 (4)	6,7 (2)
Вади розвитку плода	1,3 (1)	3,7 (1)	3,3 (1)

Примітка: \* –  $p < 0,05$  порівняно з контролем.

Дослідження свідчать, що низький рівень 25(OH)D у крові матері ( $< 30$  нмоль/л) асоціюється з підвищеним ризиком прееклампсії. Виявлено, що концентрація вітаміну D у пацієток I групи була в 4,48 разів нижчою, ніж у контрольній групі. Ці результати підтверджено іншими авторами [10,29].

Окрім того, прееклампсія також асоціюється з несприятливими неонатальними наслідками, такими як передчасні пологи, затримка внутрішньо-утробного росту плода, відшарування плаценти, що збігається з даними інших дослідників [34–37,40].

Нами підтверджено збільшення частоти передчасних пологів і низької маси тіла новонароджених у I групі порівняно з контрольною. Ці відмінності між групами також підтверджено в працях інших авторів [25].

За даними літератури, найпоширенішою причиною анемії є незбалансоване харчування, зокрема, дефіцит заліза. Однак останніми роками з'явилася гіпотеза, що дефіцит вітаміну D також може відігра-

вати важливу роль у розвитку цього стану. Відомо, що недостатність або дефіцит вітаміну D значно поширені серед вагітних жінок у всьому світі. Наприклад, серед вагітних жінок в Азії цей показник становить 45–98% [23], тоді як серед китайських вагітних жінок рівень досягає близько 96,0% [16].

З точки зору біологічних механізмів вітамін D впливає на концентрацію гемоглобіну, регулюючи еритропоез, імунні клітини та продукцію гепсидину [41].

Вітамін D може впливати на еритропоез шляхом індукції проліферації еритроїдних клітин-попередників і посилювати всмоктування заліза шляхом регулювання осі «залізо–гепсидин–феропортин» у моноцитах [6].

## Висновки

У дослідженні доведено причинно-наслідковий зв'язок між низьким рівнем 25(OH)D та анемією у вагітних. Виявлено сезонність у розвитку

гіповітамінозу D та анемії: пік ризику спостерігається в період із середини зими до весни.

З аналізу даних встановлено взаємозв'язок між показниками ІМТ і рівнями вітаміну D: ризик підвищений за умов ІМТ <18,5 або >35 у поєднанні з дефіцитом вітаміну D (<20 нг/мл) або його недостатністю (20–30 нг/мл).

Доведено, що вагітні з дефіцитом вітаміну D та анемією частіше мають супутні соматичні захворювання, такі як патології щитоподібної залози, захворювання печінки та органів травлення, а також сечовивідної системи.

У групі вагітних із дефіцитом вітаміну D та анемією частіше відзначено такі ускладнення

вагітності, як передчасне відшарування плаценти, передчасні пологи, преєклампсія, затримка розвитку плода та сильна післяпологова кровотеча порівняно з контрольною групою. Отже, у разі розвитку анемії на тлі дефіциту вітаміну D потрібна дотація вітаміну D, залежно від сироваткового рівня 25(OH)D. Така комплексна терапія дає змогу в коротший термін отримати клінічні ефекти дефіциту заліза та вітаміну D.

**Перспективи подальших досліджень** визначення оптимальних доз використання вітаміну D залежно від ступеня вираженості анемії.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Abdallah HR, Abdelrazek AA, Youness ER, Orban HA, Mahmud MA et al. (2024, Feb 28). Assessment of vitamin status; A, E and D in Egyptian neonates with IUGR: a cross sectional study. *BMC Pediatr.* 24(1): 144. doi: 10.1186/s12887-024-04624-2. PMID: 38413919; PMCID: PMC10900583.
2. Al-Zohily B, Al-Menhali A, Gariballa S, Haq A, Shah I. (2020, Jan 11). Epimers of Vitamin D: A Review. *Int J Mol Sci.* 21(2): 470. doi: 10.3390/ijms21020470.
3. Ansu-Mensah M, Ginindza TG, Amponsah SK, Shimbire MS, Bawontuo V, Kuupiel D. (2024, Oct 29). Geographical Access to Point-of-care diagnostic tests for diabetes, anaemia, Hepatitis B, and human immunodeficiency virus in the Bono Region, Ghana. *BMC Health Serv Res.* 24(1): 1303. doi: 10.1186/s12913-024-11830-2.
4. Bi S, Zhang J, Wei N, Zhou Q, Wang C. (2024 Sep 6). Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Risk of Anemia: An Observational and Mendelian Randomization Study. *Int J Gen Med.* 17: 3893-3905. doi: 10.2147/IJGM.S479039.
5. Chaparro CM, Suchdev PS. (2019, Aug). Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 1450(1): 15-31. Epub 2019 Apr 22. doi: 10.1111/nyas.14092.
6. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. (2016). Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 96(1): 365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015.
7. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F. (2023, Jul 25). Pregnancy, Breastfeeding, and Vitamin D. *Int J Mol Sci.* 24(15): 11881. doi: 10.3390/ijms241511881.
8. Fondjo LA, Tashie W, Owiredu WKBA, Adu-Gyamfi EA, Seidu L. (2021, Apr 26). High prevalence of vitamin D deficiency among normotensive and hypertensive pregnant women in Ghana. *BMC Pregnancy Childbirth.* 21(1): 331. doi: 10.1186/s12884-021-03802.
9. GBD 2019. (2020, Oct 17). Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 396(10258): 1223-1249. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
10. Hossein-Nezhad A, Holick MF. (2013, Jul). Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 88(7): 720-755. Epub 2013 Jun 18. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
11. Hruschka DJ, Williams AM, Mei Z, Leidman E, Suchdev PS et al. (2020, Mar 30). Comparing hemoglobin distributions between population-based surveys matched by country and time. *BMC Public Health.* 20(1): 422. doi: 10.1186/s12889-020-08537-4.
12. Iurciuc M, Buleu F, Iurciuc S, Petre I, Popa D, Moleriu RD et al. (2024, Jul 18). Effect of Vitamin D Deficiency on Arterial Stiffness in Pregnant Women with Preeclampsia and Pregnancy-Induced Hypertension and Implications for Fetal Development. *Biomedicines.* 12(7): 1595. doi: 10.3390/biomedicines12071595.
13. Jacobson DL, Neri D, Gaskins A, Yee L, Mendez AJ, Hendricks K et al. (2021, Jun 1). Maternal anemia and preterm birth among women living with HIV in the United States. *Am J Clin Nutr.* 113(6): 1402-1410. doi: 10.1093/ajcn/nqaa441.
14. Jung J, Rahman MM, Rahman MS, Swe KT, Islam MR et al. (2019, Aug). Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 1450(1): 69-82. Epub 2019 May 31. doi: 10.1111/nyas.14112.
15. Knabl J, Vattai A, Ye Y, Jueckstock J, Hutter S, Kainer F et al. (2017, Nov 6). Role of Placental VDR Expression and Function in Common Late Pregnancy Disorders. *Int J Mol Sci.* 18(11): 2340. doi: 10.3390/ijms18112340.
16. Kulling PM, Olson KC, Olson TL, Feith DJ, Loughran TP Jr. (2017, Mar). Vitamin D in hematological disorders and malignancies. *Eur J Haematol.* 98(3): 187-197. Epub 2016 Nov 21. doi: 10.1111/ejh.12818.
17. Lin CH, Lin PS, Lee MS, Lin CY, Sung YH, Li ST et al. (2023, Jan 3). Associations between Vitamin D Deficiency and Carbohydrate Intake and Dietary Factors in Taiwanese Pregnant Women. *Medicina (Kaunas).* 59(1): 107. doi: 10.3390/medicina59010107.
18. Lin L, Wei Y, Zhu W, Wang C, Su R, Feng H et al. (2022, Apr 23). Prevalence, risk factors and associated adverse pregnancy outcomes of anaemia in Chinese pregnant women: a multicentre retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 22(1): 111. doi: 10.1186/s12884-018-1739-8.
19. Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M. (2016, May). Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 293(5): 959-966. Epub 2016 Jan 29. doi: 10.1007/s00404-016-4010-4.
20. Mansur JL, Oliveri B, Giacoia E, Fusaro D, Costanzo PR. (2022, May 1). Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients.* 14(9): 1900. doi: 10.3390/nu14091900.
21. Mazzoleni S, Magni G, Toderini D. (2019, Jan 28). Effect of vitamin D3 seasonal supplementation with 1500IU/day in north Italian children (DINOS study). *Ital J Pediatr.* 45(1): 18. doi: 10.1186/s13052-018-0590-x.



22. Morales-Suárez-Varela M, Uçar N, Soriano JM, Llopis-Morales A, Sanford BS, Grant WB. (2022, Oct 4). Vitamin D-Related Risk Factors for Maternal Morbidity and Mortality during Pregnancy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 14(19): 4124. doi: 10.3390/nu14194124.
23. Nair M, Churchill D, Robinson S, Nelson-Piercy C, Stanworth SJ, Knight M. (2017, Dec). Association between maternal haemoglobin and stillbirth: a cohort study among a multi-ethnic population in England. *Br J Haematol*. 179(5): 829-837. Epub 2017 Oct 26. doi: 10.1111/bjh.14961.
24. Nakajima H, Sakamoto Y, Honda Y, Sasaki T, Igeta Y, Ogishima D et al. (2023, May). Estimation of the vitamin D (VD) status of pregnant Japanese women based on food intake and VD synthesis by solar UV-B radiation using a questionnaire and UV-B observations. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 229: 106272. Epub 2023 Feb 10. doi: 10.1016/j.jsbmb.2023.106272.
25. Nekoui A, Blaise G. (2017, Jan). Erythropoietin and Nonhematopoietic Effects. *Am J Med Sci*. 353(1): 76-81. Epub 2016 Oct 29. doi: 10.1016/j.amjms.2016.10.009.
26. Ni M, Zhang Q, Zhao J, Shen Q, Yao D, Wang T, Liu Z. (2021, Jul 29). Relationship between maternal vitamin D status in the first trimester of pregnancy and maternal and neonatal outcomes: a retrospective single center study. *BMC Pediatr*. 21(1): 330. doi: 10.1186/s12887-021-02730-z.
27. Parks S, Hoffman MK, Goudar SS, Patel A, Saleem S, Ali SA et al. (2019, May). Maternal anaemia and maternal, fetal, and neonatal outcomes in a prospective cohort study in India and Pakistan. *BJOG*. 126(6): 737-743. Epub 2019 Jan 24. doi: 10.1111/1471-0528.15585.
28. Povorozniuk VV, Balatska NI. (2013, Mar). Defitsyt Vitaminu D u Naseleння Ukrainy ta faktory ryzyku yoho rozvytku. *Pain.Joints.Spine*. 4(08): 5-11. doi: 10.22141/2224-1507.0.04.08.2012.82908.
29. Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, Kanda M, Narita S, Bilano V et al. (2016, Feb). Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 103(2): 495-504. Epub 2016 Jan 6. doi: 10.3945/ajcn.115.107896.
30. Rappaport AI, Karakochuk SD, Hess SYu et al. (2021, Oct). Variability in hemoglobin concentration by measurement instrument and blood source: an analysis from seven countries. *J Clin Pathol*. 74(10): 657-663. Epub 2020 Oct 6. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206717. PMID: 33023940.
31. Sim JJ, Lac PT, Liu IL, Meguerditchian SO, Kumar VA, Kujubu DA, Rasgon SA. (2010, May). Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. *Ann Hematol*. 89(5): 447-452. Epub 2009 Oct 20. doi: 10.1007/s00277-009-0850-3.
32. Stevens GA, Paciorek CJ, Flores-Urrutia MC, Borghi E, Namaste S, Wirth JP et al. (2022, May). National, regional, and global estimates of anaemia by severity in women and children for 2000-19: a pooled analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 10(5): e627-e639. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00084-5.
33. Trefilio LM, Bottino L, de Carvalho Cardoso R, Montes GC, Fontes-Dantas FL. (2024, Mar 21). The impact of genetic variants related to vitamin D and autoimmunity: A systematic review. *Heliyon*. 10(7): e27700. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e27700. PMID: 38689997; PMCID: PMC11059421.
34. Uyoga S, George EC, Bates I, Olupot-Olupot P, Chimalizeni Y et al. (2021, Jun). Point-of-care haemoglobin testing in African hospitals: a neglected essential diagnostic test. *Br J Haematol*. 193(5): 894-901. Epub 2021 May 15. doi: 10.1111/bjh.17431.
35. Vivanti AJ, Monier I, Salakos E, Elie C, Tsatsaris V, Senat MV et al. (2020, Oct). Vitamin D and pregnancy outcomes: Overall results of the FEPED study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 49(8): 101883. Epub 2020 Jul 27. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101883.
36. Wagner CL, Hollis BW. (2022, Mar 8). The extraordinary metabolism of vitamin D. *Elife*. 11: e77539. doi: 10.7554/eLife.77539.
37. Wang H, Zhang F, Li B, Fu M, Shan X, Ma Y. (2023, Oct 16). Three-stage pattern of rapid increase, plateau, and subsequent decline in vitamin D concentration during pregnancy among Chinese women: a large-scale survey. *Front Nutr*. 10: 1238389. doi: 10.3389/frut.2023.1238389.
38. WHO UNICEF. (2019, Jun). Discussion Paper WHO/UNICEF. Continuation of maternal, infant and young child nutrition targets for 2025 to 2030. URL: <https://www.who.int/nutrition/global-target-2025/discussion-paper-extension-targets-2030.pdf>.
39. Wu J, Shao B, Xin X, Luo W, Mo M, Jiang W et al. (2021, May). Association of vitamin D pathway gene polymorphisms with vitamin D level during pregnancy was modified by season and vitamin D supplement. *Clin Nutr*. 40(5): 3650-3660. Epub 2020 Dec 29. doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.029.
40. Wunderer F, Traeger L, Sigurslid HH, Meybohm P, Bloch DB, Malhotra R. (2020, Mar). The role of hepcidin and iron homeostasis in atherosclerosis. *Pharmacol Res*. 153: 104664. Epub 2020 Jan 25. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104664.
41. Yang J, Li Q, Feng Y, Zeng Y. (2023, Apr). Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Potential Risk Factors in Bone Loss. *Int J Mol Sci*. 24(8): 6891. doi: 10.3390/ijms24086891.

**Відомості про авторів:**

**Поладич Ірина Володимирівна** – к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-8494-2534>.

**Костенко Ольга Юрївна** – к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0003-4384-7861>.

Стаття надійшла до редакції 26.08.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.

УДК 616.379-008.64-092:546.172.6+612.018.2+611-018.74

В.С. Явір<sup>1,2</sup>, Д.О. Говсєєв<sup>1,2</sup>

## Роль оксиду азоту, ендотеліну-1 та простагландинів у патогенезі гестаційного діабету

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>КНП «Перинатальний центр м. Києва», Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. (2024). 6(175): 57-62; doi: 10.15574/HW.2024.6(175).5762

**For citation:** Yavir VS, Govsieiev DO. (2024). The role of nitric oxide, endothelin-1, and prostaglandins in the pathogenesis of gestational diabetes. Ukrainian Journal Health of Woman. 6(175): 57-62. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).5762

Вивчення патофізіологічних механізмів гестаційного діабету (ГД) дасть змогу точніше прогнозувати розвиток цього захворювання, його несприятливі перинатальні та віддалені метаболічні наслідки, а також сприятиме розробленню ефективних технологій профілактики та лікування.

**Мета** – оцінити роль оксиду азоту (NO), ендотеліну-1 (Et-1) і простагландинів у патогенезі ГД.**Матеріали та методи.** Упродовж 2020–2023 рр. проведено комплексне обстеження 120 вагітних жінок. До основної групи залучено 90 пацієнток із ГД, а до контрольної групи – 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. У крові вагітних визначено рівень NO, L-аргініну, тромбоксану B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>), Et-1, простагландину E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), простагландину (PGI<sub>2</sub>) за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі «Sunrise» фірми «Тесан».**Результати.** Рівні PGE<sub>2</sub> і PGI<sub>2</sub> у вагітних із ГД були вірогідно нижчими за показник здорових жінок, а PGF<sub>2α</sub> та TxB<sub>2</sub>, навпаки, – вірогідно вищими. Співвідношення простагландинів PGF<sub>2α</sub>/PGE<sub>2</sub> у вагітних із ГД становило 0,36, що в понад 4 рази перевищувало показник здорових жінок. Співвідношення TxB<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> у жінок із ГД становило 1,52, що в понад 3 рази перевищувало показник здорових жінок. За результатами аналізу показників ендотеліальної функції з урахуванням ступеня тяжкості захворювання виявлено тенденцію до зниження в крові хворих концентрації PGE<sub>2</sub> і PGI<sub>2</sub> і підвищення PGF<sub>2α</sub> і TxB<sub>2</sub> при ГД класу A2. Побудовано моделі мультиноміальної логістичної регресії з метою прогнозування виникнення ГД та визначення найбільш чутливого та специфічного показника, які включали комплексний аналіз маси тіла, спадковості, а також визначення рівнів біомаркерів, таких як Et-1, NO, PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub>.**Висновки.** Виявлена ендотеліальна дисфункція у вагітних, хворих на ГД, може бути одним із ланцюгів патологічного механізму розвитку преєклампсії та діабетичної фетопатії, що також підтверджено при побудові моделі мультиноміальної логістичної регресії.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено місцевим комітетом з етики закладу-учасника. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** гестаційний діабет, ендотеліальна дисфункція, преєклампсія, ендотелін-1, оксид азоту, простагландин F<sub>2α</sub>, простагландин E<sub>2</sub>.

## The role of nitric oxide, endothelin-1, and prostaglandins in the pathogenesis of gestational diabetes

V.S. Yavir<sup>1,2</sup>, D.O. Govsieiev<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Municipal non-profit enterprise «Perinatal Center of Kyiv», Ukraine

Studying the pathophysiological mechanisms of gestational diabetes (GD) will enable more accurate prediction of the development of this condition, its adverse perinatal and long-term metabolic consequences.

**Aim** – assessment of the role of nitric oxide (NO), endothelin-1 (Et-1), and prostaglandins in the pathogenesis of GD.**Materials and methods.** Between 2020 and 2023, a comprehensive examination of 120 pregnant women was conducted. The study group included 90 patients with GD, while 30 women with physiological pregnancies formed the control group. Blood samples from all study participants were analyzed for levels of NO, L-arginine, thromboxane B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>), Et-1, and prostaglandins E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), and prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) using enzyme-linked immunosorbent assays on a «Sunrise» analyzer from Tecan.**Results.** The levels of PGE<sub>2</sub> and PGI<sub>2</sub> in pregnant women with GD were significantly lower than those in healthy women, and PGF<sub>2α</sub> and ThB<sub>2</sub>, on the contrary, were significantly higher. The ratio of prostaglandins PGE<sub>2α</sub>/PGE<sub>2</sub> in pregnant women with GD was 0.36, which was more than 4 times higher than that in healthy women. The ratio of ThB<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> in pregnant women with GD was 1.52, which was more than 3 times higher than that in healthy women. Multinomial logistic regression models were constructed to predict the occurrence of GD and determine the most sensitive and specific indicator, which included a comprehensive analysis of body weight, heredity, as well as determining the levels of biomarkers such as Et-1, NO, PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub>.**Conclusions.** The observed endothelial dysfunction may be a key mechanism underlying the development of preeclampsia and diabetic fetopathy in GD patients, as supported by the multinomial logistic regression models.

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the local ethics committee of the participating institution. Informed consent was obtained from all patients.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** gestational diabetes, endothelial dysfunction, preeclampsia, endothelin-1, nitric oxide, prostaglandin F<sub>2α</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub>.

## Вступ

Гестаційний діабет (ГД) визначається як порушення толерантності до глюкози, яке вперше виявляється під час вагітності та є одним із найпоширеніших медичних ускладнень вагітності, а його неадекватне лікування може призводити до серйозних несприятливих наслідків для здоров'я матері й дитини [1,6].

Вивчення патофізіологічних механізмів ГД дасть змогу точніше прогнозувати розвиток цього захворювання, його несприятливі перинатальні й віддалені метаболічні наслідки, а також сприятиме розробленню ефективних технологій профілактики та лікування.

Вважається, що основним механізмом, який лежить в основі ГД, є розвиток пошкодження ендотелію, спричинений двома основними чинниками: хронічним запаленням низького ступеня і гіперглікемією [11].

Незважаючи на відомий зв'язок між ГД і ендотеліальною дисфункцією [12], порівняно мало досліджень вивчають потенційну роль ендотеліну-1 (Et-1) у розвитку ГД. Хоча, дійсно, маркери ендотеліальної дисфункції можуть дати більше розуміння ролі ендотеліальних порушень, що спричиняють стадії захворювання [2,13], лише кілька досліджень повідомляють про збільшення циркулюючого Et-1 при ГД [7]. Дисфункція ендотеліальних клітин включає функціональні зміни ендотелію, такі як порушення регуляції вазодилатації та вазоконстрикції, порушення або надмірний ангиогенез, зниження бар'єрної функції та посилення активації запалення [5].

**Мета** дослідження – оцінити роль оксиду азоту (NO), Et-1 і простагландинів у патогенезі ГД.

## Матеріали та методи дослідження

Упродовж 2020–2023 рр. на базі КНП «Київський міський пологовий будинок № 5» м. Київ) та ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України» (на момент виходу статті – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України») проведено комплексне обстеження 120 вагітних жінок. До основної групи залучено 90 пацієнток із ГД, а до контрольної – 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. За віковою характеристикою обидві групи були рівнозначними (30,8±0,6 року і 30,4±0,5 року, відповідно). Вагітних основної групи поділено на дві підгрупи: під-

група I – 50 жінок із ГД класу A1, підгрупа II – 40 пацієнток із ГД класу A2.

У всіх вагітних визначено глюкозу в плазмі венозної крові натще за першого звернення з приводу вагітності незалежно від наявності чинників ризику цього захворювання. Якщо за першого скринінгу показники глюкози були в нормі, проведено пероральний тест толерантності до глюкози (ТТГ) на 24–28-му тижні вагітності.

У 9 (10,0%) жінок основної групи ГД діагностовано в I триместрі вагітності в жіночій консультації за місцем проживання. У 5 (5,6%) вагітних захворювання виявлено в 12–16 тижнів вагітності в акушерській клініці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», куди вагітних направлено у зв'язку з наявністю гіпертонічної хвороби. В інших 76 (84,4%) обстежених ГД встановлено за результатами ТТГ, виконаного на 24–28-му тижні вагітності.

У крові вагітних визначено рівень NO, L-аргініну, тромбоксану B<sub>2</sub> (TxV<sub>2</sub>), Et-1, простагландину E<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>), F2α (ПГF<sub>2α</sub>), простагландину (ПГІ2) за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі «Sunrise» фірми «Tescan».

**Критерії залучення** до дослідження: наявність вагітності 8 тижнів і більше, діагностований ГД, вік жінки від 18 років, відсутність тяжких серцево-судинних захворювань і/або неврологічної патології.

**Критерії виключення:** вік жінки до 18 років, неврологічні та серцево-судинні захворювання в стадії декомпенсації.

Статистичне опрацювання результатів проведено за допомогою методів варіаційної та альтернативної статистики з використанням комп'ютерного пакету програм «Microsoft Office», «MedStat» і «StatTech v. 1.2.0». Під час порівняння незалежних вибірок використано критерій Фішера, Т-тест Стьюдента, для нормальних розподілів і U-критерій Манна–Вітні та критерій Вілкоксона для розподілів відмінних від нормального. Для оцінювання якісних ознак застосовано метод  $\chi^2$ . Статистично достовірною прийнято різницю показників за  $p < 0,05$ . Для побудови онлайн-калькуляторів використано модель мультиноміальної логістичної регресії.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження затверджено на засіданні комісії з питань біоетичної експертизи та етики

Таблиця

## Рівень простагландинів та ендотеліальних чинників обстежених

Група вагітних	Значення показників (M±m)			
	ПГЕ <sub>2</sub> , нг/мл	ПГФ <sub>2α</sub> , нг/мл	ПГІ <sub>2</sub> , пг/мл	ТхВ <sub>2</sub> , пг/мл
Основна (n=90)	5,91±0,37	0,42±0,04	101,8±10,3	46,5±5,2
Контрольна (n=30)	2,60±0,46	0,9±0,4	57,8±18,32	75,4±17,2
p	<0,001	<0,001	<0,05	<0,01

Примітки: p – достовірність між показниками різних груп.

наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. На проведення досліджень отримано інформовану згоду учасниць.

### Результати дослідження та їх обговорення

У жінок основної групи надлишкову масу тіла й ожиріння діагностували в 62,2% (n=56) випадків, надмірне збільшення маси тіла в I–II триместрах вагітності – у 57,8% (n=52) обстежених; у контрольній групі – відповідно у 13,3% (n=4) і 10,0% (n=3). Частоту проявів чинників ризику між групами проаналізували за допомогою критерію Хі-квадрат. Статистично значущу різницю частот виявили за чинниками «Надлишкова маса тіла й ожиріння», «Обтяжена спадковість із цукрового діабету 2-го типу» і «Надмірне збільшення маси тіла в I–II триместрах вагітності» (p<0,05).

Вважається, що основним механізмом, який лежить в основі ГД, є розвиток пошкодження ендотелію, спричинений двома основними чинниками: хронічним запаленням низького ступеня і гіперглікемією [2,11]. Підвищена концентрація чинників запалення може зробити організм менш чутливим до інсуліну, зрештою призводячи до стійкого підвищення гіперглікемії у вагітних [8]. Окрім регулювання проникності й підтримання цілісності стінки кровоносних судин, епітеліальні клітини можуть синтезувати та вивільняти різноманітні вазоактивні чинники ендотелію, які відіграють важливу фізіологічну роль: NO, Et-1, інтерлейкін, асиметричний диметиларгінін та ін. [3,5].

За результатами дослідження (табл.), рівні ПГЕ<sub>2</sub> і ПГІ<sub>2</sub> у вагітних основної групи були вірогідно нижчими за показники жінок контрольної групи, а ПГФ<sub>2α</sub> та ТхВ<sub>2</sub>, навпаки, – вірогідно вищими.

Нерівномірні і різноспрямовані зміни показників простагландинів різних груп зумовлюють високий дисбаланс у цій системі з помітним переважанням впливу простагландинів вазоконстрикторної дії. Так, дослідження Y. Wang та співавт. [15] свідчить, що пригнічення ПГФ<sub>2α</sub> поліпшує чутливість до інсуліну та гомеостаз глюкози частково через зниження глюконеогенезу в печінці.

Сполуки, що виділяються ендотелієм, такі як ангіотензин II, Et-1, тромбоксан A<sub>2</sub> і простагландин H<sub>2</sub> беруть участь у вазоконстрикції, тоді як NO, простациклін, брадикінін і гіперполяризуючий чинник беруть участь у вазодилатації, підтримуючи баланс між вазоконстрикцією та вазодилатацією [4,9].

Простагландини 2-го ряду, у т.ч. ПГД<sub>2</sub>, ПГЕ<sub>2</sub>, ПГФ<sub>2α</sub> і ПГІ<sub>2</sub>, окрім підтримання балансу між звуженням і розширенням судин, забезпечують складні та взаємопов'язані ефекти в опосередкованні функції та проліферації β-клітин підшлункової залози, чутливості до інсуліну, накопичення жиру та ліполізу, а також запальних процесів [14].

Нерівномірні і різноспрямовані зміни показників простагландинів різних груп зумовлюють високий дисбаланс у цій системі з помітним переважанням впливу простагландинів вазоконстрикторної дії. Слід зазначити, що у вагітних основної групи співвідношення простагландинів ПГФ<sub>2α</sub>/ПГЕ<sub>2</sub> становило 0,36 (у понад 4 рази перевищувало показник жінок контрольної групи – 0,07; p<0,05), а співвідношення ТхВ<sub>2</sub>/ПГІ<sub>2</sub> – 1,52 (у понад 3 рази перевищувало показник жінок контрольної групи – 0,47; p<0,05).

Серед сполук, які виділяються ендотелієм, NO є найсильнішим чинником релаксації, а Et-1 – найсильнішим чинником скорочення. Тому обидва вони відіграють важливу роль у підтриманні вазодилатації та вазоконстрикції мікросудин



[3,5]. У жінок основної групи рівні Et-1 вірогідно превалювали порівняно з контрольною групою, а рівні NO та L-аргініну були вірогідно нижчими за показники жінок контрольної групи. Отже, наявність ГД у вагітних можна розглядати як чинник, що призводить до порушення функції ендотелію, тобто обумовлює розвиток ендотеліальної дисфункції.

За результатами аналізу показників ендотеліальної функції з урахуванням ступеня тяжкості захворювання виявили тенденцію до зниження в крові хворих концентрації ПГЕ<sub>2</sub> і ППІ<sub>2</sub> та підвищення ПГФ<sub>2α</sub> і ТхВ<sub>2</sub> при ГД класу А2. Однак концентрація простагландинів вазодилаторної дії в крові хворих при будь-якому ступені тяжкості захворювання була достовірно нижчою, ніж у здорових жінок ( $p < 0,05$ ).

Концентрація NO та L-аргініну у вагітних із тяжким перебігом захворювання була достовірно нижчою, ніж у жінок із легким ступенем ГД ( $p < 0,05$ ). Q. Lan та співавт. [7] виявили в пацієнток кореляцію між ендотеліальною дисфункцією та ГД. У жінок із ГД спостерігали зниження рівнів NO у сироватці крові зі збільшенням секреції Et-1 порівняно з групою з нормальною толерантністю до глюкози. Ендотеліальна дисфункція корелювала як із рівнем глюкози в плазмі натщесерце, так і з рівнем глюкози в плазмі за 1 або 2 год перорального ТТГ у пацієнток із ГД [7].

Отримані дані свідчать, що порушення ендотеліальної функції у хворих на ГД залежить від класу захворювання і проявляється збільшенням вазоконстриктора Et-1 та зменшенням активності вазорелаксуючих субстанцій – NO та L-аргініну.

Проведений аналіз дає змогу зробити висновок, що дисфункція в ендотеліальній системі бере пряму участь у виникненні патології судин у хворих на ГД. Це дає підстави стверджувати, що порушення в системі простагландинів та ендотелію, які призводять до значного дисбалансу між речовинами пресорної та депресорної, агрегантної та антиагрегантної дії з переважанням впливу перших, можуть сприяти виникненню таких ускладнень вагітності, як прееклампсія, порушення функціонального стану фетоплацентарного комплексу.

Вважається, що дисбаланс між метаболітами ТхВ<sub>2</sub> і ППІ<sub>2</sub>, який визначається за їхнім співвідношенням, передуює клінічним симптомам прееклампсії [10]. Результати нашого дослідження свідчать, що в разі приєднання прееклампсії у ва-

гітних, хворих на ГД класу А2, дисбаланс між речовинами пресорних і депресорних груп зростає, що проявляється зміною співвідношення ПГФ<sub>2α</sub>/ПГЕ<sub>2</sub> до 0,55 проти 0,28 у хворих без прееклампсії, ТхВ<sub>2</sub>/ППІ<sub>2</sub> – до 2,98 проти 0,76, відповідно, та Et-1/NO – до 9,37 проти 5,7.

Звертає увагу, що в динаміці вагітності при ГД класу А2 підвищується питома вага простагландинів вазоконстрикторної дії. Аналіз концентрації ендотеліальних медіаторів виявив, що в міру прогресування тяжкості клінічних проявів ГД достовірно підвищувалася концентрація в плазмі Et-1 у II половині вагітності при ГД класу А2:  $21,3 \pm 3,4$  пг/мл проти  $13,9 \pm 4,4$  пг/мл при ГД класу А1 та  $8,3 \pm 1,4$  пг/мл у здорових;  $p < 0,05$ . Тому обидва вони відіграють важливу роль у підтриманні вазодилатації та вазоконстрикції мікросудин [3,5]. Під час неускладненої вагітності рівень циркулюючого Et-1 зазвичай залишається низьким і знижується протягом гестації [2].

Також встановили істотне зниження концентрації простагланіну та NO: прееклампсію відзначили у 85,3% жінок, у яких значення NO становило  $< 3,5$  γ/моль, ППІ<sub>2</sub> склало  $< 86,4$  пг/мл. А в разі підвищення концентрації Et-1  $\geq 9,2$  пг/мл і ТхВ<sub>2</sub>  $\geq 40,5$  пг/мл прееклампсію відмітили у 90,5% вагітних. Так, до загальноновизнаних контрольованих кількісних параметрів (артеріальний тиск, протеїнурія тощо) можна додати ще чотири: простагланін, тромбоксан, Et-1 і NO.

Результати проведеного нами дослідження вказують на істотні зрушення ендотеліальної функції при ГД, глибина яких залежить від своєчасної діагностики ГД, тяжкості та компенсації основного захворювання. Виявлена ендотеліальна дисфункція у вагітних, хворих на ГД, може бути одним із ланцюгів патологічного механізму розвитку прееклампсії та діабетичної фетопатії, що також підтверджено при побудові моделі мультиноміальної логістичної регресії з метою прогнозування виникнення ГД та визначення найбільш чутливого і специфічного показника. Зокрема, модель базується на комплексному аналізі маси тіла, спадковості, а також визначенні рівнів біомаркерів, таких як Et-1, NO, ПГФ<sub>2α</sub>, ПГЕ<sub>2</sub>. Оцінювання цих параметрів дає змогу виявити приховані зміни в організмі жінки, що можуть свідчити про ризик розвитку ГД.

У нашому випадку модель прогнозує ймовірність розвитку ГД типу А1 (Y=1) або А2 (Y=2) на основі низки показників.

Для кожного можливого результату  $Y$  модель визначає ймовірності належності до однієї з категорій ( $Y=1$  або  $Y=2$ ) порівняно з базовою категорією ( $Y=0$ , відсутність ГД).

Модель з урахуванням співвідношення показників Et-1/NO:

Імовірність розвитку ГД типу А1:

$$\log\left(\frac{P(Y=1)}{P(Y=0)}\right) = -12.82 + 3.42 \times X_1 + 3.34 \times X_2 + 2.09 \times X_3;$$

імовірність розвитку ГД типу А2:

$$\log\left(\frac{P(Y=2)}{P(Y=0)}\right) = -18.92 + 3.96 \times X_1 + 4.55 \times X_2 + 2.60 \times X_3,$$

де  $X_1$  – значення показника співвідношення Et-1/NO;  $X_2$  – наявність надлишкової маси тіла або ожиріння;  $X_3$  – обтяжена спадковість щодо цукрового діабету.

Модель з урахуванням співвідношення показників ПГФ<sub>2α</sub>/ПГЕ<sub>2</sub>: імовірність розвитку ГД типу А1:

$$\log\left(\frac{P(Y=1)}{P(Y=0)}\right) = -6.41 + 48.18 \times X_1 + 1.85 \times X_2 + 1.71 \times X_3;$$

імовірність розвитку ГД типу А2:

$$\log\left(\frac{P(Y=2)}{P(Y=0)}\right) = -10.31 + 56.92 \times X_1 + 2.19 \times X_2 + 2.14 \times X_3,$$

де  $X_1$  – значення показника співвідношення ПГФ<sub>2α</sub>/ПГЕ<sub>2</sub>;  $X_2$  – обтяжена спадковість щодо цукрового діабету;  $X_3$  – надмірне збільшення маси тіла в I–II триместрах вагітності.

Виключення змінних, таких як гіпертонічна хвороба, є необхідним для створення більш точної, компактною та практично орієнтованою моделі. Це дає змогу фокусуватися на ключових чинниках ризику, що мають статистично значущий вплив, зберігаючи при цьому високу прогностичну здатність моделі. Виключення показників із низькою прогностичною цінністю дає змогу

створити модель, яка є більш компактною, зрозумілою і легкою для використання в клінічній практиці.

Дані моделі дають змогу не лише класифікувати пацієнтів за станами, але й оцінити точну ймовірність ГД типу А1 або А2, використовуючи різні клінічні показники. Це допомагає приймати обґрунтовані рішення в медичній практиці, зокрема, щодо ранньої діагностики та профілактики ускладнень.

У разі виявлення патологічних змін у рівнях вищезазначених біомаркерів, навіть за відсутності явних клінічних проявів ГД, слід скласти індивідуальний план спостереження за вагітністю і визначити комплекс заходів для моніторингу стану здоров'я вагітної жінки. Це дасть змогу вчасно виявити потенційні проблеми та запобігти розвитку ускладнень.

## Висновки

Результати проведеного нами дослідження вказують на істотні зрушення ендотеліальної функції при ГД, глибина яких залежить від своєчасної діагностики ГД, тяжкості й компенсації основного захворювання. Виявлена ендотеліальна дисфункція у вагітних, хворих на ГД, може бути одним із ланцюгів патологічного механізму розвитку пре-еклампсії та діабетичної фетопатії, що також підтверджено при побудові моделі мультиноміальної логістичної регресії з метою прогнозування виникнення ГД та визначення найбільш чутливого і специфічного показника. Обґрунтованим є використання розроблених нами двох калькуляторів, що включають множинний аналіз чинників для визначення ризику розвитку ГД типу А1 або А2 у здорових жінок із нормальним соматичним станом. Дані моделі дають змогу не лише класифікувати пацієнтів за станами, але й оцінити точну ймовірність ГД типу А1 або А2, використовуючи різні клінічні показники.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2022). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes care*. 45(1): S17-S38.
- Fato BR, Beard S, Binder NK, Pritchard N, Kaitu'u-Lino TJ et al. (2023). The Regulation of Endothelin-1 in Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes: Uncovering the Vascular Effects of Insulin. *Biomedicines*. 11(10): 2660.
- Gao YH, Liu JZ, Wang RS, Zhang NP. (2020). Research progress on the relationship between vascular endothelial cell function and diabetes mellitus. *J Shanxi Datong Univ*. 36(04): 50-54.
- Ghosh A, Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. (2017). Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *J Biomed Sci*. 24(1): 50.
- He Y, Wu N. (2021). Research Progress on Gestational Diabetes Mellitus and Endothelial Dysfunction Markers. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 14: 983-990.

6. Kautzky-Willer A, Winhofer Y, Kiss H, Falcone V, Berger A, Lechleitner M et al. (2023). Gestationsdiabetes (GDM). *Wien Klin Wochenschr.* 135(1): 115-128.
7. Lan Q, Zhou Y, Zhang J, Qi L, Dong Y, Zhou H, Li Y. (2022). Vascular endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus. *Steroids.* 184: 108993.
8. Li HB, Ling M, Zhou SR. (2020). Relationship between inflammatory factors and insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus. *Chin Community Doctors.* 36(33): 126-127.
9. Mallick R, Duttaroy AK. (2022). Modulation of endothelium function by fatty acids. *Mol Cell Biochem.* 477(1): 15-38.
10. Qu H, Khalil RA. (2020). Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 319(3): H661-H681.
11. Ristovska EC, Genadieva-Dimitrova M, Todorovska B et al. (2023). The Role of Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Pregnancy-Related Pathological Conditions: A Review. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 44(2): 113-137.
12. Sena CM, Pereira AM, Seica R. (2013). Endothelial dysfunction – A major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Mol. Basis Dis.* 1832: 2216-2231.
13. Siddiqui K, George TP, Nawaz SS, Joy SS. (2019). VCAM-1, ICAM-1 and selectins in gestational diabetes mellitus and the risk for vascular disorders. *Future Cardiol.* 15: 339-346.
14. Wang W, Zhong X, Guo J. (2021). Role of 2-series prostaglandins in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease (Review). *Int J Mol Med.* 47(6): 114.
15. Wang Y, Yan S, Xiao B et al. (2018). Prostaglandin F2 $\alpha$  Facilitates Hepatic Glucose Production Through CaMKII $\gamma$ /p38/FOXO1 Signaling Pathway in Fasting and Obesity. *Diabetes.* 67(9): 1748-1760.

**Відомості про авторів:**

**Явір Владислав Сергійович** – аспірант каф. акушерства, гінекології та неонатології ПО ІПО НМУ ім. О.О. Богомольця; лікар-акушер-гінеколог КНП «Перинатальний центр м. Київ». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: +38 (044) 275-80-77. <https://orcid.org/0000-0002-1304-6900>.

**Говсєєв Дмитро Олександрович** – д.мед.н., проф., засл. лікар України, лікар вищої кваліфікаційної категорії, зав. каф. акушерства та гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця; директор КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: +38 (044) 275-80-77. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 01.07.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.

УДК 618.3-06:616-006.363

І.М. Мороховець, Л.І. Мартинова, А.Б. Прилуцька

## Сучасний погляд на проблему лейоміоми матки під час вагітності (огляд літератури)

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

Ukrainian Journal Health of Woman. (2024). 6(175): 63-68; doi: 10.15574/HW.2024.6(175).6368

**For citation:** Morokhovets IM, Martynova LI, Prylutska AB. (2024). Modern view on the problem of uterine leiomyoma in during pregnancy. Ukrainian Journal Health of Woman. 6(175): 63-68. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).6368

**Мета** – проаналізувати дані сучасної літератури щодо етіопатогенетичних чинників, діагностування та лікування лейоміоми матки до та під час вагітності для удосконалення тактики ведення пологів і післяпологового періоду в таких жінок щодо зменшення ускладнень, пов'язаних із кровотечею.

Описано актуальність проблеми лейоміоми матки у всьому світі. Розглянуто етіопатогенетичні чинники, які обумовлюють виникнення захворювання. Акцентовано увагу на ускладнення, спричинені лейоміомою матки у вагітних. Проаналізовано ефективність методів діагностування та лікування лейоміоми матки в жінок. Розглянуто вплив лейоміоми матки на перебіг вагітності, пологів, зокрема, ризик передчасних пологів, плацентарних ускладнень, післяпологової кровотечі та інших акушерських проблем.

**Висновки.** Незважаючи на сучасне діагностування та фармакологічні засоби, проблема ведення вагітності, пологів і післяпологового періоду в жінок із лейоміомою матки залишається складною, оскільки гормональний дисбаланс і сама пухлина обумовлює порушення скорочувальної здатності міометрія, призводячи до рецидивів кровотеч. Наведені результати досліджень підкреслюють необхідність оптимізації тактики ведення третього періоду пологів і раннього післяпологового періоду в жінок із лейоміомою матки.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** лейоміома матки, вагітність, передчасні пологи, естрогени, лікування, акушерські ускладнення.

### Modern view on the problem of uterine leiomyoma in during pregnancy

*I.M. Morokhovets, L.I. Martynova, A.B. Prylutska*

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Aim** – analyze the data from current literature from etiopathogenetic officials, diagnosis and treatment of uterine leiomyoma before pregnancy and during the hour of pregnancy with the drive, improving the tactics of managing the postnatal and post-natal period in women with uterine leiomyoma, changing the complexity of bandages with bleeding.

The relevance of the problem of uterine leiomyoma throughout the world is described. Looked at etiopathogenetic officials who are responsible for the disease. The emphasis is placed on the complications and causes of uterine leiomyoma in vaginal patients. Analyzed the effectiveness of methods for diagnosing and treating uterine leiomyomas in women. Examination of the influx of uterine leiomyomas on the treatment of vagusity, uterine ruptures, erectile dysfunction, placental folds, postpartum bleeding and other obstetric problems.

**Conclusions.** Regardless of the current diagnosis and pharmacological factors, the problem of managing vaginity, pregnancy and the postnatal period in women with uterine leiomyoma is lost, the fragments of hormonal imbalance and the plumpness itself accumulates. disruption of the sensory function of the myometrium, leading to recurrent bleeding. The results highlight the need to optimize tactics for managing the third postnatal period and early postnatal period in women with uterine leiomyoma.

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** uterine leiomyoma, pregnancy, preterm birth, estrogens, treatment, obstetric complications.

Лейоміоми матки (ЛМ) є основним джерелом гінекологічної та репродуктивної дисфункції, починаючи від менорагії й тазового болю до безпліддя, повторного викидня та передчасних пологів [31], що обумовлює її значний внесок у захворюваність серед жіночого населення.

Міоми матки відносяться до моноклональних пухлин, які виникають із гладком'язової тканини матки, тобто міометрія, та складаються з непорядкованих «міофібробластів», заглиблених у великій кількості позаклітинного матриксу, який становить значну частку об'єму новоутворення. Псевдокапсула ЛМ являє собою фіброзно-нейро-

васкулярну структуру, яка оточує пухлину і тим самим відокремлює її від нормального периферичного міометрія [26,30,31]. Міоми можуть бути одиничними або множинними і можуть різнитися між собою за розміром, розташуванням і перфузією. Залежно від локалізації ЛМ прийнято класифікувати на три підгрупи: субсерозні (виступають за межі матки), інтрамуральні (всередині міометрія) та підслизові (виступають у порожнину матки) [13,31].

Класично ЛМ вважалися естрогензалежними пухлинами на основі їхнього зв'язку з репродуктивним віком. Сигнальний шлях естрогену як



основний впливовий шлях при ЛМ включає геномні і негеномні. Біосинтез природного естрогену ( $E_2$ ) відбувається в яєчнику після дії лютеїнізуючого (LH) і фолікулостимулюючого (FSH) гормонів, які регулюються гонадотропін-рилізінг гормоном (GnRH) [31].

Існує три основні механізми геномної регуляції, опосередкованої рецепторами естрогену (ER). По-перше, у класичному шляху ліганди  $E_2$  пасивно проникають у клітини шляхом дифузії. Рецептори естрогену ER $\alpha$  і ER $\beta$  локалізуються в цитозолі та приєднуються до білка теплового шоку (Hsp90), який вивільняється після зв'язування з естрогеном. Зв'язані з естрогеном рецептори утворюють димери, які потрапляють у ядро та зв'язуються з естрогенчутливими елементами (ERE), специфічними послідовностями ДНК промоторів цільових генів, що впливає на їхню транскрипцію.

По-друге, неklasичний шлях включає зв'язування  $E_2$ -зв'язаного рецептора естрогену з факторами транскрипції (TF). Третій механізм – гормонезалежний. Рецептор естрогену може регулювати відповіді  $E_2$ , активуючи передачу сигналів факторів росту через фосфорилування різних залишків серину на рецепторі.

На додаток до регуляції експресії генів естроген чинить негеномну швидку біологічну дію шляхом взаємодії з мембранними рецепторами. Після зв'язування з естрогеном G-білковий рецептор естрогену (GPER) активує гетеротримерні G-білки, щоб викликати різні негеномні відповіді [31].

Рецептори естрогену, пов'язані з мембраною (ER $\alpha$ , ER $\beta$ , ER36 і ER46), також активують цитозольні сигнали, такі як фосфоінозитол-3-кіназа/протеїнкіназа B (PI3K/Akt) і мітоген-активована протеїнкіназа (MAPK). Крім того, активація кіназ призводить до фосфорилування специфічних факторів транскрипції, які регулюють експресію генів [31].

Чотири суттєві цілі лікування ЛМ – це поліпшення симптомів, зменшення розміру ЛМ й збереження її зменшеного розміру, збереження фертильності, якщо це необхідно, і запобігання пошкодженню. ЛМ є поширеною, і лише жінки із симптомами потребують лікування [9,33,34].

Хоча гістеректомія традиційно була найпоширенішим методом лікування, сучасні методи лікування пропонують різні варіанти, від медикаментозного і хірургічного до радіологічного

лікування. Кожна пацієнтка потребує лікування відповідно до її симптомів, віку, кількості та розташування ЛМ, а також бажання завагітніти в майбутньому [9,18,21]. Найкращим вибором для лікування ЛМ є гістеректомія. Ця серйозна хірургічна процедура позбавляє можливості мати дітей і має численні негативні наслідки для загального здоров'я. До методів лікування ЛМ також належить міомектомія, термоаблативна терапія, процедури емболізації кровоносних судин, фокусоване ультразвукове дослідження (УЗД) під контролем магнітного резонансу та орієнтоване медичне. Терапевтичний вибір методів лікування ЛМ переважно обумовлений необхідністю захисту жіночої фертильності та унікальних характеристик ЛМ [8,26].

Інтервенційне радіологічне лікування та вичікувальна, медична та хірургічна допомога є наразі доступними варіантами лікування симптоматичної ЛМ [11].

Більшість медичних методів лікування ЛМ запобігають вагітності, що робить їх невідповідними для пацієнок, які намагаються завагітніти. Зараз досліджується багато ліків, які можуть бути ефективними в контексті ЛМ при безплідді. Єдиним винятком може бути передопераційне застосування агоністів гонадотропін-рилізінг гормону при анеміях для обмеження кровотечі й підтримки рівня гемоглобіну [8,14].

Гістероскопія, лапаротомія, лапароскопія й автоматизована лапароскопія належать до хірургічних процедур, які зазвичай використовуються для лікування ЛМ [8].

Гістероскопічні методи вибирають для підслизової ЛМ, оскільки вони мають досвід отримання успішних результатів із мінімальною захворюваністю. Лапаротомія потрібна, коли ЛМ дуже велика або якщо є підозра на рак. Проте відкрита процедура призводить до вищих шансів втрати крові, додаткового післяопераційного дискомфорту і тривалого періоду відновлення. Порівняно з лапаротомією лапароскопія застарілого зразка та лапароскопія з використанням роботів дають ідентичні результати вагітності, але вони також мають помітно нижчий рівень захворюваності [6,8,10,30].

Хоча існують процедури для лікування симптоматичної ЛМ, такі як емболізація маткової артерії (ЕМА) та ультразвукова хірургія з фокусуванням на магнітному резонансі, є деякі докази того, що ці процедури можуть несприятливо впливати на вагітність [22,24].

Проте є повідомлення про неускладнену вагітність при будь-якому з цих підходів. В осіб із ЛМ, які бажають завагітніти в майбутньому, необхідні додаткові дослідження для оцінювання благополуччя ЕМА та магнітно-резонансної ультразвукової операції. ЕМА не повинна часто пропонуватися як метод вибору для лікування ЛМ жінкам, фертильним або безплідним, які планують вагітність [4,8,29]. Найкращим способом для симптоматичних жінок із ЛМ, які бажають планувати сім'ю в майбутньому, залишається лапароскопічна міомектомія.

Загальноприйнятим методом лікування пухлин є термічна абляція. Теплові карти в реальному часі та точне націлювання стали можливими завдяки поєднанню нещодавно розроблених методів візуалізації [8,16].

Кілька досліджень свідчать, що жінки з ЛМ мають вищий ризик вірогідних передчасних пологів на пізніх термінах вагітності. Основний вплив вагітності на ЛМ пов'язаний із розміром ЛМ. Десятиліттями вчені сперечалися, чи можуть гормональні зміни під час вагітності вплинути на розмір ЛМ. Протягом кількох десятиліть вважалося, що ЛМ збільшується під час вагітності, особливо в першому триместрі. Останні дані свідчать про трикратне збільшення випадків відшарування плаценти у вагітних із ЛМ, особливо якщо пухлини мають об'єм понад 200 см<sup>3</sup> і мають ретроплацентарне або субмукозне розташування. Епідеміологічні звіти відзначають двократне збільшення ризику передлежання плаценти у вагітних із ЛМ.

Те, що ЛМ пов'язана з безпліддям і низьким рівнем імплантації після екстракорпорального запліднення, може пояснити значно нижчий рівень поширеності під час вагітності [5,32]. При обстеженні можна діагностувати лише 42% великих ЛМ (розміром понад 5 см) і 12,5% ЛМ розміром 3–5 см [32].

Вагітність на тлі ЛМ пов'язана з такими ускладненнями, як передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО), відшарування плаценти, ранні та дисфункціональні пологи, перед- та післяпологова кровотеча (ППК), а також неправильне передлежання і неправильне положення плода, затримка внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР) тощо [5,17,19,20].

Міома зазвичай безсимптомна, а ускладнення зростають зі збільшенням її розміру. Найчастішим ускладненням є біль, який виникає, коли

ЛМ переростає кровопостачання, що призводить до ішемії. При цьому пацієнтки відчувають гострий локалізований сильний біль, зазвичай у першій половині вагітності, і потребують знеболювання ацетаминофеном, короткого курсу нестероїдних протизапальних засобів (до 32 тижнів) або опіоїдів. УЗД може виявити дегенерацію ЛМ, яка не шкодить вагітності [25].

Нещодавнє дослідження [5] вказує, що на тлі ЛМ вагітність характеризується високим ризиком, пов'язаним з ускладненнями протягом перед-, інтра- та післяпологового періодів, а також підвищеними шансами кесаревого розтину (КР) і ППК. За даними колективу авторів, серед 110 випадків вагітності з ЛМ більшість пацієнтів найпоширенішим способом розродження є КР (62%). Основними ускладненнями під час вагітності є загроза передчасних пологів (22%), переливання крові (20%) і ППК (9%). При цьому в 43% жінок вагітність перебігала безсимптомно. Серед неонатальних наслідків на частку госпіталізацій до відділення інтенсивної терапії новонароджених приходиться 20% випадків, необхідності неонатальної реанімації – 15%. Слід зазначити, що не виявлено зв'язку материнських ускладнень із різними ознаками ЛМ авторами [5].

Розмір і розташування ЛМ є двома найважливішими параметрами, які визначають перебіг вагітності. При імплантації плаценти безпосередньо над ЛМ або поруч із нею найчастішими ускладненнями є аборт, ЗВУР, передпологова кровотеча і ППК.

Новоутворення шийки або нижнього сегмента матки може перешкоджати безпосередньо пологам. Неправильне передлежання, особливо сідничне, є поширеним явищем під час вагітності з ЛМ. Визначення розміру і розташування ЛМ можуть допомогти передбачити ризик передлежання. Невибіркове використання електрохірургії та уникнення багат шарового закриття ложа ЛМ призводить до збільшення випадків розриву матки.

Вплив множинних або великих ( $\geq 5$  см у діаметрі) ЛМ, виявлених за допомогою УЗД, на акушерські результати оцінено [7] у ретроспективному когортному дослідженні за участю 219 жінок із ЛМ (виявлених під час планового УЗД обстеження у II триместрі) та контрольної групи відповідного віку. Показано, що жінки з множинними ЛМ порівняно з жінками без ЛМ мають значно вищий рівень передчасних пологів

(29,4% і 5,0%, відповідно), КР (73,5% і 37,0%) і сідничного передлежання плода (11,8% і 2,7%). Вагітні з великими ЛМ мають вищий рівень передчасних пологів (16,7% і 5,0%, відповідно) і ПРПО (10,4% і 0,5%;  $p < 0,001$ ). Згідно з висновками авторів, множинні ЛМ пов'язані з вищим ризиком передчасних пологів і КР, тоді як великі ЛМ пов'язані з вищим ризиком ПРПО [7].

К. Karlsen та співавт. зазначають, що діагноз ЛМ до вагітності призводить до підвищеного ризику передчасних пологів (відношення шансів (ВШ) = 2,27) і дуже ранніх передчасних пологів (ВШ = 20,09). Крім того, для жінок зі встановленим діагнозом ЛМ до вагітності підвищений ризик КР (ВШ = 1,83) і ризик планового КР (ВШ = 1,92). Однак ризики ППК, відшарування плаценти або ЗВУР не підвищені [15]. Звертає увагу, що в цьому дослідженні жінки залучені на основі коду діагностики ЛМ, тому багато клінічно незначущих ЛМ без симптомів могли бути не діагностовані. Отже, отримані дані різняться з даними в жінок із ЛМ, діагностованою під час планового УЗД.

Наприклад, три когортні дослідження [1] за участю жінок, які пройшли планове акушерське УЗД у другому триместрі вагітності, є основою для залучення до експозиційної або контрольної групи.

Р. Arisoy та співавт. мають на меті вивчити вплив інтрамуральної ЛМ розміром  $\geq 3$  см на результат одноплідної вагітності ( $n = 112$ ) порівняно з контрольною групою ( $n = 168$ ). Виявлено, що наявність ЛМ під час вагітності є фактором ризику для абортів (ВШ = 12,6), госпіталізації через біль (ВШ = 19,6), ПРПО (ВШ = 6,7), олігогідрамніоз (ВШ = 5,3), передчасні пологи (ВШ = 4,7), аномальні передлежання (ВШ = 9,7) та потреба в інтенсивній терапії новонароджених (ВШ = 3,0). Кореляції з частотою ЗВУР, внутрішньоутробної смерті плода, передлежання плаценти, відшарування плаценти та КР не виявлено [1].

Також встановлено, що жінки з ЛМ можуть мати вищий ризик короткої шийки матки (ВШ = 2,29). Проте, за даними авторів, кількість ЛМ не впливає на частоту короткої шийки матки. У роботі також класифіковано передчасні пологи на групи залежно від гестаційного віку і виявлено ВШ = 1,61 для передчасних пологів із терміном 34–36 тижні, ВШ = 2,99 для передчасних пологів у 32–33 тижні, ВШ = 1,47 для 28–31 тижні та ВШ = 1,81 протягом 20–27 тижнів [2].

Показано, що вагітні жінки з ЛМ матки мають удвічі вищу частоту порушень пологової діяльності. Жінки з ЛМ частіше відчувають труднощі третьої стадії пологів і післяпологові проблеми, а також у них вища ймовірність затримки плаценти [27,28].

Слід зауважити, що жінки з ЛМ зазвичай мають дисфункціональні пологи внаслідок порушення скорочувальної здатності міометрія. Саме тому для контролю скорочень матки та забезпечення належного розвитку пологів частіше доводиться використовувати окситоцин. Після народження дитини та плаценти цей вплив на скорочувальну здатність міометрія повторюється спонтанно, що призводить до атонії матки та ППК [8,27].

Н. S. Saleh та співавт. не зафіксовано істотного впливу кількості, розміру або типу ЛМ на акушерські результати. Тим не менш показано низку ускладнень у вагітних пацієнток із ЛМ розміром понад 2 см у діаметрі: передчасні пологи (27,7% випадків), КР (85%), загроза викидня (34%), передпологова кровотеча (2%) у вигляді передлежання плаценти, біль у животі, які потребують госпіталізації (4%), ППК (4%) [20]. Щодо ризику ППК, відшарування плаценти або ЗВУР, зазначена група авторів вказує на підвищений ризик усіх трьох показників, на відміну від деяких досліджень, у яких не виявлено такі результати [15].

Важливе значення має також дослідження зв'язку між ЛМ під час вагітності і антропометрії новонародженого. Наявність ЛМ під час вагітності асоціюється з приблизно на 40% вищим ризиком передчасних пологів порівняно з вагітностями без ЛМ [17,19,20]. Цей підвищений ризик може пояснити деякі повідомлення про зменшення маси тіла немовляти під час народження. Однак у більшості досліджень ЛМ та розміру під час народження не враховано термін вагітності на момент пологів [2,3,7,12,19].

У дослідженні [19] вказані показники внесено для вивчення. Вагітним жінкам ( $n = 2578$ ) проведено до 6 УЗД під час вагітності з фіксацією кількості і об'єму трьох найбільших ЛМ. Виявлено, що середня маса тіла при народженні не відрізнялася залежно від статусу ЛМ. Проте порівняно з вагітностями без ЛМ новонароджені від вагітності з ЛМ мають більші окружності голови, рук та стегон. Наявність порівняно з відсутністю ЛМ пов'язана з передчасними пологами [19].

Вирішуючи питання про спосіб розродження в пацієнток із ЛМ матки, слід враховувати вік жінки, акушерський анамнез, характер і розташування вузла ЛМ, а також перебіг цієї вагітності, стан плода, подальші репродуктивні плани. Функціональні обстеження перед пологами або операцією обов'язково включають оцінювання внутрішньоутробного стану плода (кардіотокографія, доплерометрія судин матки, пуповини плода, дослідження кровотоку вузлів ЛМ). Значна роль у визначенні показань до оперативного розродження та обсягу хірургічного втручання належить УЗД, під час якого визначаються розміри, кількість, місце розташування вузлів ЛМ та їхнє відношення до судинних пучків матки. Завжди бажана присутність під час проведення УЗД лікаря, який здійснюватиме операцію, оскільки на підставі даних УЗД оцінюються розташування вузла, судин, технічні можливості видалення вузла. Але кращим методом розродження є пологи через природні родові шляхи [19].

Слід зазначити, що ППК у жінок із ЛМ спостерігаються у 2,5 раза частіше, що обумовлено порушенням скорочувальної здатності міометрія [16,17,20].

Отже, наведені результати літератури підкреслюють, що вагітність на тлі ЛМ характеризується високим ризиком із ППК, що вказує на необхідність оптимізації тактики ведення третього періоду пологів і раннього післяпологового періоду в жінок із ЛМ, та і є метою наших подальших досліджень.

### Висновки

Отже, ЛМ – одне з найпоширеніших захворювань у жінок, що асоціюється з перинатальними й акушерськими ускладненнями, особливо під час третього і раннього післяпологового періодів. Одним із серйозних і маловивчених ускладнень ЛМ під час вагітності, що потребує надання медичної допомоги, є кровотеча. Незважаючи на значну кількість досліджень, причини виникнення і прогресування ЛМ, а також взаємозв'язок між її розвитком і перебігом вагітності при певних типах і локалізації наразі залишаються недостатньо відомими. Тому актуальним сьогодні залишається вивчення цього питання для оптимізації тактики ведення третього періоду пологів і раннього післяпологового періоду в жінок із ЛМ.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### References/Література

1. Arisoy R, Erdogdu E, Bostanci E et al. (2016). Obstetric outcomes of intramural leiomyomas in pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 43(6): 844-848.
2. Blitz MJ, Rochelson B, Augustine S, Greenberg M, Sison CP, Vohra N. (2016). Uterine fibroids at routine second-trimester ultrasound survey and risk of sonographic short cervix. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 29(21): 3454-3460. doi: 10.3109/14767058.2015.1131261.
3. Cagan M, Tanacan A, Donmez HG, Fadiloglu E, Unal C, Beksac MS. (2020). The effect of small size uterine fibroids on pregnancy outcomes in high-risk pregnancies. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 42: 535-539.
4. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R. (2015). Reproductive Endocrinology and Infertility Committee. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Can.* 37: 277-285. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30318-2.
5. Choudhary A, Inamdar SA, Sharma U. (2023). Pregnancy With Uterine Fibroids: Obstetric Outcome at a Tertiary Care Hospital of Central India. *Cureus.* 15(2): e35513. doi: 10.7759/cureus.35513.
6. Cianci S, Gulino FA, Palmara V et al. (2023). Exploring Surgical Strategies for Uterine Fibroid Treatment: A Comprehensive Review of Literature on Open and Minimally Invasive Approaches. *Medicina (Kaunas).* 60(1): 64. doi:10.3390/medicina60010064.
7. Ciavattini A, Clemente N, Delli Carpini G, Di Giuseppe J, Giannubilo SR, Tranquilli AL. (2015). Number and size of uterine fibroids and obstetric outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 28(4): 484-488. doi: 10.3109/14767058.2014.921675.
8. Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. (2000). Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 95(5): 764-769. doi: 10.1016/S0029-7844(99)00605-5.
9. Datir SG, Bhake A. (2022). Management of Uterine Fibroids and Its Complications During Pregnancy: A Review of Literature. *Cureus.* 14(11): e31080. doi: 10.7759/cureus.31080.
10. Dumitrașcu MC, Nenciu CG, Nenciu AE, Călinoiu A, Neacșu A et al. (2023, Mar 20). Laparoscopic myomectomy – The importance of surgical techniques. *Front Med (Lausanne).* 10: 1158264. doi: 10.3389/fmed.2023.1158264. Erratum in: *Front Med (Lausanne).* 2023 Aug 21; 10: 1251421. doi: 10.3389/fmed.2023.1251421. PMID: 37020679; PMCID: PMC10067888.
11. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. (2020). Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 149(1): 3-9. doi: 10.1002/ijgo.13102.
12. Harlev A, Wainstock T, Walfisch A, Landau D, Sheiner E. (2019). Perinatal outcome and longterm pediatric morbidity of pregnancies with a fibroid uterus. *Early Human Development.* 129: 33-37.
13. Jayes FL, Liu B, Feng L, Aviles-Espinoza N, Leikin S, Leppert PC. (2019). Evidence of biomechanical and collagen heterogeneity in uterine fibroids. *Plos One.* 14(4): e0215646.
14. Kaminskiy VV, Prokopovych EV. (2018). Clinical experience of using GnRH agonists in the treatment of uterine leiomyoma with concomitant gynecological pathology. *Health of woman.* 10(136): 22-25. [Камінський ВВ, Прокопович ЄВ. (2018). Клінічний досвід засто-



- сування агоністів гонадотропін-релізінг-гормону у лікуванні лейоміоми матки із супутньою гінекологічною патологією. Здоров'я жінки. 10(136): 22-25]. doi: 10.15574/HW.2018.136.22.
15. Karlsen K, Schiøler Kesmodel U, Mogensen O, Humaidan P, Ravn P. (2020). Relationship between a uterine fibroid diagnosis and the risk of adverse obstetrical outcomes: a cohort study. *BMJ Open*. 10(2): e032104. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032104.
  16. Kuziomens'ka M, Chyryva S. (2021). Perebih vahitnosti i rozrodzhenia u zhinkov z rubtsem na mattsii pislia miomektomii iz zastosuvanniam endoskopichnykh tekhnolohii. *Reproduktyvne zdorovia zhinky*. (4): 76-82. [Кузьоменська М, Чирва С. (2021). Перебіг вагітності і розродження у жінок з рубцем на матці після міомектомії із застосуванням ендоскопічних технологій. *Репродуктивне здоров'я жінки*. (4): 76-82]. doi: 10.30841/2708-8731.4.2021.238166.
  17. Landman AJEMC, Don EE, Vissers G, Ket HCJ, Oudjik MA, de Groot CJM et al. (2022). The risk of preterm birth in women with uterine fibroids: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 17: e0269478.
  18. Litvak OO. (2019). Influence of medicament correction on morphological changes of leiomyoma of uterus. *Health of woman*. 1(137): 101-104. [Литвак ОО. Вплив медикаментозної корекції на морфологічні зміни лейоміоми матки. *Здоров'я жінки*. 1(137): 101-104]. doi: 10.15574/HW.2019.137.101.
  19. Mitro SD, Sundaram R, Chen Z et al. (2023). Leiomyomata, neonatal anthropometry, and pregnancy outcomes in singleton pregnancies. *Ann Epidemiol*. 80: 43-52. doi: 10.1016/j.annepidem.2023.02.008.
  20. Pérez-Roncero GR, López-Baena MT, Ornat L, Cuerva MJ, Garcia-Casarrubios P, Chedraui P et al. (2020). Uterine fibroid and preterm birth risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynecology Research*. 46: 1711-1727.
  21. Poulsen BB, Munk T, Rudnicki M, Ravn P. (2017). *Ugeskr Laeger*. [Uterine fibroids]. 179(43): V04170287.
  22. Saleem HA, Albalwi N, Ba'Abbad L. (2023). Uterine rupture in a term pregnancy after a previous uterine artery embolization to manage a large fibroid. A case report. *Case Rep Womens Health*. 39: e00551. doi: 10.1016/j.crwh.2023.e00551.
  23. Saleh HS, Mowafy HE, Hameid AAAE, Sherif HE, Mahfouz EM. (2018). Does Uterine Fibroid Adversely Affect Obstetric Outcome of Pregnancy *Biomed Res Int*. 2018: 8367068. doi: 10.1155/2018/8367068.
  24. Semeniak AV, Yuz'ko OM, Nitsovych IR. (2018). Leiomyoma matky ta vahitnist'. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatal'na medytsyna*. 2(28): 93-98. [Семеняк АВ, Юзько ОМ, Ніцович ІР. (2018). Лейоміома матки та вагітність. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2(28): 93-98].
  25. Sobel M, Hobson S, Chan C. (2022). Uterine fibroids in pregnancy. *CMAJ*. 194(22): E775. doi: 10.1503/cmaj.211530.
  26. Tinelli A, Favilli A, Lasmar RB et al. (2019). The importance of pseudocapsule preservation during hysteroscopic myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 243: 179-184.
  27. Tirnovanu MC, Lozneau L, Tirnovanu ŞD et al. (2022). Uterine Fibroids and Pregnancy: A Review of the Challenges from a Romanian Tertiary Level Institution. *Healthcare (Basel)*. 10(5): 855. doi: 10.3390/healthcare10050855.
  28. Tykha VG, Skripchenko NY. (2019). An algorithm for assisting women with leiomyoma in the postpartum period. *Perinatologiya i pediatriya*. 1(77): 25-29. [Тиха ВГ, Скрипченко НЯ. (2019). Алгоритм надання допомоги жінкам з лейоміомою матки в післяпологовому періоді. *Перинатологія и педиатрия*. 1(77): 25-29]. doi: 10.15574/PP.2019.77.25
  29. Van Heertum K, Barmat L. (2014). Uterine fibroids associated with infertility. *Womens Health (Lond)*. 10(6): 645-653. doi: 10.2217/whe.14.27.
  30. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N; SPECIAL CONTRIBUTORS. (2015). The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can*. 37(2): 157-178. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30338-8.
  31. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV et al. (2022). Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev*. 43(4): 678-719. doi: 10.1210/edrv/bnab039.
  32. Yan L, Yu Q, Zhang YN et al. (2018). Effect of type 3 intramural fibroids on in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study. *Fertil Steril*. 109(5): 817-822.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.007.
  33. Yerezhbayeva M, Terzic M, Aimagambetova G, Crape B. (2022). Comparison of two invasive non-surgical treatment options for uterine myomas: uterine artery embolization and magnetic resonance guided high intensity focused ultrasound-systematic review. *BMC Womens Health*. 22(1): 55. doi: 10.1186/s12905-022-01627-y.
  34. Zhylyka NYa. (2017). Doing patients with leiomyoma uterus. Conservative treatment methods (Overview of the Canadian SOGC Clinical Manual). *Health of woman*. 5(121): 86-91. [Жилка НЯ. Ведення пацієнок з лейоміомою матки. Консервативні методи лікування (огляд Канадського клінічного керівництва SOGC). *Здоров'я жінки*. 5(121): 86-91].

#### Відомості про авторів:

**Мороховець Ігор Миколайович** – аспірант каф. акушерства гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця, лікар акушер-гінеколог «Перинатального центру м. Київ». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. <https://orcid.org/0009-0001-3644-0556>.

**Мартинова Лілія Іванівна** – к.мед.н., доц. каф. акушерства, гінекології та неонатології ПО НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. <https://orcid.org/0000-0003-4190-3292>.

**Прилуцька Алла Броніславівна** – к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9079-4219>.

Стаття надійшла до редакції 12.09.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.

УДК 618.39-021.3:616.155.391+616-003.293

О.Б. Ярощук<sup>1,2</sup>, Д.О. Говсєєв<sup>1,2</sup>

## Хоріоамніоніт як ключова причина екстремально передчасних пологів (огляд світових даних)

<sup>1</sup>КНП «Перинатальний центр м. Києва», Україна<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. (2024). 6(175): 69-73; doi: 10.15574/HW.2024.6(175).6973

**For citation:** Yaroshchuk O.B., Govsieiev D.O. (2024). Chorioamnionitis as a key cause of extremely preterm births (a review of global data). Ukrainian Journal Health of Woman. 6(175): 69-73. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).6973

Передчасні пологи є основною причиною дитячої захворюваності та смертності в усьому світі. Вивчення етіопатогенетичних чинників, що призводять до передчасних пологів, і розроблення профілактичних втручань є основними об'єктами акушерських досліджень.

**Мета** – вивчити та узагальнити існуючі докази щодо впливу хоріоамніоніту, зокрема субклінічного, на передчасні пологи; проаналізувати можливі втручання, доказові підходи для сучасного лікування; визначити перспективні заходи в цій сфері.

Проведено огляд сучасних джерел доказової медицини; пошук здійснено в чотирьох окремих базах даних. Численні, не пов'язані між собою, дослідження повідомляють про зв'язок між інфекційним фактором і передчасними пологами. Найбільш достовірними з цих спостережень представлені патологоанатомами, які описали гістологічні дані внутрішньоутробної інфекції в пацієнтів у 75% передчасних пологів із тенденцією до зменшення зі збільшенням терміну вагітності. Епідеміологічні дослідження з використанням лабораторних і клінічних даних показують зв'язок між передчасними пологами і наявністю безсимптомної бактеріурії, а також змінами мікробіому піхви. У пацієток із вкороченням шийки матки, як маркера передчасних пологів, та субклінічною внутрішньоутробною інфекцією призначення антибактеріальної терапії у 75% призводить до усунення інфекційного процесу і регресу симптомів та пролонгування вагітності.

**Висновки.** Встановлено чіткий взаємозв'язок хоріоамніоніту, як клінічного, так і субклінічного (підтвердженого гістологічно), із розвитком передчасних пологів. Ключовим є збільшення відсотка хоріоамніоніту зі скороченням терміну пологів. Діагностичний амніоцентез є методом вибору для підтвердження діагнозу хоріоамніоніт, особливо при субклінічному перебігу, що може змінити підхід до лікування й поліпшення результатів перебігу вагітності.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** гіпертермія, лейкоцитоз, вагітність, передчасні пологи, хоріоамніоніт, везуліт, інфекція амніотичної рідини.

### Chorioamnionitis as a key cause of extremely preterm births (a review of global data)

O.B. Yaroshchuk<sup>1,2</sup>, D.O. Govsieiev<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Kyiv Perinatal Center, Ukraine<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Preterm labor remains a leading cause of neonatal morbidity and mortality worldwide. Investigating the etiopathogenetic factors contributing to preterm birth and developing preventive interventions are key objectives in obstetric research

**Aim** – to examine and integrate existing evidence on the impact of chorioamnionitis, including its subclinical forms, on preterm labor; to analyze potential interventions and evidence-based approaches for modern treatment; and to identify promising strategies in this field.

A review of contemporary evidence-based medical literature was conducted. Primary searches were carried out in four separate databases. Numerous independent studies have documented correlations between infectious factors and preterm birth. The most reliable findings have been provided by pathologists, who described histological evidence of intrauterine infection in 75% of preterm births, with a declining trend as gestational age increase. Epidemiological research using laboratory and clinical data reveals a correlation between preterm birth and the presence of asymptomatic bacteriuria, as well as alterations in the vaginal microbiome. In patients with cervical shortening – a marker of preterm labor – and subclinical intrauterine infection, antibiotic therapy has been shown to resolve the infectious process, reverse symptoms, and prolong pregnancy in 75% of cases.

**Conclusions.** The analysis confirmed a clear association between chorioamnionitis (both clinical and subclinical, histologically confirmed) and the development of preterm labor. The proportion of chorioamnionitis increases as gestational age decreases. Diagnostic amniocentesis is the method of choice for confirming the diagnosis of chorioamnionitis, particularly in subclinical cases, which can significantly alter treatment approaches and improve pregnancy outcomes.

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** pregnancy, fever, leukocytosis, preterm labor, chorioamnionitis, villitis, intraamniotic infection.

### Вступ

Частота передчасних пологів у розвинених країнах коливається від 7,6% до 12% усіх пологів, тоді як у багатьох країнах із низьким і се-

реднім рівнем доходу частота передчасних пологів становить близько 15% усіх пологів [6]. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі щорічно реєструється 15 млн передчасних пологів [3].

Передчасні пологи мають багатофакторну етіологію та поділяються на передчасні пологи з клінічними проявами (переймоподібний біль, вкорочення шийки матки), тобто спонтанні передчасні пологи, передчасні пологи внаслідок передчасного розриву плодових оболонок та пов'язані з акушерськими або плодовими ускладненнями.

Внутрішньоутробна інфекція є частою причиною передчасних пологів, а гістологічний хоріоамніоніт у 55–70% випадків пов'язаний із ранніми передчасними пологами. Ключовим є збільшення відсотків хоріоамніоніту зі зменшенням терміну пологів [23]. У знайдених дослідженнях повідомлялося про збільшення ймовірності передчасних пологів у жінок із гістологічним хоріоамніонітом у 2,5–8 разів. [1]. Однак вплив субклінічного хоріоамніоніту, зокрема на ризик передчасних пологів, практично не описано. У тих самих дослідженнях водночас кориговано потенційні проміжні змінні, зокрема, передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО), гіпертермію і час від розриву до пологів, що перешкоджає оцінюванню загального впливу гістологічного хоріоамніоніту на пологи. Дані щодо впливу гістологічного хоріоамніоніту з васкулітом плода на передчасні пологи й тахікардію плода унаслідок інфекції є нечисленими [16].

**Мета** огляду – вивчити та узагальнити існуючі докази щодо впливу хоріоамніоніту, зокрема субклінічного, на передчасні пологи; проаналізувати можливі втручання, доказові підходи для сучасного лікування; визначити перспективні заходи в цій сфері.

Хоріоамніоніт – це гостре запалення амніону та хоріона, є маркером інтраамніотичної інфекції, хоча він може виникати за відсутності виявленої інфекції. Гістологічний хоріоамніоніт, ідентифікований під час патологоанатомічного дослідження плаценти, може бути присутнім за відсутності клінічного хоріоамніоніту, який діагностується зазвичай за гіпертермією в матері. Такі субклінічні випадки становлять 40–90% випадків гістологічного хоріоамніоніту з факторами, включаючи варіанти у визначеннях клінічного хоріоамніоніту, що використовуються в різних дослідженнях, що сприяє варіабельності [5].

У 2015 р. група експертів запропонувала замінити термін «клінічний хоріоамніоніт» на «інтраамніальне інфікування». Однак ця пропозиція не набула популярності, оскільки передбачає, що

запальний статус амніотичної порожнини і наявність мікроорганізмів були встановлені, а це рідко буває. Тому вживання терміну «клінічний хоріоамніоніт» є найбільш вживаним у більшості оглядів [14].

Хоріоамніоніт розвивається в результаті висхідних інфекцій із нижніх відділів статевих шляхів, найчастіше на тлі ПРПО. Інфекція є полімікробною і містить вагінальну або кишкову флору, у т.ч. анаероби, кишкові грамнегативні палички та стрептокок групи В. Інфекція рідко виникає внаслідок гематогенного, трансплацентарного поширення бактеріємії матері або інвазивної діагностичної процедури, такої як амніоцентез [21].

Факторами ризику є вживання алкоголю, бактеріальний вагіноз, епідуральна анестезія, колонізація стрептококом групи В, ожиріння, стан імунодефіциту; меконіальні води, затяжні пологи; велика кількість вагінальних оглядів; повторні пологи, хронічні джерела інфекції у вагітної, куріння, інфекції, що передаються статевим шляхом; інвазивні вагінальні процедури, такі як фетальні електроди на голові або внутрішньоматкові катетери тиску; преіндукція катетером Фолея; багатоплідна вагітність.

У допологовому періоді діагностується 15% випадків клінічного хоріоамніоніту, у пологовому – 85%. Найчастіші мікроорганізми, ідентифіковані в амніотичній рідині жінок із клінічним хоріоамніонітом, – *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Streptococcus agalactiae*, *Lactobacillus* і *Bacteroides*. Наявність збудника в амніотичній рідині порожнини присутня приблизно в 50% випадків [11].

Вважається, що клінічний хоріоамніоніт зазвичай виникає внаслідок мікробної інвазії амніотичної порожнини, що може викликати системні й місцеві запальні реакції. [9]. Але мікробна інвазія амніотичної порожнини присутня лише в 35% жінок із передчасним клінічним хоріоамніонітом. Інтраамніотичне запалення (концентрація інтерлейкіну-6 в амніотичній рідині  $\geq 2,6$  нг/мл) виявляється у 77% пацієток із клінічним хоріоамніонітом і передчасними пологами. Загалом у 25% пацієнтів із клінічним хоріоамніонітом немає жодних ознак інтраамніотичної інфекції або внутрішньоамніотичного запалення [18].

У великому ретроспективному популяційному дослідженні 199 093 пологів 2,5% пацієток мають безсимптомну бактеріурію, яка незалежно пов'язана з передчасними пологами (скориговане

співвідношення шансів: 1,6, 95% довірчий інтервал: 1,5–1,7). І навпаки, діагностика та лікування безсимптомної бактеріурії, як видається, знижує ризик передчасних пологів [17].

Як клінічний, так і субклінічний хоріоамніоніт набагато частіше спостерігаються при передчасних, ніж при термінових, пологах і можуть становити 50% передчасних пологів до 30 тижнів вагітності [3].

Патогістологічне дослідження плаценти часто дає цінну і важливу інформацію про механізми захворювання.

Гістопатологічні ознаки включають амніотропну інфільтрацію нейтрофілами матері та плода (які зазвичай не виявляються) у хоріоамніотичних оболонках і пуповині. Ця амніотропна міграція нейтрофілів зумовлена градієнтами потужних хемокінів нейтрофілів, таких як інтерлейкін-8 і CXCL6 (GCP-2), чий концентрації помітно зростають у відповідь на мікробну інвазію в амніотичну порожнину.[9]. Клінічне значення запальних реакцій матері та плода при гострому хоріоамніоніті добре охарактеризоване, а тяжкість уражень пов'язана з несприятливими наслідками вагітності. Значна кількість даних *in vivo* та *in vitro* свідчить, що комплекс гострого хоріоамніоніту та інтраамніотичної інфекції причинно пов'язаний із передчасними пологами та ПРПО [7].

Хронічний хоріоамніоніт визначається інфільтрацією лімфоцитів у хоріоамніотичній оболонці та хоріальній пластинці, подібно до інфільтрації нейтрофілів при гострому хоріоамніоніті.[10]. Хронічний хоріоамніоніт пов'язаний із попередніми спонтанними абортами, затримкою росту плода та передчасними пологами. Цікаво, що хронічний хоріоамніоніт часто асоціюється з «хронічним віллизитом невідомої етіології» [1].

Хронічний хоріоамніоніт є поширеним гістологічним ураженням плаценти в пацієток із передчасними пологами з неушкодженими плодовими оболонками та передчасним розривом оболонок. Ба більше, загальний зв'язок із віллизитом невідомої етіології вказує на те, що хронічний хоріоамніоніт – це не просто локально обмежене гістологічне явище, а вважається аналогом гострого хоріоамніоніту, який є наслідком висхідної інтраамніотичної інфекції. Середній термін вагітності хронічного хоріоамніоніту в групах передчасних пологів і передчасного передпологового розриву плодових оболонок вищий, ніж у гострого хоріоамніоніту. Це важливо, оскільки патоло-

гічна основа спонтанних передчасних пологів і ПРПО, що призводить до передчасних (недоношених) пологів, залишається загадкою [16].

На відміну від гострого хоріоамніоніту після мікробної інвазії амніотичної порожнини, основна етіологія хронічного хоріоамніоніту не відома. Субклінічне інтраамніотичне інфікування мікроорганізмами (такими як віруси), очевидно, є однією з можливостей. Кілька досліджень, присвячених вірусному навантаженню амніотичної рідини за допомогою методів полімеразної ланцюгової реакції, повідомляють про різні показники виявлення вірусів, таких як цитомегаловірус, парвовірус та аденовірус. Виявлені вірусні геноми в 6% випадків генетичного амніоцентезу другого триместру, отриманого від безсимптомних пацієнтів [4]. Однак під час ретельного оцінювання потенційних вірусних, бактеріальних і протозойних патогенів не виявлено жодних специфічних інфекційних агентів. У попередньому аналізі випадків хронічного хоріоамніоніту також відзначено, що патологія віллизитів не узгоджується з типовими проявами віллизитів інфекційного походження, таких як цитомегаловірус, токсоплазмоз, сифіліс і вірус простого герпесу [17].

Отже, часте співіснування хронічного хоріоамніоніту та віллизиту невідомої етіології, зазначене в дослідженнях, переконливо свідчить, що ці два патологічні ураження, імовірно, мають неінфекційне походження.

Висхідна внутрішньоутробна інфекція і матково-плацентарна ішемія є типовими гістопатологічними змінами плаценти, які виявляються в більшості випадків передчасних пологів.

Критеріями діагностики клінічного хоріоамніоніту є підвищення температури в матері (температура  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$  або  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) плюс два або більше з п'яти таких клінічних ознак: тахікардія матері (частота серцевих скорочень (ЧСС)  $>100$  уд./хв), тахікардія плода (ЧСС  $>160$  уд./хв), болочість матки, гнійні виділення з піхви з неприємним запахом і лейкоцитоз у матері (кількість лейкоцитів  $>15\,000/\text{мм}^3$ ). Діагностична точність цих критеріїв для виявлення пацієнтів із доведеною інтраамніотичною інфекцією становить близько 50% [15].

Підозра на хоріоамніоніт ґрунтується на клінічних і лабораторних даних – лихоманка без явного джерела в поєднанні з будь-якою ознакою: тахікардія плода, кількість лейкоцитів у матері



≥15 000 на мм<sup>3</sup> за відсутності кортикостероїдів; гнійні виділення. Діагноз можна підтвердити на підставі об'єктивних лабораторних доказів інфекції в амніотичній рідині, отриманій за допомогою амніоцентезу або кесаревого розтину та гістологічного підтвердження при дослідженні плаценти, що виявляє ознаки інфекції. Позитивний посів амніотичної рідини є «золотим» стандартом для діагностування, але він має обмежене клінічне застосування, оскільки результати можуть бути недоступними впродовж 3 діб. Тести на рівень С-реактивного білка в крові матері та лейкоцитоз мають низьку чутливість і специфічність. Комбінація біомаркерів крові матері та амніотичної рідини може підвищити точність прогнозування гістологічного хоріоамніоніту [20].

Гістологічне підтвердження хоріоамніоніту зафіксовано в пацієнок із передчасними пологами без і з ПРПО, істміко-цервікальною недостатністю, ідіопатичною вагінальною кровотечею, передлежанням плаценти, мертвнонародженням, затримкою росту плода [19].

Цікавим є факти пролонгування вагітності в пацієнок із вкороченням шийки матки та пролабуванням плідного міхура, якщо перед цервікальним серкляжом проводиться амніоцентез для виключення субклінічного хоріоамніоніту, що має вирішальне значення для відбору пацієнтів, які є найкращими кандидатами. У пацієнок із вкороченням шийки матки, як маркера передчасних пологів, і субклінічною внутрішньоутробною інфекцією, призначення антибактеріальної терапії у 75% призводить до усунення інфекційного процесу та регресу симптомів і пролонгування вагітності [22].

Лікування хоріоамніоніту переважно містить антибіотикотерапію і пологи. Жінкам із передчасним розривом плодових оболонок слід запропонувати консультування із застосуванням мультидисциплінарного підходу.[19].

Вирішуючи питання про методи пологів для збереження життя матері, слід надавати пріоритет методам, які призводять до живонароджен-

ня, якщо це можливо, з доступною відповідною неонатальною реанімацією. Хоріоамніоніт не є показанням до кесаревого розтину. Індукція пологів є методом вибору. Введення антибіотиків під час пологів необхідно щоразу, коли підозрюється або підтверджується хоріоамніоніт. Антибіотики слід розглядати і в разі ізольованої лихоманки в матері.

Після лікування антибіотиками підтверджено ерадикацію у 79% пацієнок із передчасними пологами без ПРПО і наявністю субклінічного хоріоамніоніту, яким проведено контрольний амніоцентез.[12,21]. Успішне лікування проведено у 84% пацієнтів, які пройшли контрольний амніоцентез[13]. Застосування цефтріаксону, метронідазолу та кларитроміцину пов'язано з більш успішною ерадикацією інтраамніотичного запалення/інфекції та запобігає вторинному інтраамніотичному запаленню/інфекції частіше порівняно зі схемою антибіотиків, до якої входить ампіцилін і/або цефалоспоринони, у пацієнок із ПРПО [8,19]. Внутрішньовенна антибіотикотерапія на 15–24-му тижні вагітності в жінок із сладж-синдромом в амніотичній рідині може захистити від ускладнень, пов'язаних з інфекцією, і виявляє гарний ефект додавання антибіотиків до протизапального препарату (індометацину) і/або вагінального прогестерону у вагітних із короткою шийкою матки [2,12].

## Висновки

На основі аналізу встановлено чіткий взаємозв'язок хоріоамніоніту, як клінічного, так субклінічного (підтвердженого гістологічно) із розвитком передчасних пологів. Ключовим є збільшення відсотка хоріоамніоніту зі зменшенням терміну пологів. Діагностичний амніоцентез є методом вибору для підтвердження діагнозу «хоріоамніоніт», особливо при субклінічному перебігу, що може змінити підхід у лікуванні і поліпшенні результатів перебігу вагітності.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Brink LT, Roberts DL, Wright KA, Nel DG, Schubert PT, Boyd TK et al. (2022, Aug). Placental pathology in spontaneous and iatrogenic preterm birth: distinct entities with unique pathological features. *Placenta*. 126: 54-63. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.06.004>.
2. Cuff RD, Carter E, Taam R, Bruner E, Patwardhan S, Newman RB et al. (2020, Feb). Effect of Antibiotic Treatment of Amniotic Fluid Sludge. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2(1): 100073. Epub 2019 Nov 22. doi: 10.1016/j.ajogmf.2019.100073. PMID: 33345987.
3. Dagklis T, Akolekar R, Villalain C, Tsakiridis I, Kesrouani A, Tekay A et al. (2023, Dec). Management of preterm labor: Clinical practice guideline and recommendation by the WAPM-World Association of Perinatal Medicine and the PMF-Perinatal Medicine Foundation.

- Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 291: 196-205. Epub 2023 Oct 10. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.10.013. PMID: 37913556.
4. Do SC, Miller H, Leonard SA, Datoc IA, Girsen AI, Kappagoda S et al. (2021, Jul). Lactate and procalcitonin levels in peripartum women with intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 3(4): 100367. Epub 2021 Apr 5. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100367. PMID: 33831586.
  5. Fan S-R, Liu P, Yan S-M, Peng J-Y, Liu X-P. (2020, Oct). Diagnosis and treatment of intraamniotic infection. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2(4): 223-230.
  6. Freud A, Wainstock T, Sheiner E, Beloosesky R, Fischer L et al. (2019, May). Maternal chorioamnionitis & long term neurological morbidity in the offspring. *Eur J Paediatr Neurol*. 23(3): 484-490. Epub 2019 Mar 27. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.03.005. PMID: 31005407.
  7. Gomez-Lopez N, Romero R, Leng Y, Xu Y, Slutsky R, Levenson D et al. (2019, Oct 25). The origin of amniotic fluid monocytes/macrophages in women with intra-amniotic inflammation or infection. *J Perinat Med*. 47(8):822-840. doi: 10.1515/jpm-2019-0262. PMID: 31494640; PMCID: PMC7062293.
  8. Hadley EE, Discacciati A, Costantine MM, Munn MB, Pacheco LD et al. (2019, Jan). Maternal obesity is associated with chorioamnionitis and earlier indicated preterm delivery among expectantly managed women with preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 32(2): 271-278. Epub 2017 Sep 22. doi: 10.1080/14767058.2017.1378329. PMID: 28936902.
  9. Huang G, Yao D, Yan X, Zheng M, Yan P et al. (2023, Aug). Emerging role of toll-like receptors signaling and its regulators in preterm birth: a narrative review. *Arch Gynecol Obstet*. 308(2): 319-339. Epub 2022 Aug 2. doi: 10.1007/s00404-022-06701-2. PMID: 35916961.
  10. Kurakazu M, Yotsumoto F, Arima H, Izuchi D, Urushiyama D, Miyata K et al. (2019, May). The combination of maternal blood and amniotic fluid biomarkers improves the predictive accuracy of histologic chorioamnionitis. *Placenta*. 80: 4-7. Epub 2019 Mar 23. doi: 10.1016/j.placenta.2019.03.007. PMID: 31103065.
  11. Kusanovic JP, Vargas P, Ferrer F, Díaz F, Córdova V, Martinovic C et al. (2020, Oct). Comparison of two identification and susceptibility test kits for *Ureaplasma* spp and *Mycoplasma hominis* in amniotic fluid of patients at high risk for intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 33(20): 3409-3417. Epub 2019 Feb 20. doi: 10.1080/14767058.2019.1572742. PMID: 30786784.
  12. Martingano D, Renson A, Rogoff S, Singh S, Kesavan Nasir M et al. (2019, Oct). Daily gentamicin using ideal body weight demonstrates lower risk of postpartum endometritis and increased chance of successful outcome compared with traditional 8-hour dosing for the treatment of intrapartum chorioamnionitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 32(19): 3204-3208. Epub 2018 Apr 12. doi: 10.1080/14767058.2018.1460348. PMID: 29642754.
  13. Mönckeberg M, Valdés R, Kusanovic JP, Schepeler M, Nien JK, Pertossi E et al. (2019, Jul 26). Patients with acute cervical insufficiency without intra-amniotic infection/inflammation treated with cerclage have a good prognosis. *J Perinat Med*. 47(5): 500-509. doi: 10.1515/jpm-2018-0388. PMID: 30849048; PMCID: PMC6606339.
  14. Oh KJ, Romero R, Park JY, Lee J, Conde-Agudelo A et al. (2019, Aug). Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 221(2): 140.e1-140.e18. Epub 2019 Mar 28. doi: 10.1016/j.ajog.2019.03.017. PMID: 30928565; PMCID: PMC7218799.
  15. Ona S, Easter SR, Prabhu M, Wilkie G, Tuomala RE et al. (2019, Jan). Diagnostic Validity of the Proposed Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Criteria for Intrauterine Inflammation or Infection. *Obstet Gynecol*. 133(1): 33-39. doi: 10.1097/AOG.0000000000003008. PMID: 30531562.
  16. Palmsten K, Nelson KK, Laurent LC, Park S, Chambers CD, Parast MM. (2018, Jul). Subclinical and clinical chorioamnionitis, fetal vasculitis, and risk for preterm birth: A cohort study. *Placenta*. 67: 54-60. Epub 2018 Jun 6. doi: 10.1016/j.placenta.2018.06.001. PMID: 29941174; PMCID: PMC6059374.
  17. Sirisha P, Prashanth S, Arun P, Barathi A. (2024, Oct 20). Association Between Spontaneous Preterm Labor and Genitourinary Tract Infections Among Pregnant Women in a Tertiary Care Hospital in South India: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 16(10): e71973. doi: 10.7759/cureus.71973. PMID: 39569252; PMCID: PMC11578610.
  18. Tantengco OAG, Yanagihara I. (2019, Sep). Current understanding and treatment of intra-amniotic infection with *Ureaplasma* spp. *J Obstet Gynaecol Res*. 45(9): 1796-1808. Epub 2019 Jul 16. doi: 10.1111/jog.14052. PMID: 31313469.
  19. Thakur M, Latha S, Pal A, Sharma H, Dhiman B. (2023). Association between histological chorioamnionitis and genital tract cultures in preterm labor, *J Matern Fetal Neonatal Med*. 308(2): 319-339.
  20. Urushiyama D, Ohnishi E, Suda W, Kurakazu M, Kiyoshima C, Hirakawa T et al. (2021, Sep 23). Vaginal microbiome as a tool for prediction of chorioamnionitis in preterm labor: a pilot study. *Sci Rep*. 11(1): 18971. doi: 10.1038/s41598-021-98587-4. PMID: 34556804; PMCID: PMC8460623.
  21. Venkatesh KK, Glover AV, Vladutiu CJ, Stamilio DM. (2019, May). Association of chorioamnionitis and its duration with adverse maternal outcomes by mode of delivery: a cohort study. *BJOG*. 126(6): 719-727. Epub 2019 Jan 5. doi: 10.1111/1471-0528.15565. PMID: 30485648.
  22. Yoon BH, Romero R, Park JY, Oh KJ, Lee J et al. (2019, Aug). Antibiotic administration can eradicate intra-amniotic infection or intra-amniotic inflammation in a subset of patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 221(2): 142.e1-142.e22. Epub 2019 Mar 27. doi: 10.1016/j.ajog.2019.03.018. PMID: 30928566; PMCID: PMC8224929.
  23. Zackler A, Flood P, Dajao R, Maramara L, Goetzl L. (2019, Feb). Suspected Chorioamnionitis and Myometrial Contractility: Mechanisms for Increased Risk of Cesarean Delivery and Postpartum Hemorrhage. *Reprod Sci*. 26(2): 178-183. Epub 2018 May 30. doi: 10.1177/1933719118778819. PMID: 29848185.

#### Відомості про авторів:

**Ярошук Олена Борисівна** – асистент каф. акушерства, гінекології та неонатології ПО НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: +38 (044) 331-36-90. Заст. директора КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9. <https://orcid.org/0009-0004-8882-2056>.

**Говсєв Дмитро Олександрович** – д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства та гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13; тел.: +38 (044) 234-92-76. Директор КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9; тел.: +38 (044) 275-80-77. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 13.09.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.

УДК 618.21:616.523:578.825:618.3-053.31]-07-085.281.8(048.8)

Ю.О. Дубоссарська

## Генітальний герпес в акушерстві та неонатальний герпес (огляд літератури)

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. (2024). 6(175): 74-82; doi: 10.15574/HW.2024.6(175).7482

**For citation:** Dubossarska YuO. (2024). Genital herpes in obstetrics and neonatal herpes (literature review). Ukrainian Journal Health of Woman. 6(175): 74-82. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).7482

Генітальний герпес (ГГ) – це хронічна інфекція, викликана вірусом простого герпесу (ВПГ) 1 і 2 типу, передається переважно статевим шляхом та спричиняє рецидивні генітальні виразки протягом усього життя. Інфікування жінки ВПГ під час вагітності становить ризик для розвитку плода та новонародженого. Передача вірусу відбувається під час контакту з ВПГ 1 або 2 типу у внутрішньоутробному, інтранатальному періоді або після народження.

**Мета** – розглянути клінічні форми ураження ГГ вагітних та новонароджених, шляхи передачі інфекції від матері до плода, сучасні підходи до діагностики та лікування, показання до оперативного розродження, а також шляхи профілактики в неінфікованих жінок під час вагітності та у здорових немовлят.

Пошук літературних джерел проведено за допомогою PubMed/MEDLINE, Google, Кокранівської бібліотеки, міжнародних рекомендацій та керівництв за 2014–2025 роки. Здебільшого, клінічний діагноз ГГ встановлюється шляхом виявлення везикулярних, ерозованих або виразкових уражень, але завжди повинен бути підтверджений лабораторними дослідженнями. Підхід до протівірусної терапії у вагітних із ГГ враховує класифікацію інфекції, тяжкість симптомів і термін гестації під час інфікування відносно строку пологів. Супресивна протівірусна терапія проводиться для зменшення ймовірності рецидиву ГГ напередодні або під час пологів. Попри прогрес у діагностиці, лікуванні та профілактиці, неонатальна герпетична інфекція продовжує спричиняти значну захворюваність і смертність новонароджених.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** генітальний герпес, первинний епізод, рецидив, передача вірусу від матері до плода, супресивна протівірусна терапія, неонатальний герпес.

### Genital herpes in obstetrics and neonatal herpes (literature review)

Yu.O. Dubossarska

Dnipro State Medical University, Ukraine

Genital herpes (GH) is a chronic infection caused by herpes simplex virus (HSV) types 1 and 2, which is mainly sexually transmitted and causes recurrent genital ulcers throughout life. Infection of a woman with HSV during pregnancy poses a risk to the development of the fetus and newborn. Transmission of the virus occurs through contact with HSV type 1 or 2 in the prenatal period, during the intrapartum period, or after delivery.

**The aim** is to review the clinical forms of HSV infection in pregnant women and newborns, ways of mother-to-child transmission, current approaches to diagnosis and treatment, indications for cesarean section, and ways of prevention in uninfected women during pregnancy and in healthy infants.

The literature search was conducted using PubMed/MEDLINE, Google, the Cochrane Library, international recommendations and guidelines for 2014–2025. The clinical diagnosis of GH is usually made by detecting vesicular, eroded, or ulcerated lesions, but should always be confirmed by laboratory tests. The approach to antiviral therapy in pregnant women with GH takes into account the classification of the infection, the severity of symptoms and the gestational age at the time of infection in relation to the term of delivery. Suppressant antiviral therapy is used to reduce the likelihood of recurrence of GH before delivery. Despite progress in diagnosis, treatment, and prevention, neonatal herpes infection continues to cause significant morbidity and mortality in newborns.

No conflict of interests was declared by the author.

**Keywords:** genital herpes, primary episode, recurrence, mother-to-child transmission, suppressant antiviral therapy, neonatal herpes.

### Вступ

Генітальний герпес (ГГ) – це хронічна інфекція, викликана вірусом простого герпесу (ВПГ) 1 і 2 типу, передається переважно статевим шляхом та спричиняє рецидивні генітальні виразки протягом усього життя. ВПГ-1 може викликати як оральну, так і генітальну інфекцію, але здебільшого пов'язаний з ураженням ротової порожнини (лабіальний герпес). ВПГ-2 спричи-

няє майже виключно генітальні ураження та найчастіше пов'язаний із рецидивним перебігом, але іноді він може спричинити виразки в ротовій порожнині. ВПГ-2 збільшує ризик зараження вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) у 2–3 рази. ВПГ-1 може передаватися до партнера через оральні або генітальні статеві стосунки. ВПГ-2 зазвичай передається статевим шляхом, проте в рідкісних випадках відбувається орально-гені-

тальна передача вірусу. Оральна інфекція ВПГ-1 не захищає від інфікування ВПГ-2, але знижує ризик симптоматичної первинної генітальної інфекції (ПГІ) ВПГ-2. Інфекція ВПГ-2 захищає від зараження ВПГ-1. Більшість людей, інфікованих ГГ, не знають про свій статус. Оскільки люди можуть виділяти ВПГ навіть без жодних клінічних ознак, значна частка випадків передачі вірусу відбувається від статевих партнерів без наявних симптомів [2,11,16,22,30].

ГГ розповсюджений у США, зокрема серед жінок віком від 14 до 49 років поширеність інфекції ВПГ-2 становить 15,9%. За підрахунками різних досліджень, у всьому світі серологічна поширеність ВПГ-2 серед вагітних жінок становить від 7% до 40%. Однак загальна поширеність герпетичної інфекції є вищою, оскільки це захворювання також спричиняється ВПГ-1. В Україні статистичних даних щодо поширеності інфекції ВПГ, зокрема серед вагітних, немає. Багато жінок репродуктивного віку інфіковані ВПГ до вагітності або можуть заразитися під час гестації від статевого партнера, тому ризик трансмісії ВПГ від матері до плода або новонародженого є нагальною проблемою для громадського здоров'я [11,18,22,32].

**Мета** – розглянути клінічні форми ураження ГГ вагітних та новонароджених, шляхи передачі інфекції від матері до плода, сучасні підходи до діагностики та лікування, показання до оперативного розродження, а також шляхи профілактики в неінфікованих жінок під час вагітності та у здорових немовлят.

Пошук літературних джерел проведено за допомогою PubMed/MEDLINE, Google, Кокранівської бібліотеки, міжнародних рекомендацій та керівництв за 2014–2025 роки.

Інфікування жінки ВПГ під час вагітності становить ризик для розвитку плода та новонародженого. Передача вірусу відбувається під час контакту з ВПГ 1 або 2 типу у внутрішньоутробному, інтранатальному періоді або після народження. Приблизно 5% неонатального герпесу (НГ) припадає на внутрішньоутробну передачу. Повідомлялося про внутрішньоутробну інфекцію, отриману трансплацентарно або трансцервікально (через плодові оболонки) в жінок із первинною генітальною інфекцією ВПГ, яка може призвести до викидня, вроджених аномалій (наприклад, вентрикуломегалії, мікроцефалії та інших аномалій центральної нервової системи

(ЦНС)), гепатоспленомегалії, передчасних пологів, затримки росту або антенатальної загибелі плода [28,31]. Рецидив ГГ не пов'язаний із такими наслідками. Внутрішньоутробне інфікування слід розглядати у випадках ранньої неонатальної інфекції ВПГ, попри проведення кесаревого розтину до початку пологової діяльності при цілому плідному міхурі [21,22].

Інтранатальна передача є найпоширенішим шляхом інфікування новонароджених ВПГ. Найвищий ризик передачі новонародженому виникає, коли ПГІ ВПГ відбувається у III триместрі вагітності, особливо протягом 6 тижнів до пологів. Ризик передачі від матері до немовляти становить до 85% у жінок із ПГІ перед пологами, порівняно з менш ніж 1% у вагітних із рецидивами ГГ або в осіб із ПГІ в I половині вагітності. Зазвичай передача ВПГ новонародженому відбувається під час пологів унаслідок прямого контакту з вірусом, який виділяється з інфікованих місць (шийка матки, піхва, вульва, періанальна ділянка). До факторів, асоційованих із передачею НГ належать клінічні прояви (ПГІ, непервинний перший епізод або рецидив), термін вагітності під час інфікування ВПГ, відсутність трансплацентарно набутих материнських антитіл до ВПГ, які можуть зберігатися в дитини приблизно до 6-місячного віку, тривалість безводного проміжку до пологів, метод розродження, зокрема інструментальні вагінальні пологи (вакуум-екстракція, акушерські щипці). У більшості матерів новонароджених з інтранатальною передачею ВПГ в анамнезі відсутні клінічні ознаки ГГ. Частота виділення вірусу вища при генітальному ВПГ-2 порівняно з генітальним ВПГ-1. Ведення вагітності не залежить від типу вірусу, хоча тип ГГ (ВПГ 1 та 2 типу) впливає на ризик передачі вірусу та неонатальних ускладнень. Як ВПГ-1, так і ВПГ-2 можуть спричиняти локалізацію проявів на шкірі, слизовій оболонці очей і рота; ураження ЦНС або розвиток дисемінованої інфекції в новонародженого; проте ВПГ-1 найчастіше асоціюється зі шкірними проявами, а ВПГ-2 – з ураженням ЦНС та з гіршими наслідками [6,21,31].

**Клінічні прояви ВПГ** можуть сильно відрізнятися залежно від того, чи це ПГІ, непервинний перший епізод або рецидив.

*Первинна інфекція* характеризується першим виникненням генітального ураження та виникає, коли пацієнтка інфікується ВПГ 1 або 2 типу, але не мала попереднього контакту з жодним типом



Таблиця 1

## Диференційна діагностика генітальних виразок [14]

Діагноз	Клінічні особливості
Інфекційні причини:	
• сифіліс	Безболісний шанкр з безболісною лімфаденопатією
• венерична лімфогранульома	Безболісна виразка, лімфаденіт
• донованоз	Безболісні виразки, без лімфаденопатії
• короста	Екскоріювані червоні папули, «ходи»
• <i>Candida</i>	Неглибокі ураження яскраво-червоного кольору
Шкірна хвороба Крона	Набряк статевих органів, лінійна «ножеподібна» виразка, абдомінальні симптоми
Хвороба Бехчета	Болючі виразки ротової порожнини, увеїт, артралгії, шлунково-кишкові симптоми
Контактний дерматит	Використання складних місцевих засобів (наприклад, ароматизовані засоби жіночої гігієни)
Реактивний артрит	Артрит, увеїт, уретрит, цервіцит, виразки слизової оболонки цоки
Плоский ліхен	Внутрішній бік великих статевих губ
Вульгарна пухирчатка	Виразки ротової порожнини та мляві пухирі/ерозії на шкірі
Гангренозна піодермія	Хворобливі виразки з пурпуровими межами та підритими краями
Багатоформна еритема	ВПП, асоційована з <i>Mycoplasma</i> , індукована медикаментами

вірусу (тобто антитіла до обох типів вірусу негативні).

*Непервинний перший епізод* є першим клінічно визнаним епізодом та характеризується іншим штамом збудника в раніше серопозитивної пацієнтки, тобто особа має антитіла до ВПП 1 або 2 типу від попереднього контакту.

*Рецидив інфекції* – повторний епізод клінічних симптомів через реактивацію попередньої інфекції ВПП 1 або 2 типу після періоду латентності, характеризується ураженням геніталій, у яких типоспецифічні антитіла конкордантні. Приблизно 75% вагітних із ГГ матимуть принаймні один рецидив під час вагітності, а 14% – продромальні симптоми або ураження під час пологів. Рецидив ВПП більш імовірний в осіб після ППГ під час вагітності або за наявності в анамнезі від 2 та більше рецидивів на рік. Усі жінки з ослабленим імунітетом (до яких можуть належати люди, які живуть з ВІЛ і мають знижений рівень CD4-лімфоцитів) мають підвищений ризик тяжчих і частіших симптоматичних рецидивів ГГ під час вагітності та безсимптомного виділення ВПП під час пологів. Оскільки коінфекція ВПП та ВІЛ призводить до посиленої реплікації обох вірусів, існує занепокоєння, що реактивація ВПП може підвищити ризик перинатальної передачі як ВІЛ-інфекції, так і ВПП [6,31].

До *типових клінічних проявів ГГ* належать одно- або двостороннє везикулярне ураження з ерите-

матозною основою, розташоване в ділянці крижового дерматому (зазвичай S2, S3), що виявляється на шкірі геніталій або прилеглих ділянках. Вони часто перетворюються на пустули, потім виразки та, нарешті, на ороговілій шкірі утворюються кіркові ураження. Хоча це класичні прояви ГГ, атипіві прояви є поширеними, зокрема незначна еритема, тріщини, свербіж і біль з мінімальними ознаками, що виявляються. Клінічні прояви ГГ подібні в жінок під час вагітності та поза нею [4,9,31].

Зазвичай при ППГ клінічні прояви виникають протягом тижня після статевих контактів з інфікованим партнером. Початкові прояви можуть бути тяжкими, з болісними генітальними ерозіями та виразками, сверблячкою, дизурією та болючою паховою лімфаденопатією. Здебільшого, ураження починаються як папули або везикули, які швидко поширюються на поверхні геніталій і можуть об'єднуватися в більші ділянки виразок. Ураження статевих органів може бути одно- або двостороннім, збільшуватися до великих розмірів. Ці прояви зникають протягом 2–3 тижнів навіть без противірусної терапії. До системних симптомів при ППГ належать лихоманка, головний біль, нездужання та міалгія [4,9,31].

Диференційна діагностика генітальних виразок в окремих випадках може бути складною (табл. 1).

Таблиця 2

## Клінічне позначення інфекції, спричиненої ВПГ [23]

Прямий результат тестування на вірус*	Типоспецифічний серологічний статус**		Класифікація ГГ
	антитіла до ВПГ-1	антитіла до ВПГ-2	
Виявлено ВПГ-1	–	–	Первинна інфекція ВПГ-1
	–	+	Непервинний перший епізод інфекції ВПГ-1***
	+	– або +	Рецидив ВПГ-1
Виявлено ВПГ-2	–	–	Первинна інфекція ВПГ-2
	+	–	Непервинний перший епізод інфекції ВПГ-2
	– або +	+	Рецидив ВПГ-2

Примітки: \* – тестування виразкового ураження за допомогою ПЛР або вірусологічного дослідження; \*\* – виконується під час первинного звернення при виразковому ураженні; \*\*\* – непервинний перший епізод генітальної інфекції ВПГ-1 зустрічається зрідка.

Після первинного епізоду ВПГ зберігається в неактивному стані в дорсальних гангліях уражених сенсорних нервів, періодично реактивується протягом усього життя, викликаючи симптоматичні ураження або безсимптомне виділення вірусу. Ризик рецидиву після інфікування ВПГ-1 становить 25–50% і після інфікування ВПГ-2 – 80–90%.

Здебільшого, початкові прояви непервинного першого епізоду ГГ легші, ніж при ППГ, але ця форма не може бути встановлена лише на підставі клінічних ознак і вимагає додаткових лабораторних обстежень.

Рецидиву ГГ приблизно за 24 години можуть передувати такі продромальні симптоми, як свербіж, печіння або біль у ділянці зовнішніх статевих органів, перш ніж ураження стануть видимими. Здебільшого, рецидив ГГ проявляється легкими локалізованими симптомами з невеликою кількістю уражень і відсутністю системних ознак. Зазвичай ураження при рецидивах ГГ односторонні та менші за розмірами порівняно з ППГ. Вони можуть бути нетиповими на вигляд (наприклад, тріщини, подразнення вульви) та зникають протягом 1–2 тижнів навіть без противірусної терапії. Тривалість виділення вірусу коротша, ніж під час ППГ. Найчастіше рецидиви ГГ виникають протягом першого року після ППГ та згодом їхня частота зменшується [29,33].

Клінічний діагноз ГГ, переважно, встановлюється при виявленні везикулярних, ерозованих або виразкових уражень, але він повинен бути підтверджений лабораторними дослідженнями. При генітальних виразках рекомендовано проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), щоб включити типоспецифічний ВПГ, а також,

у разі необхідності, вірус вітряної віспи та *Treponema pallidum* [6]. До лабораторної діагностики ГГ належать ПЛР, вірусологічне дослідження та типоспецифічні серологічні дослідження [8,31]. Такі методи виявлення вірусного антигену, як прямий імуофлюоресцентний аналіз, імуоферментний аналіз і фарбування за Цанком і Папаніколау, більше не рекомендують, за винятком умов із надзвичайно обмеженими ресурсами.

ГГ діагностується за допомогою позитивного результату ПЛР на ВПГ з вогнища ураження, а паралельне серологічне тестування використовується для класифікації інфекції. Для точної класифікації інфекції, викликаной ВПГ, зазвичай потрібні як типоспецифічні серологічні, так і вірусологічні аналізи, за винятком випадків добре задокументованого рецидиву ГГ, попередньо підтвердженого ПЛР або вірусологічним дослідженням. Наявність антитіл до того ж типу вірусу, що і ВПГ, визначений при ПЛР або вірусологічному дослідженні матеріалу зі статевих органів, підтвердить, що цей епізод є рецидивом ГГ, а не ППГ, і плановий кесарів розтин не буде показаний для запобігання передачі інфекції новонародженому. Типоспецифічні антитіла, які відрізняють ВПГ 1 типу від ВПГ 2 типу, зазвичай визначаються в сироватці крові протягом перших 12 тижнів після інфікування та зберігаються невизначений час. Дослідження, проведені у США та Європі, свідчать про те, що антитіла до ВПГ 1 і 2 типу можуть згодом знижуватися, що робить все більшу кількість жінок вразливими до первинного інфікування ВПГ під час вагітності [6]. Антитіла класу імуоглобуліну М (Ig M) проти ВПГ не дозволяють відрізнити ППГ від рецидиву ГГ, тому їхнє визначення не рекомендовано (табл. 2).

Типоспецифічне серологічне дослідження ВПГ не рекомендовано для:

- Скринінгу в загальній популяції.
- Рутинного скринінгу вагітних без симптомів.
- Серологічного скринінгу для діагностики ГГ, викликаного ВПГ-1. В ідеалі генітальна інфекція ВПГ-1 діагностується за допомогою вірусологічного дослідження [3,31].

Типоспецифічні серологічні тести на ВПГ можна розглянути для:

- Рецидиву ГГ або атипичних генітальних симптомів або ураження з негативним вірусологічним тестуванням.
- Клінічного діагнозу ГГ без лабораторного підтвердження.
- Вагітної, у статевого партнера якої діагностовано ГГ [3,31].

*Рідкісні форми герпесу.* У дорослих дисемінована інфекція ВПГ простежується в поодиноких випадках і може проявлятися енцефалітом, гепатитом, дисемінованими ураженнями шкіри, вірусним сепсисом або поєднанням цих станів.

Найчастіше енцефаліт асоціюється з ВПГ-1, тоді як менінгіт – з ВПГ-2.

Зазвичай енцефаліт, викликаний ВПГ (ЕВПГ) діагностують наприкінці II – на початку III триместру, ймовірно, через зміну імунологічної відповіді, що призводить до підвищення сприйнятливості до вірусних інфекцій. ЕВПГ є найпоширенішою причиною гострого та спорадичного вірусного енцефаліту, через рецидив інфекції ВПГ-1. Зазвичай він проявляється головним болем, лихоманкою, порушенням свідомості і появою судом. Діагноз ЕВПГ загалом базується на виявленні під час ПЛР у спинномозковій рідині ДНК ВПГ, але результати магнітно-резонансної томографії є корисними для диференційної діагностики. Диференційний діагноз охоплює еклампсію, церебральний венозний тромбоз та метаболічні порушення. Без противірусного лікування смертність сягає до 70%, і навіть при противірусному лікуванні ЕВПГ є летальним у 20–30% пацієнток. Більшість жінок, які вижили після перенесеного ЕВПГ, мають довгострокові неврологічні ускладнення [13,31].

Доброякісний рецидивний лімфоцитарний менінгіт (менінгіт Молларета) асоціюється з ВПГ-2, характеризується рецидивними епізодами менінгіту, що тривають від 3 до 7 днів і зникають без неврологічних наслідків. Більшість пацієнток мають лише легкі симптоми або безсимптомний перебіг захворювання [13,31].

Гострий гепатит є рідкісним проявом дисемінованої інфекції, про який часто повідомляють серед жінок, інфікованих ВПГ під час гестації. У вагітних у будь-якому триместрі спостерігаються лихоманка, шлунково-кишкові симптоми та ураження печінки зі значно підвищеними рівнями трансаміназ (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ)), але ураження геніталій чи шкіри можуть бути відсутніми [19,31]. Гепатит, викликаний ВПГ, асоціюється з фульмінантною печінковою недостатністю та високою смертністю (25%). Серед вагітних із лихоманкою та тяжким перебігом гепатиту нез'ясованої етіології слід розглянути дисеміновану герпетичну інфекцію та розпочати емпіричне внутрішньовенне введення ацикловіру до підтвердження діагнозу.

ВПГ у матері не є показанням для антенатального моніторингу стану плода (нестресовий тест, біофізичний профіль плода), оскільки плід і плацента зазвичай не інфіковані. Використання інвазивного фетального моніторингу та передчасні пологи збільшують ризик інфікування новонароджених у пацієнток із виділенням ВПГ [6,27,29,31].

**Лікування.** Підхід до противірусної терапії у вагітних із ГГ враховує класифікацію інфекції, тяжкість симптомів і термін гестації під час інфікування відносно строку пологів. Лікування першого епізоду слід починати емпірично і продовжувати протягом 7–10 днів. Для терапії рецидиву ГГ дозування противірусних лікарських засобів є вищими, проте тривалість курсу лікування – коротшою. Для досягнення найкращих результатів при рецидивах ГГ противірусні препарати слід починати у продромальному періоді. Стратегії лікування жінок із ГГ охоплюють супресивну противірусну терапію (СПТ) під час вагітності для зменшення ймовірності рецидиву ГГ напередодні пологів та елективний кесарів розтин – для зменшення ризику неонатальної передачі вірусу. Однак слід розуміти, що жодне з цих втручань повністю не усуває ризик інфікування новонароджених ВПГ [7,10,12,24].

**Лікування ПГ або непервинного першого епізоду.** Жінкам без ГГ в анамнезі, в яких під час вагітності вперше виникла генітальна виразка, рекомендується емпірична противірусна терапія до отримання результатів лабораторних досліджень (табл. 3). Противірусне лікування може зменшити тривалість і тяжкість симптомів, а також період виділення ВПГ.

Таблиця 3

## Противірусні препарати при лікуванні ГГ під час вагітності [6]

Показання	Ацикловір	Валацикловір
Перший епізод інфекції*	400 мг перорально тричі на добу протягом 7–10 днів**	1 г 2 таблетки) перорально двічі на добу протягом 7–10 днів**.#
Симптоматичний рецидив	800 мг перорально двічі на добу протягом 5 днів або 800 мг перорально тричі на добу протягом 2 днів	500 мг 1 таблетка) перорально двічі на добу протягом 3 днів або 1 г 2 таблетки) перорально щодня протягом 5 днів#
Щоденна СПТ з 32 тижня вагітності до початку пологів***	400 мг перорально тричі на добу	500 мг 1 таблетка) перорально двічі на добу#
Щоденна СПТ з 22 тижня при ГГ та високому ризику передчасних пологів до розродження***	400 мг перорально двічі на добу, далі з 32 тижнів вагітності – 400 мг перорально тричі на добу	500 мг 1 таблетка) перорально один раз на добу, далі з 32 тижнів гестації – 500 мг 1 таблетка) перорально двічі на добу#
Тяжка або дисемінована інфекція	Від 5 до 10 мг/кг# внутрішньовенно кожні 8 годин до клінічного поліпшення, далі – пероральна терапія до загальної тривалості терапії протягом 10 днів. Пацієнткам з ураженням ЦНС рекомендована більша тривалість лікування (загалом протягом 14–21 дня).	-

Примітки: \* – це включає ПГ і непервинний перший епізод; \*\* – лікування можна продовжити, якщо загоєння ураження не завершилося протягом 10 днів;

\*\*\* – СПТ пропонується жінкам, які мали генітальне ураження, викликане ВПГ (перший епізод або рецидив), у будь-якому триместрі вагітності; # – для лікування хворих на ниркову недостатність необхідно зробити зміни в дозуванні залежно від показників кліренсу креатиніну.

Ацикловір є противірусним лікарським засобом з активністю *in vitro* проти ВПГ 1 та 2 типу, вірусу Varicella zoster, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна–Барра та вірусу герпесу людини 6 типу; 1 таблетка містить 200, 400 або 800 мг ацикловіру. Застосування ацикловіру під час вагітності є безпечним для плода на всіх термінах гестації [5,24]. Резистентність до ацикловіру ВПГ зустрічається рідко в імунокомпетентних популяціях (менше ніж 1%), незалежно від лікування в анамнезі. Існує кілька факторів ризику для розвитку резистентності до ацикловіру, серед яких виділяють тривале застосування, неоптимальне дозування, ступінь імуносупресії та триваючу реплікацію вірусу [26]. Валацикловір – противірусний препарат, L-валіновий ефір ацикловіру. В організмі людини валацикловір швидко і майже повністю перетворюється на ацикловір і валін за допомогою валацикловіргідролази. Дані щодо застосування валацикловіру протягом вагітності є більш обмеженими, але обнадійливими. Фамцикловір не слід застосовувати під час вагітності через відсутність даних про безпеку. Противірусні засоби для місцевого застосування (5% крем та 2,5% мазь ацикловіру) не рекомендуються, оскільки вони менш ефективні, ніж засоби для перорального застосування, і легко викликають резистентність. Стандартні дози парацетамолу, 2% місцевий гель лідокаїну, знеболення і сольові ванни допомагають

полегшити лихоманку, біль у вульві, дизурію та інші місцеві симптоми ГГ [23,31].

**Лікування рецидиву ГГ.** Більшість рецидивів ГГ є короткочасними та не потребують призначення противірусної терапії. Після узгодження з лікуючими лікарями вагітні відмовляються від лікування рецидивів ГГ епізодичною противірусною терапією або від використання СПТ до 31 тижня вагітності, щоб обмежити вплив противірусних препаратів на плід. Проте деякі жінки можуть потребувати лікування через виражені симптоми або повторні рецидиви ГГ під час вагітності [24,25].

Недоношені діти мають вищий ризик НГ, оскільки, якщо вони народжуються до 32–34 тижнів гестації, вони можуть не отримати достатньої кількості материнських антитіл, навіть якщо їхні батьки є серопозитивними до ВПГ. Тому відповідно до останнього керівництва 2024 року [6] рекомендовано починати СПТ раніше, а саме: з 32 тижня вагітності, якщо генітальне ураження, викликане ВПГ, виявлено в будь-якому триместрі, та з 22 тижня – при ГГ та високому ризику передчасних пологів, і продовжувати її до розродження (табл. 3). Це відмінність від попередніх рекомендацій [1,6,16,27,29,33] щодо початку СПТ пізніше в терміні 36 тижнів гестації. Доза лікарських засобів для СПТ є вищою порівняно з жінками поза вагітністю через підвищення ниркового кліренсу під час гестації. СПТ зменшує частоту симптома-



тичного рецидиву ГГ на початку пологів і, таким чином, зменшує потребу у проведенні оперативного розродження шляхом кесаревого розтину, знижує виділення ВПГ та ризик вертикальної трансмісії вірусу.

**Розродження пацієнок із ГГ.** Під час госпіталізації до акушерського відділення для розродження слід запитати всіх жінок із ГГ щодо продромальних симптомів та провести огляд зовнішніх статевих органів на наявність видимих уражень. Згідно з рекомендаціями, [1,6,16,27,29,33] кесарів розтин проводиться якнайшвидше після початку пологової діяльності або розриву плідних оболонок (найкраще в період до 4–6 годин безводного проміжку) жінкам із наявними ураженнями статевих органів ГГ (зокрема з утворенням кірки) або з продромальними симптомами ППГ (біль у статевих органах або печіння), які можуть бути пов'язані з виділенням ВПГ. Автори [6] рекомендують кесарів розтин для жінок із першим епізодом ГГ у III триместрі вагітності, особливо, якщо симптоми з'явилися протягом 6 тижнів до очікуваних пологів. Рекомендації [1] стверджують, що жінкам із ППГ або непервинним першим епізодом ГГ під час III триместру вагітності можна запропонувати кесарів розтин з огляду на можливість тривалого безсимптомного виділення вірусу. У жінок із рецидивами ГГ, але без наявних уражень чи продромальних симптомів, або з ураженнями ВПГ позагенітальної локалізації (наприклад, спина, сідниці, стегна), ризик НГ є занадто низьким, тому проводять вагінальні пологи за відсутності інших акушерських показань до кесаревого розтину [6,31]. В Україні згідно з клінічним протоколом медичної допомоги «Кесарів розтин», показанням для до планового (елективного) кесаревого розтину є первинний ГГ менше ніж за 6 тижнів до пологів [17].

**Профілактика передачі інфекції під час вагітності.** При першому антенатальному візиті до лікаря слід уточнити анамнез щодо ГГ у вагітної та її статевого партнера. Типоспецифічне серологічне обстеження здорових жінок для визначення ризику інфікування ГГ під час вагітності рекомендовано до вагітності або у I триместрі вагітності та повторно на 32–34 тижні вагітності [15]. Якщо виявлено дискордантну пару щодо ВПГ (коли вагітна жінка серонегативна, а її партнер серопозитивний до ВПГ 1 та 2 типу), слід надати поради щодо зниження ризику ППГ під час вагітності, зокрема рекомендувати постійне викорис-

тання презервативів, особливо у III триместрі, та періодичне утримання від статевого життя під час рецидивів ГГ у статевого партнера з наявністю видимих уражень або продромального періоду, оскільки це може знизити ризик інфікування. Щоденна СПТ у статевого партнера вагітної за допомогою ацикловіру (400 мг двічі на день) або валацикловіру (500 мг один раз на день) також зменшує частоту рецидивів ГГ, ймовірність тривалого виділення вірусу та передачі інфекції у дискордантних парах [6].

**Догляд за новонародженим.** Новонародженим, які зазнали можливого інтранатального інфікування ВПГ за наявності уражень матері ГГ під час пологів, підтверджених вірусологічним дослідженням, рекомендовано динамічне спостереження педіатра або сімейного лікаря, консультація лікаря з дитячих інфекційних хвороб проводиться за показаннями. Батькам слід порадити терміново звернутися за медичною допомогою, якщо у їхньої дитини в перші 6 тижнів життя виникають ураження шкіри, очей і слизових оболонок, млявість/дратівливість та лихоманка [20].

Грудне вигодовування при ГГ не протипоказано. За наявності поточних герпетичних виразок на шкірі молочної залози проводять лікування стандартними дозами ацикловіру або валацикловіру, годування дитини з ураженої груді тимчасово припиняють та стежать, щоб немовля не торкалося грудей, доки всі ураження в матері не загояться. Після першого епізоду герпесу на молочній залозі або при рецидивах уражень грудей, жінкам-годувальницям продовжують СПТ ацикловіром або валацикловіром протягом принаймні 6 місяців або доки немовля не досягне віку 6 місяців, залежно від того, що настане раніше. Застосування ацикловіру або валацикловіру в породіллі не є протипоказанням до грудного вигодовування [20,31].

Постнатальна інфекція є причиною 10–25% випадків НГ і може статися через тісний контакт між новонародженим і людиною з рецидивом ВПГ, наприклад із лабіальним герпесом. Від 5% до 15% випадків НГ набуваються після народження внаслідок передачі вірусу від хворого члена сім'ї. Будь-які ураження ВПГ, які з'являються в матері після пологів, слід лікувати противірусними препаратами, застосовувати гігієну рук, уникати поцілунків дитини біля її рота, носа та очей, оскільки ВПГ передається при безпосередньому контакті слизової оболонки з інфікованою людиною. Ці за-

побіжні заходи під час контакту з новонародженим стосуються всіх осіб, які знаходяться з ним у тісному контакті [6].

**Неонатальний герпес.** Глобальна частота неонатального герпесу оцінюється в 10 випадків на 100 000 живонароджених, що становить приблизно 14 000 випадків на рік у всьому світі [18]. Неонатальна інфекція виникає внаслідок прямого контакту з інфікованим вагінальним секретом при народженні (75–85%) або після пологів (10–25%), що може статися після контакту з оролабіальною герпетичною інфекцією, зазвичай від близького родича, друга батьків або, можливо, медичного працівника. Трансплацентарна передача ВПГ від матерів із вірусемією в окремих випадках може викликати вроджений герпес (5%).

НГ частіше проявляється протягом 1–3 тижнів після народження. До клінічних проявів НГ належать локалізовані захворювання шкіри, очей і слизових оболонок (45%); ураження ЦНС (30%) і дисеміновану інфекцію (25%) [6,20].

*Захворювання шкіри, очей і слизових оболонок* проявляються у вигляді везикул і виразок. При належному противірусному лікуванні для запобігання прогресуванню НГ випадків смертності не спостерігається, а неврологічна та/або очна захворюваність становить близько 6% і є більш ймовірною у немовлят, які мають принаймні три вказані локалізації ураження або при ВПГ-2 [6,20].

*При захворюванні ЦНС* та при захворюваннях шкіри, очей і слизових оболонок у новонароджених простежуються схожі системні симптоми, зокрема млявість, дратівливість і нестабільність температури. Приблизно 2/3 немовлят із герпетичним захворюванням ЦНС матимуть ураження шкіри. Ураження ЦНС може викликати судоми. При противірусному лікуванні смертність від захворювання ЦНС становить близько 15% і більш ймовірна в новонароджених, які перебувають у прекоматозному стані або в комі, в недоношених і при відтермінуванні противірусного лікування. Неврологічна захворюваність (зокрема затримка розвитку, епілепсія, сліпота та когнітивні розлади) є поширеною у 64% випадків,

і частіше виникає у немовлят з судомами, ВПГ-2, а також при пізньому початку противірусного лікування [6,20].

*Дисемінована інфекція ВПГ* у новонароджених проявляється як сепсис, респіраторний дистрес-синдром, тяжка дисфункція / печінкова недостатність та синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром). Ця форма має найгірший прогноз, при належному противірусному лікуванні смертність становить близько 66% і більш ймовірна в немовлят, які перебувають у прекоматозному стані або в комі, мають пневмоніт, викликаний ВПГ, ДВЗ-синдром, у недоношених або з відстроченим противірусним лікуванням [6,20].

Золотим стандартом для остаточної діагностики уражень шкіри при НГ є вірусологічне дослідження. При НГ проводиться системне лікування препаратом ацикловір у дозі 20 мг/кг маси тіла внутрішньовенно кожні 8 годин протягом 14 днів, якщо захворювання обмежено шкірою та слизовими оболонками, або протягом 21 дня при ураженні ЦНС та при дисемінованій інфекції [31].

### Висновки

ГГ є актуальною проблемою в сучасній акушерській та неонатальній медичній практиці в різних країнах світу. Ризик інфікування новонароджених є найбільшим, коли первинне інфікування вагітної ВПГ відбувається у третьому триместрі. Диференційований підхід до діагностики та лікування ГГ під час вагітності з використанням СПТ з 32 тижня вагітності до розродження, якщо генітальне ураження, викликане ВПГ, виявлено в будь-якому триместрі, та з 22 тижня до розродження – при ГГ та високому ризику передчасних пологів, а також проведення елективного кесаревого розтину для жінок із першим епізодом ГГ у III триместрі вагітності, особливо, якщо симптоми з'явилися протягом 6 тижнів до очікуваних пологів, дозволяє знизити ризик інтранатальної передачі ВПГ від матері до новонародженого та попередити ризики неонатальної захворюваності та смертності.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. ACOG. (2020). Management of Genital Herpes in Pregnancy. ACOG Practice Bulletin Summary, Number 220. Obstet Gynecol. 135(5): 1236-1238. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003841>.
2. Aggerholm BS, Ostenfeld EB, Andersen LHJ, Krogh RHA, Arendt LH, Sandager P. (2020). Genital herpes simplex virus infection in pregnancy. Ugeskr Laeger. 182(5): V09190527. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052736/>.

3. Batteiger TA, Rietmeijer CA. (2024, Mar). Herpes Simplex Virus: A Practical Guide to Diagnosis, Management, and Patient Counseling for the Primary Care Clinician. *Med Clin North Am.* 108(2): 311-323. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.08.016>.
4. Bohl TG. (2017, Sep). Fissures, Herpes Simplex Virus, and Drug Reactions: Important Erosive Vulvar Disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 44(3): 421-443. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.05.005>.
5. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2014). Acyclovir versus valacyclovir for herpes virus in children and pregnant women: a review of the clinical evidence and guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK253720/>.
6. Clarke E, Patel R, Dickins D et al. (2025). Joint British Association for Sexual Health and HIV and Royal College of Obstetricians and Gynaecologists national UK guideline for the management of herpes simplex virus (HSV) in pregnancy and the neonate (2024 update). *Int J STD AIDS.* 36(1): 4-23. <https://doi.org/10.1177/09564624241280734>.
7. Egan K, Hook LM, LaTourette P, Desmond A, Awasthi S, Friedman HM. (2020, Jun). Vaccines to prevent genital herpes. *Transl Res.* 220: 138-152. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.03.004>.
8. Feltner C, RTI International-University of North Carolina Evidence-based Practice Center, United States. Agency for Healthcare Research and Quality, U.S. (2016). Preventive Services Task Force. Serological screening for genital herpes: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409117/>.
9. Foley E, Patel R. (2022). Genital ulceration. *Medicine.* 50(5): 266-271. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2022.02.004>.
10. Heggarty E, Sibiude J, Mandelbrot L, Vauloup-Fellous C, Picone O. (2020). Genital herpes and pregnancy: Evaluating practices and knowledge of French health care providers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 249: 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.02.039>.
11. Jeffery-Smith A, Riddell A. (2021). Herpesviruses. *Medicine.* 49(12): 780-784. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2021.09.011>.
12. Joseph NT, Banga J, Badell ML. (2023, Mar). An Overview of Antiviral Treatments in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 50(1): 183-203. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2022.10.017>.
13. Jurga J, Sawczynska K, Bosak M, Jaworowski A, Slowik A, Huras H. (2023, Aug 21). Herpes simplex encephalitis in pregnancy. *Ginekol Pol.* Epub ahead of print. PMID: 37599570. <https://doi.org/10.5603/gpl.95204>.
14. Mehrmal S, Mojica R, Guo AM, Missall TA. (2024, Feb). Diagnostic Methods and Management Strategies of Herpes Simplex and Herpes Zoster Infections. *Clin Geriatr Med.* 40(1): 147-175. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2023.09.003>.
15. Money DM, Steben M. (2017). No. 208 Guidelines for the Management of Herpes Simplex Virus in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 39(8): e199-e205. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.04.016>.
16. Money D, Steben M. (2017). No. 207. Genital Herpes: Gynaecological Aspects. *J Obstet Gynaecol Can.* 39(7): e105-e11. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.04.015>.
17. MOZ Ukrainy. (2022). Pro zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnoho protokolu pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysookspetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Kesariv rozlyn». Nakaz MOZ Ukrainy vid 05.01.2022 roku No. 8. [МОЗ України. (2022). Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Кесарів розлин». Наказ МОЗ України від 05.01.2022 року №8].
18. Mrozik A, Sellier Y, Lemaitre D, Gaucher L. (2023). Evaluation of Midwives' Practises on Herpetic Infections during Pregnancy: A French Vignette-Based Study. *Healthcare (Basel).* 28; 11(3): 364. <https://doi.org/10.3390/healthcare11030364>.
19. Mularoni A, Cona A, Ribeiro Dias L, Bulati M, Busà R, Castelbuono S et al. (2024, Feb). Cytokine storm and severe hepatitis in pregnancy due to herpes simplex virus 2. *52(1): 259-263.* <https://doi.org/10.1007/s15010-023-02092-x>.
20. Ngalame AN, Mubiana-Mbewe M, Dionne JA. (2022). Genital Tract Infections in Women, Pregnancy and Neonates. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 49(4): 751-769. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2022.07.004>.
21. Omarova S, Cannon A, Weiss W, Bruccoleri A, Puccio J. (2022). Genital Herpes Simplex Virus — An Updated Review. *Adv Pediatr.* 69(1): 149-162. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2022.03.010>.
22. Patel R, Moran B, Clarke E, Geretti A, Lautenschlager S, Green J et al. (2024). 2024 European guidelines for the management of genital herpes. URL: <https://iusti.org/wp-content/uploads/2023/10/IUSTI-Guidelines-2024-Final-version-for-Circulation-.docx>.
23. Riley L, Wald A. (2022). Genital herpes simplex virus infection and pregnancy. URL: <http://surl.li/pjdak>.
24. Rogan SC, Beigi RH. (2021). Management of Viral Complications of Pregnancy: Pharmacotherapy to Reduce Vertical Transmission. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 48(1): 53-74. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2020.12.001>.
25. Rogan SC, Beigi RH. (2019). Treatment of Viral Infections During Pregnancy. *Clin Perinatol.* 46(2): 235-256. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2019.02.009>.
26. Schalkwijk HH, Snoeck R, Andrei G. (2022). Acyclovir resistance in herpes simplex viruses: Prevalence and therapeutic alternatives. *Biochemical Pharmacology.* 206: 115322. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115322>.
27. Sénat MV, Anselem O, Picone O, Renesme L, Sananès N, Vauloup-Fellous C et al. (2018). Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 224: 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.03.011>.
28. Shi T-I, Huang L-J, Xiong Y-Q, Zhong Y-Y, Yang J-J, Fu T et al. (2018). The risk of herpes simplex virus and human cytomegalovirus infection during pregnancy upon adverse pregnancy outcomes: A meta-analysis. *J Clin Virol.* 104: 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.04.016>.
29. Sindhuja T, Gupta V, Bhari N, Gupta S. (2021). Asian guidelines for genital herpes. *J Infect Chemother.* 27(10): 1389-1399. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.07.015>.
30. Stephenson-Famy A, Gardella C. (2014). Herpes Simplex Virus Infection During Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 41(4): 601-614. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.08.006>.
31. Sviatenko TV, Zakharova SV et al. (2024). Urohenitalni infektsii. Pidruchnyk. Za red.: Sviatenko TV., Zakharova S.V. Vinnytsia: Nova knyha: 416. [Святенко ТВ, Захарова СВ та інш. (2024). Урогенітальні інфекції. Підручник. За ред.: Святенко Т.В., Захарова С.В. Вінниця: Нова книга: 416].
32. Van Wagoner N, Qushair F, Johnston C. (2023). Genital Herpes Infection: Progress and Problems. *Infect Dis Clin North Am.* 37(2): 351-367. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2023.02.011>.
33. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA et al. (2021). Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 23; 70(4): 1-187. <https://doi.org/10.15585/mmwr.r7004a1>.

**Відомості про авторів:**

**Дубосарська Юліанна Олександрівна** – д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-4040-227X>.  
Стаття надійшла до редакції 24.08.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.

УДК 618.146/.148:611.018.7]- 006-036.3-07-08:006.35(477)“2024”

**В.В. Лебедюк**

## **Ведення пацієнток з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами шийки матки відповідно до національних стандартів 2024 року (клінічний випадок)**

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. (2024). 6(175): 83-88; doi: 10.15574/HW.2024.6(175).8388

**For citation:** Lebedyuk VV. (2024). Management of patients with abnormal screening results and precancerous conditions of the cervix according to national standards 2024 (clinical case). Ukrainian Journal Health of Woman. 6(175):83-88. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).8388

**Мета** – вирішити проблему ранньої діагностики та лікування патологічних станів шийки матки відповідно до національного стандарту медичної допомоги (наказ МОЗ України від 18 червня 2024 року № 1057) на прикладі аналізу клінічного випадку.

**Клінічний випадок.** Пацієнтка Б., 1986 року народження, звернулася зі скаргами на періодичний біль унизу живота та неможливість завагітніти протягом 7 років. Проведено дообстеження: висновок рідинної цитології ASC-US, виявлено 16, 18, 31-й генотипи ВПЛ. Повний діагноз: Первинне безпліддя. ASC-US (атипові клітини плоского епітелію неясного генезу). Безпосередній ризик CIN 3+ 4,4%. Клінічна форма ВПЛ (16, 18, 33-й генотипи). Ектопія шийки матки. Зона трансформації 1 типу. Хронічний цервіцит. Проведена протизапальна терапія. Діагноз після лікування: HSIL, AGUS. Безпосередній ризик CIN 3+ 32%. Клінічна форма ВПЛ (16). Ектопія шийки матки. Зона трансформації 1 типу. Хронічний цервіцит. Проведено прицільну радіохвильову ексцизію шийки матки. За результатами патогістологічного дослідження виявлено плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження низького ступеня LSIL, атипові залозисті клітини не виявлені. Діагноз: LSIL. Безпосередній ризик CIN 3+ 2,9%. Клінічна форма ВПЛ (16). Ектопія шийки матки. Зона трансформації 1 типу. Рекомендації положення стандарту після отримання відповідного гістологічного висновка в подальшому дають змогу спостерігати за жінкою впродовж 1 року.

**Висновки.** Аналіз клінічного випадку свідчить, що для своєчасної діагностики інтраепітеліальних уражень шийки матки потрібне обов'язкове проведення цервікального скринінгу, сортувального дообстеження і визначення ризику виникнення CIN 3+. Якщо цервікальний скринінг вже стандартизований у практиці гінеколога, то сортувальне дообстеження і визначення ризику виникнення CIN 3+ є новими поняттями, які загалом не використовуються. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінки. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження, атипові залозисті клітини, сортувальне дообстеження, ризик виникнення CIN 3+, прицільна біопсія.

### **Management of patients with abnormal screening results and precancerous conditions of the cervix according to national standards 2024 (clinical case)**

**V.V. Lebedyuk**

Dnipro State Medical University, Ukraine

**Aim** – to solve the problem of early diagnosis and treatment of pathological conditions of the cervix in accordance with the national standard of medical care (order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1057) using the example of a clinical case analysis.

**Clinical case.** Patient B., born in 1986, complained of periodic pain in the lower abdomen and the inability to get pregnant for 7 years. Additional examination was performed: the conclusion of liquid cytology ASC-US, HPV genotyping revealed 16, 18, 31 HPV genotypes. Full diagnosis as: Primary infertility. ASC-US (atypical squamous epithelial cells of unclear genesis). Immediate risk of CIN 3+ 4.4%. Clinical form of HPV (16, 18, 33 genotypes). Ectopia of the cervix. Transformation zone type 1. Chronic cervicitis. Anti-inflammatory therapy was performed. Diagnosis after treatment: HSIL, AGUS. Immediate risk of CIN 3+ 32%. Clinical form of HPV (16). Ectopia of the cervix. Transformation zone type 1. Chronic cervicitis. Was targeted radio wave excision of the cervix was performed. The results of the pathohistological examination indicated low-grade squamous intraepithelial lesion LSIL, atypical glandular cells were not detected. Diagnosis: LSIL. Immediate risk of CIN 3+ 2.9%. Clinical form of HPV (16). Ectopia of the cervix. Transformation zone type 1. Taking into account the recommendations of the standard, after receiving the appropriate histological conclusion, we can subsequently observe the woman for 1 year.

**Conclusions.** The analysis of a clinical case indicates that for the timely diagnosis of intraepithelial lesions of the cervix, it is necessary to conduct cervical screening, sorting additional examination and determining the risk of CIN 3+. If cervical screening is already standardized in gynecological practice, sorting additional examination and determining the risk of CIN 3+ are new concepts that are generally not used.

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The woman's informed consent was obtained for the study. The author declares that there is no conflict of interest.

**Keywords:** squamous intraepithelial lesion, atypical glandular cells, sorting additional examination, risk of CIN 3+, targeted biopsy.



## Вступ

Рак шийки матки (РШМ) є однією з найпоширеніших онкологічних патологій у всьому світі. Протягом останнього десятиліття в структурі онкологічної захворюваності серед жінок РШМ посідає друге місце після раку грудної залози і визначається як основна причина смерті українських жінок репродуктивного, а отже, працездатного віку. Відомо, що РШМ передують цервікальні інтраепітеліальні неоплазії (CIN), які зазвичай викликані папіломавірусною інфекцією [4].

За даними «Бюлетеня Національного канцерреєстру України» № 23 від 2022 року, в Україні у 2020 р. звичайний (грубий) показник захворюваності на РШМ на 100 тис. жіночого населення становив 17,9, а звичайний (грубий) показник смертності від РШМ на 100 тис. жіночого населення – 7,9. РШМ є однією з провідних причин смертності від злоякісних новоутворень серед жінок репродуктивного віку, у т.ч. в жінок віком 18–29 років переважали смерті від РШМ (16,8%), а в жінок віком 30–54 роки серед причин смерті РШМ посів друге місце (15,9%). Усі показники для України в цілому обчислені, за винятком даних Донецької, Луганської областей, Автономної Республіки Крим та м. Севастополя. Враховуючи високі показники захворюваності та смертності саме серед жінок репродуктивного віку, комплексна боротьба з РШМ в Україні є дуже актуальною [2].

Щодо поширеності інфекції вірусу папіломи людини (ВПЛ), то сьогодні вона є найпоширенішою у всьому світі – глобальний показник становить 11,7%. За даними епідеміологічних досліджень, щонайменше 95% випадків плоскоклітинного РШМ містять ДНК ВПЛ. У світовому масштабі близько 630 млн осіб інфіковані ВПЛ. Важливо наголосити, що пік папіломавірусної інфекції припадає на вікову групу 20–25 років, тобто на період репродуктивної та статеві активності жінок. При цьому найчастіше виявляють 5 високоонкогенних генотипів ВПЛ: 16-й (47%), ВПЛ 18-й (29%), 52-й (9%), 31-й (8%) і 58-й (7%) [6].

У пацієнок із латентною формою ВПЛ і плоскоклітинним інтраепітеліальним ураженням низького ступеня (LSIL) можлива самостійна елімінація вірусу та регрес цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN I). Тому до цієї групи хворих, відповідно до рекомендацій Українського національного консенсусу щодо обстеження та

лікування жінок після первинного скринінгу шийки матки, пропонується застосовувати тактику динамічного спостереження [5].

Однак динамічне спостереження потребує обов'язкових регулярних візитів жінки до лікаря та необхідних досліджень. Чи є підстави для хвилювання щодо розвитку хвороби при динамічному спостереженні? Це питання завжди дискутувалося, а в умовах війни стало ще більш актуальним. Порушення обов'язкової регулярності візитів до гінеколога, які дають змогу вчасно виявити прогресування передракового процесу та пролікувати жінку, головна підстава для хвилювання, оскільки лише в більш ніж половини (50–60%) жінок із CIN I спостерігають спонтанний регрес неоплазії. Інша половина (40–50%) протягом 2 років потрапляє до статистики ризику: у 32% пацієнок спостерігають персистенцію ВПЛ, у 11–25% – прогресування неоплазії, а в 1% – малігнізацію [3].

Діагностування передракових захворювань шийки матки ґрунтується на результатах цервікального скринінгу, сортувального дообстеження і бажано визначення ризику виникнення CIN 3+ на основі поєднання поточних і попередніх результатів скринінгу РШМ (у т.ч. невідомий анамнез). Кольпоскопія з прицільною біопсією та ендоцервікальний кюретаж є основними методами виявлення передракових захворювань шийки матки, що потребують лікування або спостереження [2,3].

**Мета** дослідження – вирішити проблему ранньої діагностики та лікування патологічних станів шийки матки відповідно до національного стандарту медичної допомоги (наказ МОЗ України від 18 червня 2024 року № 1057) на прикладі аналізу клінічного випадку.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінки.

## Клінічний випадок

*Пацієнтка Б.* 1986 року народження звернулася зі скаргами на періодичний біль унизу живота та неможливість завагітніти протягом 7 років.

З анамнезу: менструації розпочалися з 13 років, через 4 місяці стали регулярними; з 20 років розпочала статеве життя. Далі діагностували хронічний пієлонефрит і провели неодноразове лікування. У 2017 р. вийшла заміж і розпочала планувати народження дитини. На момент

Таблиця 1

**Рекомендації при аномальних результатах скринінгу за невідомого результату ВПЛ-тестування в анамнезі [3]**

Результат ВПЛ в анамнезі	Результат поточного ВПЛ тестування	Результат поточного ЦДШМ	Безпосередній ризик CIN 3+, %	5-річний ризик CIN 3+, %	Рекомендоване ведення	Оцінка достовірності рекомендації, %
Невідомий	ВПЛ негативний	NILM	0,00	<b>0,12</b>	5-річне спостереження	100
Невідомий	ВПЛ негативний	ASC-US	0,04	<b>0,40</b>	3-річне спостереження	100
Невідомий	ВПЛ негативний	LSIL	1,1	<b>2,0</b>	1-річне спостереження	100
Невідомий	ВПЛ негативний	ASC-H	3,4	3,8	Кольпоскопія*	Особлива ситуація
Невідомий	ВПЛ негативний	AGC	1,1	1,5	Кольпоскопія*	Особлива ситуація
Невідомий	ВПЛ негативний	HSIL+	<b>25</b>	27	Кольпоскопія/лікування	53
Невідомий	ВПЛ негативний	ALL**	0,01	<b>0,14</b>	5-річне спостереження	95
Невідомий	ВПЛ позитивний	NILM	2,1	<b>4,8</b>	1-річне спостереження	100
<b>Невідомий</b>	<b>ВПЛ позитивний</b>	<b>ASC-US</b>	<b>4,4</b>	<b>7,3</b>	<b>Кольпоскопія</b>	<b>100</b>

Примітки: 100% оцінка достовірності рекомендацій не є точною, але округлюється до 100%. Ризик, що визначає рекомендоване ведення, виділений жирним шрифтом; \* – подальше ведення ASC-H і AGC згідно з цим Стандартом; \*\* – ALL, наприклад, первинний скринінг ВПЛ без ЦДШМ. Таблиця адаптована згідно з джерелом [1].

Таблиця 2

**Рекомендації при аномальних результатах скринінгу за відсутності ВПЛ в анамнезі**

Результат ВПЛ в анамнезі	Результат поточного ВПЛ-тестування	Результат поточного ЦДШМ	Безпосередній ризик CIN 3+, %	5-річний ризик CIN 3+, %	Рекомендоване ведення	Оцінка достовірності рекомендації, %
ВПЛ негативний	ВПЛ негативний	AGC	0,78	0,88	Кольпоскопія	Особлива ситуація
ВПЛ негативний	ВПЛ негативний	HSIL+	<b>14</b>	14	Кольпоскопія	100
ВПЛ негативний	ВПЛ негативний	ALL**	00,1	<b>0,10</b>	5-річне спостереження	98
ВПЛ негативний	ВПЛ позитивний	NILM	0,74	<b>2,3</b>	1-річне спостереження	100
ВПЛ негативний	ВПЛ позитивний	ASC-US	2,0	<b>3,8</b>	1-річне спостереження	100
ВПЛ негативний	ВПЛ позитивний	LSIL	2,1	<b>3,8</b>	1-річне спостереження	100
ВПЛ негативний	ВПЛ позитивний	ASC-H	<b>14</b>	18	Кольпоскопія*	100
ВПЛ негативний	ВПЛ позитивний	AGC	<b>14</b>	21	Кольпоскопія	100
<b>ВПЛ негативний</b>	<b>ВПЛ позитивний</b>	<b>HSIL+</b>	<b>32</b>	<b>34</b>	<b>Кольпоскопія/лікування</b>	<b>100</b>

Примітки: 100% оцінка достовірності рекомендацій не є точною, але округлюється до 100%. Ризик, що визначає рекомендоване ведення, виділений жирним шрифтом; \* – подальше ведення ASC-H і AGC згідно з цим Стандартом; \*\* – ВПЛ – негативний ALL, наприклад, первинний скринінг ВПЛ. Таблиця адаптована згідно з джерелом [1].

обстеження діагностували в ендометрії поліп, який видалили в стаціонарі. З 2018 р. жінку обстежили з приводу безпліддя, провели протизапальне лікування. 13.04.2020, 02.03.2021 та 07.02.2023 провели екстракорпоральне запліднення. Результати негативні.

У подальшому діагностику та лікування провели відповідно до наказу МОЗ України від

18 червня 2024 року № 1057 [3]. Враховуючи позитивний ВПЛ-статус (16-й генотип); фактори ризику (кілька статевих партнерів, статевий партнер високого ризику; інфекції, що передаються статевим шляхом), призначили повторне визначення ВПЛ (за рік після первинного обстеження) та цитологічне дослідження на основі рідинної цитології.

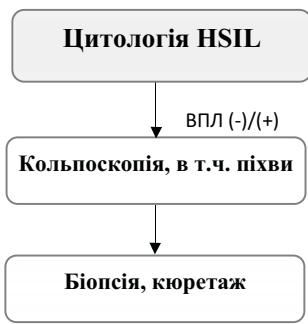


Рис. 1. Ведення пацієток із цитологічно підтвердженим HSIL

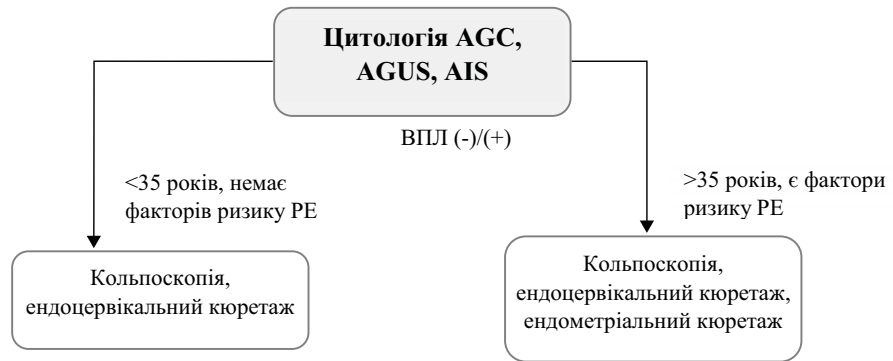


Рис. 2. Ведення пацієток із цитологічно підтвердженим AGUS

Висновок рідинної цитології від 13.05.2024: атипів клітини плоского епітелію невизначеного значення (ASC-US); 16, 18, 31-й генотипи ВПЛ.

**Діагноз на 15.04.2024:** Первинне безпліддя. ASC-US. Клінічна форма ВПЛ (16, 18, 33-й генотипи). Ектопія шийки матки. Зона трансформації I типу. Хронічний цервіцит. *Trichomonas vaginalis*. Бактеріальний вагіноз.

У наказі МОЗ України від 18 червня 2024 року № 1057 стосовно ведення ASC-US у пацієток віком від 25 років зазначено, що необхідна кольпоскопія, а за наявності уражень – біопсія шийки матки. Відповідно до положення стандарту, подальша діагностика передракових захворювань шийки матки ґрунтується на результатах: цервікального скринінгу; сортувального дообстеження; бажано визначення ризику виникнення CIN 3+. По-перше, слід визначитися відносно «CIN 3+», який включає діагнози CIN 3 (у т.ч. ураження з базальною атипією на всю товщину епітелію), аденокарциному in situ (AIS) та РШМ. По-друге, в алгоритмі сортування для скринінгу, спостереження та діагностики РШМ стосовно цієї пацієнтки, зокрема за наявності ризику CIN 3+ 4,4%, також рекомендована кольпоскопія.

Ризик CIN 3+ відповідно до положення стандарту (Рекомендації при аномальних результатах скринінгу за невідомого результату ВПЛ-тестування в анамнезі) у зв'язку з невідомим результатом ВПЛ в анамнезі; результат поточного тестування – позитивний статус ВПЛ; результат цитологічного дослідження ASC-US – виявлено безпосередній ризик CIN 3+ 4,4% і 5-річний ризик 7,3% (табл. 1).

**Повний діагноз на 15.04.2024.** Первинне безпліддя. ASC-US. **Безпосередній ризик CIN 3+ 4,4%.** Клінічна форма ВПЛ (16, 18, 33-й геноти-

пи). Ектопія шийки матки. Зона трансформації I типу. Хронічний цервіцит. *Trichomonas vaginalis*. Баквагіноз.

Жінкам із незадовільним результатом цитологічного дослідження шийки матки (ЦДШМ), згідно з класифікацією BETHESDA, перед повторним ЦДШМ за наявності показань проводять лікування аномальних вагінальних виділень, інфекцій, що передаються статевим шляхом.

У наведеному випадку призначили таку проти-запальну терапію: 0,1% хлоргексидину, 0,1% гексамідину, 0,3% хлоркрезолу – нерозведений або в розведенні з водою 1:10 = 2 ковпачки на склянку води; за 2 хв промити водою 1–2 рази на добу протягом 12 днів; тилорон у перші 2 доби лікування по 250 мг, потім по 125 мг через 48 год.

13.09.2024 провели повторний аналіз урогенітального мазка: ступінь чистоти II, дріжджеподібний грибок і *Trichomonas vaginalis* не виявлені; за результатами генотипування на ВПЛ – 16-й генотип; цитологічне дослідження на основі рідинної цитології: HSIL, AGS NOS.

**Повний діагноз на 13.09.2024:** плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження високого ступеня (HSIL), атипів залозисті клітини невизначеного значення (AGUS). **Безпосередній ризик CIN 3+ 32%.** Клінічна форма ВПЛ (16). Ектопія шийки матки. Зона трансформації I типу. Хронічний цервіцит.

Відповідно до стандартів після дообстеження змінився безпосередній ризик CIN 3+ (Рекомендації при аномальних результатах скринінгу за відсутності ВПЛ в анамнезі) (табл. 2) [3].

Відповідно до додатку стандарту медичної допомоги «Алгоритми ведення пацієток залежно від результату цитологічного скринінгу та віку жінки» визначили подальші дії (рис. 1, 2) [3].

19.09.2024 провели прицільну радіохвильову ексцизію та ендометріальний кюретаж шийки матки, матеріал відправили на патогістологічне дослідження (рис. 3). Враховуючи безпліддя, від ендометріального кюретажу жінка відмовилася.

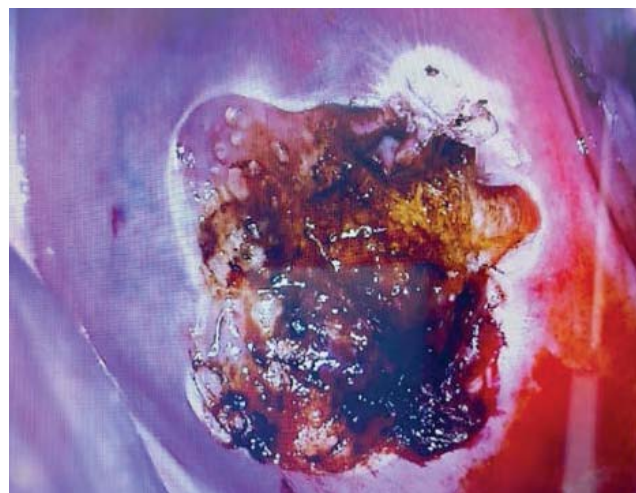
23.09.2024 результати патогістологічного дослідження вказали на LSIL; атипові залозисті клітини не виявлені.

**Діагноз на 30.09.2024: LSIL. Безпосередній ризик CIN 3+ 2,9%.** Клінічна форма ВПЛ (16). Ектопія шийки матки. Зона трансформації I типу.

Рекомендації положення стандарту після отримання гістологічного висновка при біопсії під контролем кольпоскопії в подальшому дають змогу спостерігати за жінкою впродовж 1 року (табл. 3) [3].

### Обговорення

Аналіз клінічного випадку вказує, що для сучасної діагностики інтраепітеліальних уражень шийки матки потрібне обов'язкове проведення цервікального скринінгу, сортувальне дообстеження і визначення ризику виникнення CIN 3+. Якщо цервікальний скринінг вже стандартизований у практиці гінеколога, то сортувальне дообстеження та визначення ризику виникнення CIN 3+ є новими поняттями, які загалом використовуються не в повній мірі. У клінічному випадку це дало змогу, за невеликий проміжок часу (5 місяців), при неоднозначних показниках цитологічного обстеження (висновок первинної цитології ASC-US, позитивний статус ВПЛ; повторне обстеження після протизапального лікування, аналіз урогенітального мазка: ступінь чистоти II, дріжджеподібний грибок і *Trichomonas vaginalis* не виявлені; генотипування на ВПЛ – 16-й генотип; цитологічне дослідження на основі рідинної цитології: HSIL, AGS NOS), своєчасно провести



**Рис. 3.** Прицільна радіохвильова ексцизія шийки матки

прицільну радіохвильову ексцизію та ендометріальний кюретаж шийки матки, що зменшило безпосередній ризик CIN 3+ до 2,9%. Рекомендації положення стандарту після отримання відповідного гістологічного висновка в подальшому дали змогу спостерігати за жінкою впродовж 1 року. Спостереження рекомендоване пацієнткам, у яких безпосередній ризик CIN 3+ за даними поточних і попередніх результатів скринінгу РШМ становить менше 4%.

### Висновки

Тривала доклінічна фаза від інфікування ВПЛ до розвитку інвазійного РШМ дає змогу ефективно проводити скринінг, діагностику та лікування передракових станів, що сприяє зниженню рівнів захворюваності та смертності жінок. Нехильне виконання стандартів медичної допомоги (наказ МОЗ України від 18 червня 2024 року № 1057) дає змогу, по-перше: за рахунок сортувального дообстеження мати чітке уявлення по-

Таблиця 3

#### Рекомендації після отримання гістологічного висновка при біопсії під контролем кольпоскопії

Анамнез: результати тестування до кольпоскопії	Результати біопсії під контролем кольпоскопії	1-річний ризик CIN 3+, %	5-річний ризик CIN 3+, %	Рекомендоване ведення
ВПЛ позитивний NILMx2	<CIN I	0,56	2,7	1-річне спостереження
ВПЛ позитивний ASC-US	<CIN I	0,49	3,2	1-річне спостереження
ВПЛ позитивний LSIL	<CIN I	0,59	2,1	1-річне спостереження (особлива ситуація)
ASC-H	<CIN I	2,4	4,4	1-річне спостереження (особлива ситуація)
AGC	<CIN I	1,2	1,6	1-річне спостереження (особлива ситуація)
<b>HSIL+</b>	<b>&lt;CIN I</b>	<b>2,9</b>	<b>4,8</b>	<b>1-річне спостереження</b>



дальших дій при аномальних результатах скринінгу на РШМ; по-друге: за допомогою визначення ризику виникнення CIN 3+ контролювати динаміку патологічного процесу та своєчасну зміну діагностичного і лікувального алгоритму, що підтверджено в клінічному випадку.

Кольпоскопія з прицільною біопсією та ендоцервікальний кюретаж є основними методами виявлення передракових захворювань шийки матки, що потребують лікування або спостереження.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M et al. (2020). Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *Journal of lower genital tract disease*. 24(2): 132–143. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000529>.
2. MOZ Ukrainy. (2024). Skryninh raku shyiky matky. Vedennia patsientok z anomalnyimi rezultatamy skryninhu ta peredrakovymy stanamy shyiky matky. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh vyd 18.06.2024. [МОЗ України. (2024). Скринінг раку шийки матки. Ведення пацієнток з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами шийки матки. Клінічна настанова, заснована на доказах від 18.06.2024.]
3. MOZ Ukrainy. (2024). Standart medychnoi dopomohy. Skryninh raku shyiky matky. Vedennia patsientok z anomalnyimi rezultatamy skryninhu ta peredrakovymy stanamy shyiky matky. Nakaz MOZ Ukrainy vid 18 chervnia 2024 roku No. 1057. [МОЗ України. (2024). Стандарт медичної допомоги. Скринінг раку шийки матки. Ведення пацієнток з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами шийки матки. Наказ МОЗ України від 18 червня 2024 року № 1057].
4. Potapov VO. (2023). Papilomavirusna infektsiia ta leghi tservikalni intraepitelialni neoplazii: yak unyknyti prohresuvannia peredrakovoho protsesu. *Akusherstvo. Hinekologhiia. Reproduktohhiia*. 5(56). [Потапов ВО. (2023). Папіломавірусна інфекція та легкі цервікальні інтраепітеліальні неоплазії: як уникнути прогресування передракового процесу. *Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія*. 5(56)]. URL: <https://health-ua.com/akusherstvoginekologiya/zapalni-ta-disbioticnizaxvoruvannia/75630-paplomavirusna-nfekttsya-ta-legk-tservikaln-ntraeptelaln-neoplaz-yakuniknuti>].
5. Volodko NA, Vinnytska AB, Kaminskyi VV et al. (2018). Ukrainyski natsionalnyi konsensus z obstezhennia ta likuvannia zhinok pislia prokhozhenia pervynnoho tservikalnoho skryninhu. *Reproductive Endocrinology*. 5(43): 8–14. [Володько НА Вінницька АБ, Камінський ВВ та ін. (2018). Український національний консенсус з обстеження та лікування жінок після проходження первинного цервікального скринінгу. *Репродуктивна ендокринологія*. 5(43): 8–14].
6. Zaporozhan VM, Kaminskyi VV, Svyntsytskyi VS. (2017). Natsionalnyi konsensus shchodo vedennia patsientok z tservikalnymy intraepitelialnymy neoplaziiamy, zumovlenymy papilomavirusnoiu infektsiieiu. *Health of woman*. 7(123): 16–24. [Запорожан ВМ, Камінський ВВ, Свинцицький ВС. (2017). Національний консенсус щодо ведення пацієнток з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями, зумовленими папіломавірусною інфекцією. *Здоров'я жінки*. 7(123): 16–24].

### Відомості про автора:

**Лебедюк Володимир Володимирович** – к. мед. н., доц. каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.

<https://orcid.org/0000-0001-7549-4664>.

Стаття надійшла до редакції 03.09.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.



# WORLD THROMBOSIS DAY

## 13 OCTOBER

### #Ukraine\_support WTD 2025

### 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](http://wtd-ukraine.org)

VIII МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС

18–19 листопада 2025 on-line

# Antibiotic resistance STOP!

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

- World Health Organization

## ANTIBIOTIC RESISTANCE



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

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

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

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

[antibiotic-congress.com](http://antibiotic-congress.com)