



ПЕРИНАТОЛОГІЯ ТА РЕПРОДУКТОЛОГІЯ: від наукових досліджень до практики

Електронне науково-практичне видання

PERINATOLOGY AND REPRODUCTOLOGY: from research to practice

Online scientific-practical journal

№2-2 vol. 5 • 2025

www.par.org.ua

ПЕРИНАТОЛОГІЯ ТА РЕПРОДУКТОЛОГІЯ: ВІД НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ДО ПРАКТИКИ

PERINATOLOGY AND REPRODUCTOLOGY: FROM RESEARCH TO PRACTICE

ОФІЦІЙНЕ МІЖНАРОДНЕ ЕЛЕКТРОННЕ НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ
НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

.....
OFFICIAL INTERNATIONAL ONLINE SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL
OF SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE
.....

ISSN 2788-6190
.....

*Міжнародний онлайн-науково-практичний журнал
«Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень
до практики» висвітлює питання профілактики, діагностики
та лікування захворювань в перинатології, репродуктології,
акушерстві, гінекології, неонатології, мамології.*

*The international online scientific-practical journal
«Perinatology and Reproductology: from research to practice»
covers issues of prevention, diagnosis and treatment of
diseases in perinatology, reproductive medicine, obstetrics,
gynecology, neonatology, mammology.*

EDITOR-IN-CHIEF:
Serhiy Vdovychenko
MD, professor

HONORABLE EDITOR:
Revaz Botchorishvili
MD, professor

Рік реєстрації видання: 2021 /
Established on 2021

Періодичність виходу: 4 рази на рік /
Periodicity: 4 times a year

Журнал виходить виключно в онлайн-і
не має друкованої версії / The journal is
published exclusively online and does not
have a printed version

Затверджено до публікації:
Наказ від 19.06.2025 № 2985
"Про введення в дію рішень вченої ради
НУОЗ України імені П. Л. Шупика
від 18.06.2025" /
Approved for publication:
Order dated June 19, 2025 No. 2985
«On the implementation of the decisions
of the Academic Council Shupyk National
Healthcare University of Ukraine
from June 18, 2025»

Підписано до друку/
Passed for printing 30.06.2025.

Адреса для листування:
вул. Дорогожицька, 9, Київ, 04112
Correspondence address:
Str. Dorogozhytska, 9, Kyiv, 04112
e-mail: par.shupyknhu@gmail.com

URL: <http://par.org.ua>

© P&R, 2025

ISSN 2788-6190

PERINATOLOGY AND REPRODUCTOLOGY:
FROM RESEARCH TO PRACTICE
№ 2-2 vol. 5 • 2025

EDITORIAL BOARD:

Ginadi BITMAN
Gregory BREKHMAN
Dmytro DZIUBA
Oleg GOLIANOVSKYI
Olga GORBUNOVA
Mykola GRYSHCHENKO
Oleksandr HALUSHKO
Anatoliy KAMINSKY
Dmytro KONKOV
Ludmyla PAKHARENKO
Vira PYROHOVA
Tamara ROMANENKO
Serhii SAVCHENKO
Serhiy SHURPYAK
Lidia SUSLIKOVA
Aurika SUKANOVA
Ruslan TKACHENKO
Maryna TRISCHINSKA
Alla VITIUK
Svitlana ZHUK

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Геннадій БІТМАН
Григорій БРЕХМАН
Алла ВІТЮК
Олександр ГАЛУШКО
Олег ГОЛЯНОВСЬКИЙ
Ольга ГОРБУНОВА
Микола ГРИЩЕНКО
Дмитро ДЗЮБА
Світлана ЖУК
Анатолій КАМІНСЬКИЙ
Дмитро КОНЬКОВ
Людмила ПАХАРЕНКО
Віра ПИРОГОВА
Тамара РОМАНЕНКО
Сергій САВЧЕНКО
Лідія СУСЛИКОВА
Ауріка СУХАНОВА
Руслан ТКАЧЕНКО
Марина ТРИЩИНСЬКА
Сергій ШУРПЯК

ЗМІСТ №2-2 vol.5 / 2025

АКУШЕРСТВО

Ранні ехографічні критерії ризику передчасних пологів при багатоплідді Є. В. Ігнатенко	7
Корелятивні взаємозв'язки між різними білками у вагітних групи інфекційного ризику А. П. Прищепа	13
Особливості перебігу вагітності і пологів у жінок різного віку з ожирінням А. О. Семенюк	22
Клініко-функціональні особливості системи мати–плацента–плід при антенатальній гіпоксії з плодовими втратами О. М. Сусідко	28
Ехографічні і доплерометричні особливості фетоплацентарної системи при рецидивуючих ретрохоріальних гематомах О. В. Талько	37

ГІНЕКОЛОГІЯ

Особливості метаболізму естрогенів та стан грудних залоз у жінок після гістеректомії О. В. Забудський	45
Особливості патогенезу гіперпроліферативних процесів матки та грудних залоз у жінок репродуктивного віку О. Д. Лещова	50
Функціональний стан щитоподібної залози у жінок із множинними гіперпластичними процесами органів репродуктивної системи І. П. Нецкар	55

Особливості функціонального стану гіпофізарно-яєчникової та імунної системи за наявності проліферативних процесів ендометрія у жінок різного віку	
Ю. В. Страховецька	61

Особливості вазомоторних порушень у перименопаузальному віці	
Н. П. Сухоставець	70

БЕЗПЛІДДЯ

Прогностична роль імунно-гормональних та ультразвукових маркерів у відновленні репродуктивної функції у жінок з ендометріозом після лікування	
К. І. Вороніна	76

Молекулярно-імунологічні механізми впливу хронічних вульвовагінальних і цервікальних інфекцій на репродуктивну функцію жінок: оптимізація патогенетичної терапії з використанням озонотерапії	
А. Д. Вітюк, С. В. Нагіряк	84

Медико-соціальні особливості подружніх пар з невиношуванням вагітності	
О. А. Щедров	94

Динаміка імунно-гормональних та ультразвукових маркерів у прогнозуванні результатів лікування жінок з ризиком синдрому гіперстимуляції яєчників: мультицентровий аналіз та перспективи персоналізованої терапії	
А. Д. Вітюк, М. Г. Гафійчук	100

TABLE OF CONTENTS №2-2 vol.5 / 2025

OBSTETRICS

Early echographic criteria of risk of premature births are at multiple pregnancy	
E. V. Ignatenko	7
The pregnant of group of infectious risk have correlative relationships between different proteins	
A. P. Prishchepa	13
Features of motion of pregnancy and births for women different age with obesity	
A. O. Semenyuk	22
Clinical-and-functional features of the system mother-placenta-fetus at a antenatal hypoxia with fetal losses/	
O. M. Susidko	28
Echographic and Doppler features of the fetoplacental system at recurrent retrochorial haematomas	
O. V. Tal'ko	37

GYNECOLOGY

Women have features of metabolism of estrogen and state of mammary glands after hysterectomy	
O. V. Zabudskiy	45
The women of reproductive age have features of pathogeny of hyperproliferative processes of uterus and mammary glands	
O. D. Leshchova	50
Functional the state of thyroid gland for women with the plural hyperplastic processes of organs of the reproductive system	
I. P. Netskar	55

Features of the functional state of pituitary-ovarian and immune system at the proliferative processes of endometrium for women different age	
Yu. V. Strakhovetska	61
Features of vasculomotor violations are in perimenopausal age.	
N. P. Sukhostavets'	70

INFERTILITY

Prognostic role of immuno-hormonal and ultrasound markers in the restoration of reproductive function in women with endometriosis after treatment	
K. I. Voronina.....	76
Molecular–immunological mechanisms of the impact of chronic vulvovaginal and cervical infections on women’s reproductive function: optimization of pathogenetic therapy using ozone therapy	
A. D. Vitiuk, S. V. Nagirniak.....	84
Medical-and-social features of matrimonial pair are with miscarriage of pregnancy	
O. A. Shchedrov	94
Dynamics of immuno-hormonal and ultrasound markers in predicting treatment outcomes in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome: multicenter analysis and prospects for personalized therapy	
A. D. Vitiuk, M. H. Hafiychuk	100

DOI: 10.52705/2788-6190-2025-02.2-01
УДК 618.3/5-008.6:618.177-036.1

Ранні ехографічні критерії ризику передчасних пологів при багатоплідді

Є. В. Ігнатенко

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

Мета дослідження: розробити ранні ехографічні критерії ризику передчасних пологів при багатоплідді.

Матеріали та методи. Дослідження засновано на аналізі результатів гестації 207 вагітних з двійнятами, з яких 137 спостерігалися за розробленим алгоритмом і 70 – за стандартною методикою, що прийнята для одноплідної вагітності. Термін вагітності визначали від першого дня останньої менструації, враховуючи дані бімануального дослідження в жіночій консультації та ультразвукового дослідження в ранні терміни вагітності.

Залежно від характеру хоріальності були виділені дві основних групи: «дихоріальні діамніотичні двійнята» – 146 жінок і «монохоріальні діамніотичні двійнята» – 61 жінка. Хоріальність встановлювали під час проведення ультразвукового дослідження на 10–14 тиж на підставі визначення кількості плацент, а при візуалізації однієї плаценти вивчали місце відходження амніотичної перетинки.

Результати. Найбільш раннім прогностичним критерієм передчасних пологів до 36 тиж гестації ми пропонуємо вважати укорочення каналу шийки матки до 38 мм при вагітності 18 тиж. Чутливість цього критерію у дослідженні становила 78%, специфічність – 97%, відношення правдоподібності позитивного результату тесту – 26,0, відношення правдоподібності негативного результату тесту – 0,2. При укороченні каналу шийки матки у 18 тиж гестації до 35 мм різко зростає вірогідність передчасних пологів до 34 тиж гестації з чутливістю 78,5% і специфічністю 100%. Довжину каналу шийки матки 30 мм у 18 тиж гестації ми пропонуємо вважати критичною, оскільки при такому значенні пологи до 34 тиж гестації у цьому дослідженні відбулися у всіх жінок, чутливість критерію становила 100%, специфічність – 100%.

Висновки. Адекватна профілактика передчасних пологів проведена у 55 (40,2%) вагітних. Серед 137 жінок пологи до 36 тиж гестації відбулися у 35 (25,5%), що достовірно нижче за показники основної групи ($p < 0,02$). Отримані результати необхідно включати в алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів при багатоплідній вагітності.

Ключові слова: багатоплідна вагітність, передчасні пологи, ехографія, критерії ризику.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Багатоплідна вагітність викликає високий інтерес ще з давніх часів. Народження близнят, пов'язане з високою материнською і дитячою захворюваністю і смертністю, як рідкісне і таємниче явище природи, часто було приводом для створення міфів і легенд. В останні роки після деякого спаду сталося більш ніж двократне підвищення частоти багатоплідної вагітності, що вивело проблему в розряд екстраординарних [1–3]. Такий стрибок частоти багатоплідних пологів пояснюється широким впровадженням методів допоміжної репродукції. За даними різних авторів, вірогідність багатопліддя в циклах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) може досягати 23–39% [4–6]. У більшості європейських країн впродовж останніх років частота багатоплідних пологів коливається в межах 11–14 на 1000 [7–9].

Перинатальна смертність при багатоплідді більш ніж у 6 разів перевищує таку при одноплідній вагітності, а частота передчасних пологів при вагітності двійнятами становить 54% [10–12].

Незважаючи на високий інтерес сучасних дослідників до багатоплідної вагітності, ехографічні критерії передчасних пологів при багатоплідді практично відсутні.

Мета дослідження: розробити ранні ехографічні критерії ризику передчасних пологів при багатоплідді.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проаналізовано результати вагітності у 207 вагітних з двійнятами, з яких 137 спостерігалися з використанням розробленого алгоритму і 70 – за стандартною методикою, що прийнята для одноплідної вагітності. Термін вагітності визначали від першого дня останньої менструації, враховуючи дані бімануального дослідження у жіночій консультації та ультразвукового дослідження у ранні терміни вагітності.

Залежно від характеру хоріальності вагітні були рандомізовані у дві основні групи:

«Дихоріальні діамніотичні двійнята» (ДХДА) – 146 жінок,

«Монохоріальні діамніотичні двійнята» (МХДА) – 61 жінка.

Хоріальність встановлювали під час проведення ультразвукового дослідження у 10–14 тиж на підставі визначення кількості плацент, а при візуалізації однієї плаценти вивчали місце відходження амніотичної перетинки. При виявленні лямбда-подібної форми плацентарної тканини в місці відходження амніотичної перетинки встановлювався дихоріальний тип плацентації, а при виявленні Т-подібної форми плацентарної тканини в місці відходження амніотичної перетинки – монохоріальний тип плацентації.

Підтвердження хоріальності фіксували після пологів. При народженні дітей однієї статі оглядали послід, визначали кількість плацент і кількість шарів в амніотичної перетинці за наявності однієї плаценти, встановлювали групу крові новонароджених.

У групі ДХДА первородящих було 123 (84,2%), з них 99 (67,8%) первовагітних та 47 (32,2%) повторновагітних. Серед повторновагітних первородящих жінок мали в анамнезі медичний аборт 23 (15,7%) пацієнтки, позаматкову вагітність – 10 (6,8%), мимовільний викидень і вагітність, що не розвивається, – 15 (10,3%). Водночас із 23 (15,7%) повторнородящих 4 (2,7%) мали в анамнезі мертвонародження, передчасні пологи – 3 (2%) жінки.

У групі МХДА переважали первородящі – 37 (60,6%), повторнородящих було 24 (39,4%). Серед первородящих – 22 (36%) первовагітних та 15 (24,6%) повторновагітних. У повторновагітних первородящих жінок попередня вагітність закінчилася медичним абортom у 10 (16,4%) випадках, мимовільним абортom – у 5 (8%) випадках.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Багатоплідна вагітність має високий ризик передчасних пологів. Певною мірою це пояснюється тим, що вірогідність дозрівання декількох яйцеклітин в одному менструальному циклі вище у жінок з ендокринними порушеннями в репродуктивній сфері, які самі по собі можуть призводити до істміко-цервікальної недостатності. З іншого боку, при багатоплідді темпи зростання і розтягування матки безумовно вище, ніж при одноплідній вагітності, що може призводити до перерозтягання перешийка і посилювати наявну недостатність циркулярних м'язових волокон цієї ділянки.

Із 70 вагітних, включених у цей розділ дослідження, 7 були розроджені достроково за акушерськими показаннями і в 2 почалися передчасні пологи, не пов'язані з передчасним вилиттям навколоплідних вод. Отже, статистично було оброблено дані про результат вагітності 61 жінки. Термінові пологи (37 тиж і більше) відбулися у 27 (44,3%) жінок, у 34 (55,7%) – передчасні пологи до 36 тиж включно, з них у 14 (23%) – до 34 тиж включно. Для виявлення найбільш раннього критерію, що характеризує ризик невиношування вагітності, ми оцінили зв'язок між довжиною каналу шийки матки в 16, 18, 20 і 22 тиж гестації і терміном пологів (табл. 1).

До 16 тиж гестації не було достовірної різниці в довжині каналу шийки матки залежно від терміну пологів. Проте у 18 тиж ми визначили чітку залежність між довжиною каналу шийки матки і терміном пологів. Так, довжина каналу шийки матки 37,5 мм у 18 тиж гестації характеризує високий ризик передчасних пологів до 36 тиж гестації (95% довірчий інтервал (ДІ) для різниці $6,8-10,2, 1=10$; $p < 0,001$). За нашими даними, передчасні пологи до 34 тиж гестації мають високий ризик при довжині каналу шийки матки 35 мм у 18 тиж (95% ДІ: $9,0-13,7$; $t = 9,6$; $p < 0,001$).

Дані про довжину каналу шийки матки при вагітності двійнятами, що має фізіологічний перебіг, наведено в табл. 2. Як показник нормальної довжини каналу шийки матки при вагітності двійнятами ми використовували значення 50-го процентіля.

Отже, при фізіологічній вагітності двійнятами довжина каналу шийки матки впродовж I і II триместрів залишається відносно постійною і коливається в межах 41–48 мм. Прогресивне укорочення каналу шийки матки при високому ризику передчасних пологів починається з 16-го тижня гестації, набуваючи до 18 тиж гестації достовірних відмінностей.

Найбільш раннім прогностичним критерієм передчасних пологів до 36 тиж гестації ми пропонуємо рахувати укорочення каналу шийки матки до 38 мм при вагітності 18 тиж. Чутливість даного критерію у цьому дослідженні становила 78%, специфічність – 97%, відношення правдоподібності позитивного результату тесту – 26,0, відношення правдоподібності негативного результату тесту – 0,2. При уко-

Таблиця 1

Середні показники довжини каналу шийки матки у вагітних двійнятами у 16, 18, 22 і 28 тиж гестації залежно від результату вагітності

Термін вагітності	Термінові пологи	Пологи у 36 тиж	Пологи до 34 тиж
16 тиж	$46,1 \pm 0,4$	$43,7 \pm 0,5$	$43,3 \pm 1,0$
18 тиж	$46,05 \pm 0,5$	$37,5 \pm 0,3$	$34,7 \pm 0,9$
20 тиж	$43,6 \pm 0,5$	$31,6 \pm 1,3$	$27,3 \pm 0,4$
22 тиж	$43,3 \pm 0,4$	$26,0 \pm 1,0$	$25,4 \pm 0,5$

Таблиця 2

Динаміка зміни довжини каналу шийки матки при вагітності двійнятами

Термін вагітності, тиж	Довжина каналу шийки матки, мм		
	Процентіль	Процентіль	Процентіль
	10	50	90
16–17	42	46	48
18–19	42	46	48
20–21	42	43	46
22–23	42	43	46
24–25	42	43	46
26–27	41	42	46
28–29	40	42	45
30–31	40	42	44
32–33	40	40	42

роченні каналу шийки матки у 18 тиж гестації до 35 мм різко зростає вірогідність передчасних пологів до 34 тиж гестації з чутливістю 78,5% і специфічністю 100%.

Довжину каналу шийки матки 30 мм у 18 тиж гестації ми пропонуємо вважати критичною, оскільки при такому значенні пологи до 34 тиж гестації у нашому дослідженні відбулися у всіх жінок, чутливість критерію становила 100%, специфічність – 100%.

Отримані дані ми проаналізували при подальшому спостереженні 137 вагітних з двійнятами. Як діагностичний критерій істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) ми використовували довжину каналу шийки матки 30 мм у 18 тиж, що було показанням для накладання шва на шийку матки. При довжині каналу шийки матки від 31 до 38 мм вагітну включали в групу високого ризику і подальшу тактику визначали індивідуально: за наявності обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу (невиношування, безпліддя, ДРТ) застосовувалося накладення шва на шийку матки, в останніх випадках проводили динамічний контроль через 2 тиж. При подальшій тенденції до укорочення каналу шийки матки у піхві встановлювали розвантажувальний акушерський песарій.

ІЦН у 18 тиж була виявлена у 18 (13,1%) жінок. З них 13 (9,5%) жінкам був накладений П-подібний шов на шийку матки, 5 жінок відмовилися від накладення шва і їм з метою корекції ІЦН у піхві був встановлений акушерський песарій. У групу високого ризику також були включені ще 42 (30,7%) жінки з довжиною каналу шийки матки менше 38 мм. Серед них 16 (11,7%) мали обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, у зв'язку з чим також був накладений шов на шийку матки. Останнім 26 (19%) жінкам був встановлений в піхві розвантажувальний акушерський песарій. Додаткові заходи у вигляді призначення токолітиків і значного обмеження фізичної активності не застосовувалися.

Отже, 29 (21,2%) вагітним було проведено накладення шва на шийку матки. У даній групі акушерських показань для дострокового розродження не було. Середній термін пологів становив $37,2 \pm 0,4$ тиж (36–38 тиж). Серед жінок, що відмовилися від накладення шва на шийку матки, середній термін пологів становив

32,8 ± 1,5 тиж (28–37 тиж), тобто корекція ІЦН шляхом уведення в піхві розвантажувального акушерського песарію у цьому випадку була недостатньою порівняно із накладенням шва (95% ДІ: 3,8–5,0; $t = 14$; $p < 0,001$). Серед 26 вагітних, яким відповідно до показань у піхві було встановлено розвантажувальний акушерський песарій, у 3 виникли акушерські ускладнення (в 1 випадку важкий гестоз і в 2 випадках критичний стан плода), вони були розроджені достроково. У 23 (16,8%) вагітних середній термін пологів становив 37,5 ± 0,3 тиж (36–39 тиж).

ВИСНОВКИ

Отже, адекватна профілактика передчасних пологів проведена у 55 (40,2%) вагітних. Серед 137 вагітних пологи до 36 тиж гестації відбулися у 35 (25,5%), що достовірно нижче за показники дослідної групи ($p < 0,02$). Отримані результати необхідно включати в алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів при багатоплідній вагітності.

Early echographic criteria of risk of premature births are at multiple pregnancy

E. V. Ignatenko

The objective: to develop the early echographic criteria of risk of premature births at multiple pregnancy. **Materials and methods.** Work is based on the analysis of results of pregnancy in 207 pregnant with twins, from what 137 observed with the use of the developed algorithm and 70 on a standard method, accepted for a singleton pregnancy. The term of pregnancy was determined from the first day of the last menstruation, taking into account information of bimanual research in women's consultation and ultrasonic research in the early terms of pregnancy.

Depending on character of chorality were selected 2 basic groups: «dichorionic diamniotic twins» – 146 women and «monochorionic diamniotic twins» is a 61 woman. Chorality was set at ultrasonic research in 10–14 weeks on the basis of determining the amount of placentas, and during visualization of one placenta the place of opening of the amniotic septum was studied.

Results. By the most early prognostical criterion of premature births to 36 weeks gestation we suggest to count shortening of the cervical canal to 38 mm at pregnancy 18 weeks. A sensitiveness of this criterion in our research was 78%, specificity 97%, relation of credibility of positive result of test 26,0, relation of credibility of negative result of test 0,2. At shortening of the cervical canal in 18 weeks of gestation to 35 mm sharply grows authenticity of premature births to 34 weeks gestation with a sensitiveness 78,5% and by specificity 100%. Length of cervical canal 30 mm in 18 weeks of gestation we suggest to consider critical, as at such value births to 34 weeks gestation in our research happened for all women, a sensitiveness of criterion was 100%, specificity – 100%.

Conclusions. The adequate prophylaxis of premature births is mine-out in 55 (40,2%) pregnant. Among 137 pregnant births to 36 weeks gestation happened in 35 (25,5%), that for certain below than indexes of experimental group ($p < 0,02$). The got results must be plugged in the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures at a multiple pregnancy.

Keywords: multiple pregnancy, premature declivous, echography, risk criteria.

Відомості про автора

Ігнатенко Євгеній Валерійович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0009-0001-1063-1506; e-mail: eugene.ignatenko@gmail.com

Information about the author

Ignatenko levgen V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0009-0001-1063-1506; e-mail: eugene.ignatenko@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ancel, P. Y. Multiple pregnancy, place of delivery and mortality in very premature infants: early results from the EPIPAGE cohort in Ile-de-France area / P. Y. Ancel, C. Mazaubrun, G. Breart // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. - 2021.-Vol 30, №1.-P. 48-54.
2. Angel, J. L. Aggressive perinatal care for high-order multiple gestations: Does good perinatal outcome justify aggressive assisted reproductive techniques? / J. L. Angel, C. S. Kalter, W. J. Morales // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2019. - Vol. 181, №2. - P. 253-9.
3. Arabin, B. The role of ultrasound in multiple pregnancy / B. Arabin, J. Eyck // Twin Res. - 2021. - Vol. 4, №3. - P. 141-5.
4. Arias, F. Delayed delivery of multifetal pregnancies with premature rupture of membranes in the second trimester / F. Arias // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2024.-Vol. 170, №5.-P. 1233-7.
5. Avrech, O. DiZygotic triplet pregnancy following in-vitro fertilization/ O. Avrech, A. Schoenfeld, S. Amit // Hum. Reprod. - 2023 - Vol. 8. - P. 2240-2.
6. Benson, C. B. Multifetal pregnancy reduction of both fetuses of a monochorionic pair by intrathoracic potassium chloride injection of one fetus / C.B. Benson, P. M. Doubilet, D. Acker.// J. Ultrasound Med. / 2022. - Vol. 17, №7.-P. 447-9.
7. Berkowitz, R. L. First-trimester transabdominal multifetal pregnancy reduction: a report of two hundred completed cases / R. L. Berkowitz, L. Lynch, R. Lapinski // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2023. - Vol. 169, №1. - P. 17-21.
8. Bortolus, R. Epidemiology of identical twin pregnancy / R. Bortolus, V. Zanardo, D. Trevisanuto // Pediatr. Med. Chir. - 2021. - Vol. 23, № 3-4. - P. 153-8.
9. Bracero, L. A. Ultrasound determination of chorionicity and perinatal outcome in twin pregnancies using dividing membrane thickness/ L. A. Bracero, D. W. Byrne // Gynecol. Obstet. Invest. - 2023. - Vol. 55, No 1.-P 50-7.
10. Bryan, E. Loss in higher multiple pregnancy and multifetal pregnancy reduction // Twin Res. - 2022. - Vol. 5, № 3. - P. 169-74.
11. Catteluc, D. Monochorionic high-order multiple pregnancies and multifetal pregnancy reduction / D. Catteluc, M. Camus, W. Foulon // Obstet. Gynecol. -2022.-Vol. 100.-P. 561-6.
12. Chertok, I. Multifetal pregnancy reduction and halakha / I. Chertok // Early Pregnancy. - 2021. - Vol. 5 №3. - P. 201-10.

DOI: 10.52705/2788-6190-2025-02.2-02
УДК 618.3-022.7-06:612.015.348:311.14

Корелятивні взаємозв'язки між різними білками у вагітних групи інфекційного ризику

А. П. Прищепа^{1,2}

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

²Київський клінічний пологовий будинок № 3

Мета дослідження: встановити корелятивні взаємозв'язки між різними білками у вагітних групи інфекційного ризику.

Матеріали та методи. Для вирішення поставленої мети були сформовано 5 груп пацієнток. До 1-ї групи увійшли 111 вагітних з наявністю антитіл класу G до *Chlamydia trachomatis* в титрі 1:5–1:40, без клінічних проявів захворювання в матері, з ознаками внутрішньоутробного інфікування з терміну вагітності 18–20 тиж, без антибактеріальної терапії під час вагітності, обстежені в терміні 13–24 тиж і в 38–40 тиж гестації. До 2-ї групи включено 45 вагітних з наявністю високоавідних антитіл класу G до *Herpes simplex* 1,2 без клінічних проявів якого або захворювання у матері, з ознаками внутрішньоутробного інфікування з терміну вагітності 18–20 тиж (багатоводдя, затримка розвитку плода, потовщення плаценти, суспензія в навколоплідних водах тощо), без медикаментозної терапії під час вагітності, обстежені в терміні 38–40 тиж гестації. До 3-ї групи увійшли 45 вагітних з наявністю *Candida albicans* 10^4 – 10^6 КУО/л, без клінічних проявів інфекційного захворювання у матері, з ознаками внутрішньоутробного інфікування з терміну вагітності 18–20 тиж (багатоводдя, затримка розвитку плода, потовщення плаценти, суспензія в навколоплідних водах тощо), без медикаментозної терапії під час вагітності, обстежені в терміні 38–40 тиж гестації. Розродження через природні пологові шляхи в терміні гестації 38–40 тиж. До 4-ї групи включено 43 вагітних із *Staphylococcus aureus*, без клінічних проявів інфекційного захворювання у матері, з ознаками внутрішньоутробного інфікування з терміну вагітності 18–20 тиж (багатоводдя, затримка розвитку плода, потовщення плаценти, суспензія в навколоплідних водах тощо), без медикаментозної терапії під час вагітності, обстежені в терміні 38–40 тиж гестації. Розродження через природні пологові шляхи в терміні гестації 38–40 тиж. До 5-ї групи увійшли 157 вагітних – носійок збудників міхт-інфекцій, без клінічних проявів інфекційного захворювання впродовж всієї вагітності, з ознаками внутрішньоутробного інфікування з терміну вагітності 18–20 тиж (багатоводдя, затримка розвитку плода, потовщення плаценти, суспензія в навколоплідних водах тощо), без антибактеріальної терапії під час вагітності, обстежені в терміні 38–40 тиж гестації. Розродження через природні пологові шляхи в терміні гестації 38–40 тиж.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, лабораторні, мікробіологічні та статистичні методи.

Результати. За наявності високоавідних IgG антитіл до Herpes simplex1,2, рівні лактоферину були назад взаємозв'язані з концентраціями альфа-1-антитрипсину і, деякою мірою трофобластичного бета-глобуліну, а також безпосередньо із вмістом асоційованого з вагітністю альфа-2-глікопротеїну. Останнє досить цікаво, оскільки асоційований з вагітністю альфа-2-глікопротеїн з одного боку, сприяє розвитку вагітності, а з іншого – створює сприятливі умови для поширення патології без виражених проявів імунної відповіді і відповідної запальної реакції за рахунок своїх імуносупресивних властивостей.

Привертає увагу, що в нормі рівні асоційованого з вагітністю альфа-2-глікопротеїну взаємозв'язані лише з альфа-2-макроглобуліном (прямо) і альфа-1-антитрипсин (зворотно), тоді як за наявності антитіл до Herpes simplex спрямованість зв'язку з альфа-1-антитрипсином змінюється на протилежну сторону. Також виявляється прямий зв'язок з сироватковими концентраціями асоційованого з вагітністю протеїну А і тенденція до зворотної залежності від трофобластичного бета-глобуліну. Така сама тенденція виявляється при носійстві *Staphylococcus aureus*, а за наявності IgG до *Chlamydia trachomatis* вона стає достовірною і прямою. При носійстві *Staphylococcus aureus*, що ускладнює вагітність, як і за наявності високоавідних IgG антитіл до Herpes simplex1,2, рівень асоційованого з вагітністю альфа-2-глікопротеїну залежить від вмісту іншого резервного представника сімейства макроглобулінів (асоційований з вагітністю протеїн А). При носійстві *Candida albicans*, як і за наявності IgG антитіл до *Chlamydia trachomatis* в титрі 1:5–1:40 є залежність від рівня альфа-фетопропротеїну, але не зворотна, а пряма.

Висновки. Аналіз корелятивних взаємозв'язків дозволив продемонструвати, що виявлені раніше зміни концентрацій сироваткових показників були не випадкові, а багато в чому взаємозв'язані, що підтверджує участь імунорегуляторних білків і білків вагітності в розвитку патологічних процесів при носійстві збудників перинатально значущих прихованих інфекцій і обґрунтовує необхідність їх включення в загальний прогностичний алгоритм, що враховує різні показники і підвищує їх сумарну прогностичну цінність.

Ключові слова: інфекційний ризик, білки крові, корелятивні взаємозв'язки.

Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) є значущою причиною репродуктивних втрат і захворюваності новонароджених. Рівень ВУІ у світі продовжує неухильно зростати: на частку інфекційно-запальних захворювань припадає 20–38% від усіх захворювань новонароджених, зі значною кількістю важких, інвалідизуючих форм. Частота ранньої неонатальної смертності досягає 27%, а мертвонароджуваність – 10,5–16% [1–3].

Існує необхідність розроблення малоінвазивних методів антенатального та інтранатального прогнозування, що дозволяють на етапі вагітності і пологів оцінити не стільки наявність збудника, скільки ризик розвитку інфекційного захворювання плода і новонародженого, ускладнень неонатального періоду. З огляду на це, перспективним представляється вивчення чинників з відносно невеликою індивідуальною варіабельністю, асоційованих з ВУІ, динаміка яких відображає активацію прихованої інфекції, розвиток інфекційно-запальних процесів фетоплацентарного комплексу і дозволяє оцінити ушкоджувальну дію на плаценту і плід на різних стадіях гестації [4–6].

До подібних чинників належить ряд поліфункціональних білків, зміна вмісту яких в організмі вагітної опосередкована з одного боку функціональною активністю фетоплацентарного комплексу, а з іншого – розвитком компонентів запальної реакції в організмі вагітної [7–9]. У їхньому числі регуляторно-транспортні білки сімейства макроглобулінів (альфа-2-макроглобулін (а2-МГ), що асоціюється з вагітністю альфа-2-глікопротеїн (АБГ), протеїн А (РАРР-а), а також імуномодуляторні лактоферин (ЛФ), альфа-1-антитрипсин (а1-АТ) і деякі вузько специфічні білки – альбумін, трофобластичний бета-глобулін (ТБГ) [10–13].

Необхідно враховувати, що для ефективної діагностики і прогнозу маніфестації ВУІ необхідно як можна глибше вивчити особливості патогенезу процесів, що відбуваються при інфікуванні принципово різними збудниками, з позицій персоніфікованої медицини та індивідуального підходу при визначенні ризику ВУІ у новонароджених.

Мета дослідження: встановлення корелятивних взаємозв'язків між різними білками у вагітних групи інфекційного ризику.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було сформовано п'ять груп пацієнтів.

До 1-ї групи увійшли 111 вагітних з наявністю антитіл класу G до *Chlamydia trachomatis* у титрі 1:5–1:40, без клінічних проявів захворювання у матері, з ознаками внутрішньоутробного інфікування з терміну вагітності 18–20 тиж, без антибактеріальної терапії під час вагітності, обстежені в терміні 13–24 тиж і в 38–40 тиж гестації. Розродження через природні пологові шляхи в терміні гестації 38–40 тиж. У 55% випадків народився здоровий новонароджений, у 45% випадків – дитина з клінічними ознаками ВУІ (акроціаноз, порушення функції дихальної системи: РДСН 2-типу, апное, порушення серцевого ритму, пригнічення ЦНС, лейкоцитоз, лімфопенія, С-реактивний білок > 5 мг/л, прокальцитонін > 0,5 нг/л). Середній вік жінок становив $27,7 \pm 2,8$ року.

До 2-ї групи були включені 45 вагітних з наявністю високоавідних антитіл класу G до *Herpes simplex* 1,2 без клінічних проявів якого або захворювання у матері, з ознаками ВУІ з терміну вагітності 18–20 тиж (багатоводдя, затримка розвитку плода (ЗРП), потовщення плаценти, суспензія в навколоплідних водах тощо), без медикаментозної терапії під час вагітності, обстежені в терміні 38–40 тиж гестації. Розродження через природні пологові шляхи в терміні гестації 38–40 тиж. У 33,3% випадків народився здоровий новонароджений, у 66,7% випадків – дитина з клінічними ознаками ВУІ (акроціаноз, порушення функції дихальної системи: РДСН 2-типу, апное, порушення серцевого ритму, пригнічення ЦНС, лімфопенія). Середній вік жінок становив $27,3 \pm 2,6$ року.

До 3-ї групи увійшли 45 вагітних з наявністю *Candida albicans* 10^4 – 10^6 КУО/л, без клінічних проявів інфекційного захворювання у матері, з ознаками ВУІ з терміну вагітності 18–20 тиж (багатоводдя, ЗРП, потовщення плаценти, суспензія в навколоплідних водах тощо), без медикаментозної терапії під час вагітності, обстежені в терміні 38–40 тиж гестації. Розродження через природні пологові шляхи в терміні гестації 38–40 тиж. У 33,3% випадків народився здоровий новонароджений, у 66,7% випадків – дитина з клінічними ознаками ВУІ (акроціаноз, апное, порушення серцевого ритму, пригнічення ЦНС, порушення ШКТ, лейкоцитоз, лімфопенія). Середній вік жінок становив $25,2 \pm 2,7$ року.

До 4-ї групи було включено 43 вагітних з *Staphylococcus aureus*, без клінічних проявів інфекційного захворювання у матері, з ознаками внутрішньоутробного інфікування з терміну вагітності 18–20 тиж (багатоводдя, ЗРП, потовщення плаценти, суспензія в навколоплідних водах тощо), без медикаментозної терапії під час вагіт-

ності, обстежені в терміні 38–40 тиж гестації. Розродження через природні пологові шляхи в терміні гестації 38–40 тиж. У 32,6% випадків народився здоровий новонароджений, у 67,4% випадків – дитина з клінічними ознаками ВУІ (акроціаноз, порушення функції дихальної системи: РДСН 2-типу, апное, порушення серцевого ритму, пригнічення ЦНС, лейкоцитоз, лімфопенія, СРБ > 5 мг/л, прокальцитонін > 0,5 нг/л). Середній вік жінок становив $22,2 \pm 1,7$ року.

До 5-ї групи увійшли 157 вагітних – носійок збудників міхт-інфекцій, без клінічних проявів інфекційного захворювання впродовж всієї вагітності, з ознаками внутрішньоутробного інфікування з терміну вагітності 18–20 тиж (багатоводдя, ЗРП, потовщення плаценти, суспензія в навколоплідних водах тощо), без антибактеріальної терапії під час вагітності, обстежені в терміні 38–40 тиж гестації. Розродження через природні пологові шляхи в терміні гестації 38–40 тиж. У 35,6% випадків народився здоровий новонароджений, у 64,4% випадків – дитина з клінічними ознаками ВУІ (акроціаноз, порушення функції дихальної системи: апное, порушення серцевого ритму, пригнічення ЦНС, лейкоцитоз > $5,0 \times 10^9$ /л, СРБ > 5 мг/л, прокальцитонін > 0,5 нг/л). Середній вік жінок становив $27,2 \pm 2,7$ року.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, лабораторні, мікробіологічні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для того, щоб уточнити наскільки залежать виявлені нами зміни в концентраціях вивчених імунорегуляторних білків у крові при носійстві збудників прихованих інфекцій або носійстві IgG-антитіл від рівнів інших показників ми провели корелятивний аналіз.

Згідно з його результатами, сироватковий вміст а2-МГ (табл. 1) за наявності IgG до *Chlamydia trachomatis* продемонстрував достовірний прямий взаємозв'язок з рівнями ЛФ, що декілька незвично, оскільки в нормі і при «класичному» запаленні зв'язок має бути зворотним.

Подібні зміни свідчать про наявність аутоімунних процесів. Крім того, підвищення рівнів а2-МГ супроводжувалося підвищенням ТБГ у циркуляції і, як і в нормі, збільшенням кількості а1-АТ у крові. Взаємозв'язок з рівнями АБГ, РАРР-а і АФП, що виявляється в нормі, був відсутній.

При носійстві *Staphylococcus aureus* взаємозв'язок з ЛФ теж змінювався на зворотний, зникала залежність від рівнів а1-АТ, АБГ і РАРР-а, але зберігався статистично значущий взаємозв'язок з концентраціями ТБГ і АФП.

При носійстві *Candida albicans* корелятивні взаємозв'язки були ближчі до «нормальних» – зворотна залежність від рівнів ЛФ, близька до достовірної пряма від рівнів а1-АТ і АФП, достовірна – з ТБГ.

Водночас за наявності високоавідних IgG-антитіл до Herpes simplex1,2, рівень а2-МГ був взаємозв'язаний лише із вмістом а1-АТ, деякою мірою ТБГ, а зв'язок з РАРР-а, пряма в нормі змінювалась на зворотну.

Під час оцінювання вмісту ЛФ за наявності IgG до *Chlamydia trachomatis* у вагітних встановлено, що його рівні в нормі корелюють лише із вмістом ТБГ, прямо залежні від а1-АТ, що накопичується в циркуляції при запаленні і від АБГ, що володіє імуносупресорною активністю (табл. 2).

При носійстві *Staphylococcus aureus* зв'язок з а1-АТ був зворотним, зв'язок з АБГ був відсутній, але виявлялася достовірна залежність з концентраціями іншого представника білків сімейства макроглобулінів, а саме – з РАРР-а.

Таблиця 1

Корелятивні взаємозв'язки рівнів а2-МГ у крові (38–40 тиж) з показниками в нормі і на тлі носійства уrogenітальної інфекції або IgG-антитіл до збудників

Підгрупа	ЛФ	а1-АТ	АБГ
Контроль	$r = -0,4245$ $p = 0,0033$	$r = 0,5398$ $p = 0,0001$	$r = 0,4100$ $p = 0,0042$
IgG до Chlamydia trachomatis	$r = 0,2587$ $p = 0,0138$	$r = 0,6955$ $p = 0,0001$	немає
Staphylococcus aureus	$r = 0,3981$ $p = 0,0324$	немає	немає
Candida albicans	$r = -0,4683$ $p = 0,0323$	$r = 0,4109$ $p = 0,0574$	немає
IgG к Herpes simplex	немає	$r = 0,5309$ $p = 0,0044$	немає
Підгрупа	РАРР-А	АФП	ТБГ
Контроль	$r = 0,5876$ $p = 0,0347$	$r = 0,6480$ $p = 0,0122$	$r = 0,6264$ $p = 0,0293$
IgG до Chlamydia trachomatis	немає	немає	<i>$r = 0,4160$</i> <i>$p = 0,0607$</i>
Staphylococcus aureus	немає	$r = 0,5360$ $p = 0,0048$	$r = 0,3861$ $p = 0,0424$
Candida albicans	немає	$r = 0,4335$ $p = 0,0723$	$r = 0,4896$ $p = 0,0207$
IgG до Herpes simplex	$r = -0,4263$ $p = 0,0299$	х	$r = 0,3985$ $p = 0,0537$

Примітки: r – коефіцієнт кореляції, p – достовірність, курсивом позначено недостатньо значущі відмінності, жирним шрифтом – протилежні по відношенню до норми.

При носійстві *Candida albicans* теж виявлялася негативна залежність сироваткових рівнів ЛФ від а1-АТ, а також з АБГ як за наявності IgG до *Chlamydia trachomatis* і з РАРР-а як у випадку з *Staphylococcus aureus*.

За наявності високоавідних IgG антитіл до *Herpes simplex* 1,2 рівні ЛФ були обернено взаємозв'язані з концентраціями а1-АТ і деякою мірою ТБГ, а також безпосередньо із вмістом АБГ. Останнє досить цікаво, оскільки АБГ з одного боку сприяє розвитку вагітності, а з іншого – створює сприятливі умови для поширення патології без виражених проявів імунної відповіді і відповідної запальної реакції за рахунок своїх імуносупресивних властивостей.

Привертає увагу, що в нормі рівні АБГ взаємопов'язані лише з а2-МГ (прямо) і а1-АТ (зворотно), тоді як за наявності антитіл до *Herpes simplex* спрямованість зв'язку з а1-АТ змінюється на протилежну (табл. 3). Також виявляється прямий зв'язок із сироватковими концентраціями РАРР-а і тенденція до зворотної залежності від ТБГ. Така сама тенденція виявляється при носійстві *Staphylococcus aureus*, а за наявності IgG до *Chlamydia trachomatis* вона стає достовірною і прямою. При носійстві *Staphylococcus aureus*, що ускладнює вагітність, як і за наявності високоавідних IgG

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Таблиця 2

Корелятивні взаємозв'язки рівнів ЛФ у крові (38–40 тиж) з показниками у нормі і на тлі носійства уrogenітальної інфекції або IgG-антитіл до збудників

Підгрупа	$\alpha 1$ -АТ	АБГ	РАРР-А	АФП	ТБГ
Контроль	немає	немає	немає	немає	$r = -0,6891$ $p = 0,0400$
IgG до Chlamydia trachomatis	$r = 0,2622$ $p = 0,0111$	$r = 0,2387$ $p = 0,0288$	немає	немає	$r = -0,3874$ $p = 0,0915$
Staphylococcus aureus	$r = -0,3999$ $p = 0,0350$	немає	$r = 0,4278$ $p = 0,0232$	немає	немає
Candida albicans	$r = -0,4349$ $p = 0,0488$	$r = 0,4772$ $p = 0,0184$	$r = 0,4603$ $p = 0,0358$	немає	немає
IgG до Herpes simplex	$r = 0,4336$ $p = 0,0343$	$r = 0,4929$ $p = 0,0123$	немає	Х	$r = -0,3740$ $p = 0,0655$

Посилання: r – коефіцієнт кореляції, p – достовірність, курсивом відзначені недостатньо значущі відмінності, жирним шрифтом – протилежні по відношенню до норми.

антитіл до Herpes simplex^{1,2}, рівень АБГ залежить від вмісту іншого резервного представника сімейства макроглобулінів (РАРР-а). При носійстві Candida albicans, як і за наявності IgG антитіл до Chlamydia trachomatis у титрі 1:5–1:40 є залежність від рівня АФП, але не зворотна, а пряма.

Оцінювання залежності вмісту $\alpha 1$ -АТ (табл. 4) у крові жінок, вагітність в яких перебігала на тлі прихованих інфекцій, окрім описаних раніше виявила прямий взаємозв'язок даного показника з рівнями РАРР-а наявності IgG антитіл до Chlamydia trachomatis у титрі 1:5–1:40 і зворотну – при носійстві Candida

Таблиця 3

Корелятивні взаємозв'язки рівнів АБГ у крові (38–40 тиж) з вивченими показниками у нормі і на тлі носійства уrogenітальної інфекції або IgG-антитіл до збудників

Підгрупа	$\alpha 1$ -АТ	РАРР-А	АФП	ТБГ
Контроль	$r = -0,3785$ $p = 0,0160$	немає	немає	немає
IgG до Chlamydia trachomatis	немає	немає	$r = -0,6606$ $p = 0,0028$	$r = 0,6049$ $p = 0,0037$
Staphylococcus aureus	$r = -0,3632$ $p = 0,0682$	$r = 0,3759$ $p = 0,0487$	немає	$r = -0,3699$ $p = 0,0688$
Candida albicans	немає	немає	$r = 0,6453$ $p = 0,0016$	немає
IgG до Herpes simplex	$r = 0,4337$ $p = 0,0387$	$r = 0,4380$ $p = 0,0323$	Х	$r = -0,4129$ $p = 0,0561$

Примітки: r – коефіцієнт кореляції, p – достовірність, курсивом відзначені недостатньо значимі відмінності, жирним шрифтом – протилежні до норми.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Таблиця 4

Корелятивні взаємозв'язки рівнів a1-АТ у крові (38–40 тиж) з вивченими показниками в нормі і на тлі носійства урогенітальної інфекції або IgG-антитіл до збудників

Підгрупа	РАРР-А	АФП	ТБГ
Контроль	немає	немає	$r = 0,6046$ $p = 0,0488$
IgG до Chlamydia trachomatis	$r = 0,4975$ $p = 0,0114$	немає	$r = 0,5198$ $p = 0,0077$
Staphylococcus aureus	немає	$r = -0,3683$ $p = 0,0701$	Нет
Candida albicans	$r = -0,5865$ $p = 0,0041$	немає	$r = -0,4049$ $p = 0,0766$
IgG до Herpes simplex	$r = -0,4306$ $p = 0,0402$	х	$r = -0,4457$ $p = 0,0331$

Примітки: r – коефіцієнт кореляції, p – достовірність, курсивом відзначені недостатньо значимі відмінності, жирним шрифтом – протилежні по відношенню до норми.

albicans і високоавідних IgG антитіл до Herpes simplex1,2 (у нормі залежності не виявлено).

Крім того, у нормі і при IgG антитіл до Chlamydia trachomatis концентрації a1-АТ були безпосередньо залежні від рівнів ТБГ, а при носійстві Candida albicans і IgG антитіл до Herpes simplex1,2 спрямованість взаємозв'язку була змінена.

ВИСНОВКИ

Отже, аналіз корелятивних взаємозв'язків дозволив продемонструвати, що виявлені раніше зміни концентрацій сироваткових показників були не випадкові, а багато в чому взаємозв'язані. Це підтверджує участь імунорегуляторних білків і білків вагітності в розвитку патологічних процесів при носійстві збудників перинатально значущих прихованих інфекцій і обґрунтовує необхідність їх включення у загальний прогностичний алгоритм, що враховує різні показники та підвищує їх сумарну прогностичну цінність.

The pregnant of group of infectious risk have correlative relationships between different proteins A. P. Prishchepa

The objective: to set correlative relationships between different proteins for pregnant of group of infectious risk.

Materials and methods. To achieve this goal, 5 groups of patients were formed. In a 1 group entered 111 pregnant with the presence of antibodies of class of G to Chlamydia of trachomatis in a title 1:5–1:40, without the clinical displays of disease in mothers, with the signs of the intrauterine infecting from the term of pregnancy 18–20 weeks, without antibacterial therapy during pregnancy, inspected in a term 13–24 weeks and in 38–40 weeks of gestation. 2 groups were presented 45 pregnant with the presence of high-avidity antibodies of class of G to Herpes of simplex 1,2 without the clinical displays of which or disease in mothers, with the signs of the intrauterine infecting from the term of pregnancy 18–20 weeks (polyhydramnios, fetal growth retardation, thickening of placenta, suspension in amniotic fluid and ets), without medicinal therapy during pregnancy, inspected in

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

a term 38–40 weeks gestation. 3 groups were made 45 pregnant with the presence of *Candida* of *albicans* 10^4 – 10^6 CFU /l, without the clinical displays of infectious disease in mothers, with the signs of the intrauterine infecting from the term of pregnancy of 18–20 weeks (polyhydramnios, fetal growth retardation, thickening of placenta, suspension in amniotic fluid and ets), without medicinal therapy during pregnancy, inspected in a term 38–40 weeks gestation. Delivery through natural birth canal in the term of gestation 38–40 weeks. 4 groups consisted of 43 pregnant from *Staphylococcus* of *aureus*, without the clinical displays of infectious disease in mothers, with the signs of the intrauterine infecting from the term of pregnancy 18–20 weeks (polyhydramnios, fetal growth retardation, thickening of placenta, suspension in amniotic fluid and ets), without medicinal therapy during pregnancy, inspected in a term 38–40 weeks gestation. Delivery through natural birth canal in the term of gestation 38–40 weeks. A 5 group entered 157 pregnant transmitters of excitors of mixt-infection, without the clinical displays of infectious disease during all pregnancy, with the signs of the intrauterine infecting from the term of pregnancy 18–20 weeks (polyhydramnios, fetal growth retardation, thickening of placenta, suspension in amniotic fluid and ets), without antibacterial therapy during pregnancy, inspected in a term 38–40 weeks gestation. Delivery through natural birth canal in the term of gestation 38–40 weeks.

To the complex of the conducted researches were included clinical, echographic, laboratory, microbiological and statistical methods.

Results. At presence of high-avidity of IgG of antibodies to Herpes of simplex1,2, the levels of lactoferrin were back associate with concentrations alpha-1-antitrypsin and, aught trophoblastic beta-globulin, and also directly with content pregnancy associated alpha-2-glycoprotein. Last interestingly enough, as pregnancy associated alpha-2-glycoprotein from one side, assists to development of pregnancy, and from other – creates favourable terms for distribution of pathology without the expressed displays of immune answer and proper inflammatory reaction due to the immunosuppressive properties.

Pays attention on itself, that in a norm levels pregnancy associated alpha-2-glycoprotein associate only from alpha-2-by a macroglobulin (straight) and alpha-1-antitrypsin (back) while at presence of antibodies to Herpes simplex orientation of connection from alpha-1-antitrypsin changes on an opposite side. Also direct connection appears with the whey concentrations of the pregnancy associated protein A also tendency to reverse dependence on the trophoblastic beta-globulin. A that tendency comes to light at the transmitter of *Staphylococcus* of *aureus*, and at presence of IgG to *Chlamydia* of *trachomatis* it becomes reliable and direct. At the transmitter of *Staphylococcus* of *aureus*, that complicates pregnancy, as well as at presence of high-avidity of IgG of antibodies to Herpes of simplex1,2, level pregnancy associated alpha-2-glycoprotein depends on content of other reserve representative of family of macroglobulins (pregnancy associated protein A). At the transmitter of *Candida* of *albicans*, as well as at presence of IgG of antibodies to *Chlamydia* of *trachomatis* in a title 1:5–1:40 there is dependence on the level of alpha-fetoprotein, but not reverse, but line.

Conclusions. The analysis of correlative relationships allowed to show, that detected before changes of concentrations of whey indexes were not casual, but in a great deal associate, that confirms participating of immunoregulatory albumens and albumens of pregnancy in development of pathological processes at the transmitter of excitors perinatal the meaningful hidden infections and grounds the necessity of their including for a general prognostical algorithm which takes into account different indexes and that promotes them total prognostical value.

Keywords: *infectious risk, proteins of blood, correlative relationships.*

Відомості про автора

Прищепя Андрій Петрович – Київський клінічний пологовий будинок № 3
ORCID: 0009-0008-0246-581X; e-mail: prandrew123@yahoo.com

Information about the author

Prishchepa Andrey P. – Kiev clinical maternity hospital N3
ORCID: 0009-0008-0246-581X; e-mail: prandrew123@yahoo.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Abdelrahman M. A. G., 2023. Neural tube defect with first trimester varicella zoster infection / M. A. G. Abdelrahman // The 18th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Fertility (COGI):Vienna, Austria:Abstract Book:42-9.
2. Anderson M. J., 2020. Efficacy of concurrent application of chlorhexidine gluconate and povidone iodine against six nosocomial pathogens / M. J. Anderson, M. Horn, Y. Lin // *Am. J. Infect. Control.*:38 (10):826–31.
3. Anzivino E., 2019. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention / E. Anzivino, D. Fioriti, M. Mischitelli // *Virol. J.*:6:40-9.
4. Beal S., 2020. Antenatal prevention of neonatal group B streptococcal infection / S. Beal, S. Dancer // *Gynaecol. Perinat. Pract.*:6:218–25.
5. Berghella V., 2020. Preterm birth, prevention and management. Blackwell Publishing LTD:285.
6. Beyda R. M., 2024. Azithromycin efficacy in the treatment of Chlamidia trachomatis among detained youth / R. M. Beyda, L. J. Benjamins, E. Symanski // *Sex. Transm. Dis.*:41 (10):592-4.
7. Bigucci F., 2023. Vaginal inserts based on chitosan and carboxymethylcellulose complexes for local delivery of chlorhexidine: preparation, characterization and antimicrobial activity / F. Bigucci, A. Abrucco, B. Vitali // *Int. J. Pharm.*:478 (2):456–63.
8. Bogavac M., 2023. Biochemical markers –predictors or causes of complications in pregnancy / M. Bogavac, A. Jakovijevic, Z. Grujic // The 18th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Fertility (COGI):Vienna, Austria:Abstract Book:91–2.
9. Burger D., 2022. Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells / D. Burger, R. M. Touyz // *J. Am. Soc. Hypertens.*:6 (2):85–99.
10. Cardenas I., 2019. Subclinical viral infection in pregnancy lead to inflammatory process at the placenta with non–lethal fetal damage / I. Cardenas, P. Aldo, K. Koga // *Am. J. Reprod. Immunol.*:61:397-402.
11. Chan T., 2021. Innate and adaptive immunity against herpes simplex virus type 2 in the genital mucosa / T. Chan, N. G. Barra, A.J. Lee // *J. Reprod. Immunol.*:88 (2):210–8.
12. Devreese K., 2020. Challenges in the diagnostics of the antiphospholipid syndrome / K. Devreese, M. F. Hoylaerts // *Clin. Chem.*:56 (6):930–40.
13. De Vries J. J., 2021. Congenital cytomegalovirus infection in the Netherlands: birth prevalence and risk factors / J. J. De Vries, A. M. Korver, P. H. Verkerk // *J. Med. Virol.*:83 (10):1777-82.

Особливості перебігу вагітності і пологів у жінок різного віку з ожирінням

А. О. Семенюк

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

Мета дослідження: оцінити особливості перебігу вагітності та пологів у жінок різного віку з ожирінням.

Матеріали та методи. Проведено проспективне обстеження 80 повторнородящих жінок різного віку з надмірною масою тіла або ожирінням (основна група); середній вік пацієнток становив $30,6 \pm 0,5$ року. При вивченні спадкової схильності відзначено, що у вагітних з порушенням жирового обміну ожиріння в обох батьків зустрічалось у 2 рази частіше, ніж у пацієнток групи контролю (35% матерів і 18,8% батьків).

Було відзначено, що половина пацієнток основної групи ще до першої вагітності мали надмірну масу тіла (47,5%) або страждали ожирінням I ступеня (10%). Середній індекс маси тіла у жінок з ожирінням до першої вагітності перевищував дані групи контролю і становив $25,9 \pm 0,4$ кг/м². За час першої гестації пацієнтки з порушенням жирового обміну додали достовірно більшу вагу ($15,8 \pm 0,4$ кг) проти $11,2 \pm 0,4$ кг у жінок групи контролю. У вагітних з ожирінням другі пологи мали відбутися в 67,5% спостережень, треті – у 32,5%. Визначення індексу маси тіла до спостережуваної гестації продемонструвало, що після пологів жінки основної групи не змогли повернутися до початкової ваги і перед даною вагітністю мали надмірну масу тіла (30%) або ожиріння різного ступеня: I – 37,5%, II – 27,5% і III – 5%; середній індекс маси тіла становив $32,7 \pm 0,5$ кг/м². До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні та інструментальні методи.

Результати. Аналіз перинатальних результатів продемонстрував, що у вагітних з порушенням жирового обміну зростала частота передчасних пологів: у 4,5% пацієнток з надмірною масою тіла, у 10% – з ожирінням I ступеня і в 17,9% – з ожирінням II і III ступеня. Більше число передчасних пологів у пацієнток з ожирінням пов'язане з тим, що в останніх достовірно частіше розвивалася прееклампсія і пролонгація вагітності була не завжди можливою. У породіль з ожирінням ускладнення перебігу пологів виникали достовірно частіше, ніж у пацієнток групи контролю. У кожній четвертій породіллі з ожирінням I ступеня спостерігалось нечасне вилиття навколоплідних вод (23,3%), у кожній п'ятій – первинна і вторинна слабкість пологової діяльності (20%), а також внутрішньоутробна гіпоксія плода (20%). У пацієнток з ожирінням II і III ступеня частота зазначених ускладнень пологів спостерігалася в 1,5–2 рази частіше (32,1%, 42,9% і 42,9% відповідно).

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Висновки. Жінки різного віку з ожирінням входять до групи ризику щодо розвитку прееклампсії, плацентарної дисфункції, затримки розвитку плода й аномалій пологової діяльності. Частота ускладнень гестації і пологів прямо пропорційна ступеню тяжкості порушення жирового обміну і в 2–3 рази вища, ніж у пацієнток з нормальною масою тіла.

Ключові слова: вагітність, пологи, жінки різного віку, ожиріння.

В останні роки зростає частота ожиріння і серед вагітних (15,6–20,0%) [1–3]. Порушення жирового обміну (ПЖО) спричинює ускладнений перебіг гестації, підвищуючи вірогідність розвитку плацентарної дисфункції, невиношування вагітності, що в цілому негативно впливає на перинатальні результати [4–6]. Найчастішим і грізнішим ускладненням вагітності у пацієнток з надмірною масою тіла є прееклампсія. Остання посідає провідне місце в структурі материнської і перинатальної смертності [7–10]. Перебігаючи на тлі ожиріння, прееклампсія має низку особливостей, а динаміка змін артеріального тиску і протеїнурії не завжди своєчасно відображають тяжкість його перебігу. Через це необхідний пошук нових методів обстеження, що дозволяють виявляти ці порушення ще на доклінічній стадії [11–14].

Отже, на сучасному етапі проблема взаємозв'язку ожиріння та ускладненого перебігу вагітності у жінок різного віку залишається актуальною.

Мета дослідження: оцінювання особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок різного віку з ожирінням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне обстеження 80 повторнородящих жінок різного віку з надмірною масою тіла або ожирінням (основна група); середній вік пацієнток становив $30,6 \pm 0,5$ року. При вивченні спадкової схильності відзначено, що у вагітних з ПЖО ожиріння в обох батьків зустрічалося удвічі частіше, ніж у пацієнток групи контролю (35% матерів і 18,8% батьків).

Було зафіксовано, що половина пацієнток основної групи ще до першої вагітності мали надмірну масу тіла (47,5%) або страждали ожирінням I ступеня (10%). Середній індекс маси тіла (ІМТ) у жінок з ожирінням до першої вагітності перевищував дані групи контролю і становив $25,9 \pm 0,4$ кг/м². За першу гестацію пацієнтки з ПЖО додали достовірно більшу вагу ($15,8 \pm 0,4$ кг) проти $11,2 \pm 0,4$ кг – у групі контролю.

У вагітних з ожирінням другі пологи мали відбутися в 67,5% спостережень, треті – у 32,5%. Визначення ІМТ до спостережуваної гестації продемонструвало, що після пологів жінки основної групи не змогли повернутися до початкової маси тіла і перед даною вагітністю мали надмірну масу тіла (30%) або ожиріння різного ступеня: I – 37,5%, II – 27,5% і III – 5%; середній ІМТ становив $32,7 \pm 0,5$ кг/м².

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні та інструментальні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою аналізу отриманих даних пацієнтки основної групи були розподілені на наступні підгрупи залежно від ІМТ до справжньої вагітності:

- ІА підгрупа – 22 пацієнтки з надмірною масою тіла (27,5%),
- ІБ підгрупа – 30 жінок з ожирінням I ступеня (37,5%),
- ІВ підгрупа – 28 вагітних з ожирінням II і III ступеня (35%).

Особливості перебігу спостережуваної вагітності

Триместр	Ускладнення	Група			
		ІА, n = 22	ІБ, n = 30	ІВ, n = 28	Контрольна, n = 30
І	Токсичне блювання вагітних	5 (22,7%)*	10 (33,3%)**	13 (46,4%)°	5 (16,7%)*,**, °
	Загроза переривання вагітності	4 (18,2%)*	6 (20%)**	10 (35,7%)°	3 (10%)*,**, °
	Підвищення артеріального тиску	-	5 (16,7%)	11 (39,3%)	-
ІІ	Загроза переривання вагітності	3 (13,6%)*	6 (20%)**	9 (32,1%)°	2 (6,7%)*,**, °
	Анемія вагітних	5 (22,7%)*	7 (23,3%)**	11 (39,3%)°	5 (16,7%)*,**, °
	Гестоз	-	8 (26,7%)	16 (57,1%)	-
ІІІ	Загроза передчасних пологів	4 (18,2%)*	6 (20%)**	7 (25%)°	3 (10%)*,**, °
	Анемія вагітних	6 (27,3%)*	10 (33,3%)**	13 (46,4%)°	7 (23,3%)*,**, °
	ПРЕЕКЛАМПСІЯ	5 (22,7%)*	15 (50%)**	22 (78,6%)°	3 (10%)*,**, °

Примітки: * $\chi^2 < 0,05$ – достовірність відмінностей між групами ІА і ІІ;

** $\chi^2 < 0,05$ – достовірність відмінностей між групами ІБ і ІІ;

° $\chi^2 < 0,05$ – достовірність відмінностей між групами ІВ і ІІ.

Вивчення частоти виникнення ускладнень гестації продемонструвало їх достовірне збільшення у пацієнок з ожирінням (таблиця). Висока частота розвитку загрози переривання вагітності у жінок з ПЖО могла бути пов'язана з особливостями фертильного циклу (знижений оваріальний резерв, недостатність лютеїнової фази менструального циклу), а також з метаболічними і гормональними порушеннями, що супутні ожирінню.

Висока частота розвитку прееклампсії у вагітних основної групи пов'язана з наявністю ендотеліальної дисфункції, що характерна для категорії пацієнок із ПЖО, а також глибокими метаболічними порушеннями.

Вивчення загальної надбавки маси тіла за спостережувану вагітність продемонструвало, що у пацієнок з надмірною і нормальною масою тіла вона була зіставна і становила $11,8 \pm 0,6$ кг і $12,2 \pm 0,5$ кг відповідно. Жінки з ожирінням І ступеня і ІІ–ІІІ ступенів додали достовірно більшу вагу: $13,2 \pm 0,6$ кг і $13,8 \pm 0,5$ кг відповідно.

Аналіз перинатальних результатів продемонстрував, що у вагітних з ПЖО зростала частота передчасних пологів: у 4,5% пацієнток з надмірною масою тіла, у 10% – з ожирінням I ступеня і в 17,9% – з ожирінням II і III ступеня. Більше число передчасних пологів у пацієнток з ожирінням пов'язане з тим, що в останніх достовірно частіше розвивалася прееклампсія і пролонгація вагітності була не завжди можливою.

У породіль з ожирінням ускладнення перебігу пологів виникали достовірно частіше, ніж у пацієнток групи контролю. У кожній четвертій породіллі з ожирінням I ступеня спостерігалось невчасне вилиття навколоплідних вод (23,3%), у кожній п'ятій – первинна і вторинна слабкість пологової діяльності (20%), а також внутрішньоутробна гіпоксія плода (20%). У пацієнток з ожирінням II і III ступенів частота зазначених ускладнень пологів спостерігалася в 1,5–2 рази частіше (32,1%, 42,9% і 42,9% відповідно).

На нашу думку, висока частота ускладнень пологів у жінок із ПЖО, пояснюється тим, що при ожирінні знижена активність усіх рівнів складної нейрогормональної регуляції пологового акту і внутрішня пускова система до кінця вагітності залишається незавершеною.

Незважаючи на проведення лікування і корекцію ускладнень пологів, деяких жінок було оперативне розроджено в екстреному порядку. У пацієнток з надмірною масою тіла частота кесарева розтину становила 13,6%, що було порівняно з аналогічним показником у групі порівняння (13,3%). У кожній четвертій пацієнтки з ожирінням I ступеня (23,3%) і у кожній третій жінки з ожирінням II і III ступенів (28,6%) було проведено кесарів розтин. Основними показаннями до оперативного розродження у пацієнток з надмірною і нормальною масою тіла були аномалії пологової діяльності і неефективність їхньої корекції.

У жінок з ожирінням різного ступеня найчастішими показаннями до оперативного розродження були аномалії пологової діяльності і підвищення ступеня тяжкості прееклампсії, неефективність гіпотензивної терапії при неготовності пологових шляхів.

У пацієнток з надмірною масою тіла середня вага дітей становила $3610,2 \pm 85,1$ г, середній зріст – $51,3 \pm 0,3$ см, що практично не відрізнялося від даних у групі контролю: $3536,7 \pm 70,2$ г і $51,1 \pm 0,2$ см відповідно. У пацієнток з ожирінням I ступеня вага дітей становила $3820,2 \pm 85,6$ г і зріст $52,4 \pm 0,2$ см. У жінок з ожирінням II і III ступеня середня маса тіла і ріст новонароджених були достовірно нижче (порівняно з IA і IB підгрупами) і становили $3210,2 \pm 83,6$ г і $50,2 \pm 0,2$ см відповідно.

У всіх дітей оцінка за шкалою Апгар була не нижче 6 балів. У матерів з надмірною масою тіла новонароджені мали оцінку за шкалою Апгар не менше 7 балів (7–8 балів – 31,8% і 8–9 балів – 68,2%). Цей показник у новонароджених від матерів з ожирінням I ступеня становив 6–7 балів у 6,7%, 7–8 балів – у 43,3% і 8–9 балів – у 50% спостережень. У 17,9% дітей у жінок з ожирінням II і III ступеня оцінка за шкалою Апгар становила 6–7 балів, у 46,4% – 7–8 балів і в 35,7% – 8–9 балів. У пацієнток групи контролю діти мали оцінку не нижче 7 балів: 23,3% – 7–8 балів і 76,7% – 8–9 балів.

Отже, оцінка за шкалою Апгар 6 балів на першій хвилині була відзначена у 2 (6,7%) і 5 (17,9%) новонароджених у пацієнток з ожирінням I та II–III ступенів відповідно, що було пов'язане з недоношеністю дітей і зажадало їх переведення на другий етап виходжування. Всі останні пацієнтки були виписані додому разом з дітьми на 5-й день після мимовільного розродження і на 7-й день після оперативного.

ВИСНОВКИ

Жінки різного віку з ожирінням входять до групи ризику щодо розвитку преєклампсії, плацентарної дисфункції, затримки розвитку плода й аномаліям пологової діяльності. Частота ускладнень гестації і пологів прямо пропорційна ступеню тяжкості порушення жирового обміну і в 2–3 рази вище, ніж у пацієнток з нормальною масою тіла.

**Features of motion of pregnancy and births
for women different age with obesity
A. O. Semenyuk**

The objective: to estimate the features of motion of pregnancy and births for women different age with obesity.

Materials and methods. A prospective inspection is conducted 80 multiparous women different age with superfluous mass of body or obesity (basic group); middle age of patients made $30,6 \pm 0,5$. It is marked at the study of the inherited inclination, that for pregnant with violation of lipometabolism of obesity in both of parents met in 2 times more frequent than for the patients of control group (35% mothers and 18,8% father). It is marked by us, that half of patients of basic group yet to the first pregnancy had surplus mass of body (47,5%), or suffered obesity And degree (10%). The middle index of mass of body for women with obesity to the first pregnancy exceeded these groups of control and made $25,9 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$. For first gestation of patient with violation of lipometabolism added greater weight ($15,8 \pm 0,4 \text{ kg}$) for certain, against $11,2 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$ in the group of control. Pregnant with obesity the second births must were take place in 67,5% supervisions, third – in 32,5%. Determination of body mass index rotined to looked after gestation, that after births of woman of basic group not able to go back to initial weight and before this pregnancy had surplus mass of body (30%) or obesity of different degrees: I – 37,5%, II – 27,5% and III – 5%; the middle body mass index made $32,7 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$.

To the complex of the conducted researches clinical, laboratory and instrumental methods were included.

Results. The analysis of perinatal results rotined that for pregnant frequency of premature births grew with violation of lipometabolism: in 4,5% patients with surplus mass of body, in 10% – with obesity I degree and in 17,9% – with obesity II and III degree. The greater number of premature births for patients with obesity is related to that in the last for certain more frequent preeclampsia developed and prolongation of pregnancy was not always possible. For puerperas with obesity of complication of motion of births arose up for certain more frequent than for patients from the group of control. Every fourth puerperas with obesity I degree had the ill-timed outpouring of amniotic fluid (23,3%), at every fifth is a primary and second weakness of childbirth (20%), and also intrauterine fetal hypoxia (20%). For patients with obesity II and III degree frequency of the indicated complications of births was observed in 1,5–2 times more frequent (32,1%, 42,9% and 42,9% respectively).

Conclusions. Women different age with obesity make a risk group in relation to development of preeclampsia, placenta dysfunction, fetal growth retardation and anomalies of childbirth. Frequency of complications of gestation and births straight proportional to the degree of weight of violation of lipometabolism and in 2–3 times higher than for patients with normal mass of body.

Keywords: pregnancy, births, women different age, obesity.

Інформація про автора

Семенюк Андрій Олександрович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0009-0001-0652-7562; e-mail: andrijsemenu@gmail.com

Information about the author

Semenyuk Andrey O. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0009-0001-0652-7562; e-mail: andrijsemenu@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ahamed M., 2022. Placental lead-induced oxidative stress and preterm delivery / M. Ahamed, P. K. Mehrotra, P. Kumar, M. K. Siddiqui // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* :27:70-4.
2. Alfrevic Z., 2021. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis / Z. Alfrevic, J.P. Neilson // *Am. J. Obstet. Gynecol.*:172:1379-87.
3. Angel J.L., 2020. Aggressive perinatal care for high-order multiple gestations: Does good perinatal outcome justify aggressive assisted reproductive techniques? / Angel J.L., Kalter C.S., Morales W.J. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*:181:2:253-9.
4. Atalla R.K., 2022. Newborn acid-base status and umbilical cord morphology / R.K. Atalla, K. Abrams, S.C. Bell // *Obstet. Gynecol.* :92:865-98.
5. Barker D. J., 2023. The obstetric origins of health for a lifetime / D.J. Barker, K.L. Thornburg // *Clin Obstet Gynecol.*:56:3:511-9.
6. Bektukhambetov Y., 2021. Metabolic and immunologic aspects of fetoplacental insufficiency / Y. Bektukhambetov, A. Mamyrbayev, T. Dzharkenov [et al.] // *Am J. Reprod Immunol.*:76:4:299-306.
7. Behrman, 2022. R.E. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention / R.E. Behrman, A.S. Butler (editors). – Washington (DC):1232.
8. Bogatti P., 2023. Feto-placental haemodynamics in growth retardation : A pulsed Doppler study / Bogatti P., Vaglio P.C., Rustia D. // *Europ. J. Obstet. Gynecol.*:31:3:213-9.
9. Butchon R., 2023. Birth rates and pregnancy complications in adolescent pregnant women giving birth in the hospitals / R. Butchon, T. Liabsuetrakul, E. McNeil, Y. Suchonwanich // *J Med Assoc Thai.*:97:8:41-4.
10. Buchholz E.S., 2023. Children of adolescent mothers: are they at risk for abuse? / Buchholz E.S., Korn-Bursztyn C. // *Adolescence.* :2:361-82.
11. Callaway L.K., 2023. Pregnancy outcomes in women of very advanced maternal age / L.K. Callaway, K. Lust, H.D. McIntyre // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.*:45:12-6.
12. Campbell S., 2023. Doppler investigation of the fetal circulation / S. Campbell, S. Vyas, K.H. Nicolaides // *J. of Perinatal Med.*:19:12:21-6.
13. Chan B.C., 2022. Influence of parity on the obstetric performance of mothers aged 40 years and above / B.C. Chan, T.T. Lao // *Hum. Reprod.*:14:833-7.
14. Chernausk S.D., 2022. Update: consequences of abnormal fetal growth / S.D. Chernausk // *J. Clin Endocrinol Metab.*:97:3:689-95.

Клініко-функціональні особливості системи мати—плацента—плід при антенатальній гіпоксії з плодовими втратами

О. М. Сусідко^{1,2}

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

²ТОВ «Медичний центр доктора Ніколаєва», м. Дніпро

Мета дослідження: оцінити клініко-функціональні особливості системи мати—плацента—плід при антенатальній гіпоксії з плодовими втратами.

Матеріали та методи. До основної групи включено 55 випадків смерті плода від антенатальної гіпоксії в термінах 23–40 тиж при одноплідній вагітності: 55 плацент і 52 плода (у 3 випадках розтин не проводили). Ці 55 найбільш складних для діагностики спостережень антенатальної загибелі плода були включені нами у групу дослідження на підставі неуточної патогенетичної ролі плаценти і неясного танатогенезу, вони становили 52% всіх антенатальних втрат.

Випадки антенатальної смерті встановленої етіології (з інфекційною фетопатією, вродженими вадами розвитку, несумісними з антенатальним періодом) з дослідження виключали, як і багатоплідну вагітність. Три групи порівняння з народженням живого новонародженого, незважаючи на загрозливий для життя плода стан протягом вагітності, сформовані на підставі клінічної оцінки тяжкості плацентарної дисфункції і результату вагітності – всього досліджено 46 плацент новонароджених у термінах 25–40 тижнів при одноплідній вагітності. До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, кардіотокографічні та статистичні методи.

Результати. Акушерсько-гінекологічний анамнез вагітних з антенатальною гіпоксією плода ($n = 55$) був обтяжений невиношуванням вагітності з 1–4 мимовільними викиднями (в 11 пацієнток), 1–3 антенатальними втратами (у 7), постнатальною смертю новонародженого (у 6), гінекологічними захворюваннями запального і незапального генезу: цервіцитом і цервікальною ектопією (у 19), ендометритом (у 6), аднекситом (в 11), урогенітальною інфекцією (у 10), герпетичною і цитомегаловірусною інфекцією (по 6 пацієнток), первинним і вторинним безпліддям (у 6), кістами яєчників, ендометріозом і міомою матки (по 5 пацієнток), аномалією матки (в 1), рубцем на матці після

кесарева розтину (у 4), гіперандрогенією (у 4), медичними абортами від 1 до 5 (у 21). Вагітність настала після екстракорпорального запліднення в 1 пацієнтки. Вагітність, що закінчилася антенатальною загибеллю плода, у 26 супроводжувалася загрозою переривання, в однієї жінки ускладнилася істміко-цервікальною недостатністю.

У I–III триместрах 43 вагітні отримували лікування з приводу ускладнень вагітності або основного захворювання, зокрема 33 – стаціонарне, 18 з них з повторною госпіталізацією. Антенатальна загибель плода настала на догоспітальному етапі у 19 вагітних. У стаціонарі антенатально загинули 36 плодів, зокрема 7 протягом першої доби після госпіталізації вагітної. Результати клінічного аналізу крові (65), агрегатограми (8), коагулограми (37), глікемічного профілю (20) вагітних 1 і 2 підгруп не мали значущих відмінностей.

Висновки. Проведена оцінка клініко-функціональних особливостей системи мати–плацента–плід при антенатальній гіпоксії з плодовими втратами. Отримані результати необхідно враховувати при розробці алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: система мати–плацента–плід, антенатальна гіпоксія, плодові втрати.

Антенатальні втрати – найбільш часта причина перинатальних втрат, велика частина яких не має прямих акушерських факторів і належить до так званих нез'ясованих. Антенатальні втрати характеризуються відсутністю загальноприйнятої класифікації, безліччю чинників ризику, низькою діагностикою причин, невіршеними питаннями патогенезу і неясним танатогенезом [1–3].

Відкритими питаннями антенатальних втрат залишаються прижиттєвий або по смертний характер змін плаценти, а також причини, що призводять до гіпоплазії плаценти, змін ворсинчастого дерева, розладів кровообігу. Як відомо, у низці випадків навіть ретельне морфологічне дослідження плаценти порівняно з даними аутопсії не призводить до бажаного результату [4–6]. Передбачувана причина антенатальної загибелі плода включає цілий спектр нозологій і залишається зі знаком питання. Основним завданням оцінки випадків плодових втрат є ідентифікація причин смерті, що лежать в їх основі, здобуття важливої інформації для сприятливого результату подальшої вагітності [7–9].

Згідно з даними літератури [10–12], причини «нез'ясованої» антенатальної загибелі плода можуть бути різними. Через це при їх визначенні украй важливою є детальна інформація відносно стану здоров'я жінки, клінічного перебігу вагітності, лабораторних показників (біохімічні, імунологічні тощо), функціонального стану плаценти, змін пуповини.

Мета дослідження: аналіз клініко-функціональних особливостей системи мати–плацента–плід при антенатальній гіпоксії з плодовими втратами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До основної групи включено 55 випадків смерті плода від антенатальної гіпоксії (табл. 1) у термінах 23–40 тиж при одноплідній вагітності: 55 плацент і 52 плоди (у 3 випадках розтин не виконували).

Ці 55 найбільш складних для діагностики спостережень антенатальної загибелі плода були включені нами в основну (1) групу дослідження на підставі неуточненої патогенетичної ролі плаценти і неясного танатогенезу, вони становили 52% всіх антенатальних втрат.

*Таблиця 1***Характеристика груп дослідження щодо стану плода**

Група	Матеріал		
	Плацента	Плоди, що антенатально загинули	Померлі новонароджені
Антенатальна гіпоксія (1 група)	55	52	0
Критичний стан плода (2 група)	17	0	7
Прогресуюча ПД (3 група)	12	0	2
Компенсована ПД (4 група)	17	0	0

Випадки антенатальної смерті встановленої етіології (з інфекційною фетопатією, вродженими вадами розвитку, несумісними з антенатальним періодом) з дослідження виключали, як і багатоплідну вагітність.

Три групи порівняння з народженням живого новонародженого, незважаючи на загрози життю плода стану протягом вагітності, сформовані на підставі клінічної оцінки тягаря плацентарної дисфункції (ПД) і результату вагітності – усього досліджено 46 плацент новонароджених у термінах 25–40 тиж при одноплідній вагітності.

У 2 групу критичних станів включено 17 плацент новонароджених з критичними показниками гемодинаміки в судинах фетоплацентарного комплексу (ФПК) – з «негативним» або «нульовим» кровотоком в артерії пуповини або аорті плода, таких, що витягують при екстремому кесаревому розтині в термінах 26,5–35,5 тиж вагітності.

У 3 групу прогресуючої ПД включено 12 плацент новонароджених зі стійкими високими показниками резистентності в судинах ФПК (без «негативного» або «нульового» кровотоку в артерії пуповини або аорті плода), з патологічними типами гормональних реакцій ФПК, вираженою затримкою розвитку плода (ЗРП), патологічними змінами внутрішньоплацентарного кровотоку, загрозовими кардіотокографічними ознаками, брадидіастолічним типом кривої добового моніторингу артеріального тиску, гіпер- і гіпокінетичним типом центральної гемодинаміки і підвищеним загальним периферичним судинним опором вагітній. Вагітні цієї групи були достроково розроджені шляхом кесарева розтину в термінах 25–36 тиж у зв'язку з погіршенням стану ФПК – група 3а (6) або тяжкістю стану матері, обумовленою прееклампсією важкого ступеня – група 3б (6).

У 4 групу компенсованої ПД включено 17 плацент доношених новонароджених з менш вираженими підвищенням резистентності в судинах ФПК і змінами внутрішньоплацентарного кровотоку, з відсутністю загрозових кардіотокографічних ознак, але значним відставанням фетометричних показників: 12 оперативних і 5 мимовільних пологів в термінах 37–40 тиж.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вагітні 1 підгрупи (Ме = 30,5 року) були дещо молодше за таких у 2 підгрупі (Ме = 32 роки). Маса тіла, зріст, збільшення маси тіла за вагітність не були статистично значущими, як і наявність резус-негативної і I (0) групи крові, кількість вагітностей і пологів в анамнезі (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика вагітних з антенатальної гіпоксією плода

Показник	Підгрупа	
	1 (n = 16)	2 (n = 39)
Вік вагітної, роки	Me = 30,5 q1=24 q2=34	Me = 32 q1=24 q2=36
Маса тіла до вагітності, кг	Me = 61 q1=56,5 q2=68,5	Me = 63 q1=55 q2=73,5
Зріст, см	Me = 165 q1=163 q2=168	Me = 162 q1=160 q2=165
Збільшення маси тіла за вагітність, кг	Me = 9 q1=5 q2=12	Me = 8 q1=5 q2=13
Яка вагітність за рахунком	Me = 3 q1=1 q2=4	Me = 2 q1=1 q2=4
Які пологи за рахунком	Me = 2 q1=1 q2=2	Me = 1 q1=1 q2=2
Термін пологів, тижні	Me = 33,75 q1=31,25 q2=36,5	Me = 36 q1=33 q2=38,75
Час в стаціонарі до антенатальної загибелі, год	Me = 66 q1=1,5; q2=306	Me = 9,5 q1=0 q2=120
Rh-кров, n	4	6
0 (I) група крові, n	2	11

Примітки: Me – медіана, q1-q2 – нижній і верхній квартилі.

Акушерсько-гінекологічний анамнез вагітних з антенатальної гіпоксією плода (n = 55) був обтяжений невиношуванням вагітності з 1–4 мимовільними викиднями (в 11), 1–3 антенатальними втратами (у 7), постнатальною смертю новонародженого (у 6), гінекологічними захворюваннями запального і незапального генезу: цервіцитом і цервікальною ектопією (у 19), ендометритом (у 6), аднекситом (в 11), урогенітальною інфекцією (у 10), герпетичною і цитомегаловірусною інфекцією (по 6 пацієнток), первинним і вторинним безпліддям (у 6), кістами яєчників, ендометріозом і міомою матки (по 5 пацієнток), аномалією матки (в 1), рубцем на матці після кесарева розтину (у 4), гіперандрогенією (у 4), медичними абортами від 1 до 5 (у 21).

Вагітність настала після екстракорпорального запліднення в 1 пацієнтки. Вагітність, що закінчилася антенатальною загибеллю плода, у 26 супроводжувалася загрозою переривання, в однієї жінки ускладнилася істміко-цервікальною недостатністю. У I–III триместрах 43 вагітні отримували лікування з приводу ускладнень вагітності або основного захворювання, у тому числі 33 – стаціонарне, 18 з них – з повторною госпіталізацією. Антенатальна загибель плода настала на догоспітальному етапі у 19 вагітних. У стаціонарі антенатально загинули 36 плодів, у тому числі 7 протягом першої доби після госпіталізації вагітної. Результати клінічного аналізу крові (65), агрегатограми (8), коагулограми (37), глікемічного профілю (20) вагітних 1 і 2 підгруп не мали значущих відмінностей.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Структура клінічного діагнозу вагітних з антенатальними втратами лише в небагатьох випадках дозволяє визначити нозологічну приналежність патології матері. Зазвичай подібна визначеність стосується діагностики важкої прееклампсії. У переважній більшості проаналізованих історій пологів клінічний діагноз представлений перерахуванням цілої низки нозологій, які можуть поєднуватися, комбінуватися, при цьому не мати клінічних проявів, лише посилення на подібну патологію в анамнезі.

Важка прееклампсія характерна для вагітних 1-ї підгрупи, у 2-й зустрічаються більш легкі форми даної патології. У 1-й підгрупі важка прееклампсія закінчилася антенатальною загибеллю плода в II триместрі вагітності в терміні 26 тиж (у 2) і в III триместрі в терміні 31–34 тиж вагітності (у 4), у тому числі з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти в терміні 33 тиж. Прееклампсія середнього ступеня тяжкості з раннім початком у 22 тиж вагітності спричинила антенатальну загибель плода в 25–26 тиж (в 1), ще у 2 вагітних з прееклампсією середнього ступеня тяжкості внутрішньоутробна смерть плода зафіксована в терміні 36–37 тиж, в одному з них з відшаруванням плаценти. Остання відбулася і при прееклампсії легкого ступеня в 37 тиж вагітності. У 7 із 10 вагітних прееклампсія розвинулася на тлі інших захворювань, які вже були – артеріальна гіпертензія (у 4), гестаційний пієлонефрит (в 1), цукровий діабет 1-го типу (в 1), вузловий еутиреоїдний зоб (в 1), ожиріння (в 1), гіперандрогенія (в 1).

Основними захворюваннями матері в 1-й підгрупі, зокрема комбінованими (поєднаними і конкуруючими), були також артеріальна гіпертензія (у 2), цукровий діабет 1-го типу (в 1), аутоімунний тиреоїдит (в 1), герпетична (ВПГ2), цитомегаловірусна і уреоплазмена інфекція (у 2), антифосфоліпідний синдром (АФС) (в 1). Окрім поєднаних і конкуруючих захворювань в клінічному діагнозі фігурували: водянка вагітних (в 1), пролапс мітрального клапана 2-го ступеня і непароксизмальна тахікардія (в 1), анемія (у 4), ожиріння (у 2), АФС (в 1), варикозне розширення вен нижніх кінцівок (у 3), носійство HBsag (в 1).

У 2-й підгрупі прееклампсія важкого ступеня (в 1) призвела до антенатальної загибелі плода в терміні 37–38 тиж вагітності, середньої тяжкості (у 7), що закінчилось антенатальною загибеллю плода в термінах 32–36 тиж (у 5) і 37–39 тиж (у 2). Прееклампсія легкого ступеня була при доношених термінах вагітності 37–39 тиж (у 3) і в 35–36 тиж (в 1). У більшості спостережень прееклампсія розвинулася на тлі артеріальної гіпертензії (у 3), цукрового діабету 1-го типу (у 4) і 2-го типу (в 1) у стадії суб- і декомпенсацій, хронічного пієлонефриту (у 2), ожиріння 3 ступеня і гіпоталамічного синдрому (в 1). Основними захворюваннями матері, у тому числі комбінованими (поєднаними і конкуруючими), у 2-й підгрупі були також полікістоз нирок і артеріальна гіпертензія ниркового генезу (в 1), гестаційний цукровий діабет (у 3), дифузний токсичний зоб 2–3 ступеня з медикаментозною корекцією (у 2), багатовузловий еутиреоїдний зоб (в 1), бронхіальна астма (у 2), анемія (у 3), відкрита артеріальна протока після хірургічної корекції (в 1), міокардитичний кардіосклероз (в 1), неповна перегорodka матки (в 1), симфізіт (у 1), ІПСШ – ВПГ 1,2 і ЦМВ-інфекція з ознаками активації, хламідіоз, уреоплазмоз (у 4).

Окрім поєднаних і конкуруючих захворювань в клінічному діагнозі фігурували: АФС (у 2), анемія (у 4), ожиріння (у 7), пролапс мітрального клапана (у 2), гестаційний цукровий діабет (у 2), водянка вагітних (у 4), субтотальна резекція лівої долі щитоподібної залози з приводу вузлового зоба (в 1), багатовузловий еутиреоїдний зоб (в 1), хронічний пієлонефрит (у 4), варикозне розширення вен нижніх кінцівок (в 1), холецистит, холангіт, дискінезія жовчовивідних шляхів, жовчнокам'яна хвороба

(у 3), хронічний гепатит у стадії ремісії (в 1), носійство HCVAg (в 1), віддалені наслідки черепно-мозкової травми (струс головного мозку) (в 1), спайковий процес в черевній порожнині (в 2), міопія (у 9). Як єдине основне захворювання в клінічному діагнозі в 10 з 39 вагітних фігурувала виключно антенатальна загибель плода.

Добовий моніторинг артеріального тиску проводили у 5 вагітних в терміні 2,5 тиж – 2 дів до антенатальної загибелі плода. Дослідження центральної гемодинаміки (ЦГ) було виконано в 11 вагітних (24 дослідження): у 5 – однократне, у 6 – від 2 до 4 досліджень в динаміці в терміні 4 тиж – 1,5 год до смерті плода.

Брадідіастолічний тип кривої діагностований у 4 вагітних: у 3 – з важкою преєклампсією (2) і середнього ступеня (1) у термінах 25–26 тиж і 32–33 тиж з раннім його початком – з 20 тиж, в однієї – в терміні 34–35 тиж з високою артеріальною гіпертензією ниркового генезу, з полікістозом нирок. Систолідастолічний тип кривої діагностований в однієї вагітної з цукровим діабетом 1-го типу, преєклампсією середнього ступеня і антенатальної загибеллю плода в терміні 36–37 тиж.

У всіх випадках динамічного спостереження зафіксовано зміну типу кровообігу вагітних за 6–2 доби до настання смерті плода: з гіпо- і еукінетичного на гіперкінетичний (у 4), гіпокінетичного на еукінетичний (в 1), еукінетичного на гіпокінетичний (в 1), в останньому випадку – з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти в 33 тиж вагітності. Наближення моменту смерті плода у всіх випадках динамічного спостереження супроводжувалося коливаннями значень загального периферичного опору судин (ЗПОС), переважно зниженням його з високих значень, що свідчать про генералізований спазм периферичних судин (2011–2265 дин•с•см⁻⁵) до помірно підвищеного, нормального (1000–1300 дин•с•см⁻⁵) або зниженого (892 дин•с•см⁻⁵). ЗПОС було підвищене в 70,8% досліджень центральної гемодинаміки (1326–2684 дин•с•см⁻⁵).

Ехографічне дослідження було виконане в 46 з 55 вагітних з антенатальної гіпоксією плода. Проведено 92 дослідження ФПК, з них 25 – посмертні, у тому числі в 5 вагітних це було єдине дослідження з констатацією антенатальної загибелі плода, у 15 – друге і в 5 – третє або четверте, інтервал між першим і другим дослідженнями в 11 жінок становив від 4 до 17 тиж. Вагітним з антенатальної загибеллю плода в II триместрі (6) в терміні 23–27,5 тиж виконано 10 досліджень з інтервалом 0,5–8 тиж; у 23 вагітних з антенатальної загибеллю плода в III триместрі в терміні 28–36 тиж було проведено 54 дослідження з інтервалом 1–13 тиж; у 17 вагітних з антенатальної загибеллю доношеного плода в терміні 37–40 тиж – 28 досліджень з інтервалом 0,5–17 тиж.

Усі біометричні параметри антенатально загиблих плодів відповідали 30–60П, тобто середнім гестаційним значенням (25–75П). Характерними були відсутність ЗРП у 47 спостереженнях (64,4%), СЗРП II–III відзначено в 14 (17,1%). Маловоддя спостерігали у 42,7%, багатоводдя – у 15,9%. Ступінь зрілості плаценти в терміні, найближчі до антенатальної загибелі плода (не більше ніж за 2 тиж до останньої), була визначена для 39 плацент.

Достовірних відмінностей ехографічних показників ФПК по підгрупах антенатальних втрат не виявлено. Проте біометричні параметри плодів 2-ї підгрупи мали тенденцію до перевищення таких 1-ї підгрупи відповідно. Синдром ЗРП був відсутній у плодів 1-ї підгрупи у 54,2%, у плодів 2-ї підгрупи – у 69,4% досліджень. СЗРП II–III у 1-й підгрупі констатований у 4 (16,7%) дослідженнях, у 2-й – у 10 (20,4%). Багатоводдя в 1-й підгрупі було виявлено у 3 (13,6%) дослідженнях, маловоддя – в 11 (50%), у 2-й підгрупі в 10 (16,7%) і 24 (40%) дослідженнях відповідно.

Допплерометричне дослідження було проведено 25 із 55 вагітних з антенатальною смертю плода, до її настання їм вироблено 48 досліджень кровотоку ФПК. Із 15 одно-

кратних досліджень 8 виконані за 6–1 тиж до настання смерті, 7 – за 3–1 останню добу життя плода. У динаміці виконано 33 дослідження 9 вагітним: 28 доплерометрію за 13,5–1 тиж до смерті плода і 5 – в останню добу життя плода. Характерними для антенатальних втрат з'явилися підвищена резистентність артерій пуповини ($Me = 3,27$) у поєднанні зі зниженою резистентністю середньої мозкової артерії ($Me = 3,13$).

Допплерометрія, виконана в останню добу життя плода (9 спостережень), виявила у 3 критичні значення показників кровообігу в термінах 34, 35 тиж і 37–38 тиж – нульовий кровотік діастолі в артерії пуповини і високу резистентність в аорті плода (5,98–8,12) у 2 з них; ще в 6 спостереженнях в термінах 31–39 тиж – високу резистентність в судинах пуповини (3,27–4,0), у тому числі у поєднанні з високою резистентністю в аорті (5,65–8,2) (2), із зниженням резистентності в середній мозковій артерії (2,8–3,35) (2), з підвищеною резистентністю спіральних артерій (1,9–1,95) (1); лише в одному спостереженні резистентність судин ФПК не перевищувала нормативних значень, а в середній мозковій артерії була знижена (3,05) в терміні 39,5 тиж.

Епізоди «нульового» кровотоку діастолі в пуповині та аорті плода при повторних п'ятикратних дослідженнях впродовж 3 тиж в терміні з 30 до 33 тиж вагітності були зафіксовані в однієї вагітної, що відмовлялася від екстреного розродження, антенатальна смерть плода сталася в терміні 34 тиж.

При аналізі доплерометричних показників ФПК по підгрупах антенатальних втрат, «нульовий» або реверсний кровотік відзначено в обох підгрупах в аорті, артеріях пуповини і в середній мозковій артерії плода. Медіана систолічного тиску (СТ) в аорті відповідає нормативним показникам в обох підгрупах, при цьому в 1-й підгрупі медіана СТ в артеріях пуповини нижча, ніж у 2-й підгрупі (2,8 і 3,21 відповідно), а в спіральних артеріях матки достовірно вище (2,3 і 1,9 відповідно). У середній мозковій артерії СТ було понижене в обох підгрупах (3,065 і 3,35 відповідно).

Гормональна функція ФПК була досліджена у 26 із 56 пацієнток з антенатальною смертю плода, у 10 з них – однократно: у 7 – в останній тиждень життя плода, у 3 – за 6–4 тиж до настання смерті плода. Визначення рівня гормонів ФПК в динаміці (по 2–10 досліджень) проводили 16 пацієнткам. Моніторинг гормонів ФПК здійснювали, починаючи з термінів 13–16 тиж вагітності і продовжувався протягом від 1–2 до 17–21 тиж перебігу вагітності, у 7 – до антенатальної смерті плода, у 9 останнє дослідження було проведено за 8–1,5 тиж до антенатальної смерті.

Перцентильний рівень гормонів ФПК при антенатальній смерті плода характеризується середніми значеннями альфа-фетопроतेїну ($Me = 43,5$), прогестерону ($Me = 46,5$) і кортизолу ($Me = 45$), тенденцією до зниження естріолу ($Me = 26,6$) і помірним зниженням плацентарного лактогену ($Me = 21,5$).

Проте при аналізі гормональної функції ФПК по підгрупах антенатальних втрат виявляється комплекс відмінностей. ФПК у 2-й підгрупі відрізнявся від 1-ї підгрупи підвищеними рівнями плацентарного лактогену ($Me = 23,65$ і $Me = 12,7$ відповідно), кортизолу ($Me = 54,5$ і $Me = 31$ відповідно) та естріолу ($Me = 41,65$ і $Me = 5,75$ відповідно). Відносно сироваткового рівнів прогестерону і альфа-фетопротеїну статистично значимі відмінності між підгрупами були відсутні.

Виконано 75 кардіотокографічних досліджень в 21 плода: однократне – у 7, двократне – у 5, 3 і більше разів – у 9. Результати даних кардіотокограм (КТГ) свідчать про відсутність різко виражених відхилень розрахункових показників від нормативних. Водночас наголошуються низькі мінімальні значення низько хвильової варіабельності ($min = 2$), тенденція до зниження кількості низьких епізодів ($Me = 7$), зменшення кількості акцелерацій 10 ($Me = 2$) і акцелерацій 15 ($Me = 0$). Значно знижений

кількісний показник ворущінь плода ($Me = 17$), який проте є досить суб'єктивним, залежним від правильності їх підрахунку самою вагітною.

За відсутності різко виражених відхилень об'єктивних розрахункових показників КТГ від нормативних клінічна оцінка перших свідчить про неблагополуччя плода у 1-й і в 2-й підгрупах – відповідно у 42,1% і 46,6% проведених досліджень з антенатальної загибелю. Внутрішньоутробне страждання плода, враховуючи дані клінічної оцінки КТГ, спостерігали у 10 плодів за 11 днів – 2 год до його антенатальної загибелі, у 4 з них – при динамічному 10–3-кратному дослідженні за 11 днів – 9 год до внутрішньоутробної смерті.

Задовільний стан за результатами клінічної оцінки КТГ констатований в 11 згодом антенатально загиблих плодів (у 57,9% плодів 1-ї підгрупи і в 53,4% – 2-ї підгрупи), у тому числі у 4 з них при дослідженні за 48–11 год до антенатальної загибелі, в останніх – за 29–3 днів до настання смерті, включаючи спостереження з «нульовими» кровотоками діастол в артеріях пуповини і аорті впродовж останнього внутрішньоутробного місяця життя плода з 30 до 34 тиж.

ВИСНОВКИ

Проведена оцінка клініко-функціональних особливостей системи мати–плацента–плід при антенатальній гіпоксії з плодовими втратами. Отримані результати необхідно враховувати при розробці алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Clinical-and-functional features of the system mother-placenta-fetus at a antenatal hypoxia with fetal losses

O. M. Susidko

The objective: to estimate clinical-and-functional features of the system mother-placenta-fetus at a antenatal hypoxia with fetal losses.

Materials and methods. A basic (1th) group was made by 55 cases of death of fetus from a antenatal hypoxia in terms of 23-40 weeks at a singleton pregnancy: 55 placentas and 52 fetuses (in 3 cases a section was not produced). These 55 the most difficult for diagnostics supervisions of antenatal death of fetus were included by us in a 1 group of research on the basis of the unspecified nosotropic role of placenta and not clear tanatofenesis, they were 52% all antenatal losses.

Cases of antenatal death of the set etiology - with infectious fetopathy, by innate teratosiss, incompatible with a antenatal period, - from research eliminated, as well as multiple pregnancy. Three groups of comparing to birth living new-born, without regard to threatenings lives of fetus will become a draught pregnancies, formed on the basis of clinical estimation of weight of placenta dysfunction and result of pregnancy, – all investigational 46 placentas of new-born in terms of 25-40 weeks at a singleton pregnancy.

To the complex of the conducted researches were included clinical, echographic, doppler, cardiotocographic and statistical.

Results. Obstetric-gynaecological anamnesis of pregnant with the antenatal hypoxia of fetus ($n=55$) was burdened by miscarriage of pregnancy with 1-4 involuntary abortions (in 11), 1-3 antenatal losses (in 7), postnatal death of new-born (in 6), gynaecological diseases of inflammatory and noninflammatory genesis: cervicitis and by a cervical ectopia (in 19), endometritis (in 6), adnexitis (in 11), urogenital infection (in 10), herpetic and by a cytomegalovirus infection (for 6 patients), primary and second infertility (in 6), cysts of ovaries, endometriosis and uterine fibroids (for 5 patients), by the anomaly of uterus (in 1), by a scar on an uterus after C-section (in 4), hyperandrogenism (in 4), by medical abortions from 1 to 5 (in 21). Pregnancy came after in vitro fertilization for a 1 patient. Pregnancy which made off antenatal death of fetus, in 26 accompanied by the threatened miscarriage, at one – isthmic-cervical insufficiency.

43 pregnant in I–III trimesters got treatment concerning complications of pregnancy or basic disease, including 33 – stationary, 18 from them – with the repeated hospitalization. Antenatal death of fetus came on the prehospital stage in 19 pregnant. 36 fetuses perished in permanent establishment of antenatal, including 7 during the first days after hospitalization pregnant. Results of clinical blood nest (65), aggregogram (8), coagulograms (37), to the glycemic type (20) of pregnant 1 and 2 sub-groups were not had meaningful differences.

Conclusions. Conducted estimation clinical-and-functional features of the system mother-placenta-fetus at a antenatal hypoxia with fetal losses. The got results must be taken into account at development of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures.

Keywords: the system is a mother-placenta-fetus, antenatal hypoxia, fetal losses.

Відомості про автора

Сусідко Олена Миколаївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0000-0002-4840-0033; e-mail: Elena2910801@gmail.com

Information about the author

Susidko Olena M. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0000-0002-4840-0033; e-mail: Elena2910801@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Alasmari NM, Son WY, Dahan MH. The effect on pregnancy and multiples of transferring 1-3 embryos in women at least 40 years old. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Sep;33(9):1195-202. doi: 10.1007/s10815-016-0749-6.
2. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Ischemic placental disease: maternal versus fetal clinical presentations by gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Aug;23(8):887-93. doi: 10.3109/14767050903334885.
3. Ananth CV, Vintzileos AM. Ischemic placental disease: epidemiology and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Nov;159(1):77-82. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.07.025.
4. Aoki S, Hashimoto K, Ogawa K, Horikawa R, Sago H. Developmental outcomes of Japanese children born through Assisted Reproductive Technology (ART) in toddlerhood. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 May;44(5):929-35. doi: 10.1111/jog.13613.
5. Ballesta-Castillejos A, Gomez-Salgado J, Rodriguez-Almagro J, Ortiz-Esquinas I, Hernandez-Martinez A. Obstetric and perinatal complications associated with assisted reproductive treatment in Spain. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Dec;36(12):2435-45. doi: 10.1007/s10815-019-01631-6.
6. Benard J, Calvo J, Comtet M, Benoit A, Sifer C, Grynberg M. Fertility preservation in women of the childbearing age: Indications and strategies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2019 May;45(5):424-44. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.02.005.
7. Bergh C, Wennerholm UB. Obstetric outcome and long-term follow up of children conceived through assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021 Dec;26(6):841-52. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2012.05.001.
8. Bertoncelli Tanaka M, Agarwal A, Esteves SC. Paternal age and assisted reproductive technology: problem solver or trouble maker? *Panminerva Med.* 2019 Jun;61(2):138-51. doi: 10.23736/S0031-0808.18.03512-7.
9. Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, De Mouzon J, Erb K, Mocanu E, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2019: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2021 Aug;31(8):1638-52. doi: 10.1093/humrep/dew151.
10. Carusi DA. The placenta accreta spectrum: epidemiology and risk factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2021 Dec;61(4):733-42. doi: 10.1097/GRF.0000000000000391.
11. Cavoretto PI, Giorgione V, Sotiriadis A, Vigano P, Papaleo E, Galdini A, et al. IVF/ICSI treatment and the risk of iatrogenic preterm birth in singleton pregnancies: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Jun 4:1-10. doi: 10.1080/14767058.2020.1771690.
12. Chambers GM, Hoang VP, Sullivan EA, Chapman MG, Ishihara O, Zegers-Hochschild F, et al. The impact of consumer affordability on access to assisted reproductive technologies and embryo transfer practices: an international analysis. *Fertil Steril.* 2019 Jan;101(1):191-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.005.

Ехографічні і доплерометричні особливості фетоплацентарної системи при рецидивуючих ретрохоріальних гематомах

О. В. Талько

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

Мета дослідження: оцінити ехографічні і доплерометричні особливості фетоплацентарної системи при рецидивуючих ретрохоріальних гематомах.

Матеріали та методи. Для вирішення поставленої мети було проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 90 жінок, які були розподілені на три групи на підставі результатів клінічного обстеження і даних ультразвукового дослідження: 30 вагітних з рецидивуючою ретрохоріальною гематомою (основна група), 30 вагітних з ретрохоріальною гематомою, що виявлялася лише на ранніх термінах вагітності (6–12 тиж включно) (група порівняння) і 30 проспективно обстежених пацієнток з неускладненою вагітністю, що не мають значущої екстрагенітальної патології та обтяжених чинників акушерсько-гінекологічного анамнезу (контрольна група).

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні та статистичні методи.

Результати. З отриманих даних видно, що найчастіше повторні гематоми виникають у ретрохоріальній зоні (30,0%), а також міжболонокво (20,0%). Практично у кожній четвертій вагітній (23,3%) з рецидивуючими гематомами були виявлені внутрішньоплацентарні зони ішемії і локальних крововиливів (інфаркти). Інфаркти плаценти можуть супроводжувати будь-який варіант рецидивуючої гематоми і з однаковою частотою діагностуються в другій половині при спорадичній або повторній гематомі. Окрім візуалізації самої гематоми для прогнозування результатів і правильної оцінки клінічної ситуації важливий її об'єм. Гематоми великого об'єму були діагностовані у 13,3% вагітних з рецидивуючими матково-плацентарними крововиливами. Як видно з представлених даних, гематоми великого об'єму, зокрема сумарно з урахуванням множинності, наголошувалися в 14,3% вагітних, зазвичай у них потім і відбувалися передчасні пологи. Гематоми, епізоди рецидиву в яких продовжувалися до 20-го тижня гестації, відзначено у 59,6%, до 28-го тижня – у 40,4% спостережень. Гематоми з ознаками активної організації були виявлені більш ніж у 40% спостережень (43,3%), що надалі стало маркером сприятливого результату вагітності у цих жінок.

Висновки. У жінок основної групи (з рецидивуючою ретрохоріальною гематомою) діагностовано більш виражені порушення гемодинаміки, переважно в матково-плацентарній ланці кровообігу. Це обумовлено переважно порушеннями становлення і розвитку плаценти, а також мультифакторіальністю рецидиву крововиливів у плацентарному компартменті, що включає і гормональні, і гемореологічні порушення.

Ключові слова: ретрохоріальна гематома, рецидив, ехографічні та доплерометричні особливості.

На сьогодні проблема рецидивуючих ретрохоріальних гематом (РРХГ) є дуже актуальною [1–3]. Проте через часте виявлення РРХГ при проведенні ехографічного дослідження в ранні терміни гестації залишається невирішеним питання про її прогностичну і діагностичну значущість, а також особливості клінічної еволюції гематоми, вплив на перебіг вагітності і перинатальні результати. Існують контрверсивні точки зору про вклад РРХГ в частоті репродуктивних втрат, передчасних пологів, плацентарної дисфункції, антенатальної загибелі плода [4–6].

Безумовно, у визначенні результату вагітності, окрім локальних внутрішньо маткових крововиливів значну роль відіграють системна і локальна запальна відповідь, тромбофілічні стани (спадково обумовлені або придбані), ендотеліальна дисфункція, цитокінова дисфункція, порушений синтез факторів росту [7–10].

Проте до сьогодні в науковій літературі відсутні дослідження, присвячені вивченню ехографічних та доплерометричних особливостей РРХГ. З огляду на це, визначення діагностичної і прогностичної значущості хоріодецидуальних кровотеч, що повторюються, є актуальною проблемою сучасного акушерства, вирішення якої дозволить знизити частоту невиношування і недоношування вагітності, перинатальну захворюваність і летальність.

Мета дослідження: оцінити ехографічні та доплерометричні особливості фетоплацентарної системи при РРХГ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 90 жінок, які були розподілені на три групи на підставі результатів клінічного обстеження і даних ультразвукового дослідження (УЗД):

- основна група – 30 вагітних з РРХГ,
- група порівняння – 30 вагітних з РХГ, що виявлялася лише на ранніх термінах вагітності (6–12 тиж включно),
- контрольна група – 30 проспективно обстежених пацієнток з неускладненою вагітністю, що не мають значущої екстрагенітальної патології і обтяжених чинників акушерсько-гінекологічного анамнезу.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні ультразвукового сканування у I триместрі оцінювали локалізацію плодового яйця, його розміри, товщину та ехогенність хоріона, діаметр жовткового мішка й ехогенність його стінок, звертали увагу на локалізацію (супрацервікальна, корпоральна), об'єм, термін прояви гематоми (до 8 тиж і в 8⁺¹–13⁺⁶ тиж, наявність ознак організації, швидкість інволюції (до 2 тиж і більше 2 тиж), наголошувалися нами також

множинні або поодинокі одночасно існуючі гематоми. При цьому до 12 тиж гестації – гематома великого об'єму, що займає більше 1/2 об'єму плодового яйця або > 20 мл.

Крім того, звертали увагу на інші ознаки: підвищення тонуусу міометрія, положення хоріона і ознаки його гіоплазії або гіперплазії, раннє багатоглобальне або маловоддя, укорочення шийки матки, гіпер- або гіоплазія жовточного мішка, відставання куприко-тім'яного розміру (КТР) ембріона/плода від терміну гестації більше ніж на 7 днів. Під час ехографії обов'язково детально вивчали ембріон і плід, виявляючи маркери хромосомних аномалій і вади розвитку. Проводили доплерометричне дослідження кровотоку в маткових артеріях, спіральних артеріях, венозній протоці плода.

Об'єм гематоми розраховували за формулою

$$V = (A \times B \times C) : 2 + 5\%,$$

де А, В, С – максимальні розміри у трьох взаємно перпендикулярних порожнинах.

У II триместрі окрім стандартного скринінгового дослідження з пошуком вад розвитку і маркерів хромосомних аномалій (а також малих аномалій розвитку) оцінювали локалізацію, об'єм гематоми, розташування її по відношенню до оболонок (хоріона, амніону), проводили оцінку товщини і діаметра підстави плаценти, а також оцінку кровотоку в маткових, спіральних артеріях, артерії пуповини плода та її термінальних гілках, середній мозковій артерії та аорті плода.

У всіх обстежених нами вагітних основної групи і групи порівняння з матково-хоріальним або матково-плацентарним крововиливом були діагностовані при УЗД РХГ різної локалізації і об'єму. В основній групі усі вагітні були з рецидивуючою гематомою (з тим, що виявляється повторно протягом I і II триместрів матково-плацентарним крововиливом). У вагітних групи порівняння РХГ виявлялася лише в терміні 6–12 тиж з подальшою інволюцією та організацією.

Під час проведення аналізу даних УЗД і доплерометрії в I триместрі гестації увагу звертали на терміни виявлення первинного матково-плацентарного крововиливу. У 26,7% вагітних основної групи дані про перебіг I триместра були отримані із супровідної документації – висновків УЗД з жіночих консультацій і медичних центрів, де спостерігалися вагітні до початку нашого дослідження; в останніх – дослідження проводилося нами на базі пологових відділень.

Так, у групі порівняння у I триместрі РХГ вперше була діагностована в терміні до 8 тиж у 66,7% вагітних, з 8 до 13⁺⁶ тиж – у 33,3%; в основній групі – РХГ терміни до 8 тиж було виявлено при УЗД у 53,3% жінок, у терміні 8–13⁺⁶ тиж – у 46,7%. Пізніше виникнення гематом типовіше для рецидивуючих матково-хоріальних кровотеч з відносним ризиком [RR 1,367; 95% CI 1,067–1,753] (p = 0,016).

Крім того, частіше спорадичні гематоми мають супрацервікальну локалізацію (66,7% проти 50,0% при рецидивуючих гематомах), що сприяє їх дренажу і спороженню (що клінічно проявляється кров'яними виділеннями зі статевих шляхів) з подальшою успішнішою, ніж при рецидивуючих варіантах, плацентацією [RR 1,337; 95% CI 1,042–1,715] (p = 0,025). Закономірно, що в I триместрі частка вперше виявлених гематом з ознаками організації вище в групі жінок із спорадичними крововиливами ранніх термінів (66,7% проти 46,7% жінок основної групи) [RR 1,366; 95% CI 1,061–1,759] (p = 0,016).

Інволюція гематом до 13⁺⁶ тиж відбулась у 100% спостережень у жінок групи порівняння і лише у 80,0% жінок основної групи (з рецидивуючими гематомами) (p < 0,001). Тобто, у 80,0% жінок з рецидивуючими гематомами зафіксовано організацію гематоми ранніх термінів, що частенько утрудняє прогнозування повторення крововиливу під час оцінювання лише факту наявності гематоми.

Отже, більш раннє виникнення спорадичних гематом із самостійним дренуванням і швидкою інволюцією та організацією може бути обумовлене першою хвилею інвазії трофобласта. Окрім візуалізації самої гематоми для прогнозування результатів і правильної оцінки клінічної ситуації слід звернути увагу на об'єм. Зазначимо, що у вагітних обох груп з гематомами великий їх об'єм виявлявся з однаковою частотою, якщо надалі вагітність прогресувала (кожна десята вагітність). Проте у дослідження не було включено жінок, у яких у I триместрі були виявлені гематоми великого об'єму і вагітність урвалася, оскільки тоді б нам не вдалося сформувати групу порівняння для аналізу особливостей перебігу більш пізніх термінів гестації.

У дослідженні було проведено оцінювання й інших ехографічних параметрів. Так, частота виявлення передлежання хоріона/плаценти була практично зівставна в обох групах (23,3% і 26,7%), так само як і зміни хоріона (гіпо- гіперплазія), підвищення ехогенності хоріона. Цікавим виявився той факт, що статистично достовірним було більш часте виявлення при УЗД гіпертонусу міометрія у вагітних із спорадичною гематомою (56,7% проти 33,3% у вагітних [RR 1,759 95% CI 0,170–1,259], ($p < 0,001$), що можливо було однією з непрямих причин виникнення матково-плацентарного кровообігу у відсутність інших значущих чинників ризику.

При рецидивуючих гематомах значущість ізольованого підвищення тонуусу міометрія як причини менше, оскільки патогенетичні механізми інші – гормональна недостатність або дисбаланс, зниження рецептивності ендометрія, порушення мікроциркуляції і кровотоку в маткових артеріях, порушення коагуляційних властивостей крові, цитокинового статусу, інфекція тощо.

Цікавим виявився той факт, що зміни жовткового мішка (зменшення/збільшення діаметра, підвищення ехогенності стінок, неправильна форма) наголошувалися в 6,7% спостережень при рецидивуючих гематомах і лише в 3,3% (у 2,0 рази рідше) ($p < 0,001$) при спорадичних гематомах I триместра. Раніше було показано, що зміни жовткового мішка за наявності РХГ у ранні терміни гестації характерні при інфікуванні і фетопатіях, що, можливо й зумовлює високу частоту виявлення патологічних варіантів жовткового мішка при рецидивуванні гематом, що відображає досить серйозні зміни фетоплацентарного комплексу.

Важливим аспектом прогнозування перебігу вагітності в ранні терміни є порушення зростання і серцевої діяльності ембріона/плода. Виявлено, що і при рецидивуючих гематомах, і при гематомах ізольовано ранніх термінів гестації відставання КТР ембріона/плода на ≥ 7 днів від терміну гестації (при точно розрахованому терміні) наголошувалися приблизно з рівною частотою (6,7% і 6,7% відповідно). Проте, як показало наше дослідження, надалі під час прогресу вагітності частота затримки розвитку плода (ЗРП) розрізнялася в обох групах з переважанням у групі з рецидивуючими гематомами.

Непрямим показником достатньої прогестеронової підтримки у I триместрі гестації є наявність повноцінного жовтого тіла в яєчнику. У нашому дослідженні, в основній групі жовте тіло в яєчнику визначалося у 63,3% вагітних, у групі порівняння – у 46,7% ($p = 0,012$), що свідчить про більшу значущість прогестеронової недостатності саме в ранні терміни. Середній діаметр жовтого тіла в обох підгрупах був порівнянний і становив $20,2 \pm 2,2$ мм. Діаметр < 16 мм виявлений у 30,0% в основній групі і в 33,3% у групі порівняння, > 25 мм – у 23,3% і 23,3% відповідно. Збіднена васкуляризація (поодинокі кольорові локуси або відсутність локусів) наголошувалася в 16,7% спостережень при рецидивуючій РХГ і в 20,0% при РХГ ранніх термінів. Надалі у кожної четвертої пацієнтки основної групи і групи порівняння з відсутністю

або зміненою структурою жовтого тіла (поданим УЗД і кольорового доплерівського картування (КДК) відзначені рецидиви загрозливого викидня у II триместрі або загрозливих передчасних пологів.

Нами також були проаналізовані показники кровотоку в маткових артеріях у терміні виявлення гематоми до 10^{+6} тиж і $11-13^{+6}$ тиж гестації.

Так, показники пульсаційного індексу (ПІ) у маткових артеріях, що відображають судинний супротив в них, в обох групах з гематомами були вище за середні нормативні показники для терміну гестації, причому і до 10^{+6} тиж і в терміні $11-13^{+6}$ тиж. Проте при рецидивуючих гематомах різниця була достовірною, а при спорадичних гематомах – в кінці першої хвилі інвазії трофобласта (до 14 тиж) ПІ в маткових артеріях вже достовірно не відрізнялося від показників нормативних для терміну гестації, що можливо, було чинником, який запобігає рецидиву гематоми.

Під час проведення ультразвукового і доплерометричного дослідження у II триместрі при рецидивуючих гематомах ми виділяли наступні варіанти:

- заоболонкова (позаплацентарна) – скупчення материнської крові різного об'єму і локалізації поза зоною плацентації,
- ретроплацентарна – скупчення материнської крові різного об'єму і локалізації в зоні плацентації,
- міжоболонкова – скупчення материнської крові різного об'єму, що призводять до амніохоріальної сепарації,
- амніоплацентарна – скупчення материнської (можливо, плодової) крові на плодовій поверхні плаценти,
- інфаркт плаценти – зона гострої плацентарної ішемії з подальшим некрозом ворсин у товщі плацентарної тканини.

З отриманих даних видно, що найчастіше повторні гематоми виникають в ретрохоріальній зоні (30,0%), а також межоболонково (20,0%). Практично у кожній четвертій вагітній (23,3%) з рецидивуючими гематомами були виявлені внутрішньоплацентарні зони ішемії і локальних крововиливів (інфаркти). Інфаркти плаценти можуть супроводжувати будь-який варіант рецидивуючої гематоми, з однаковою частотою діагностуються у другій половині гестації при спорадичній або повторній гематомі.

Окрім візуалізації самої гематоми для прогнозування результатів і правильної оцінки клінічної ситуації важливий її об'єм. Гематоми великого об'єму були діагностовані в 13,3% вагітних з рецидивуючими матково-плацентарними крововиливами.

Як видно з представлених даних, гематоми великого об'єму (зокрема сумарно з урахуванням множинності) наголошувалися в 14,3% вагітних, переважно у них потім і відбувалися передчасні пологи. Гематоми, епізоди рецидиву в яких продовжувалися до 20 тиж гестації, відзначені у 59,6%, до 28 тиж – у 40,4% спостережень. Гематоми з ознаками активної організації були виявлені більш ніж у 40% спостережень (43,3%), що надалі стало маркером сприятливого результату вагітності у цих жінок.

Нами були також проаналізовані особливості фетометрії, плацентографії, доплерометрії в обстежених вагітних (з РРХГ і спорадичною гематомою ранніх термінів гестації) протягом II і III триместрів гестації.

Найбільший інтерес представляли ехографічні дані, що стосуються ознак плацентарної дисфункції (ПД).

З отриманих даних видно, що у вагітних з РРХГ і РХГ лише ранніх термінів вагітності виявляється різні фенотипи ЗРП. Так, для жінок основної групи характерна рання форма ЗРП (діагностована до 32 тиж вагітності) (63,3%), [RR 1,802; 95% CI

1,5–2,164], ($p < 0,001$)), переважно симетрична форма (70,0%), [RR 1,818; 95% CI 1,517–2,177], ($p < 0,001$)]. У 23,3% вагітних з рецидивуючою гематомою була виявлена 2–3 ступеня тяжкості ЗРП, у жінок групи порівняння була зареєстрована лише 1 ступеня тяжкості ЗРП.

Важливою є також ехографічна оцінка плаценти у жінок з РХГ, оскільки побічно вона відображає ті морфологічні зміни, які відбуваються протягом гестації у цих пацієнток. Так, передчасне дозрівання плаценти виявлене у 33,3% жінок з рецидивуючою гематомою, що в 2,0 раза частіше, ніж у вагітних з гематомою ранніх термінів гестації (16,7%).

Гіпоплазія плаценти наголошувалася в 6,7% спостережень у жінок із РРХГ, тобто в 4,6 раза частіше, ніж при гематомі лише ранніх термінів вагітності. Цікавим є факт виявлення ехо-ознак мезензимальної дисплазії (потовщення плаценти, кістозна її будова) і неоднорідності (наявність зон зниженої і підвищеної ехогенності, нерівномірна товщина, нерівний контур базальної і/або плодової поверхні, крупні вогнища підвищеної ехогенності без чітких контурів) у пацієнток із РХГ. Так, у жінок основної групи ці ехо-ознаки були виявлені в 13,3% спостережень, у групі порівняння – в 3,3%, що в 4 рази частіше. Подібні зміни свідчать про багатофакторність рецидивуючих матково-плацентарних кровотеч з утворенням гематом (порушення гемодинаміки, гормональні порушення, генетичні особливості, зміни гемореології, інфекції тощо). Усі ці ушкоджувальні механізми несприятливо впливають на процеси інвазії трофобласта (особливо порушення другої хвилі), формування плаценти, ранній прояв процесів апоптозу.

Найчастіше з варіантів патології амніона при РРХГ наголошується маловоддя (16,7%), у 16,7% спостережень обумовлене передчасним вилиттям навколоплідних вод при недоношеній вагітності. У вагітних з гематомами лише ранніх термінів гестації маловоддя виявляється лише в 3,3% спостережень, що в 5 разів рідше.

Виявлено, що в 6,7% вагітних з РРХГ виявляється некомпенсована ПД і критичний стан плода. У групі жінок з гематомами лише ранніх термінів вагітності в нашому дослідженні таких спостережень не було.

Порушення кровотоку в системі мати–плацента–плід виявлялися практично в кожному четвертому спостереженні (23,3%) при рецидивуючих гематомах і лише в 6,7% спостережень при гематомах ранніх термінів.

У ході дослідження проведено аналіз різних варіантів порушень гемодинаміки в обстежених жінок. З отриманих даних видно, що при рецидивуючих гематомах 63,3% становлять порушення кровотоку в маткових артеріях (у кожному третьому спостереженні ізольовані і в 30,0% – у поєднанні з порушеннями пуповинного кровотоку). Лише 16,7% припадає на частку порушень плодово-плацентарного кровотоку, проте в кожному п'ятому спостереженні порушень вони носять критичний плодовий характер.

У жінок з гематомами лише ранніх термінів 76,7% порушень припадає на частку змін маткового кровотоку і 23,3% – на ізольовані порушення кровотоку в артерії пуповини. Поєднані порушення і критичний стан плодово-плацентарного кровотоку у цьому дослідженні у пацієнток групи порівняння не наголошувалися.

ВИСНОВКИ

Отже, у жінок основної групи (з РРХГ) виявляються більш виражені зміни гемодинаміки, переважно в матково-плацентарній ланці кровообігу. Це обумовлено переважно порушеннями становлення і розвитку плаценти, а також мультифакторіальністю рецидиву крововиливів у плацентарному компартменті, що включає і гормональні, і гемореологічні зміни.

Echographic and Doppler features of the fetoplacental system at recurrent retrochorial haematomas

O. V. Tal'ko

The objective: to estimate echographic and Doppler features of the fetoplacental system at recurrent retrochorial haematomas.

Materials and methods. For the decision of the put purpose it was conducted complex clinical-and-laboratory and instrumental inspection 90 women which were up-diffused on three groups on the basis of results of clinical inspection and information of ultrasonic research: 30 pregnant of woman with a recurrent retrochorial haematoma (basic group), 30 pregnant with a retrochorial haematoma, which appeared only on the early terms of pregnancy (6-12 weeks inclusive) (group of comparison) and 30 the prospective inspected patients with uncomplicated pregnancy, which do not have meaningful extragenital pathology and burdened factors obstetric-gynaecological to anamnesis (control group).

To the complex of the conducted researches were included clinical, echographic, Doppler and statistical.

Results. From findings evidently, that more frequent all the repeated haematomas arise up in a retrochorial area (30,0%), and also inter-border (20,0%). Practically for every fourth pregnant (23,3%) with recurrent haematomas were found out the internal placental areas of ischemia and local hemorrhages (infarct). The infarcts of placenta can accompany any variant of recurrent haematoma, and with identical frequency diagnosed in the second half at a sporadic or repeated haematoma. Except for visualization of haematoma for prognostication of results and correct estimation of clinical situation its volume is important. The haematomas of large volum were diagnosed in 13,3% pregnant with recurrent uteroplacental hemorrhages. As evidently from the presented information, haematoma of large volum, including totally taking into account multiplicity marked in 14,3% pregnant, as a rule, for them then and there were premature births. Haematomas, the episodes of relapse in which proceeded to 20 week gestation, marked in 59,6%, to 28 week – in 40,4% supervisions. Haematomas with the signs of active organization were found out more than in 40% supervisions (43,3%), that in future appeared the marker of favourable result of pregnancy for these women.

Conclusions. More expressed violations of hemodynamics appear for the women of basic group (with a recurrent retrochorial haematoma), mainly in the uteroplacental link of circulation of blood. It is conditioned mainly by violations of becoming and development of placenta, and also to the multifactoriality relapse of hemorrhages in placenta compartment, that includes and hormonal, and hemorheological violation.

Keywords: retrochorial haematoma, relapse, echographic and Doppler features.

Інформація про автора

Талько Олександр Володимирович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0009-0003-7012-8034; e-mail: alexander.talko@icloud.com

Information about the author

Talko Olexandr V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0009-0003-7012-8034; e-mail: alexander.talko@icloud.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Asato K, Mekaru K, Heshiki C. Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022;181:41–4.
2. Beaman KD, Ntrivalas E, Mallers TM, Jaiswal MK, Kwak-Kim J, Gilman-Sachs A. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis. Am J Reprod Immunol. 2022;67(4):319–25.

3. Bennett GL, Bromley B, Lieberman E. Subchorionic hemorrhage in first-trimester pregnancies: prediction of pregnancy outcome with sonography. *Radiology*. 2019;200:803–6.
4. Boles J, Mackman N. Role of tissue factor in thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus*. 2020;19(4):370–8.
5. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2019;30(6):473–82.
6. Christiansen OB, Pedersen B, Rosgaard A, Husth M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2022;17:809–16.
7. Crane S, Collins L, Hall J. Reducing utilization by uninsured frequent users of the emergency department: combining case management and drop-in group medical appointments. *J Am Board Fam Med*. 2022;25(2):184–91.
8. Demir R, Kayisli UA, Seval Y. Sequential expression of VEGF and its receptor in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta*. 2019;25(6):560–72.
9. Hashem A, Sarsam S. The impact of incidental ultrasound finding of subchorionic and retroplacental hematoma in early pregnancy. *J Obstet Gynecol India*. 2019;69:43–9.
10. Johns J, Hyett J, Jauniaux E. Obstetric outcome after threatened miscarriage with and without a haematoma on ultrasound. *Obstet Gynecol*. 2019;102(3):483–6.

DOI: 10.52705/2788-6190-2025-02.2-06
УДК 618.18-039:618.14-089.85-089.168.1

Особливості метаболізму естрогенів та стан грудних залоз у жінок після гістеректомії

О. В. Забудський^{1,2}

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

²КНП «Пологовий будинок № 2», м. Київ

Мета дослідження: оцінювання особливостей метаболізму естрогенів та стану грудних залоз у жінок після гістеректомії.

Матеріали та методи. Нами були обстежені 156 жінок з міомою матки, що є основним показанням для виконання гістеректомії. Всі пацієнтки з міомою матки залежно від віку були розподілені на дві клінічні групи: 1 група – 67 хворих, які піддалися гістеректомії в пізньому репродуктивному віці (36–44 років, у середньому – $40,9 \pm 0,9$ року); 2 група – 89 пацієнток, які оперуються в пременопаузі (45–47 років, у середньому – $45,9 \pm 0,2$ року). До контрольної групи увійшли 20 практично здорових жінок аналогічного віку.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

Результати. Рівень співвідношення досліджуваних метаболітів у пацієнток з певним розміром міоми матки в пізньому репродуктивному віці і в пременопаузі був зіставний і не мав принципових відмінностей. Крім того, виражені порушення метаболізму естрогену констатовані у хворих з поєднанням міоми матки, гіперплазії ендометрія та аденоміозу – у 60,0% спостережень коефіцієнт 2-OHE1/16a-OHE1 становив < 1 .

Проведено дослідження стану грудних залоз у жінок основних груп залежно від показників метаболізму естрогену в сечі. У 3 пацієнток із співвідношенням метаболітів естрогену $> 1,5$ констатована відсутність змін в грудних залозах. При коливанні цього показника в межах 1,0–1,5 будь-яка патологія грудних залоз до проведення гістеректомії була відсутня у 20,8% пацієнток. При співвідношенні 2-OH-E1/16-OH-E1 < 1 різні форми фіброзно-кістозної мастопатії діагностовані у всіх хворих.

Висновки. Пацієнтки з міомою матки, яким передбачається проведення гістеректомії зі збереженням придатків матки, входять до групи підвищеного ризику щодо виникнення і прогресу захворювань грудних залоз у післяопераційному періоді. Метаболізм естрогену у жінок з міомою матки до і після проведення гістеректомії, порівняно із здоровими жінками, характеризується підвищеним утворенням метаболічно активного 16-а-гідроксіестрогену.

Отримані дані необхідно враховувати при розробці алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

Ключові слова: грудні залози, гістеректомія, діагностика, метаболізм естрогенів.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

За останні роки у всьому світі спостерігається тенденція до зростання частоти доброякісних захворювань грудних залоз (ГЗ), найбільш поширеною формою яких є фіброзно-кістозна мастопатія (ФКМ) [1, 2]. Зважаючи на різноманітність чинників, що призводять до розвитку мастопатії, дотепер відсутня єдина думка щодо вибору раціональної терапії захворювання [3, 4]. Зокрема відсутні єдині стандарти лікування поєднаної патології ГЗ і міоми матки (ММ), що, за даними різних авторів, фіксується у 70–96% спостережень [5, 6]. Доведено, що найчастіше ММ поєднується з проліферативними формами ФКМ, за яких підвищений відносний ризик розвитку раку ГЗ [7–9].

Дотепер основним методом лікування ММ залишається хірургічний, а операцією, що найчастіше виконують, – гістеректомія (ГЕ). Стан ГЗ як органів-мішеней після ГЕ закономірно є предметом багаточисельних досліджень. На сьогодні багато дослідників вважають, що ключовим моментом у розвитку пухлин у залежних для естрогену тканинах, зокрема у матці і ГЗ, є порушення балансу гідроксі-похідних естрогену [10–12], що і визначило мету цього дослідження.

Мета дослідження: оцінити особливості метаболізму естрогенів та стан грудних залоз у жінок після гістеректомії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 156 хворих на ММ, що є основним показанням для виконання ГЕ. Усі пацієнтки з ММ залежно від віку були розподілені на дві клінічні групи:

1 група – 67 хворих, які піддалися ГЕ в пізньому репродуктивному віці (36–44 років, у середньому – $40,9 \pm 0,9$ року);

2 група – 89 пацієнток, які оперуються в перменопаузі (45–47 років, у середньому – $45,9 \pm 0,2$ року).

До контрольної групи включено 20 практично здорових жінок аналогічного віку.

Особливості метаболізму естрогену (вміст 2-гідроксіестрону, 16а-гідроксіестрону, рівня співвідношення 2-гідроксіестрон/16а – гідроксіестрон у сечі) вивчені у 52 пацієнток із симптомною ММ, а також у 20 практично здорових жінок контрольної групи. У 29 із 52 жінок з ММ концентрацію метаболітів естрогену у сечі на першому етапі досліджували перед проведенням ГЕ, у 23 пацієнток – через 3 роки після проведення ГЕ із збереженням придатків матки.

До комплексу проведених досліджень входили клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік хворих на момент проведення дослідження метаболітів естрогену в сечі у 1 групі варіював від 39 до 44 років (у середньому – $43,2 \pm 1,1$ року), у пацієнток 2 групи – від 45 до 50 років (у середньому – $48,4 \pm 0,9$ року). У дослідження були включені хворі з розміром ММ, що перевищує 8 тиж вагітності. Наявність поєднаної патології матки зафіксовано у 21 (40,4%) пацієнтки: в 11 (21,2%) – ММ і гіперплазії ендометрія, у 10 (19,2%) – ММ, аденоміозу і гіперплазії ендометрія.

Слід зазначити, що концентрація 2-гідроксіестрону і 16а-гідроксіестрону в сечі дуже варіабельна, нормальні значення цих метаболітів становлять від 4 нг/мл до 100 нг/мл і від 2,0 нг/мл до 40 нг/мл відповідно. У хворих з ММ пізнього репродуктивного віку рівень 2-гідроксіестрону в сечі становив від 6,07 нг/мл до 35,5 нг/мл (у середньому – 16,89 нг/мл), у пацієнток у перменопаузі – від 4,24 нг/мл до 33,11 нг/мл (у середньому – 15,96 нг/мл), у групі контролю – від 6,93 нг/мл до 36,47 нг/мл (у середньому – 21,73 нг/мл).

Показники вмісту 16а-гідроксіестрону в сечі варіювали у пацієток з ММ пізнього репродуктивного віку від 5,07 нг/мл до 23,14 нг/мл (у середньому – 17,39 нг/мл), у пацієток в перименопаузі – від 3,87 нг/мл до 18,64 нг/мл (у середньому – 12,15 нг/мл), у контрольній групі – від 2,77 нг/мл до 19,03 нг/мл (у середньому – 9,34 нг/мл). Слід відзначити, що серед жінок контрольної групи достовірних відмінностей у концентрації метаболітів естрогену в сечі (2ОНЕ1 і 16а-ОНЕ1) залежно від віку – пізнього репродуктивного або перименопаузального – не отримано ($p > 0,05$).

Як відомо, практичне значення мають не показники вмісту метаболітів естрогену, а ступінь переважання одного з них. Підтримка нормального гормонального балансу у жінок можливо лише за умови, якщо концентрація 2-ОНЕ1 перевищує рівень 16а-ОН Е1 як мінімум удвічі.

Було проаналізовано середній рівень співвідношення 2-гідроксіестрон/16а-гідроксіестрон у сечі у жінок з ММ основних груп і у жінок контрольної групи. Так, середнє значення співвідношення 2-ОН-Е1/16а-ОН-Е1 у жінок контрольної групи становило 3,26. Водночас як у жінок з ММ пізнього репродуктивного віку до і після проведення ГЕ середнє співвідношення 2-ОН Е1/16а ОН Е1 було більш ніж у 3 рази нижче, ніж у практично здорових жінок і становило 0,87 і 1,03 відповідно.

Серед пацієток з ММ перименопаузального віку до і після проведення ГЕ середній рівень метаболітів естрогену був зів'язаним: 1,34 і 1,29, що в 2,5 рази нижче, ніж у жінок контрольної групи.

Важливо зазначити, що співвідношення метаболітів естрогену в сечі до і після проведення ГЕ не мало принципових відмінностей у пацієток обох клінічних груп ($p > 0,05$).

Слід особливо підкреслити, що співвідношення 2-ОНЕ1/16а-ОНЕ1 ≥ 2 серед пацієток з ММ пізнього репродуктивного віку не було відзначено в жодному спостереженні, у перименопаузальному віці констатовано лише у 3 (12,5%) з 24 спостережень.

Було розподілено хворих основних груп і жінок контрольної групи за коефіцієнтом співвідношення метаболітів естрогену. Так, співвідношення метаболітів естрогену $< 1,0$ майже в два рази частіше зустрічалося серед пацієток 1 клінічної групи, ніж серед хворих 2 групи: у 60,7% і у 33,3% відповідно. Водночас це співвідношення не зафіксовано серед жінок контрольної групи в жодному спостереженні.

Навпаки, коефіцієнт співвідношення метаболітів естрогену від 1,0 до 1,5 частіше наголошувався серед пацієток з ММ перименопаузального віку, ніж серед жінок пізнього репродуктивного віку майже в 1,5 рази: у 54,2% проти 39,3%. Це співвідношення метаболітів естрогену відзначено лише в 1 (5,0%) пацієнтці контрольної групи.

Рівень співвідношення 2-ОН Е1/16а-ОН Е1 $> 1,5$ не був встановлений в жодному спостереженні у 1 клінічній групі, у 2 групі був відзначений в 12,5% спостережень. У контрольній групі це значення співвідношення метаболітів естрогену спостерігали у 4 (20%) жінок, а співвідношення > 2 – у 15 (75,0%).

Отже, коефіцієнт співвідношення досліджуваних метаболітів естрогену в сечі < 2 виявлено у 49 (94,2%) жінок з ММ, що стало показанням для проведення ГЕ. Водночас перевищення 16а-ОНЕ1 над 2-ОНЕ1 (2-ОНЕ1/16а-ОНЕ1 <1) виявлено у 25 (48,1%) пацієток. Слід зазначити відсутність достовірної кореляційної залежності рівня співвідношення метаболітів естрогену від індексу маси тіла обстежених пацієток і куріння ($p > 0,05$).

Було проаналізовано рівень співвідношення 2-ОНЕ1/16а-ОНЕ1 у сечі в обстежених пацієток при різних розмірах ММ. Отримані дані демонструють зростання числа хворих з перевищенням 16а-ОНЕ1 над 2-ОНЕ1 при збільшенні розміру ММ.

Рівень співвідношення досліджуваних метаболітів у пацієнток з певним розміром ММ у пізньому репродуктивному віці і пременопаузі був зіставним і не мав принципових відмінностей. Крім того, виражені порушення метаболізму естрогену констатовані у хворих з поєднанням ММ, гіперплазії ендометрія та аденоміозу – у 60,0% спостережень коефіцієнт 2-ОНЕ1/16а-ОНЕ1 становив < 1.

Особливий інтерес представила оцінка стану ГЗ у жінок основних груп залежно від показників метаболізму естрогену в сечі. У 3 пацієнток із співвідношенням метаболітів естрогену > 1,5 констатована відсутність змін в ГЗ. При коливанні цього показника у межах 1,0–1,5 будь-яка патологія ГЗ до проведення гістеректомії була відсутня у 20,8% пацієнток. При співвідношенні 2-ОН-Е1/16-ОН-Е1 < 1 різні форми ФКМ діагностовані у всіх хворих.

ВИСНОВКИ

Пацієнтки з міомою матки (ММ), яким передбачається проведення гістеректомії (ГЕ) зі збереженням придатків матки, входять до групи підвищеного ризику щодо виникнення і прогресу захворювань грудних залоз в післяопераційному періоді.

Метаболізм естрогену у хворих з ММ до і після проведення ГЕ порівняно із здоровими жінками характеризується підвищеним утворенням метаболічно активного 16-а-гідроксіестрону.

Отримані дані необхідно враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

Women have features of metabolism of estrogen and state of mammary glands after hysterectomy O. V. Zabudskiy

The objective: to estimate the features of metabolism of estrogen and state of mammary glands for women after hysterectomy.

Materials and methods. By us it was inspected 156 patients by a uterine fibroids, which is a basic certificate for implementation of hysterectomy. All patients with a uterine fibroids depending on age parted on 2 clinical groups: a 1 group was 67 patients which was added hysterectomy in late reproductive age (36–44 years, on the average in 40,9±0,9 year); to 2 groups entered 89 patients which are operated in premenopause (45–47 years, on the average in 45,9±0,2 year). A control group was made 20 practically healthy women of analogical age. To the complex of the conducted researches clinical, laboratory, instrumental and statistical methods were included.

Results. Level of correlation of investigated metabolites for patients with the certain size of uterine fibroids in late reproductive age and in premenopause, was comparable and did not have of principle differences. The in addition, expressed violations of metabolism of estrogen are established for patients with combination of uterine fibroids, hyperplasia of endometrium and adenomyosis – in 60,0% supervisions coefficient 2-hydroxyestrone /16a-hydroxyestrone was < 1. A study was conducted of mammary glands for the women of basic groups depending on the indexes of metabolism of estrogen in urine. For 3 patients with correlation of metabolites estrogen more than 1,5 the established absence of changes in mammary glands. At oscillation of this index within the limits of 1,0–1,5 any pathology of mammary glands to the conduct of hysterectomy absented in 20,8% patients. At correlation 2-hydroxyestrone /16a-hydroxyestrone less than 1 different forms fibro-cystic mastopathy is diagnosed for all patients.

Conclusions. Patients with uterine fibroids which the conduct of hysterectomy is foreseen with the maintainance of appendages of uterus are included in the group of enhanceable risk in relation to the origin and progress of diseases of mammary glands in a postoperative period.

Metabolism of estrogen for patients by a uterine fibroids to and after the conduct of hysterectomy, in comparing to the healthy women, is characterized by enhanceable education metabolically active 16- α -hydroxyestrone.

Findings must be taken into account at development of algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitation measures.

Keywords: *mammary glands, hysterectomy, diagnostics, metabolism of estrogen.*

Відомості про автора

Забудський Олександр Васильович – КНП «Пологовий будинок № 2», м. Київ
ORCID: 0000-0003-1969-7031; e-mail: Zabudskiyov@ukr.net

Information about the author

Zabudskiy Oleksandr V. – Communal noncommercial enterprise maternity hospital №2, Kyiv
ORCID: 0000-0003-1969-7031; e-mail: Zabudskiyov@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. de Luca A. et al. Breast cancer and multiple primary malignant tumors: case report and review of the literature // in vivo. International Institute of Anticancer Research, 2019. Vol. 33. № 4. P. 1313–24.
2. Koh S.C.L. et al. Combined panel of serum human tissue kallikreins and CA-125 for the detection of epithelial ovarian cancer // Journal of Gynecologic Oncology. Korean Society of Gynecologic Oncology and Colposcopy, 2012. Vol. 23. № 3. P. 175–81.
3. Vargas A.N. Natural history of ovarian cancer. // Ecanermedicalscience. 2014. Vol. 8. P. 465.
4. Runnebaum I.B., Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk // J Cancer Res Clin Oncol. Springer, 2001. Vol. 127. № 2. P. 73–9.
5. Permut-Wey J., Sellers T.A. Epidemiology of ovarian cancer // Cancer Epidemiol. Springer, 2009. P. 413–37.
6. Hunn J., Rodriguez G.C. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology // Clin Obstet Gynecol. LWW, 2012. Vol. 55. № 1. P. 3–23.
7. Jordan S.J. et al. Has the association between hysterectomy and ovarian cancer changed over time? A systematic review and meta-analysis // Eur J Cancer. Elsevier, 2013. Vol. 49. № 17. P. 3638–47.
8. Rice M.S. et al. Tubal ligation, hysterectomy and epithelial ovarian cancer in the New England case–control study // Int J Cancer. Wiley Online Library, 2013. Vol. 133. № 10. P. 2415–21.
9. Wentzensen N. et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 2016. Vol. 34. № 24. P. 2888.
10. Dixon-Suen S.C. et al. The association between hysterectomy and ovarian cancer risk: a population-based record-linkage study // JNCI: Journal of the National Cancer Institute. Oxford Academic, 2019. Vol. 111. № 10. P. 1097–103.
11. Merrill R.M. Hysterectomy surveillance in the United States, 1997 through 2005. // Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2008. Vol. 14. № 1. P. CR24-31.
12. Gentry-Maharaj A. et al. Changing trends in reproductive/lifestyle factors in UK women: descriptive study within the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) // BMJ Open. British Medical Journal Publishing Group, 2017. Vol. 7. № 3. P. e011822.
13. Holman C.D.J. et al. A decade of data linkage in Western Australia: strategic design, applications and benefits of the WA data linkage system // Australian Health Review. CSIRO Publishing, 2008. Vol. 32. № 4. P. 766–77.

Особливості патогенезу гіперпроліферативних процесів матки та грудних залоз у жінок репродуктивного віку

О. Д. Лещова

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

Мета дослідження: аналіз особливостей патогенезу гіперпроліферативних процесів матки та грудних залоз у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. У дослідження включені жінки репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія і міометрія (контрольна група). До основної групи увійшли 90 хворих, які були розділені на три підгрупи: у 1-у підгрупу включені хворі з поєднанням лейоміоми матки і аденоміозу ($n = 30$); у 2-у підгрупу – хворі з лейоміомою матки у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія ($n=30$); у 3-ю підгрупу – хворі, що мають поєднання лейоміоми матки, аденоміозу і гіперплазії ендометрія ($n = 30$). До групи порівняння увійшли 90 пацієнток, які були розділені на три підгрупи: підгрупа А – пацієнтки з ізольованою лейоміомою матки ($n = 30$); підгрупа Б – з ізольованим аденоміозом ($n = 30$); підгрупа В – з ізольованими гіперпластичними процесами ендометрія ($n = 30$). До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

Результати. Проаналізовано характеристику процесу ремоделювання міжклітинного матриксу в міометрії. Функцію ремоделювання позаклітинного матриксу виконують позаклітинні залежні для цинку ендопептидази – матриксні металопротеїнази та їх тканинні інгібітори. Відносна площа експресії матриксної металопротеїнази-9 в основній групі становила $4,76 \pm 0,42\%$, що в 2 рази більше, ніж у групі порівняння, де цей показник був рівний $2,23 \pm 0,19\%$ ($p < 0,05$). Оптична щільність експресії матриксної металопротеїнази-9 в основній групі становила $3,51 \pm 0,33$ умовних одиниць, що в 3 рази більше, ніж у групі порівняння – $1,17 \pm 0,23$ умовних одиниць ($p < 0,05$). Відносна площа експресії тканинних інгібіторів матриксної металопротеїнази-1 в основній групі становила $2,11 \pm 0,14\%$, що на 48% менше, ніж у групі порівняння, де цей показник дорівнював $3,12 \pm 0,31\%$ ($p < 0,05$ порівняно з показником у групі порівняння). Оптична щільність експресії тканинних інгібіторів матриксної металопротеїнази-1 в основній групі становила $2,02 \pm 0,21$ умовних одиниць, а в групі порівняння – $2,38 \pm 0,29$ умовних одиниць.

Висновки. У патогенезі поєднаних форм доброякісних гіперпластичних захворювань матки в репродуктивному віці провідну роль відіграють морфо-функціональні зміни інтактного міометрія – достовірно вищий рівень експресії рецепторів естрогену і зниження рівня експресії рецепторів прогестерону, висока експресія фактора росту ендотелію судин VEGF.

Отримані дані необхідно враховувати при розробленні алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: проліферативні процеси матки та грудних залоз, патогенез, репродуктивний вік.

Доброякісні проліферативні захворювання матки – лейоміома (ЛМ), аденоміоз (АМ) і гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) є частою причиною порушень репродуктивного здоров'я, зниження якості життя і соціальної дезадаптації у жінок репродуктивного віку [1–3]. ЛМ діагностують у 12–25%, ГПЕ – в 10–18%, АМ – у 12–50% жінок репродуктивного віку. Різні поєднання цих захворювань зустрічаються в кожній третій з обстежених жінок [4–6]. Мастопатію фіксують у 36,8% жінок із ГПЕ [7, 8]. Множинність і синхронність виникнення доброякісних пухлин зазвичай розцінюється як прогностично несприятливий чинник, який свідчить про активність проліферації, що з урахуванням онкологічної настороженості незрідка визначає активну хірургічну тактику [9, 10].

У сучасній літературі є багато публікацій, присвячених патогенезу ГПЕ і міометрія [11–15]. Проте не всі питання є повністю вирішеними, що свідчить про актуальність цього наукового дослідження.

Мета дослідження: аналіз особливостей патогенезу гіперпроліферативних процесів матки та грудних залоз у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включені жінки репродуктивного віку з ГПЕ і міометрія і 30 здорових жінок без патології ендометрія і міометрія (контрольна група).

До основної групи увійшли 90 жінок, які були розподілені на три підгрупи:

- 1-а підгрупа – хворі з поєднанням ЛМ і АМ (n = 30);
- 2-а підгрупа – хворі з ЛМ у поєднанні з ГПЕ (n = 30);
- 3-я підгрупу – хворі, що мають поєднання ЛМ, АМ і гіперплазії ендометрія (n = 30).

До групи порівняння включено 90 пацієнток, які були розподілені на три підгрупи:

- підгрупа А – пацієнтки з ізольованою ЛМ (n = 30);
- підгрупа Б – з ізольованим АМ (n = 30);
- підгрупа В – з ізольованими ГПЕ (n = 30).

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеристика сполучнотканинного і м'язового компонентів міометрія. За даними гістологічного дослідження у всіх пацієнток в біоптатах міометрія визначали м'язовий і стромальний компонент, що підлягало зберіганню. Усі ЛМ простої форми були представлені м'язовою і сполучною тканиною; вторинні зміни у вигляді набряку, некробіозу і некрозу, відкладення солей кальцію в пухлинах були відсутні. В основній групі спостерігали тенденцію до збільшення відстані між міоцитами – $2,28 \pm 0,45$ мкм порівняно з групою порівняння – $1,49 \pm 0,46$ мкм.

Співвідношення м'язового і стромального компонента було однаковим – в обох групах переважав м'язовий компонент. Експресія десміну не мала достовірних відмінностей в основній групі і групі порівняння, що свідчить про відсутність відмінностей в рівні диференціювання м'язових клітин в тканинних зразках досліджуваних груп.

Характеристика васкуляризації міометрія. Судинний компонент біопатів інтактного міометрія був представлений переважно венулами і артеріолами. В основній групі відносна площа експресії CD31 (маркер ендотеліальних клітин) становила $28,29 \pm 6,73\%$, у групі порівняння – $22,15 \pm 2,72\%$. Оптична щільність CD31 в основній групі була $1,97 \pm 0,17$, у групі порівняння – $2,07 \pm 0,04$. Збільшення числа капілярів у міометрії при поєднаних гіперпластичних процесах матки і підвищення оптичної щільності CD31 свідчить про посилення ангиогенезу. Відносна площа експресії VEGF (фактор росту судин) в основній групі становила $11,51 \pm 1,33\%$, що на 57% більше, ніж у групі порівняння, де цей показник дорівнював $7,32 \pm 1,03\%$ ($p < 0,05$). Оптична щільність експресії VEGF в основній групі становила $1,34 \pm 0,13$ ум. од., що на 56% більше, ніж у групі порівняння – $0,85 \pm 0,11$ ум. од. ($p < 0,05$).

Характеристика експресії рецепторів естрогену (Е) і прогестерону (ПГ). Експресія рецепторів Е була достовірно вищою в основній групі, ніж у групі порівняння ($132,5 \pm 13,34$ ум. од. і $86,25 \pm 8,49$ ум. од. відповідно; $p < 0,01$, $U = 30,5$), тоді як експресія рецепторів ПГ навпаки була більш вираженою в групі порівняння, ніж в основній групі ($120,42 \pm 12,65$ ум. од. і $52,08 \pm 5,32$ ум. од. відповідно, $p < 0,05$, $U = 41$).

Водночас позитивну кореляцію між експресією рецепторів Е і ПГ спостерігали лише в групі порівняння ($r_s = 0,603$; $p < 0,05$), в основній групі вона була відсутня ($r_s = 0,48$; $p > 0,05$). Виявлені відмінності є непрямою ознакою вищого проліферативного потенціалу тканини інтактного міометрія в основній групі відносно групи порівняння.

Характеристика активності проліферації і апоптозу в міометрії. Як маркер проліферативної активності клітин використовували білок Ki-67; як маркер, що відображає процеси апоптозу в тканини міометрія – протеїн p53. В основній групі експресія Ki67 і p53 була виявлена в 25% випадків; у групі порівняння Ki67 – в 16,7%, p53 – в 41,7%. В обох групах Ki67-позитивні клітини становили не більше 1% від усіх м'язових клітин. Низька апоптична активність міометрія свідчить про стабільність клітинної популяції, що характерно для високоспеціалізованих тканин і відсутності впливу ушкоджувальних чинників.

Характеристика процесу ремоделювання міжклітинного матриксу в міометрії. Функцію ремоделювання позаклітинного матриксу виконують позаклітинні залежні для цинку ендопептидази – матриксні металопротеїнази (MMP) та їх тканинні інгібітори (TIMP). Відносна площа експресії MMP-9 в основній групі становила $4,76 \pm 0,42\%$, що в 2 рази більше, ніж у групі порівняння, де цей показник дорівнював $2,23 \pm 0,19\%$ ($p < 0,05$). Оптична щільність експресії MMP-9 в основній групі становила $3,51 \pm 0,33$ ум. од., що в 3 рази більше, ніж у групі порівняння – $1,17 \pm 0,23$ ум. од. ($p < 0,05$). Відносна площа експресії TIMP-1 в основній групі становила $2,11 \pm 0,14\%$, що на 48% менше, ніж у групі порівняння, де цей показник був рівний $3,12 \pm 0,31\%$ ($p < 0,05$ – порівняно з показником в групі порівняння). Оптична щільність експресії TIMP-1 в основній групі становила $2,02 \pm 0,21$ ум. од., а в групі порівняння – $2,38 \pm 0,29$ ум. од.

ВИСНОВКИ

У патогенезі поєднаних форм доброякісних гіперпластичних захворювань матки в репродуктивному віці провідну роль відіграють морфофункціональні зміни інтактного міометрія – достовірно вищий рівень експресії рецепторів Е і зниження рівня експресії рецепторів ПГ, висока експресія фактора росту ендотелію судин VEGF.

Отримані дані необхідно враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

The women of reproductive age have features of pathogeny of hyperproliferative processes of uterus and mammary glands O. D. Leshchova

The objective: to estimate clinical-and-endocrinological features of hyperproliferative processes of uterus and mammary glands for the women of reproductive age.

Materials and methods. In research the included women of reproductive age are with the hyperplastic processes of endo – and myometrium and 30 healthy women which did not have pathology of endo – and myometrium (control group). A basic group was made 90 patients which parted on 3 sub-groups: in a 1th sub-group patients are plugged with combination of leiomyoma of uterus and adenomyosis (n = 30); in a 2th sub-group are patients with the leiomyoma of uterus in combination with the hyperplastic processes of endometrium (n = 30); in a 3th sub-group are patients which have combination of leiomyoma of uterus, adenomyosis and hyperplasia of endometrium (n = 30). The group of comparison was made by 90 patients which parted on 3 sub-groups: sub-group A are patients with the isolated leiomyoma of uterus (n = 30); sub-group B – with isolated adenomyosis (n = 30); sub-group C – with the isolated hyperplastic processes of endometrium (n = 30).

To the complex of the conducted researches clinical, laboratory instrumental and statistical methods were included.

Results. The characteristics of the remodeling process of the intercellular matrix in the myometrium were analyzed. The function of remodeling of extracellular matrix is executed by extracellular dependent for zinc of endopeptidase – matrix metalloproteinase, and them tissue inhibitors. The relative area of expression of matrix metalloproteinase-9 in a basic group made $4,76 \pm 0,42\%$, that in 2 times more than in the group of comparison, where this index was even $2,23 \pm 0,19\%$ ($p < 0,05$). The absorbancy of expression of matrix metalloproteinase-9 in a basic group made $3,51 \pm 0,33$ conditional units, that in 3 times more than in the group of comparison – $1,17 \pm 0,23$ conditional units ($p < 0,05$). The relative area of expression of tissue inhibitors of matrix metalloproteinase-1 in a basic group made $2,11 \pm 0,14\%$, that on 48% less than, than in the group of comparison, where this index was even $3,12 \pm 0,31\%$ ($p < 0,05$ – as compared to an index in the group of comparison). The absorbancy of expression of tissue inhibitors of matrix metalloproteinase-1 in a basic group made $2,02 \pm 0,21$ conditional units, and in the group of comparison – there are $2,38 \pm 0,29$ conditional units.

Conclusions. In pathogeny of the combined forms of high quality hyperplastic diseases of uterus in reproductive age play a leading role morpho-functional the changes of intact myometrium - for certain the higher level of expression of receptors of estrogen decline of level of expression of receptors of progesterone, high expression of factor of growth of endothelia of vessels of VEGF. Findings must be taken into account at development of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures.

Keywords: *proliferative processes of uterus and mammary glands, pathogeny, reproductive age.*

Відомості про автора

Лещова Ольга Дмитрівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ
 ORCID: 0000-0001-6496-7307; *e-mail: doctorolga 11@gmail.com*

Information about the author

Leshchova Olga D. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kiev
 ORCID: 0000-0001-6496-7307; *e-mail: doctorolga 11@gmail.com*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Styer AK, Rueda BR, The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma. Best Pract. Res. Clin Obstet Gynaecol. 2019 Jul;34:3–6.
2. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Missmer A. Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyomata. Fertility Sterility. 2020;94(7):2703–7.
3. Ahmed El-Balat, Rudy Leon DeWilde, Iryna Schmeil, Morva Tahmasbi-Rad, Sandra Bogdanyova, Ali Fathi, and Sven Modern Myoma Treatment in the Last 20 Years: A Review of the Literature. Biomed Res Int. 2018 Jan;459–75. DOI: 10.1155/2018/459387Beckerresponding.
4. Laughlin SK, Stewart EA. Uterine Leiomyomas: Individualize the Approach to Heterogeneous Condition. Obstetrics & Gynecology. 2021;17(Pt. 1.):396–400.
5. Downes E, Sikirica V, Gilbert-Estelles J, Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, Subramanian D. The burden of uterine fibroids in five European countries. Obstet Gynecol Reprod. 2010 Sep;152(1):96–102. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.05.012.
6. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. Human Reproduction Update. 2019 Nov;22(6):665–86.
7. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. Obstet Gynaecol. 2018 Aug;22(4):571–88. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.002.
8. Lisiecki M, Paszkowski M, Woźniak S. Fertility impairment associated with uterine fibroids – a review of literature. Prz Menopauzalny. 2019 Dec;16(4):137–40. DOI: 10.5114/pm.2017.72759.
9. Baird DD, Harmon QE, Upson K, et al. A prospective, ultrasound – based study to evaluate risk factors for uterine fibroid incidence and growth: methods and results of Recruitmen. J. Womens Health (Larchmt). 2019;24(11):907–15.
10. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. BJOG. 2019;124(10):1501–12.
11. Eun Ji Choi, Seong Beom Cho, Sa Ra Lee, Young Mi Lim, et al. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis. Obstet Gynecol Sci. 2019;60(6):579–86. DOI: 10.5468/ogs.2019.60.6.579.
12. Cha PC, Takahashi A, Hosono N, et al. A genome wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids. Nat Genet. 2021;43:447–50.
13. Baschinsky DY, Isa A, Niemann TH. Leiomyomatosis of the uterus. A case report with clonality analysis. Hum Pathol. 2020;31(11):1430–2.
14. Baranov VS, Osinovskaya NS, Yarmolinskaya MI. Pathogenomics of Uterine Fibroids Development. Baranov VS. Int J Mol Sci. 2019 Dec;20(24):e6151. DOI: 10.3390/ijms20246151.
15. Lin CY, Wang CM, Chen ML, Hwang BF. The effects of exposure to air pollution on the development of uterine fibroids. Lin CY, Wang CM, Chen ML, Hwang BF. Int J Hyg Environ Health. 2019 Apr;222(3):549–55.

Функціональний стан щитоподібної залози у жінок із множинними гіперпластичними процесами органів репродуктивної системи

І. П. Нецкар

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

Мета дослідження: оцінювання функціонального стану щитоподібної залози у жінок із множинними гіперпластичними процесами органів репродуктивної системи.

Матеріали та методи. Для вирішення поставленої мети обстежено 74 жінки. До основної групи увійшли 54 пацієнтки з двома і більше гіперпластичними процесами органів репродуктивної системи (міома матки, гіперплазія і поліпи ендометрія, аденоміоз, зовнішній генітальний ендометріоз, фіброзно-кістозна мастопатія). До контрольної групи увійшли 20 жінок з овуляторним менструальним циклом, середньою тривалістю $28,4 \pm 0,8$ доби. Окрім клінічних та ехографічних методів для дослідження функції яєчників визначали вміст у крові естрадіолу на 5–7-й день менструального циклу, прогестерону на 20–24-й день менструального циклу. Для дослідження функції щитоподібної залози проводили визначення вмісту в крові вільного тироксину і тиреотропного гормону. У крові всіх жінок визначали наявність антитіл до тиреоїдної пероксидази.

Результати. У 22 жінок ($40,7 \pm 7,0\%$) із множинними гіперпластичними процесами органів репродуктивної системи були виявлені захворювання щитоподібної залози. Дифузний нетоксичний зоб I і II ступеня було діагностовано у 6 хворих ($11,1 \pm 1,3\%$), дифузно-вузловий нетоксичний зоб I і II ступеня – також у 6 жінок основної групи ($11,1 \pm 1,3\%$). Вузловий зоб виявлено у 7 хворих ($13,0 \pm 1,6\%$). Дифузний і дифузно-вузловий нетоксичний зоб виявлені у 4 з 9 ($44,4 \pm 4,6\%$) жінок з наявністю у структурі множинних гіперпластичних процесів органів репродуктивної системи зовнішнього генітального ендометріозу, у 10 із 46 ($21,7 \pm 2,1\%$) жінок з міомою матки, у 3 із 15 ($20,0 \pm 1,3\%$) жінок з гіперплазією і поліпами ендометрія і в 4 із 19 ($21,0 \pm 2,3\%$) хворих з аденоміозом. Частота дифузного і дифузно-вузлового нетоксичного зоба у жінок з фіброзно-кістозною мастопатією становила $25,0 \pm 2,2\%$ (12 із 48 хворих). Вузлові утворення щитоподібної залози були виявлені у 2 із 9 ($22,2 \pm 1,9\%$) жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом, у 5 із 46 ($10,9 \pm 1,6\%$) хворих з наявністю

в структурі захворювань міоми матки, у 2 із 19 ($10,5 \pm 1,0\%$) хворих з аденоміозом і 5 із 48 ($10,4 \pm 1,4\%$) жінок з фіброзно-кістозною мастопатією.

Висновки. Результати проведених досліджень свідчать, що у більшості жінок ($94,4 \pm 3,1\%$) з множинними гіперпластичними процесами органів репродуктивної системи функція щитоподібної залози не порушена. Вміст вільного тироксину в їх крові не відрізняється від його рівня в крові здорових жінок. Проте це не дає підстав пов'язувати розвиток проліферативних захворювань органів малого таза і грудних залоз з порушенням функції щитоподібної залози. Отримані дані необхідно враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: стан щитоподібної залози, гіперпластичні процеси, репродуктивна система.

Гіперпластичні процеси органів репродуктивної системи (ГПОРС) жінок (міома матки – ММ, гіперплазія і поліпи ендометрія – ПЕ, аденоміоз – АМ, зовнішній генітальний ендометріоз – ЗГЕ, фіброзно-кістозна мастопатія – ФКМ) незрідка поєднуються зі збільшенням щитоподібної залози (ЩЗ) [1, 2]. Часте поєднання захворювань ЩЗ з гінекологічною патологією побічно вказує на можливу роль порушення тиреоїдної функції в розвитку ГПОРС. Дійсно, низка авторів [3, 4] у більшості жінок з ГПОРС виявили зниження і, рідше, підвищення функції ЩЗ. За іншими даними [5, 6], не зафіксовано збільшення частоти тиреоїдної патології при гіперплазії ендометрія.

Одним з етапів патогенезу ГПОРС жінок є абсолютна або відносна гіперестрогенемія [7, 8]. Враховуючи наявність загальної патогенетичної ланки, слід чекати поєднання різних проліферативних процесів органів малого таза і грудних залоз, що підтверджується багаточисельними дослідженнями [9, 10]. У низці робіт встановлена наявність альфа- і бета-естрогенових рецепторів в нормальній і пухлинній тканині ЩЗ [11, 12].

Відомо також про стимулюючий вплив естрогену на пухлинні і незмінні клітки ЩЗ за допомогою збільшення рецепторів до тиреотропного гормону (ТТГ) і чутливості до нього [13, 14] та незалежно від рівня ТТГ в крові [15, 16].

Отже, залишається відкритим питання про функціональний стан ЩЗ у жінок із множинними ГПОРС. З іншого боку, в основі збільшення ЩЗ у таких жінок може лежати абсолютна або відносна гіперестрогенемія. Стимулюючий вплив на тиреоцити можливо шляхом безпосереднього зв'язку естрогену з власними рецепторами і опосередковано, через систему ростових чинників.

На сьогодні в літературі немає даних про патогенез гіперплазії ЩЗ у умовах підвищеного рівня естрогену в крові.

Мета дослідження: оцінювання функціонального стану ЩЗ у жінок з множинними ГПОРС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети обстежено 74 жінки. До основної групи увійшли 54 хворі з двома і більш ГПОРС (ММ, гіперплазія і ПЕ, АМ, ЗГЕ, ФКМ). До контрольної групи включені 20 жінок з овуляторним менструальним циклом (МЦ), середньою тривалістю $28,4 \pm 0,8$ доби. Вік жінок основної групи коливався від 29 до 49 років (у середньому – $39,9 \pm 0,6$ року). Вік жінок контрольної групи варіював від 24 до 47 років (у середньому – $36,4 \pm 1,4$ року).

Супутні гінекологічні захворювання у жінок із множинними ГПОРС представлені переважно хронічним сальпінгоофоритом – у половини хворих з ММ, зокрема у 12 із 19 жінок з наявністю в структурі гіперпластичних захворювань АМ. На момент обстеження ектопія шийки матки була виявлена лише в однієї жінки із ЗГЕ як основне захворювання. Синдром полікістозу яєчників діагностований у двох жінок з поєднанням ММ, гіперплазії ендометрія і мастопатії. Фолікулярні кисти яєчників зафіксовано у 9 хворих з ММ як основне захворювання, у 4 жінок – у поєднанні із ЗГЕ. Поліп каналу шийки матки діагностовано в однієї жінки основної групи у поєднанні із залозистим поліпом ендометрія. Вторинне безпліддя тривалістю від 1,5 до 6 років було у 9 ($16,7 \pm 5,1\%$) жінок з наявністю в структурі захворювань ЗГЕ. Одній хворій була проведена резекція яєчника з приводу зрілої тератоми.

У жінок контрольної групи гінекологічні захворювання в період обстеження виявлені не були, а в анамнезі були представлені запальними захворюваннями статевих органів.

Екстрагенітальні захворювання виявлено у 46 ($85,2 \pm 4,8\%$) жінок основної групи. Найчастіше зустрічалися ожиріння І–ІІ ступеня і надмірна маса тіла – у 19 ($35,2 \pm 3,5\%$) жінок. В однієї хворої був виявлений цукровий діабет 2-го типу. Захворювання серцево-судинної системи, представлені переважно гіпертонічною хворобою І–ІІ ступеня, були в 11 ($20,4 \pm 5,5\%$) хворих, залізодефіцитна анемія легкого ступеня – у 4 ($7,4 \pm 0,6\%$) жінок. Патологія дихальної системи в основній групі була представлена бронхіальною астмою і спостерігалася у 4 ($7,4 \pm 0,6\%$) жінок. Захворювання травної системи, переважно представлені хронічним гастритом і дискінезією жовчовивідних шляхів, спостерігалися у 9 ($16,7 \pm 1,2\%$) жінок, захворювання сечовидільної системи переважно у вигляді хронічного пієлонефриту були в 6 ($11,1 \pm 1,3\%$) хворих.

У жінок контрольної групи надмірна маса тіла і серцево-судинна патологія зустрічалися всього у двох жінок, захворювання сечовидільної і травною систем були у трьох жінок.

Разом із загальноприйнятим клінічним, гінекологічним і лабораторним обстеженням всім жінкам контрольної і основної групи проводили гормональне обстеження за допомогою твердофазного імунохеміюмінесцентного методу [2, 7, 11]. Для дослідження функції яєчників визначали вміст в крові естрадіолу (Е2) на 5–7-й день МЦ, прогестерону (ПГ) на 20–24-й день МЦ. Для дослідження функції ЩЗ проводили визначення вмісту в крові вільного тироксину (Т4) і ТТГ. У крові всіх жінок визначали наявність антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 22 жінок ($40,7 \pm 7,0\%$) з множинними ГПОРС були захворювання ЩЗ. Дифузний нетоксичний зоб І і ІІ ступеня був виявлений в 6 хворих ($11,1 \pm 1,3\%$), дифузно-вузловий нетоксичний зоб І і ІІ ступеня – також у 6 жінок основної групи ($11,1 \pm 1,3\%$). Вузловий зоб виявлений у 7 хворих ($13,0 \pm 1,6\%$).

За даними літератури, у молодих мешканок району легкого дефіциту йоду (вік від 23 до 30 років) збільшення ЩЗ зустрічається в 24,2%, а вузлові утворення ЩЗ виявляються значно рідше, ніж в справжньому дослідженні – у 3,8% жінок [3, 8, 13]. Дифузний і дифузно-вузловий нетоксичний зоб виявлені в 4 із 9 ($44,4 \pm 4,6\%$) жінок з наявністю в структурі множинних ГПОРС ЗГЕ, в 10 із 46 ($21,7 \pm 2,1\%$) жінок з ММ, в трьох з 15 ($20,0 \pm 1,3\%$) хворих з гіперплазією і ПЕ і в 4 із 19 ($21,0 \pm 2,3\%$) хворих з АМ. Частота дифузного і дифузно-вузлового нетоксичного зоба у жінок з ФКМ ста-

новила $25,0 \pm 2,2\%$ (12 із 48 хворих). Вузлові утворення ЩЗ були виявлені у 2 із 9 ($22,2 \pm 1,9\%$) жінок із ЗГЕ, у 5 із 46 ($10,9 \pm 1,6\%$) хворих з наявністю в структурі захворювань ММ, у 2 із 19 ($10,5 \pm 1,0\%$) хворих з АМ та у 5 із 48 ($10,4 \pm 1,4\%$) жінок із ФКМ.

Серед усіх 13 хворих з вузловими утвореннями в ЩЗ, вузли більше 1 см в діаметрі (від 1,0 до 2,3 см) було виявлено у 9 жінок. За результатами тонкогोलкової аспіраційної біопсії, колоїдний вузол був виявлений в 7 хворих, ознаки хронічного аутоімунного тиреоїдиту виявлені в одній жінки, фолікулярна пухлина виявлена також в одній жінки і згодом гістологічно верифікована як фолікулярна аденома.

Середній об'єм ЩЗ у жінок із множинними ГПОРС і дифузним або дифузновузловим збільшенням ЩЗ становив $20,2 \pm 2,4 \text{ см}^3$. Об'єм ЩЗ у жінок основної групи з вузловим зобом і аутоімунним тиреоїдитом істотно не розрізнявся і становив $12,4 \pm 1,4 \text{ см}^3$ і $12,5 \pm 1,3 \text{ см}^3$ відповідно. У жінок з множинними ГПОРС і незбільшеною ЩЗ середній об'єм ЩЗ становив $10,1 \pm 0,5 \text{ см}^3$, що дещо перевищує відповідний показник у жінок контрольної групи – $9,8 \pm 0,8 \text{ см}^3$. Загалом об'єм ЩЗ у жінок із множинними ГПОРС ($12,6 \pm 0,6 \text{ см}^3$) виявився достовірно ($p < 0,05$) більше об'єму ЩЗ у жінок контрольної групи ($9,8 \pm 0,8 \text{ см}^3$).

Декомпенсований субклінічний гіпотиреоз виявлено у 3 ($5,5 \pm 3,2\%$) жінок основної групи, що відповідає рівню популяції ($0,93\text{--}5,8\%$). У всіх жінок із субклінічним гіпотиреозом рівень АТ-ТПО був вищий за 30 мМО/мл. У двох жінок аутоімунний тиреоїдит поєднувався з дифузним нетоксичним зобом: ТТГ – 11,0 мМО/мл, вільний Т4 – 12,9 пмоль/л; ТТГ – 5,5 мМО/мл, вільний Т4 – 11,7 пмоль/л відповідно. В одній жінки виявлена атрофічна форма аутоімунного тиреоїдиту при ТТГ – 5,4 мМО/мл, вільний Т4 – 12,2 пмоль/л. Титр АТ-ТПО більше 30 мМО/мл було виявлено у 7 ($13,0 \pm 4,6\%$) жінок основної групи, що дещо перевищує показники популяцій ($5,5\text{--}5,9\%$).

Середній вміст ТТГ і вільного Т4 у крові хворих основної групи не відрізнявся від відповідних показників в контрольній групі.

За результатами проведеного обстеження жінкам основної групи з незбільшеною ЩЗ і здоровим жінкам контрольної групи була призначена профілактична доза йодиду калію – 100 мкг/добу, хворим зі збільшенням ЩЗ I ступеня рекомендована лікувальна доза – 200 мкг/добу, при II ступені зоба додатково призначали несупресивну дозу тироксину (50–75 мкг/добу). Хворим з наявністю аутоімунного тиреоїдиту і нормальною функцією ЩЗ була також призначена несупресивна доза тироксину (50–75 мкг/добу), жінкам із субклінічним гіпотиреозом доза тироксину підбиралася індивідуально під контролем рівня ТТТ у крові.

Отже, отримані результати не підтверджують уявлення про роль гіпотиреозу у формуванні ГПОРС. При визначенні показника відповідності була виявлена пряма залежність об'єму ЩЗ від рівня Е2 в крові жінок основної групи, що свідчить про можливу роль естрогену в розвитку дифузної гіперплазії ЩЗ.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що у більшості жінок ($94,4 \pm 3,1\%$) із множинними ГПОРС функція ЩЗ не порушена. Вміст вільного Т4 в їх крові не відрізняється від його рівня в крові здорових жінок, що не дає підстав пов'язувати розвиток проліферативних захворювань органів малого таза і грудних залоз із порушенням функції ЩЗ.

Отримані дані необхідно враховувати при розробці алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Functional the state of thyroid gland for women with the plural hyperplastic processes of organs of the reproductive system

I. P. Netskar

The objective: to estimate the functional state of thyroid gland for women with the plural hyperplastic processes of organs of the reproductive system.

Materials and methods. For the decision of the put purpose 74 women are inspected. To the basic group entered 54 patients with two and by more hyperplastic processes of organs of the reproductive system (uterine fibroids, hyperplasia and endometrial polyps, adenomyosis, external genital endometriosis, fibro-cystic mastopathia). A control group was made by 20 women from ovulatory menstrual cycle, middle duration of $28,4 \pm 0,8$ day. Except for clinical and echographic methods, for research to the function of ovaries determined maintenance in blood of estradiol on 5-7 day of menstrual cycle, prgesterone on 20–24 days of menstrual cycle. For research to the function of thyroid gland conducted determination of maintenance in blood of free thyroxine and thyrotropic hormone. In blood of all women determined the presence of antibodies to thyroperoxidase.

Results. 22 women ($40,7 \pm 7,0\%$) with the plural hyperplastic processes of organs of the reproductive system had diseases of thyroid gland. The diffuse untotoxic goitre of I and II degree was found out in 6 patients ($11,1 \pm 1,3\%$), diffusely nodular untotoxic goitre of I and II degree — also in 6 women of basic group ($11,1 \pm 1,3\%$). A nodular goitre found out in 7 patients ($13,0 \pm 1,6\%$). Diffuse and diffusely nodular untotoxic goitre discovered in 4 from 9 ($44,4 \pm 4,6\%$) women with a presence in the structure of plural hyperplastic processes of organs of the reproductive system of external genital endometriosis, in 10 from 46 ($21,7 \pm 2,1\%$) women with a uterine fibroids, in three from 15 ($20,0 \pm 1,3\%$) patients with hyperplasia and endometrial polyps and in 4 from 19 ($21,0 \pm 2,3\%$) patients from adenomyosis.

Frequency diffuse and diffusely nodular untotoxic goitre for women from fibro-cystic mastopathia made $25,0 \pm 2,2\%$ (12 from 48 patients). Nodular formations of thyroid gland were found out in two from 9 ($22,2 \pm 1,9\%$) women with external genital endometriosis, in 5 from 46 ($10,9 \pm 1,6\%$) patients with a presence in the structure of diseases of uterine fibroids, two from 19 ($10,5 \pm 1,0\%$) patients from adenomyosis and 5 from 48 ($10,4 \pm 1,4\%$) women from fibro-cystic mastopathia.

Conclusions. The results of the conducted researches testify that in most women ($94,4 \pm 3,1\%$) with the plural hyperplastic processes of organs of the reproductive system the function of thyroid gland is not broken. The table of contents of free thyroxine in their blood does not differ from his level in blood of healthy women, which does not ground to bind development of proliferative diseases of organs of small pelvis and mammary glands to the parafunction of thyroid gland. Findings must be taken into account at development of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic.

Keywords: state of thyroid gland, hyperplastic processes, reproductive system.

Відомості про автора

Нецкар Ірина Петрівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ МОЗ України
ORCID: 0000-0003-4162-7179; e-mail: netskar19doctor@gmail.com

Information about the author

Netskar Iryna P. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
ORCID: 0000-0003-4162-7179; e-mail: netskar19doctor@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Aden P., 2020. GnRH analogues, transvaginal ultrasound-guided drainage and intracystic injection of recombinant interlukin-2 in the treatment of endometriosis//Gynecol. Obstet. Invest.:55 (2):96-104.
2. Agarwal S.K., 2021. Comparative effects of GnRH agonist therapy// J. Reprod. Med.:43 (3):293-8.

3. Ahmed S., 2022. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCG) differentially inhibits interleukin-1 beta-induced expression of matrix metalloproteinase-1 and -13 in human chondrocytes // J. Pharmacol. Exp. Ther.:308(2):767-73.
4. Ahn C., 2020. Uterine arterial embolization for the treatment of symptomatic adenomyosis of the uterus // J. Vase Interv. Radiol.:11 (2,2):192-201.
5. Ajossa S., 2021. The prevalence of endometriosis in premenopausal women undergoing gynecological surgery // Clin. Exp. Obstet. Gynecol.:2 (1):195-7.
6. Bai S.W., 2022. Uterine Arterial Embolization for the Treatment of Uterine Leiomyomas // Yonsei Medical Journal:43:3:346-50.
7. Barbieri R. L., 2020. Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis // Fertil. Steril.:45:630-4.
8. Bast R., 2022. C. A radio-immunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 309:883-7.
9. Bazot M., 2021. Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary comparison // Hum. Reprod.:18:1686-92.
10. Becker E.J., 2020. Added Value of Transvaginal Sonohysterography Over Transvaginal Sonography Alone in Women With Known or Suspected Leiomyoma // J Ultrasound. Med.:21:237-247.
11. Berube S., 2021. Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women // Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Epidemiolog.:9:504-10.
12. Cahill D.J., 2022. Pre-ovulatory granulosa cells of infertile women with endometriosis are less sensitive to luteinizing hormone // Am. J. Reprod. Immunol.:49 (2):66-9.
13. Carlson K.J., 2021. Indications for hysterectomy // N. Eng. J. Med.:328:856-60.
14. Chapron C., 2020. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenor-rhoea and extent of disease // Hum. Reprod.:18(4):760-68.
15. Chatman D.L., 2022. Modern Diagnosis of Endometriosis // J. reprod. Med.:33:11:861-6.
16. Chatman D.L., 2020. Pelvic peritoneal defects and endometriosis: further observation // Fertile Steril.:46: 711-4.

DOI: 10.52705/2788-6190-2025-02.2-09

УДК 618.14-007.415:611.664]-06:618.11-002:616.432]-008-039:612.017

Особливості функціонального стану гіпофізарно-яєчникової та імунної системи за наявності проліферативних процесів ендометрія у жінок різного віку

Ю. В. Страховецька^{1,2}

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

²Медичний центр «Ашера», м. Харків

Мета дослідження: вивчити особливості функціонального стану гіпофізарно-яєчникової та імунної системи за наявності проліферативних процесів ендометрія у жінок різного віку.

Матеріали та методи. Організаційний і методичний підхід полягав у тому, що методом суцільної вибірки в дослідження щодо вивчення стану ендометрія було включено 647 жінок (основна група) з патологією слизової оболонки матки. З них 138 пацієнток з доброякісними гіперпластичними процесами ендометрія, зокрема жінки із залозистою і залозисто-кістозною гіперплазією ендометрія, та 509 пацієнток з морфологічними варіантами раку ендометрія, що найчастіше зустрічаються. До контрольної групи включено 67 жінок без патології ендометрія.

Лабораторні методи досліджень включали біохімічні, ендокринологічні та імуннологічні показники.

Результати. Загальне число кореляційних зв'язків між оцифрованими нами параметрами імунного статусу зростає майже втричі при збереженні переважання позитивних зв'язків. Це безперечне свідчення функціональної напруги імунітету при його специфічних реакціях на пухлинний процес. Більш тісними, ніж у контролі, стають зв'язки серед показників всіх ланок імунітету: клітинного, гуморального і фагоцитарного. Крім того, визначаються нові принципово важливі кореляційні зв'язки, що відображають тісну взаємодію ланок імунної системи в процесі імунної протипухлинної відповіді при високодиференційованих пухлинах ендометрія. У пацієнток з низькодиференційованою аденокарциномою зафіксовано відокремлення роботи основних ланок імунної системи і зниження їх функціональних можливостей, особливо фагоцитарної ланки. Кількість взаємозв'язків імуннологічних показників у хворих з низькодиференційованою аденокарциномою порівняно з контролем

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

збільшена. Привертає увагу відсутність будь-яких кореляцій між показниками клітинної і гуморальної ланок з параметрами, що характеризують функціональну активність фагоцитів. Водночас внутрішньосистемні кореляції фагоцитарної ланки складають практично чверть від всіх виявлених залежностей і відображають наявність високого функціонального навантаження на фагоцитоз. Проте рівень показників цієї ланки (фагоцитарний індекс, фагоцитарне число, час виходу на пік кривої індукованості) не дозволяє зробити висновок про його високі можливості.

Отримані дані, з урахуванням вікових особливостей показників, свідчать про досить збалансовану роботу імунної системи у жінок без патології ендометрія і пацієнток з доброякісними гіперпластичними процесами ендометрія.

Висновки. Встановлено, що при патогенетичному варіанті раку ендометрія наголошується активація клітинної ланки імунної системи, яка обумовлена гіперестрогенією; функціональна активність фагоцитарної ланки у цих хворих знижена при збереженні можливості презентації антигенів. При другому варіанті захворювання можливості клітинної ланки пригнічуювані з розвитком дисбалансу імунорегуляторних субпопуляцій за рахунок гіперсекреції стресових гормонів, а фагоцитарного – знижені з виснаженням метаболічних резервів клітин і різким обмеженням презентаційних здібностей. При першому патогенетичному варіанті раку ендометрія найбільш виражений вплив на метаболічні процеси гіперестрогенії за відсутності антипроліферативної дії прогестерону, а при другому варіанті більше значення для проліферації пухлинної тканини має поєднання гіперінсулінемії з підвищеною концентрацією соматотропіну, амінокислот, що призводять до стимуляції транспорту в клітини пухлини і збільшенню синтезу білка.

Отримані дані необхідно враховувати при розробці алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів

Ключові слова: проліферативні процеси ендометрія, гіпофізарно-яєчникова система, імунний статус, функціональний стан, різний вік.

Одним з основних завдань сучасної гінекології є вивчення різних аспектів патогенезу доброякісних і злоякісних проліферативних процесів ендометрія. Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) у низці випадків є передвісниками неопластичної трансформації клітин і розвитку аденокарциноми. Частота переходу гіперплазії атипії ендометрія у рак коливається від 23% до 57% [1–5].

Удосконалення комплексу діагностичних і лікувальних заходів можливе на основі нових знань про механізми розвитку даної патології. На тлі інтенсивних наукових досліджень протягом останніх чотирьох десятиліть наголошується помітне відставання в здійсненні діагностики і лікування цих захворювань [6–10].

До сьогодні зведення про механізми виникнення проліферативних процесів ендометрія залишаються не систематизованими і фрагментарними. Розвиток проліферативних процесів пов'язують не лише з гіперестрогенією, порушеннями експресії рецепторів статевих стероїдних гормонів, але і з надлишковим впливом біологічно активних речовин, що володіють проліферативною активністю, дисбалансом процесів проліферації й апоптозу, а також з «метаболічною імунODEPRESІЄЮ», генними мутаціями тощо [11–15].

Отже, проліферативні процеси ендометрія є не лише актуальною гінекологічною, але і медико-соціальною проблемою, вирішувати яку необхідно із залученням фундаментальних медико-біологічних досліджень.

Мета дослідження: вивчити особливості функціонального стану гіпофізарно-яєчникової та імунної системи за наявності проліферативних процесів ендометрія у жінок різного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Організаційний і методичний підхід дослідження полягав у тому, що методом суцільної вибірки в дослідження щодо вивчення стану ендометрія було сформовано основну групу із 647 жінок з патологією слизової оболонки матки. З них 138 пацієнток з доброякісними ГПЕ, куди увійшли пацієнтки із залозистою і залозисто-кістозною гіперплазією ендометрія та 509 пацієнток з морфологічними варіантами раку ендометрія, що найчастіше зустрічаються (РЕ). До контрольної групи включено 67 жінок без патології ендометрія.

Середній вік жінок основної групи становив: пацієнток із ГПЕ – $49,36 \pm 4,92$ року, а хворих з РЕ – $55,28 \pm 5,37$ року. Середній вік жінок контрольної групи був зіставний з віком жінок основної групи – $48,58 \pm 4,96$ року. Підставою для звернення до лікаря-гінеколога слугували характерні симптоми патології ендометрія – кров'яні виділення зі статевих шляхів або порушення менструального циклу.

Для встановлення діагнозу у жінок досліджуваних груп враховувалися клініко-анамнестичні дані, скарги, результати аспіраційної біопсії ендометрія, ультразвукового дослідження, доплерометрії і гістероскопії. Первинну верифікацію діагнозу здійснювали на підставі результатів морфологічного дослідження аспіратів і зіскрібків ендометрія. Остаточний діагноз підтверджувався на підставі результатів гістологічного дослідження операційного матеріалу.

Усі учасниці дослідження були розподілені на три групи порівняння залежно від характеру патології ендометрія:

I група – 138 пацієнток з доброякісними ГПЕ;

II група – 509 пацієнток з РЕ, а саме:

- IIa підгрупа – 200 хворих з високо диференційованою аденокарциномою (ВДА);

- IIb підгрупа – 171 хвора з помірно диференційованою аденокарциномою (ПДА);

- IIc підгрупа – 138 хворих з низькодиференційованою аденокарциномою (НДА);

III група – 67 пацієнток без патології ендометрія.

Лабораторні методи досліджень включали біохімічні, ендокринологічні та імуннологічні показники.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для реалізації поставленої мети було проведено поглиблений аналіз лабораторних даних функціонального стану гіпофізарно-яєчникової й імунних систем у пацієнток порівнюваних груп. Зміни концентрації гормонів у хворих на ГПЕ і РЕ різного ступеня диференціювання однонаправлені, але більш виражені в групі пацієнток із ГПЕ і ВДА ендометрія (табл. 1).

Отримані нами дані свідчать, що формування ГПЕ і раку тіла матки (РТМ) за першим патогенетичним варіантом (ВДА ендометрія) подібні і відбуваються на тлі однонаправлених виражених змін концентрації статевих гормонів.

При другому патогенетичному варіанті (НДА) збереження нормального рівня соматотропіну у поєднанні з гіперінсулінемією і зниженою чутливістю рецепторів естрогену і прогестерону, незважаючи на гіперсекрецію контргормонів АКТГ і кортизолу, ймовірно, стимулює транспорт амінокислот в клітини пухлини і забезпечує швидкість синтезу білка, достатню для неконтрольованої проліферації.

Таблиця 1

Вміст гормонів у крові досліджуваних груп ($M \pm m$)

Показник	Контроль, n = 47	ГПЕ, n = 36	ВДА, n = 63	НДА, n = 23	p
ЛГ, нг/мл	7,78±0,30	9,23±0,22	11,73±0,77	22,01±1,43	P 1-2,2-3<0,01 P 1-3,1-4<0,001 P 2-4,3-4<0,001
ФСГ, нг/мл	15,17±0,76	5,76±0,63	4,66±0,39	7,94±0,64	P 1-3,1-4<0,001 P 1-2<0,001
ЛГ/ФСГ	0,64±0,05	1,98±0,34	2,99±0,17	3,45±0,47	P1-2,1-3,1-4<0,001
СТГ, нг/мл	2,11±0,10	1,77±0,11	1,26±0,09	2,05±0,13	P 1-3,3-4<0,01 P 1-2,2-4<0,05
АКТГ, пг/мл	91,93±3,24	98,73±5,91	106,53±2,95	129,51±11,91	P 1-3,1-4<0,001 P1-2,2-4,3-4<0,01
Кортизол, нг/мл	82,19±2,32	91,67±6,31	101,61±2,80	121,49±7,61	P 1-3,1-4<0,001 P1-2,2-4,3-4<0,05
Естрадіол, пг/мл	14,43±0,63	28,89±1,33	32,32±1,58	20,94±1,71	P 1-2,1-3<0,001 P 1-4,3-4<0,001 P 2-4<0,05
Прогестерон, пг/мл	282,95±13,4	123,72±9,73	121,82±7,93	190,22±11,73	P 1-2,1-3<0,001 P 1-4,2-4<0,001 p3-4<0,001
Естрадіол / Прогестерон	0,062±0,006	0,243±0,035	0,404±0,044	0,127±0,017	P1-4,2-3,2-4<0,01 P1-2,1-3,3-4<0,001
Пролактин, нг/мл	18,82±0,73	36,78±2,37	39,26±2,07	30,40±2,38	P 1-2,1-3<0,001 P 1-4<0,001 P 2-4,3-4<0,01
Тестостерон, нг/мл	5,45±0,26	10,32±0,37	11,04±0,57	6,48±0,55	P 1-2,1-3<0,001 P 2-4,3-4<0,01
Інсулін, мкОД/мл	4,32±0,14	6,59±0,71	7,90±0,32	11,17±0,79	P 1-3,1-4<0,001 P 2-4,3-4<0,001 P 1-2<0,01
Інсулін / Кортизол	0,054±0,002	0,072±0,003	0,080±0,003	0,098±0,008	P 1-2,2-3,3-4<0,05 P 2-4<0,01 P 1-3,1-4 < 0,001
С-пептид, нг/мл	1,53±0,05	1,73±0,17	2,03±0,11	1,81±0,16	P 1-3<0,001 P 2-3<0,05
ССЗГ, нмоль/мл	98,44±4,14	92,56±5,57	89,87±4,85	126,41±9,14	P 1-4,2-4<0,01 P 3-4<0,001

Примітка. Р – достовірність відмінностей у групах порівняння.

Кореляційний аналіз показників гормонального статусу здорових жінок виявив переважаючу кількість негативних зв'язків, що дає достатню свободу вибору варіантів реагування. Також чітко виділяються три групи кореляцій за функціонально зв'язаними гормонами.

Сповна зрозумілі зворотні залежності рівнів естрадіолу і тестостерону від статевого стероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ) і прогестерону, естрадіолу від про-

лактину. Негативний зв'язок «лютеїнізуючий гормон (ЛГ) – фолікулостимулюючий гормон (ФСГ)», ймовірно, відображає збереження у здорових жінок у постменопаузі циклічних змін вмісту цих гормонів. Роботу контргормонів закономерно характеризують негативні взаємозв'язки «соматотропний гормон (СТГ) – кортизол», «СТГ – аденокортикотропний гормон (АКТГ)» і пряма кореляція «АКТГ–кортизол». Наголошується зворотна залежність рівнів у периферичній крові інсуліну і з-пептиду.

У групі ГПЕ і ВДА привертає увагу збільшення загальної кількості кореляцій при зменшенні частки негативних зв'язків. Змінюються ті, що існують, а також виникають нові зв'язки. Більшість прямих і зворотних зв'язків замикаються на естрадіолі і ССЗГ. Враховуючи наявність гіперестрогенії на тлі збереженого нормального вмісту ССЗГ, отриманий розподіл кореляцій ми оцінюємо як підтвердження безпосередньої участі естрогену в патогенезі ГПЕ і ВДА.

У групі НДА при збереженні загального числа зв'язків спостерігали більш виражене зниження частки негативних зв'язків. Ми оцінюємо це як свідчення вираженої напруги регуляторних механізмів при другому варіанті перебігу патологічного процесу. Відзначимо відсутність будь-яких кореляцій з рівнем ССЗГ, незважаючи на достовірне зростання його вмісту в периферичній крові. Більш за третину зв'язків замикається на прогестероні. Ймовірно, це пов'язано зі спробою організму зупинити проліферацію клітин пухлини.

Параметри імунного статусу пацієток із ГПЕ і ВДА тіла матки відрізняються від показників контролю тенденцією до збільшення абсолютного числа лімфоцитів і CD3-клітин (табл. 2). Крім того, наголошується збільшення співвідношення CD3/CD4 за рахунок зростання Т-хелперів і тенденції до зменшення Т-цитотоксичних/супресорних лімфоцитів. Спостерігається також дисамаглобулінемія за рахунок тенденції до збільшення IgA при достовірному зниженні рівня IgM і IgG. У пацієток із НДА наголошується тенденція до абсолютної лімфопенії у поєднанні з достовірним збільшенням відсотка CD3 і тенденцією до збільшення їх абсолютного числа.

Незважаючи на інтенсивніший «викид» Т-лімфоцитів у периферичну кров при НДА, дисбаланс імунорегуляторних субпопуляцій порівняно з ВДА посилений за рахунок зменшення вмісту CD4 і достовірного зростання CD8. Більше, ніж у групі контролю та у пацієток із ВДА зафіксовано відносний вміст CD19 і концентрація ЦВК. Привертає увагу тенденція в групі ВДА і достовірне зниження в групі НДА ФІ і ФЧ, що в сукупності характеризує низьку здібність фагоцитів хворих до поглинання антигену та елімінації ЦВК. У пацієток основних груп збільшена площа спонтанної хемілюмінесценції, більше при НДА, що відображає досить високий рівень метаболізму у фагоцитах. Проте індекс стимуляції (ІСТ), що характеризує відповідь клітин на додаткове антигенне роздратування, у групах ВДА і НДА знижений, незважаючи на достовірне збільшення площі індукованої хемілюмінесценції (ХЛ).

Водночас у пацієток групи з НДА ІСТ майже удвічі нижче, ніж у хворих з ВДА, що може свідчити не лише про зменшення резервних метаболічних можливостей фагоцитів, але і про їх виснаження при низькодиференційованих пухлинах. Якоюсь мірою це підтверджується і подовженням часі піку кривої індукованої ХЛ, більш вираженому у групі пацієток з НДА.

Дві третини кореляцій параметрів імунного статусу позитивні. Серед показників Т-ланки сповна з'ясовні прямі кореляції між відносним і абсолютним вмістом лімфоцитів, лімфоцитів і CD3 і CD19, а також негативний зв'язок між абсолютними значеннями CD3 і CD19. Нормальний позитивний зв'язок імунорегуляторного індексу з CD4 і негативна з CD8, що відповідає їх функціональному

Таблиця 2

Параметри імунного статусу хворих РТМ (М (m))

Показник	Контроль, n = 47	ГПЕ, n = 36	ВДА, n = 63	НДА, n = 23	P
Лейкоцити, мкл	5687,23± 108,99	6036,23± 137,69	5430,16± 154,86	8443,48± 540,09	P1-2,2-3<0,05 P1-4,3-4<0,001 P2-4<0,001
Лімфоцити, %	29,02±0,75	31,12±0,24	33,25±1,06	18,83±1,30	P1-3<0,01 P1-4,3-4<0,001 P2-4<0,001
Лімфоцити, мкл	1631,81±38,4	1687,34±44,2	1767,54±61,2	1482,61±70,2	P > 0,05
CD3, %	54,70±1,01	55,61±1,06	56,98±1,00	67,48±1,44	P1-4,2-4<0,001
CD3, мкл	889,98±24,1	936,27±23,8	996,57±33,8	1004,54±57,9	P1-4,2-4<0,05
CD4, %	33,89±0,68	33,91±0,56	34,71±0,76	26,17±1,39	P1-4,2-4<0,001
CD8, %	28,49±0,59	27,45±0,72	26,95±0,62	37,17±1,51	P1-4,2-4<0,001
CD3/CD4	1,21±0,03	1,26±0,04	1,31±0,03	0,72±0,04	P1-3,2-3<0,05 P1-4,2-4<0,001
CD19, %	12,49±0,32	12,42±0,34	12,37±0,31	14,91±0,53	P1-4,2-4<0,001
CD19, мкл	203,14±6,42	214,81±6,92	214,61±7,63	217,14±8,98	P > 0,05
IgA, г/л	3,21±0,10	3,34±0,22	3,51±0,12	3,25±0,21	P > 0,05
IgM, г/л	1,07±0,05	1,03±0,06	0,91±0,03	0,87±0,04	P1-3,1-4<0,01 P1-3,1-4<0,05
IgG, г/л	13,66±0,20	13,57±0,23	11,70±0,31	14,26±0,44	P1-3,1-4<0,001 P2-3,2-4<0,001
ЦІК, у.е.	50,15±2,20	50,53±2,52	51,30±3,71	73,09±4,74	P1-4,2-4<0,001
ФІ, %	58,38±1,34	57,48±1,22	55,40±1,11	41,65±1,31	P1-4,2-4<0,001
ФЧ	5,74±0,21	5,35±0,13	4,85±0,15	3,67±0,30	P1-3,1-4<0,001 P2-3,2-4<0,001
ХЛ, хвил.	26,02±0,50	27,34±0,46	29,24±0,37	32,22±0,96	P1-3,1-4<0,001 P2-3,2-4<0,001
S-sp-ХЛ	4484,47± 353,1	4988,24± 442,4	27988,84± 2143,1	41182,48± 3822,7	P1-3,1-4<0,001 P2-3,2-4<0,001
S-st-ХЛ	33881,77± 2315,8	38248,76± 3135,8	64228,46± 4137,6	56130,30± 4756,1	P1-3,1-4<0,001 P2-3,2-4<0,001
ІСТ	7,96±0,23	7,42±0,38	2,82±0,18	1,44±0,10	P1-3,1-4<0,001 P2-3,2-4<0,001

Примітка. P – достовірність відмінностей у групах порівняння.

призначенню. Наявність негативного зв'язку між кількістю лейкоцитів і концентрацією IgM, ймовірно, відображає здатність швидкого реагування системи або за рахунок неспецифічних чинників захисту, або виробленням малоспецифічного еволюційно найстарішого і легко вироблюваного імунoglobulinу. Зворотна кореляція «IgM–IgA» при цьому характеризує можливість вибору найбільш оптимального класу антитіл.

Високі резервні метаболічні можливості фагоцитів, що виявляються в здатності відповісти на додаткову антигенну стимуляцію, відображають зворотна «ІСТ–S-sp» і

пряма «S-sp-S-st» зв'язку. Із стосунків між показниками гуморальної і фагоцитарної ланок слід зазначити позитивний зв'язок «циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) – фагоцитарне число (ФЧ)», яка може свідчити про збільшення поглинальної функції фагоцитів при збільшенні рівня ЦІК і збалансованості роботи імунної системи в цілому.

Аналіз імунологічних параметрів свідчить про істотні зміни функції імунної системи у пацієнток із ВДА ендометрія. За наявності високодиференційованого РЕ наголошується активація імунної системи. Це проявляється змінами рівнів вивчених параметрів, різким збільшенням кореляційних зв'язків і зміною їх характеру.

Загальне число кореляційних зв'язків між оцифрованими нами параметрами імунного статусу зростає майже втричі при збереженні переважання позитивних зв'язків. Це безперечне свідоцтво функціональної напруги імунітету при його специфічних реакціях на пухлинний процес. Тіснішими, ніж в контролі, стають зв'язки серед показників всіх ланок імунітету: клітинного, гуморального і фагоцитарного. Крім того, визначаються нові принципово важливі кореляційні зв'язки, що відображають тісну взаємодію ланок імунної системи у процесі імунної протипухлинної відповіді при високодиференційованих пухлинах ендометрія.

У пацієнток з НДА зафіксовано відокремлення роботи основних ланок імунної системи і зниження їх функціональних можливостей, особливо фагоцитарної ланки. Кількість взаємозв'язків імунологічних показників у хворих НДА порівняно з контролем збільшена. Привертає увагу відсутність будь-яких кореляцій між показниками клітинної і гуморальної ланок з параметрами, що характеризують функціональну активність фагоцитів. Водночас внутрішньосистемні кореляції фагоцитарної ланки складають практично чверть від всіх виявлених залежностей і відображають наявність високого функціонального навантаження на фагоцитоз. Проте рівень показників цієї ланки (ФІ, ФЧ, час виходу на пік кривої індукованості) не дозволяє зробити висновок про його високі можливості.

Отримані дані, з урахуванням вікових особливостей показників, свідчать про досить збалансовану роботу імунної системи у жінок без патології ендометрія і пацієнток з доброякісними ГПЕ.

ВИСНОВКИ

Встановлено, що при патогенетичному варіанті раку ендометрія наголошується активація клітинної ланки імунної системи, обумовлена гіперестрогенією; функціональна активність фагоцитарної ланки у цих хворих знижена при збереженні можливості презентації антигенів. При другому варіанті захворювання можливості клітинної ланки пригнічуювані з розвитком дисбалансу імунорегуляторних субпопуляцій за рахунок гіперсекреції стресових гормонів, а фагоцитарного – знижені з виснаженням метаболічних резервів клітин і різким обмеженням презентаційних здібностей.

При першому патогенетичному варіанті раку ендометрія найбільш виражений вплив на метаболічні процеси гіперестрогенії за відсутності антипроліферативної дії прогестерону, а при другому варіанті більше значення для проліферації пухлинної тканини має поєднання гіперінсулінемії з підвищеною концентрацією соматотропіну, амінокислот, що призводять до стимуляції транспорту в клітини пухлини і збільшенню синтезу білка.

Отримані дані необхідно враховувати при розробці алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів

Features of the functional state of pituitary-ovarian and immune system at the proliferative processes of endometrium for women different age

Yu. V. Strakhovetska

The objective: to learn the features of the functional state of pituitary-ovarian and immune system at the proliferative processes of endometrium for women different age.

Materials and methods. Organizational and methodical approach consisted in that the method of continuous selection in research on the study of the state of endometrium included 647 women (basic group) with pathology of mucous membrane of the uterus. From them 138 patients are with the of high quality hyperplastic processes of endometrium, where patients entered with glandular and glandular-cystophorous hyperplasia of endometrium. 509 patients with the morphological variants of shrine of endometrium, that meet more frequent all. 67 women without pathology of endometrium, made the control group of comparison.

The laboratory methods of researches were included by biochemical, endocrinological and immunological indexes.

Results. The incurrence of cross-correlation connections between the parameters of immune status digitised by us grows almost three times at the maintainance of predominance of positive connections. It is an indisputable certificate of functional tension of immunity at his specific reactions on a tumour process. Closer, than in control, copulas become among the indexes of all links of immunity: cellular, humoral and phagocytic. The new are in addition, determined cross-correlation copulas which represent close co-operation of links of the immune system in the process of immune antitumor response at the high-differentiated tumours of endometrium are important on principle. For patients with low-grade differentiated adenocarcinoma the separation of work of basic links of the immune system and decline of them is fixed functional possibilities, especially phagocytic link. The amount of intercommunications of immunological indexes for patients with low-grade differentiated adenocarcinoma by comparison to control is megascopic. Pays attention on itself absence of any correlations between the indexes of cellular and humoral links with parameters which characterize functional activity of phagocytes. At the same time, intrasystem correlations of low-grade differentiated adenocarcinoma link make practically a fourth from found out all dependences and represent the presence of the high functional loading on phagocytosis. However much the level of indexes of this link (phagocytic index, phagocytic number, time of output on the peak of curve of induced) allows to draw conclusion about his high possibilities.

Got information, taking into account the age-old features of indexes, testify to the balanced enough work of the immune system for women without pathology of endometrium and patients with the of high quality hyperplastic processes of endometrium.

Conclusions. It is set that at the nosotropic variant of endometrial cancer activating of cellular link of the immune system, conditioned by hyperestrogenemia is marked; functional activity of phagocytic link for these patients is reduced at keeping possibility of presentation of antigens. At the second variant of disease of possibility of cellular link repressed with development of disbalance of immunoregulatory subpopulation due to the hypersecretion of stress hormones, and phagocytic – reduced with exhaustion of metabolic backlogs of cages sharp limitation of presentation capabilities. At the first nosotropic variant of endometrial cancer the most expressed influence is on the metabolic processes of hyperestrogenia in default of antiproliferative action of progesterone, and at the second variant a greater value for proliferation of tumour tissue has combination of hyperinsulinemia with the enhanceable concentration of somatotropin, amino acid which result in stimulation of transport, in the cages of tumour to the increase of synthesis of albumen.

Findings must be taken into account at development of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures.

Keywords: *proliferative processes of endometrium, pituitary-ovarian system immune status, functional state, different age.*

Відомості про автора

Страховецька Юлія Вікторівна – медичний центр «Ашера», м. Харків
 ORCID: 0000-0002-8819-0763; e-mail: strahvit77@gmail.com

Information about the author

Strakhovetska Yuliya V. – medical center «Ashera», Kharkiv
 ORCID: 0000-0002-8819-0763; e-mail: strahvit77@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Atasoy P., 2022. Fas-mediated pathway and apoptosis in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium // *Gynecol. Oncol.*: 91:2:309-17.
2. Bai J. X., 2021. Tamoxifen represses miR-200 microRNAs and promotes epithelial-to-mesenchymal transition by up-regulating c-Myc in endometrial carcinoma cell lines // *Endocrinology*: 154: 635–45.
3. Bakour S. H., 2020. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps // *Acta Obstet. Gynec. Scand.*: 81:2:182–3.
4. Barbieri R. L., 2022. Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis // *Fertil. Steril.*: 45: 630-4.
5. Barbieri R.L., 2021. Uterine Leiomyomas: The Somatic Mutation Theory // *Seminars in reproductive endocrinology*: 10: 301-309.
6. Bazot M., 2019. Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary comparison // *Hum. Reprod.*: 18: 1686-92.
7. Becker E.J., 2020. Added Value of Transvaginal Sonohysterography Over Transvaginal Sonography Alone in Women With Known or Suspected Leiomyoma // *J Ultrasound. Med.*: 21: 237-47.
8. Bednarek M., 2022. Evaluation of genomic imbalance in endometrial hyperplasia and carcinoma // *Ginekol Pol.*: 85: 828–32.
9. Beniuk V., 2023. Personalized treatment strategy for atypical endometrial hyperplasia with regards to age, comorbidities and endometrial receptor status // *EPMA Journal.*: 5: 1: 40-9.
10. Boujida V., 2023 Five-year follow-up of endometrial ablation: endometrial coagulation versus endometrial resection // *Obstet. Gynec.*: 99: 6: 988–992.
11. Chandra V., 2022. Inhibitory effect of 2-(piperidinoethoxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)-2H-benzo(b)pyran (K-1) on human primary endometrial hyperplasia cells mediated via combined suppression of Wnt/ β -catenin signaling and PI3K/Akt survival pathway // *Cell Death Dis.*: 5: 1380-92.
12. Clark T. J., 2023. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*: 125: 2: 259–64.
13. Clark T. J., 2022. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review // *J. Am. Med. Assoc.*: 288: 1610-21.
14. Cormio A., 2021. Mitochondrial DNA content and mass increase in progression from normal to hyperplastic to cancer endometrium // *BMC Res Notes*: 5: 279-85.
15. Daud S., 2020. Endometrial hyperplasia - the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*: 159: 172–5.

Особливості вазомоторних порушень у перименопаузальному віці

Н. П. Сухоставець

Медичний інститут Сумського державного університету МОН України

Мета дослідження: вивчити особливості вазомоторних порушень у жінок перименопаузального віку.

Матеріали та методи. Відповідно до поставленої мети дослідження було обстежено 90 жінок віком від 45 до 55 років, середній вік становив $47,9 \pm 5,4$ року. Для оцінки наявності і ступеня тяжкості клімактеричних розладів підраховували модифікований менопаузальний індекс.

Критеріями включення пацієнток у дослідження були: вік жінок від 45 до 55 років, відсутність в анамнезі оперативних втручань на придатках матки, наявність регулярного і нерегулярного менструального циклу. Критеріями виключення пацієнток з дослідження були: оперативні втручання на придатках матки, включаючи діатермокаутеризацію і біопсію яєчників. Усі пацієнтки були розподілені на групи залежно від показників модифікованого менопаузального індексу. До I групи увійшли 48 пацієнток з показниками модифікованого менопаузального індексу $55,2 \pm 2,9$ і вазомоторними проявами клімактеричного синдрому; до II групи – 42 пацієнтки з показниками модифікованого менопаузального індексу $26,0 \pm 2,6$ і без вазомоторних проявів клімактеричного синдрому.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

Результати. Клініко-статистична характеристика обстежених жінок дозволила виявити високу частоту гінекологічної і соматичної захворюваності у пацієнток обох груп. Соматичний анамнез виявився обтяженим як у пацієнток з вазомоторними проявами клімактеричного синдрому, так і без них: частота захворювань травної системи (в 1,9 раза) і щитоподібної залози (в 1,5 раза) була достовірно вище у II групі, варикозна хвороба (в 1,8 раза) і захворювання опорно-рухового апарату (у 2,6 раза) зустрічалися частіше у I групі обстежених жінок ($p < 0,05$).

Це пояснює достовірно вищу частоту оперативних втручань на щитоподібній залозі (у 3,9 раза) у пацієнток II групи ($p < 0,05$). У пацієнток з вазомоторними проявами клімактеричного синдрому достовірно частіше (в 1,5 раза) відзначали в анамнезі тонзилектомію ($p < 0,05$). Незважаючи на те, що захворювання органів репродуктивної системи були виявлені у більшості обстежених, жінки без вазомоторних проявів клімактеричного синдрому достовірно частіше (у 2,3 раза) страждали на доброякісні захворювання яєчників і запальні захворювання статевих органів, ніж у групі жінок з вазомоторними проявами ($p < 0,05$).

Висновки. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що в обстежених нами жінок спостерігалось достовірне зниження якості життя, показників гормонального гомеостазу, а також зміни ультразвукових параметрів оваріального резерву ще до появи вазомоторних порушень як однієї з клінічних ознак клімактеричного синдрому, причому згодом зміни лише посилювалися.

Ключові слова: перименопаузальний період, вазомоторні порушення, профілактика, прогнозування.

Протягом останніх ста років, у тому числі за рахунок підвищення якості медичного обслуговування, збільшилася тривалість життя жіночого населення [1–5]. В економічно розвинених країнах середня тривалість життя жінок зросла з 50 до 81,7 року, а чисельність жіночого населення старше 50 років збільшилася втричі [6–10].

На сьогодні не викликає сумнівів той факт, що поліпшення якості життя жінок зрілого віку залишається актуальною медико-соціальною проблемою сучасної гінекології і посідає пріоритетне положення в діяльності структур охорони здоров'я і соціального захисту. На думку низки авторів [11–15], перспективним напрямом її рішення є сучасна діагностика і профілактика важких проявів клімактеричного синдрому (КС), зокрема і вазомоторних порушень.

Мета дослідження: вивчити особливості вазомоторних порушень у жінок перименопаузального віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети дослідження було обстежено 90 жінок віком від 45 до 55 років (середній вік – $47,9 \pm 5,4$ року). Для оцінки наявності і ступеня тяжкості клімактеричних розладів підраховували модифікований менопаузальний індекс (ММІ).

Критерії включення пацієнток у дослідження:

- вік жінок від 45 до 55 років,
- відсутність в анамнезі оперативних втручань на придатках матки,
- наявність регулярного і нерегулярного менструального циклу.

Критерії виключення пацієнток з дослідження:

- оперативні втручання на придатках матки, включаючи діатермокаутеризацію і біопсію яєчників.

Усі пацієнтки були розподілені на групи залежно від показників ММІ. До I групи увійшли 48 пацієнток з показниками ММІ $55,2 \pm 2,9$ і вазомоторними проявами КС; до II групи – 42 пацієнтки з показниками ММІ $26,0 \pm 2,6$ і без вазомоторних проявів КС.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Особливостями клінічної характеристики пацієнток I групи були: більш раннє настання менархе ($11,8 \pm 1,4$ року), висока частота вагітностей (95,8%) і пологів (середня кількість – $1,8 \pm 0,6$), обтяжений гінекологічний (гіперпластичні процеси ендометрія – 37,5%, міома матки – 62,5%, ендометріоз – 64,6%) і соматичний анамнез (варикозна хвороба – 16,7%, захворювання опорно-рухового апарату – 25,0%).

У результаті клініко-анамнестичної оцінки виявлена порівнянність груп за основними параметрами: індекс маси тіла, соціальний склад, спадкова обтяженість, характеристика менструальної функції, кількість вагітностей, методи контрацепції ($p > 0,05$). Проте у процесі обстеження були також виявлені достовірні відмінності.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Пацієнтки з показниками MMI $55,2 \pm 2,88$ бала і наявністю вазомоторних проявів КС були достовірно молодше ($p < 0,05$), ніж жінки без цих проявів, а їх питома вага у віці понад 50 років була практично вдвічі (в 1,7 раза) менше ($p < 0,05$). Аналіз менструальної функції свідчить про те, що для пацієнток без вазомоторних проявів КС було характерне більш пізніша менархе ($13,9 \pm 1,3$ року) ($p < 0,05$). Менархе у віці 10–12 років у пацієнток з вазомоторними проявами наголошувалося в 2,6 раза частіше (50,0%), а після 16 років у пацієнток цієї групи наголошувалося в 4,5 разу рідше (19,0%), ніж у жінок без вазомоторних проявів КС ($p < 0,05$). Ранній початок статевого життя частіше (у 2,3 раза) відзначали жінки без вазомоторних проявів КС (23,8%) ($p < 0,05$). Серед пацієнток I групи достовірно частіше (у 2,3 раза) наголошувалися 3–4 артифіційні аборти протягом життя ($p < 0,05$).

У жінок без вазомоторних проявів КС також зафіксовано достовірно частішу (у 2,4 раза) відсутність пологів протягом життя ($p < 0,05$). При цьому у цій групі обстежених була виявлена висока частота абортів – майже чверть жінок переривали вагітність 5 і більше разів, що в 1,5 раза більше, ніж у II групі.

Клініко-статистична характеристика обстежених жінок дозволила виявити високу частоту гінекологічної і соматичної захворюваності у пацієнток обох груп. Соматичний анамнез виявився обтяженим як у пацієнток з вазомоторними проявами КС, так і без них: частота захворювань травної системи (в 1,9 раза) і щитоподібної залози (в 1,5 раза) була достовірно вище у II групі, варикозна хвороба (в 1,8 раза) і захворювання опорно-рухового апарату (у 2,6 раза) зустрічалися частіше у I групі обстежених жінок ($p < 0,05$). Зазначене вище пояснює достовірно вищу частоту оперативних втручань на щитоподібній залозі (у 3,9 раза) у пацієнток II групи ($p < 0,05$).

У пацієнток з вазомоторними проявами КС достовірно частіше (в 1,5 раза) відзначали в анамнезі тонзилектомію ($p < 0,05$). Незважаючи на те, що захворювання органів репродуктивної системи були виявлені у більшості обстежених, жінки без вазомоторних проявів КС достовірно частіше (у 2,3 раза) страждали на доброякісні захворювання яєчників і запальні захворювання статевих органів, ніж пацієнтки групи з вазомоторними проявами ($p < 0,05$).

У ході дослідження встановлено, що пацієнтки без вазомоторних проявів КС достовірно частіше ($p < 0,05$) при зверненні до лікаря пред'являли скарги на кров'яні виділення, що мастять, до або після менструації (у 2,8 раза), нерегулярні менструації з подальшими тривалими виділеннями (у 2,7 раза), що мастять, нерегулярні менструації з подальшими кровотечами (у 1,9 раза) ($p < 0,05$).

У переважного числа пацієнток (91,1%) було виявлено легкий ступінь MMI, і лише у 8,9% обстежених відзначали MMI середнього ступеня тяжкості. Водночас число жінок із середнім ступенем тяжкості MMI серед пацієнток I групи було достовірно більше (у 2,6 раза), ніж у II групі ($p < 0,05$). Слід також відзначити, що рівень MMI у жінок I групи більшою мірою визначав кількість балів вазомоторних порушень, які зафіксовані у 100% спостережень. Ендокринно-метаболічні симптоми були виявлені у 40 (83,3%) пацієнток I групи, психоемоційні – у 35 (72,9%) жінок. У пацієнток II групи основними складовими MMI були метаболічні і психоемоційні симптоми, які виявили у 30 (71,4%) і 25 (59,5%) пацієнток відповідно.

Доброякісні захворювання грудних залоз виявлені у пацієнток обох груп: кісти грудних залоз (в 1,6 раза) і фіброзно-жирова інволюція грудних залоз (у 2,3 раза) частіше у пацієнток II групи, фіброаденоми (в 1,8 раза) частіші – у жінок I групи ($p < 0,05$).

Ультразвукова діагностика органів малого таза дозволила діагностувати достовірно вищу частоту аденоміозу (в 1,9 раза) і гіперпластичних процесів ендометрія

(у 2,8 раза) серед пацієнток II групи ($p < 0,05$). Водночас відсутність структурних змін в яєчниках у пацієнток без вазомоторних проявів КС наголошувалася у 2 рази частіше, а збіднення фолікулярного апарату – в 2,2 раза рідше ($p < 0,05$).

Достовірних відмінностей у змінах біохімічних параметрів (ліпідний спектр, концентрація аполіпопротеїнів і коагулограма) і стану судинної стінки (швидкість розповсюдження пульсової хвилі – ШРПХ) у групах виявлено не було. Проте ШРПХ в каротидно-феморальному сегменті у пацієнток обох груп перевищила нормативний рівень, характерний для жінок віком 41–50 років (7,4 м/с): в обстежених з вазомоторними проявами КС становила $8,1 \pm 0,5$ м/с.

У жінок обох груп не було виявлено зниження вазомоторних порушень нижче за нормативні значення, проте серед пацієнток з вазомоторними проявами КС спостерігали більш виражену тенденцію до зниження цього показника. Середні значення Т-критерія в поперековому відділі хребта L1–L4 ($-0,16 \pm 0,09$) і в шийці стегна ($-0,90 \pm 0,07$) пацієнток цієї групи були нижче в 2,7 і в 2,6 разу відповідно, ніж у жінок без вазомоторних проявів КС ($0,44 \pm 0,08$ і $0,35 \pm 0,09$ відповідно, $p < 0,05$).

Під час оцінювання оваріального резерву встановлено, що для пацієнток з вазомоторними проявами КС характерний достовірний вищий вміст ФСГ (у 2,2 раза), низька концентрація інгібіну В (в 1,8 раза) та антимюллерова гормону (у 2,0 раза), зменшення об'єму яєчників (в 1,7 раза) і кількості антральних фолікулів (у 2,1 раза). Крім того, у пацієнток цієї групи рівень ЛГ був вищий (в 1,9 раза), ніж у пацієнток без вазомоторних проявів КС.

Встановлено, що ці зміни супроводжувалися достовірним зниженням суб'єктивних показників якості життя у жінок з вазомоторними проявами КС ($p < 0,05$). Привертає увагу той факт, що найбільш високий показник за шкалою категорії «соціальна ізоляція», яка відображає відношення пацієнток з тими, хто поруч, і міру самотності пацієнток в суспільстві, жінок I групи достовірно перевищував дані, отримані у пацієнток II групи (у 2,9 раза; $p < 0,05$).

За шкалою «фізична активність», що відображає щоденну фізичну діяльність людини, середній показник пацієнток без вазомоторних проявів КС був достовірно нижче, ніж у жінок з вазомоторними проявами (у 2,4 раза; $p < 0,05$).

Середній показник в категорії «емоційні реакції», що відображає сприйняття пацієнтками свого настрою і відношення до навколишнього світу, у I групі становив $9,0 \pm 0,8$ бала, що виявилось в 1,7 раза більше, ніж у II групі, причому відмінності носили достовірний характер ($p < 0,05$).

У категорії «енергійність», що відображає ступінь вираженості астенизації досліджуваних жінок, показник в групі пацієнток із вазомоторними проявами КС, був достовірно ($p < 0,05$) більший, ніж у II групі (в 1,9 раза).

Що стосується категорії «сон», то цей показник у I групі достовірно (у 2,2 раза) вище, ніж у жінок без вазомоторних проявів КС.

Отже, якість життя жінок розрізнялася в порівнюваних групах спостереження, що можна пояснити наявністю у пацієнток I групи таких проявів КС, як приливи. Це вимагало уважної оцінки як фізіологічного стану, так і емоційно-психологічного стану пацієнток.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження продемонструвало, що в обстежених нами жінок спостерігалось достовірне зниження якості життя, показників гормонального гомеостазу, а також зміни ультразвукових параметрів оваріального резерву ще до появи вазомоторних порушень, як однієї з клінічних ознак КС, причому згодом зміни лише посилювалися.

Features of vasculomotor violations are in perimenopausal age.

N. P. Sukhostavets'

The objective: to learn the features of vasculomotor violations for the women of perimenopausal age.

Materials and methods. In accordance with the put purpose of research 90 women were inspected in age from 45 to 55 years, them middle age made $47,9 \pm 5,4$. For the estimation of presence and degree of severity of climacteric disorders counted up the modified menopausal index.

In research appeared the criteria of including of patients: age of women from 45 to 55 years, absence in anamnesis of operative interferences on the appendages of uterus, presence of regular and irregular menstrual cycle. The criteria of exception of patients from research served as: operative interferences are on the appendages of uterus, including diathermocautery and biopsy of ovaries. All patients parted on groups depending on the indexes of the modified menopausal index. The first group was made by 48 patients with the indexes of the modified menopausal index $55,2 \pm 2,9$ and by the vasculomotor displays of climacteric syndrome; second group – 42 patients with the indexes of the modified menopausal index $26,0 \pm 2,6$ and without the vasculomotor displays of climacteric syndrome. To the complex of the conducted researches clinical, laboratory instrumental and statistical methods were included.

Results. Clinical-and-statistical description of the inspected women allowed to find out high-frequency of gynaecological and somatic morbidity for the patients of both groups. Somatic anamnesis appeared burdened both for patients with the vasculomotor displays of climacteric syndrome and without them: frequency of diseases of the digestive system (at 1,9 time) and thyroid gland (at 1,5 time) was for certain higher in the second group, varicose illness (at 1,8 time) and disease of musculoskeletal system (at 2,6 time) met more frequent in the first group of the inspected women ($p < 0,05$).

The above-mentioned explains for certain higher frequency of operative interferences on a thyroid gland (at 3,9 time) for the patients of the II group ($p < 0,05$). For patients with the vasculomotor displays of climacteric syndrome for certain more frequent (at 1,5 time) marked a tonsillectomy in anamnesis ($p < 0,05$). Without regard to that the diseases of organs of the reproductive system were found out in most inspected, women without the vasculomotor displays of climacteric syndrome for certain more frequent (at 2,3 time) suffered the of high quality diseases of ovaries by the inflammatory diseases of genitalia, what in a group with vasculomotor displays ($p < 0,05$).

Conclusions. The conducted research rotined that for the women inspected by us little place reliable decline of quality of life, indexes of hormonal homeostasis, and also changes of ultrasonic parameters of ovarian reserve yet to appearance of vasculomotor violations, as one of clinical signs of climacteric syndrome, thus afterwards changes increased only.

Keywords: perimenopausal period, vasculomotor violations, prophylaxis, prognostication.

Відомості про автора

Сухоставець Наталія Петрівна – Сумський державний університет МОН України
ORCID: 0000-0002-2132-5037; e-mail: n.sukhostavec@gmail.com

Information about the author

Sukhostavets' Natalia P. – Sumy State University MES of Ukraine
ORCID: 0000-0002-2132-5037; e-mail: n.sukhostavec@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Anderson T. J., 2021. Pathological studies of apoptosis in the normal breast / T. J. Anderson // Cancer:6:9–12.
2. Ariazi E. A., 2019. Estrogen receptors as therapeutic targets in breast cancer / E. A. Ariazi, J. L. Ariazi, F. Cordera // Curr. Top. Med. Chem.:6:195–216.
3. Awentor H. N., 2019. The levonorgestrel intrauterine system and endometrial hyperplasia // Gynaec. Forum.:4:21–4.
4. Bamberger A. M., 2020. Progesterone Receptor uisoforms, PR-B and PR-A, in nreast cancer: Correlations with

- clinicopathologic tumor parameters and expression of AP-1 factors / A. M. Bamberger, K. Milde-Langosch, H. M. Schulte // *Hormone Research*.:54:1:32–7.
5. Beatson G. T., 2019. On the new treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases / Beatson G. T. // *Lancet*.:2:104–7.
6. Beenken S. W., 2022. Biomarkers for breast cancer / S. W. Beenken, K. I. Bland // *Minerva Chir.*:57:4:437–48.
7. Bilimoria M. M., 2020. The woman at increased risk for breast cancer: evaluation and management strategies / M. M. Bilimoria, M. Morrow // *CA Cancer J. Clin.*:5:263–78.
8. Brekhman G. I., 2019. Uterine myoma as a psychosomatic process and the questions of conservative therapy / G. I. Brekhman // *Contracept Fertil. Sex.*:29:164–176.
9. Cardillo M. R., 2020. Proliferating cell nuclear antigen in benign breast diseases / M. R. Cardillo, G. W. Stamp., M. Pignatelli // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*:16:6:476–81.
10. Chan J. K., 2019. An evaluation of peroxidase as a marker for estrogen action in normal mammary glands of mice / J. K. Chan, G. Shyamala // *Endocrinology*.:113:6:2202–9.
11. Choi Y. M., 2018. The effects of sex steroids and growth factor on the proliferation of human endometrial stromal cells / Y. M. Choi, S. Y. Ku, J. Y. Lee // *Korean. J. Obstet. Gynecol.*:39:679–87.
12. Claus E. B., 2020. Age at onset as an indicator of familial risk of breast cancer / Claus E. B., Risch N. J., Thompson W. D. // *Am. J. Epidemiol.*:131:961–72.
13. Conner P., 2021. Breast epithelial proliferation in postmenopausal women evaluated through fine-needle-aspiration cytology / P. Conner, L. Skoog, G. Soderqvist // *Climacteric*.:4:1:7–12.
14. Deligdisch L., 2018. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer / L. Deligdisch // *Gynecol. Oncol.*:78:2:181–6.
15. Dickson R. B., 2020. Growth Factors in Breast Cancer / Dickson R. B., Lippman M. E. // *Endocrine Reviews*.:16:5:559–84.

Прогностична роль імунно-гормональних та ультразвукових маркерів у відновленні репродуктивної функції у жінок з ендометріозом після лікування

К. І. Вороніна

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

Мета дослідження: визначити прогностичну цінність імунно-гормональних та ультразвукових маркерів у відновленні репродуктивної функції у жінок з ендометріозом після проведеного лікування, з урахуванням варіантів реалізації фертильності в природному циклі та у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). **Матеріали та методи.** Проспективне порівняльне дослідження проведено на 120 жінках репродуктивного віку з безпліддям та лапароскопічно й гістологічно підтвердженим ендометріозом. Пацієнток рандомізували у три групи залежно від обраної лікувальної тактики: лапароскопічна абляція/ексцизія з подальшим вживанням дієностесту ($n = 40$); лапароскопічна резекція ендометрієм із включенням у програми ДРТ та підтримкою PRP-терапією ($n = 40$); передопераційна терапія антагоністами GnRH з подальшою лапаротомією ($n = 40$).

Оцінювали рівні АМГ, СА-125, кількість антральних фолікулів (КАФ), інтенсивність болю за шкалою VAS, частоту вагітності та рецидиви протягом 12 міс спостереження.

Результати. Найбільш прогностично сприятливі результати щодо відновлення фертильності отримано у пацієнток із збереженим оваріальним резервом (АМГ $\geq 2,3$ нг/мл, КАФ ≥ 7), низьким рівнем СА-125 (≤ 55 Од/мл) та мінімальним больовим синдромом (VAS ≤ 3 бали). Частота вагітності впродовж року була найвищою у групі лапароскопічного лікування з дієностестом (62,5%), дещо нижчою у групі лапароскопії + ДРТ (55,0%) та найнижчою у групі GnRH-антагоністів з лапаротомією (37,5%).

Висновки. Комплексне оцінювання імунно-гормональних та ультразвукових маркерів дозволяє формувати індивідуальний прогноз відновлення фертильності та оптимізувати вибір лікувальної тактики у жінок з ендометріозом.

Ключові слова: ендометріоз, оваріальний резерв, антимюллерів гормон, СА-125, кількість антральних фолікулів, шкала VAS, фертильність, допоміжні репродуктивні технології.

Ендометріоз – це хронічне гінекологічне захворювання, яке часто стає серйозним викликом для збереження репродуктивної функції жінки. За сучасними даними, ендометріоз асоціюється зі зниженням фертильності у 30–50% випадків, що зумовлено як анатомічними змінами, так і системними біохімічними порушеннями [3, 5, 10]. Це вимагає від клініцистів пошуку балансу між хірургічною корекцією та збереженням оваріального резерву з дедалі більшою увагою до персоналізованих стратегій лікування [4, 11].

Оцінка оваріального резерву після лікування, особливо після видалення ендометріюїдних кіст, залишається дискусійною. Останні дослідження свідчать, що антимюллерів гормон (АМГ) є більш чутливим індикатором зниження оваріального резерву, ніж кількість антральних фолікулів (КАФ): рівень АМГ може залишатися зниженим протягом 12–18 міс після втручання, тоді як КАФ не завжди демонструє синхронну динаміку [1, 6, 14]. Модельні роботи підтверджують, що перитонеальний ендометріоз здатен порушувати фолікулогенез і прискорювати атрезію фолікулів, що в підсумку погіршує репродуктивні перспективи [2, 5].

Зростає інтерес до імунно-запальних маркерів, зокрема інтерлейкіну-6 (IL-6), фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α) та інтерлейкіну-10 (IL-10), які впливають на якість ооцитів і шанси імплантації [6, 7, 12]. Проте зв'язок цих маркерів з показниками оваріального резерву (АМГ, КАФ) не завжди однозначний, що вказує на біологічну гетерогенність ендометріозу [8, 13]. Одночасно вдосконалюються методи візуалізації (3D-УЗД, МРТ), які дозволяють більш точно оцінити структурні наслідки захворювання та спрогнозувати відновлення фертильності [4, 9].

В українських публікаціях останніх років [10–15] акцент робиться на поєднанні щадної хірургії з ад'ювантними технологіями та цілеспрямованим моніторингом імунно-гормональних показників. Перші результати таких підходів демонструють потенціал збереження оваріального резерву та підвищення частоти клінічних вагітностей, особливо при використанні комплексних алгоритмів ведення пацієнток [10, 11, 14].

Отже, побудова прогностичної моделі, що інтегрує імунно-гормональні й ультразвукові маркери з реальними репродуктивними результатами (природне зачаття/ДРТ), залишається одним із ключових напрямків наукового пошуку.

Мета дослідження: визначити прогностичну цінність імунно-гормональних та ультразвукових маркерів у відновленні репродуктивної функції у жінок з ендометріозом після проведеного лікування, з урахуванням варіантів реалізації фертильності в природному циклі та в програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клінічне дослідження проведено на базі гінекологічного відділення з малоінвазивними технологіями КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр» (м. Київ) у період з 2020 по 2024 рік. Протокол виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації (2013) та Етичного кодексу лікаря України, за умови добровільної інформованої згоди пацієнток.

У дослідження включено 120 жінок репродуктивного віку (24–42 роки) з безпліддям тривалістю понад 12 міс і підтвердженим ендометріозом (клінічно, інструментально та гістологічно). Усі учасниці пройшли повне обстеження та були стратифіковані на три групи залежно від лікувальної тактики:

Група I (n = 40) – лапароскопічне видалення ендометріюїдних вогнищ без резекції яєчникової тканини; післяопераційно призначали дієногест 2 мг/добу протягом 6 міс.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Група II (n = 40) – лапароскопічна резекція ендометріюїдних кіст з накладанням гемостатичної колагенової губки, змоченої аутологічною PRP; подальше включення у програми ДРТ (IVF/ICSI). Післяопераційний період доповнювали курсом озонотерапії – внутрішньовенними інфузіями озонованого фізрозчину (200 мл, 10 мг/л) двічі на тиждень протягом 3 тиж.

Група III (n = 40) – курс антагоністів GnRH (3 міс) з наступним лапаротомічним видаленням вогнищ; у післяопераційний період застосовували озонотерапію за тією самою схемою, що і в групі II.

Клінічне обстеження включало збір анамнезу, оцінку больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою (VAS) до лікування та через 3, 6 і 12 міс після лікування, гінекологічний огляд. Лабораторний блок охоплював загальний та біохімічний аналізи крові, коагулограму, TORCH-комплекс, визначення гормонального профілю (АМГ, ФСГ, ЛГ, естрадіол, прогестерон) на 3–5-й день менструального циклу, маркерів запалення (hs-CRP, інтерлейкіни IL-6, IL-10, TNF- α), онкомаркера CA-125.

Інструментальні методи включали трансвагінальне УЗД з оцінкою кількості антральних фолікулів (КАФ) та об'єму яєчників, доплерометрію кровотоку, МРТ малого таза у разі підозри на глибокий інфільтративний ендометріоз. УЗД виконували апаратом експертного класу Voluson E8 із трансвагінальним датчиком 7,5 МГц.

Гістологічне дослідження матеріалу проводили за стандартною методикою H&E на мікроскопі Olympus BX43, що дозволяло оцінити структурні та клітинні зміни. Лапароскопічну та лапаротомічну хірургію виконували згідно з міжнародними протоколами з використанням CO₂-лапароскопії, біполярної коагуляції та cold scissors, із максимально можливим збереженням оваріального резерву.

Критерії включення у дослідження:

- безпліддя (первинне чи вторинне) ≥ 12 міс,
- підтверджений ендометріоз,
- прохідність маткових труб,
- згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- міома матки,
- аденоміоз,
- онкопатологія,
- активні запальні захворювання,
- тяжкі соматичні чи психоневрологічні стани,
- ВІЛ/гепатит В/С/туберкульоз,
- протипоказання до застосування ДРТ.

Оброблення даних проводили у програмі Statistica 12.0. Для кількісних змін застосовували t-критерій Стюдента або U-критерій Манна–Уїтні; для порівняння частот – χ^2 -критерій або точний тест Фішера. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. Для оцінки впливу додаткових методів лікування (PRP, озонотерапія) використовували багатофакторний аналіз коваріації.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідження було включено 120 жінок репродуктивного віку (24–42 роки) з гістологічно підтвердженим ендометріозом та безпліддям тривалістю понад 12 міс, рандомізованих на три рівнозначні групи залежно від обраної лікувальної стратегії. Базові характеристики пацієнток у групах не мали статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$).

Динаміка ключових клінічних та лабораторних показників у пацієнток з ендометріозом залежно від обраної тактики лікування (до і після лікування)

Показник	Група I, n = 40	Група II, n = 40	Група III, n = 40	p (між групами)
АМГ, нг/мл (до)	2,31 ± 0,17	2,25 ± 0,19	2,18 ± 0,15	> 0,05
АМГ, нг/мл (6 міс)	2,48 ± 0,16↑	2,11 ± 0,18↓	1,98 ± 0,14↓	< 0,05
СА-125, Од/мл (до)	87,6 ± 5,2	91,4 ± 6,1	89,8 ± 5,7	> 0,05
СА-125, Од/мл (6 міс)	52,3 ± 4,1↓	49,8 ± 4,4↓	47,5 ± 3,8↓	< 0,05
КАФ, шт. (до)	6,8 ± 0,5	6,5 ± 0,4	6,3 ± 0,6	> 0,05
КАФ, шт. (6 міс)	7,4 ± 0,5↑	6,2 ± 0,5	5,9 ± 0,6↓	< 0,05
VAS, бали (до)	7,2 ± 0,5	7,4 ± 0,4	7,6 ± 0,4	> 0,05
VAS, бали (6 міс)	2,8 ± 0,3↓	2,6 ± 0,4↓	3,1 ± 0,5↓	< 0,05
Вагітність (природний цикл)	42,5%	35,0%	22,5%	0,041
Вагітність (ДРТ)	45,0%	57,5%	38,0%	0,038
Рецидиви за 12 міс	12,5%	15,0%	27,5%	0,049
АМГ, нг/мл (до)	2,31 ± 0,17	2,25 ± 0,19	2,18 ± 0,15	> 0,05
АМГ, нг/мл (6 міс)	2,48 ± 0,16↑	2,11 ± 0,18↓	1,98 ± 0,14↓	< 0,05
СА-125, Од/мл (до)	87,6 ± 5,2	91,4 ± 6,1	89,8 ± 5,7	> 0,05

Примітки: ↑ – достовірне зростання; ↓ – достовірне зниження (p < 0,05 порівняно з вихідним значенням у групі).

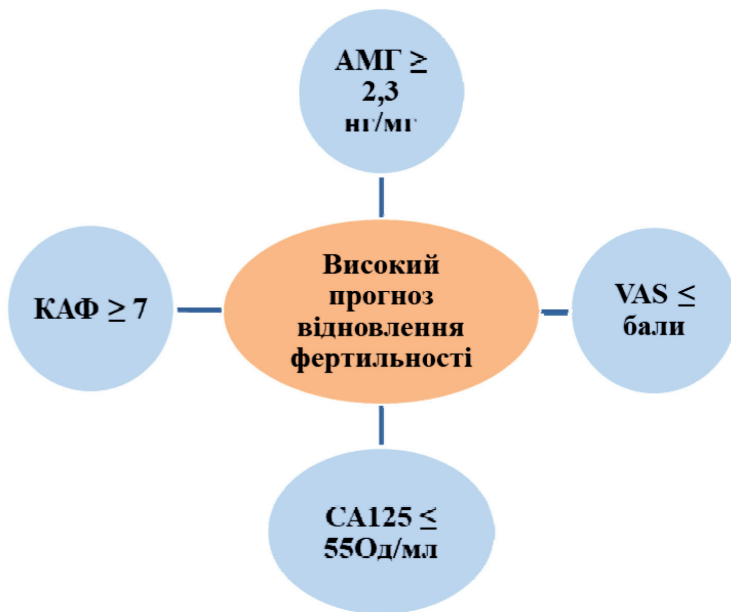
Після лікування у групі I спостерігалось достовірне підвищення рівня АМГ (з 2,31 ± 0,17 до 2,48 ± 0,16 нг/мл; p < 0,05) та кількості антральних фолікулів (з 6,8 ± 0,5 до 7,4 ± 0,5; p < 0,05) у поєднанні зі зниженням рівня СА-125 (з 87,6 ± 5,2 до 52,3 ± 4,1 Од/мл; p < 0,05). У групах II та III відзначалося зменшення АМГ, більш виражене у групі III (–0,20 нг/мл; p < 0,05), що свідчить про більшу інвазивність втручання та потенційні ризики зниження оваріального резерву.

Інтенсивність болювого синдрому за шкалою VAS зменшилась у всіх групах, найбільш суттєво – у групі II (з 7,4 ± 0,4 до 2,6 ± 0,4; p < 0,01).

Частота настання вагітності протягом року після лікування у природному циклі була найвищою у групі I (42,5%), тоді як у програмах ДРТ лідувала група II (57,5%). Найнижчі показники фертильності зафіксовано у групі III. Рівень рецидивів через 12 міс був мінімальним у групі I (12,5%) і максимальним у групі III (27,5%) (таблиця).

Аналіз результатів дослідження підтверджує, що вибір лікувальної тактики має безпосередній вплив на відновлення репродуктивної функції у жінок з ендометріозом. Лапароскопічне видалення вогнищ із максимальним збереженням оваріальної тканини (група I) виявилось найбільш сприятливим щодо збереження та навіть підвищення оваріального резерву, що співпадає з даними Somigliana et al. (2020) та Kondo et al. (2022), де рівень АМГ ≥ 2,3 нг/мл після втручання розглядався як позитивний прогностичний фактор спонтанної фертильності.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice



Узагальнена схема прогностичних факторів відновлення фертильності у жінок з ендометріозом

Водночас результати групи II продемонстрували найвищу ефективність програм ДРТ, що узгоджується з дослідженням Garcia-Velasco et al. (2023), де комбінація хірургічного видалення кіст із подальшим ДРТ дозволила досягти вагітності у понад 55% пацієнток.

Додаткове застосування аутологічної PRP та озонотерапії у групах II та III дозволило зменшити втрати оваріального резерву, що збігається з результатами досліджень Molina et al. (2021) та українських робіт Постоленко (2021), де ад'ювантні методи після операцій на яєчниках асоціювалися з меншим зниженням рівня АМГ.

Показники СА-125 через 6 міс після лікування у всіх групах зменшились, що корелює з регресом активності процесу і може використовуватися як додатковий маркер контролю.

Важливим спостереженням є те, що вищі значення АМГ та КАФ у поєднанні з низьким СА-125 через 3–6 міс після лікування були пов'язані з більшою ймовірністю настання вагітності як у природному циклі, так і в програмах ДРТ. Це підтверджує прогностичну цінність імунно-гормональних та ультразвукових маркерів, що також відзначено у роботах Saito et al. (2021) та Шемелько, 2023.

На рисунку наведено ключові прогностичні маркери, що визначають ймовірність відновлення репродуктивної функції після проведеного лікування: антимюллерів гормон (АМГ) – показник оваріального резерву; рівень $\geq 2,3$ нг/мл асоціювався з високою ймовірністю настання вагітності у перший рік після лікування. Кількість

антральних фолікулів (КАФ) ≥ 7 фолікулів свідчить про збережений фолікулярний апарат і добрі перспективи для реалізації фертильності. СА-125 – біохімічний маркер активності ендометріозу; зниження до ≤ 55 Од/мл після лікування корелювало зі зменшенням ризику рецидиву. Інтенсивність больового синдрому (VAS) ≤ 3 бали за візуально-аналоговою шкалою асоціювалася з покращенням якості життя і більш сприятливим репродуктивним прогнозом.

Комбінація цих параметрів дозволяє сформувавши індивідуальний прогноз та оптимізувати вибір тактики ведення пацієнток, враховуючи варіанти реалізації фертильності як у природному циклі, так і в програмах ДРТ.

Отже, отримані дані підкреслюють необхідність індивідуалізації підходу. Пацієнткам із збереженим оваріальним резервом доцільно пропонувати стратегію, спрямовану на спонтанну реалізацію фертильності, тоді як при зниженому резерві – раннє включення у програми ДРТ з можливим застосуванням ад'ювантних технологій.

ВИСНОВКИ

Лапароскопічне видалення ендометріюїдних вогнищ з максимальним збереженням оваріальної тканини (група I) дозволяє зберегти та навіть підвищити оваріальний резерв, що відображається у достовірному зростанні рівня АМГ та кількості антральних фолікулів через 6 міс після втручання.

Комбінована тактика лапароскопічної резекції ендометріом із подальшим ДРТ (група II) забезпечує найвищу частоту настання вагітності в програмах IVF/ICSI (57,5%), але супроводжується помірним зниженням оваріального резерву.

Призначення антагоністів GnRH перед лапаротомією (група III) ефективно зменшує больовий синдром та рівень СА-125, однак асоціюється з найбільшими втратами оваріальної функції та вищою частотою рецидивів (27,5%).

Прогностичну цінність у відновленні репродуктивної функції після лікування ендометріозу мають: рівень АМГ $\geq 2,3$ нг/мл, КАФ $\geq 7,0$, СА-125 ≤ 55 Од/мл та зниження VAS до ≤ 3 балів через 3–6 міс після втручання.

Додаткове застосування аутологічної PRP та озонотерапії сприяє зменшенню втрат оваріального резерву та може бути рекомендоване як елемент комплексної стратегії.

Практичне значення

Розроблений алгоритм стратифікації пацієнток з ендометріозом за рівнем оваріального резерву та клінічними характеристиками дозволяє індивідуалізувати вибір лікувальної тактики з прогнозуванням результатів у природному циклі та ДРТ.

Використання комплексної оцінки імунно-гормональних (АМГ, СА-125) та ультразвукових (КАФ) маркерів через 3–6 міс після лікування може слугувати критерієм для визначення оптимального часу та методу реалізації репродуктивної функції.

Впровадження ад'ювантних технологій (PRP, озонотерапія) в післяопераційний період сприяє підвищенню шансів на успішну вагітність та зниженню ризику рецидивів ендометріозу.

Запропонована стратегія може бути інтегрована у клінічну практику гінекологічних та репродуктологічних центрів України, з урахуванням рекомендацій МОЗ, ESHRE та ASRM.

Prognostic role of immuno-hormonal and ultrasound markers in the restoration of reproductive function in women with endometriosis after treatment

K. I. Voronina

The objective: to evaluate the prognostic value of immunological, hormonal, and ultrasound markers in the restoration of reproductive function in women with endometriosis after treatment, considering the realization of fertility in natural cycles and through assisted reproductive technologies (ART).

Materials and methods. A prospective comparative study was conducted involving 120 women of reproductive age with infertility and laparoscopically and histologically confirmed endometriosis. Patients were randomized into three groups depending on the treatment strategy: laparoscopic ablation/excision with subsequent dienogest therapy ($n = 40$); laparoscopic resection of endometriomas with inclusion in ART programs and platelet-rich plasma (PRP) support ($n = 40$); preoperative gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist therapy followed by laparotomy ($n = 40$). The following parameters were assessed: anti-Müllerian hormone (AMH), cancer antigen 125 (CA-125), antral follicle count (AFC), pain intensity using the visual analog scale (VAS), pregnancy rates, and recurrence rates during a 12-month follow-up period.

Results. The most favorable prognostic profile for fertility restoration was observed in patients with preserved ovarian reserve ($AMH \geq 2.3$ ng/mL, $AFC \geq 7$), low CA-125 levels (≤ 55 U/mL), and minimal pain ($VAS \leq 3$). The highest pregnancy rate within one year was achieved in the laparoscopic + dienogest group (62.5%), followed by the laparoscopic + ART group (55.0%) and the GnRH antagonist + laparotomy group (37.5%).

Conclusions. Comprehensive assessment of immunological, hormonal, and ultrasound markers provides an opportunity to create an individualized fertility prognosis and optimize treatment strategies for women with endometriosis.

Keywords: endometriosis, ovarian reserve, anti-Müllerian hormone, CA-125, antral follicle count, VAS, fertility, assisted reproductive technologies.

Відомості про автора

Вороніна Карина Ігорівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0002-8554-6314; e-mail: dr.voronina007@gmail.com

Information about the author

Voronina Karyna I. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
ORCID: 0000-0002-8554-6314; e-mail: dr.voronina007@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Younis JS. The impact of ovarian endometrioma on ovarian reserve: AMH vs AFC in counseling women before surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1397279. doi:10.3389/fendo.2024.1397279.
2. Ricci A, Giuliani S, Piomboni P, et al. Peritoneal endometriosis impairs ovarian reserve and increases follicular atresia in a rat model. *Biomedicine*. 2025;13(2):348. doi:10.3390/biomedicine13020348.
3. La Marca A, Vanni VS, Baggiani A, et al. Fertility preservation in endometriosis: prevalence, challenges and management strategies. *Hum Reprod Open*. 2025;2:hoaf012. doi:10.1093/hropen/hoaf012.
4. Griffiths MJ, Jones BP, Saridogan E. Recent advances in imaging and infertility mechanisms in endometriosis. *Trends Endocrinol Metab*. 2024;35(11):873–86. doi:10.1016/j.tem.2024.06.001.
5. Rosendo-Chalma P, Ramírez-De los Santos S, Medina-Casas R, et al. Clinical molecular biomarkers for diagnosis and prediction in endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2025;26(9):3979. doi:10.3390/ijms26093979.

6. Oală IE, Ilie DS, Miha CM, et al. Role of IL-6, IL-10, and TNF- α in oocyte quality and endometriosis-linked infertility. *Diagnostics*. 2024;14(3):312. doi:10.3390/diagnostics14030312.
7. Kacem-Berjeb K, Chaabane K, Boujelbene M, et al. Does endometriosis impact the composition of follicular fluid in IL-6 and AMH? *J Clin Med*. 2023;12(5):1823. doi:10.3390/jcm12051823.
8. Bonavina G, Bianco B, Luisi S, et al. Intrafollicular IL-8, IL-12, adrenomedullin as prognostic markers in endometriosis-associated infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1020827. doi:10.3389/fendo.2022.1020827.
9. Rachman W, Rachmawati N, Arfianti T, et al. The correlation between TNF-, IL-6 and AMH levels in women with endometriosis. *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;9(3):154–60. doi:10.32771/inajog.v9i3.1243.
10. Вітюк А.Д., Вороніна К.І. Адаптована лікувальна стратегія у жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям: персоналізований підхід до репродуктивної тактики. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики*. 2025;5(1–2):62–70. doi:10.52705/2788-6190-2025-01.2-09.
11. Жилка Н.Я., Вороніна К.І. Диференційований комплексний підхід до лікування та профілактики рецидивів у жінок з ендометріозом. *Український медичний часопис*. 2025;3(169):108–12.
12. Лещова І.В., Черняк І.Ю., Корчинська Н.В. Сучасні підходи до лікування ендометріозу у жінок репродуктивного віку. *Перинатологія та репродуктологія*. 2024;4(3):45–51.
13. Черняк І.Ю., Корчинська Н.В. Нові можливості діагностики та лікування ендометріозу. *Перинатологія та репродуктологія*. 2023;3(2):40–6.
14. Шемелько Т.О., Постоленко В.М., Гонта О.І. Імунологічні маркери прогнозування результатів лікування ендометріозу у жінок репродуктивного віку. *Здоров'я жінки*. 2022;4(158):78–83. doi:10.15574/HW.2022.158.78.
15. Постоленко В.М., Шемелько Т.О., Гонта О.І. Антимюлерівський гормон та кількість антральних фолікулів як прогностичні показники ефективності лікування ендометріозу. *Акушерство, гінекологія та репродуктологія*. 2021;7(3):12–8.

Молекулярно-імунологічні механізми впливу хронічних вульвовагінальних і цервікальних інфекцій на репродуктивну функцію жінок: оптимізація патогенетичної терапії з використанням озонотерапії

А. Д. Вітюк^{1,2}, С. В. Нагірняк¹

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

²Приватний заклад вищої освіти «Академія Добробут», м. Київ

Безпліддя, асоційоване з хронічними вульвовагінальними та цервікальними інфекціями, супроводжується дисбіозом, персистенцією біоплівок і хронічним запаленням, що погіршує фертильність.

Мета дослідження: проаналізувати молекулярно-імунологічні зміни при хронічних інфекціях нижніх статевих шляхів і оцінити ефективність озонотерапії як патогенетичного ад'юванта комплексної терапії безпліддя.

Локальні процедури виконували у вигляді вагінальних інстиляцій озонованого фізіологічного розчину (концентрація озону 5–10 мг/л; 50–100 мл; експозиція 10–15 хв; курс 8–10 процедур щодня або через день) та/або вагінальних інсуфляцій озонокисневої суміші (3–5 мг/л; 200–300 мл; експозиція 5–10 хв; 8–10 процедур). Концентрацію верифікували перед кожним сеансом на каліброваному генераторі; використовували стерильні одноразові насадки; дотримувалися стандартів асептики.

Результати. Після лікування у підгрупах А порівняно з Б зафіксовано достовірне зниження прозапальних цитокінів: IL-6 – $8,5 \pm 2,1$ пг/мл проти $15,2 \pm 3,4$ пг/мл ($p < 0,01$), IL-8 – $12,3 \pm 2,5$ пг/мл проти $20,5 \pm 3,7$ пг/мл ($p < 0,01$), TNF- α – $10,1 \pm 1,8$ пг/мл проти $16,7 \pm 3,1$ пг/мл ($p < 0,01$). Частка CD8⁺ зросла до $29,0 \pm 3,0\%$ проти $21,0 \pm 2,8\%$ ($p < 0,01$), індекс CD4⁺/CD8⁺ знизився до 1,43 ($p < 0,05$). Відзначено нормалізацію мікробіоценозу: Lactobacillus $4,6 \times 10^5$ проти $3,1 \times 10^5$ КУО/мл ($p < 0,05$), G.vaginalis $1,5 \times 10^4$ проти $3,9 \times 10^4$ КУО/мл ($p < 0,05$). Частота рецидивів за 6 міс становила 10% у підгрупах А проти 28% у підгрупах

Б ($RR \approx 0,36$; $NNT \approx 6$). Частота клінічно підтверджених вагітностей становила 70% у підгрупах А проти 45% у підгрупах Б ($p < 0,05$). Найвища ефективність зафіксована у пацієнток з ізольованими вульвовагінальними інфекціями та початковим IL-6 < 12 пг/мл.

Висновки. Додаткове призначення локальної озонотерапії до стандартного лікування забезпечує виражену протизапальну та антибіоплівкову дію, сприяє відновленню мукозального імунітету і мікробіоценозу та асоціюється з високою частотою настання клінічної вагітності.

Ключові слова: безпліддя, озонотерапія, вульвовагінальні інфекції, цервіцит, цитокіни, $CD8^+$, мікробіоценоз, мікробіота, біоплівка, NF- κ B, Nrf2.

Безпліддя, зумовлене хронічними інфекційно-запальними захворюваннями репродуктивної системи, залишається однією з провідних медико-соціальних проблем сучасності. Воно впливає не лише на індивідуальну якість життя жінок, але й на демографічні показники популяції. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 15% подружніх пар у світі стикаються з труднощами зачаття, причому понад третина випадків пов'язана з інфекційним чинником [1, 2].

Серед них особливу клінічну значущість мають вульвовагінальні та цервікальні інфекції, які у разі хронічного перебігу ведуть до стійкого порушення мікробіоценозу, підтримання прозапального середовища та зниження фертильності [3–5]. Результати багатоцентрових досліджень підтверджують негативний вплив таких збудників, як *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Gardnerella vaginalis* та *Candida* spp., на функцію імунної системи і бар'єрну роль шийки матки [6, 7].

Відомо, що бактеріальний дисбіоз піхви, зокрема бактеріальний вагіноз (bacterial vaginosis, BV), супроводжується дефіцитом лактобацил (*Lactobacillus* spp.) та розвитком контролюваного мікробіологічними факторами хронічного запалення у цервікальному та ендометріальному середовищах. Це асоціюється з підвищенням концентрацій прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-8 (IL-8) та фактора некрозу пухлини-альфа (TNF- α), що негативно впливає на імунну толерантність і репродуктивний гомеостаз [2, 5, 6].

Сучасні мета-аналізи (2022–2024 pp., *Frontiers in Reproductive Health*, *Microbiome Journal*) продемонстрували, що перехід вагінального мікробіому до немонотонального типу (Community State Type IV) корелює зі зниженням функціональності епітеліального бар'єра, підвищенням рівнів IL-1 β , IL-6 та TNF- α , зменшенням шансів на імплантацію ембріона. У пацієнток, які проходили цикли ДРТ, це проявлялося зниженням частоти клінічної вагітності та підвищенням ризику ранніх втрат [6, 7].

Дані національних досліджень підтверджують, що у структурі патології вагінального біоценозу ключове місце посідає дисбіоз, який характеризується якісними та кількісними змінами нормофлори, утворенням біоплівок та зростанням резистентності до традиційної терапії [9]. За результатами аналізу Горбунової та співавт. (2023), комплексна корекція таких станів передбачає двоетапний підхід – елімінацію патогенних мікроорганізмів і відновлення власної лактобацилярної флори з урахуванням рН-середовища, що може бути критично важливим у жінок із безпліддям [9].

Одним із перспективних напрямів корекції таких станів є озонотерапія – застосування озono-кисневої суміші локально або системно. Мета-аналітичні дані свідчать, що озон має широкий спектр антимікробних, протизапальних та імуностимулюючих ефектів. Зокрема, він активує антиоксидантні системи (супероксиддисмутаза – СОД, глутатіонпероксидаза – GPx) та знижує експресію TNF- α , що в

експериментальних моделях сприяло покращенню прохідності маткових труб (59% проти 43% у групі контролю; $p < 0,05$) [3, 5].

Останні клінічні повідомлення підтверджують доцільність використання озонотерапії у репродуктивній медицині. Зокрема у жінок з ендометріозом і попередніми невдачними циклами ДРТ поєднання озонотерапії з агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (GnRHa) асоціювалося з підвищенням рівня β -hCG і настанням клінічної вагітності [4, 8]. Однак переважна більшість таких результатів отримана у межах описових серій та ретроспективних аналізів, що обмежує рівень доказовості.

Систематичний огляд (2024 р., Reproductive Health) підкреслює дефіцит рандомізованих контрольованих досліджень, присвячених озонотерапії при захворюваннях репродуктивної системи, що обумовлює потребу у формуванні більш потужної доказової бази [3].

Озонотерапію розглядаємо як патогенетичний ад'ювант при хронічних інфекціях нижніх відділів статевого тракту. Короткотривалий контрольований оксидативний еустрес запускає вісь Nrf2/Keap1: ядерний фактор, споріднений з еритроїдним фактором 2 (Nrf2), вивільняється з комплексу з білком Keap1 і транслюється до ядра. Це активує гени антиоксидантної відповіді, підвищує активність супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (GPx) та каталази, вирівнює редокс-гомеостаз і гальмує активацію ядерного фактора κ B (NF- κ B). У підсумку знижується транскрипція прозапальних медіаторів – IL-6, IL-8 та TNF- α .

Паралельно озон порушує позаклітинний полімерний матрикс бактеріальних біоплівко (передусім *Gardnerella/Atopobium*), змінює механізми quorum sensing і підвищує проникність біоплівки для імунних ефektorів та компонентів базової терапії. За цих умов відбувається реколонізація піхви лактобацилями, відновлюється кисле рН і бар'єрні властивості епітелію. Така послідовність подій узгоджується з отриманими нами лабораторними та клінічними даними.

Отже, наше дослідження спрямоване на заповнення наявної прогалини в доказовій базі щодо озонотерапії як патогенетично обґрунтованого методу для корекції хронічно-інфекційно-запальних станів репродуктивного тракту, що має значення для покращення результатів настання вагітності.

Мета дослідження: оцінити ефективність озонотерапії як компонента персоналізованої лікувальної програми у жінок із хронічними вульвовагінальними та цервікальними інфекціями, вивчити її вплив на цитокіновий профіль, клітинний імунітет та відновлення фертильності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика у 2022–2025 роках. Було обстежено 180 жінок, яких стратифікували у три основні групи (по 60 осіб): з вульвовагінальними, цервікальними та комбінованими інфекціями. Дослідження виконано відповідно до Гельсінської декларації; усі учасниці надали письмову інформовану згоду. Конфіденційність та право на відмову були гарантовані.

Обстежено 180 жінок репродуктивного віку віком від 20 до 42 років із хронічними вульвовагінальними та/або цервікальними інфекціями.

Пацієнток стратифіковано на три основні групи по 60 осіб:

I група – вульвовагінальні інфекції;

II група – цервікальні інфекції;

III група – комбіновані (вульвовагінально-цервікальні) інфекції.

Таблиця 1

Розподіл обстежених жінок на групи та підгрупи залежно від запропонованого лікування

Група (n = 60 у кожній)	Підгрупа	Лікування	n
I група. Вульвовагінальні інфекції	IA	стандартна терапія + озонотерапія	30
	IB	лише стандартна терапія	30
II група. Цервікальні інфекції	IIA	стандартна терапія + озонотерапія	30
	IIB	лише стандартна терапія	30
III група. Комбіновані (вульвовагінально-цервікальні) інфекції	IIIA	стандартна терапія + озонотерапія	30
	IIIB	лише стандартна терапія	30

Усередині кожної групи сформовано дві підгрупи по 30 осіб:

- підгрупи А отримували озонотерапію у складі комплексного лікування;
- підгрупи Б – лише стандартну антибактеріальну/протизапальну терапію (табл. 1).

Критерії включення у дослідження:

- репродуктивний вік;
- клініко-лабораторні ознаки хронічних інфекцій нижніх відділів генітального тракту;
- інформована згода.

Критерії виключення з дослідження:

- гострі запальні захворювання малого таза;
- тяжка соматична патологія у фазі декомпенсації;
- вагітність на момент включення;
- відмова від участі.

Діагностичний протокол включає:

- **мікробіологію:** бактеріологічні/мікологічні посіви з кількісною оцінкою КУО/мл. Порогові значення для інтерпретації: *Lactobacillus* spp. норма $\geq 10^6$ КУО/мл (менше – дисбіоз); *Gardnerella vaginalis* $>10^4$ КУО/мл – на користь бактеріального вагінозу; *Candida* spp. $> 10^4$ КУО/мл – кандидозний вульвовагініт; *Chlamydia trachomatis*/*Trichomonas vaginalis* – будь-яка кількість розцінювалась як патогенний фактор інфекції.
- **молекулярна діагностика:** пряма ланцюгова реакція (ПЛР) на основні інфекції що передаються статевим шляхом (ІПСШ) (*C. trachomatis*, *M. genitalium*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, ВПГ тощо) з напівкількісною інтерпретацією вірусних/бактеріальних навантажень (за наявності).

Для первинної діагностики та швидкої оцінки стану вагінального мікробіоценозу, а також для виявлення найбільш поширених збудників було застосовано наступні **експрес-методи:**

1. рН-тест – визначення кислотності вагінальних виділень за допомогою індикаторних смужок; рН > 4.5 розцінювався як ознака дисбіозу. Шкала Nugent із трактуванням 0–3 – норма, 4–6 – проміжний стан, > 6 – бактеріальний вагіноз.

2. Амос-тест (amine test) – виявлення амінів (летких сполук) шляхом додавання 10% розчину КОН до мазку; позитивний результат супроводжувався характерним «рибним» запахом.

3. Мікроскопія ключових клітин – мазки, забарвлені за Грамом; наявність > 20% clue cells свідчила про бактеріальний вагіноз.

4. Candida Rapid Test – імунохроматографічний тест для виявлення антигенів Candida spp. з результатом протягом 10 хв.

5. Chlamydia Rapid Test – тест для виявлення антигенів Chlamydia trachomatis у цервікальному мазку.

- *цитокіновий профіль*: сироватка крові та/або цервікальний секрет; кількісне визначення IL-6, IL-8, TNF- α (ELISA) у динаміці – до лікування та через 4–6 тиж після завершення курсу.
- *клітинний імунітет*: імунограмний профіль (CD4⁺, CD8⁺, індекс CD4⁺/CD8⁺) з повторною оцінкою після лікування.
- *інструментальні методи*: розширена кольпоскопія; УЗД органів малого таза; за показаннями – оцінка оваріального резерву (АМГ, кількість антральних фолікулів).

Лікувальні підходи:

- *стандартна терапія*: антибактеріальні, антимікотичні, протизапальні засоби за чинними протоколами, корекція рН, пробіотична підтримка – індивідуалізовано.
- *озонотерапія* (у підгрупах А) – локальні процедури виконували у вигляді вагінальних інстиляцій озонованого фізіологічного розчину (концентрація озону 5–10 мг/л; 50–100 мл; експозиція 10–15 хв, курс 8–10 сеансів щодня/через день) та/або вагінальних інсуфляцій озонорозведеної суміші (3–5 мг/л; 200–300 мл; експозиція 5–10 хв; 8–10 сеансів). Використовували сертифікований генератор з калібруванням концентрації перед кожним сеансом; одноразові стерильні насадки. Дотримувалися стандартів асептики.

Первинні кінцеві точки: зміна рівнів IL-6, IL-8, TNF- α ; зміна індексу CD4⁺/CD8⁺; частота настання клінічної вагітності протягом 6 міс після завершення лікування (у спонтанних циклах та/або в програмах ДРТ).

Вторинні кінцеві точки: нормалізація біоценозу піхви/цервікального каналу (за Nugent; КУО-критерії для ключових таксонів); частота рецидивів інфекцій протягом 6 міс спостереження; динаміка клінічних симптомів (бальна шкала).

Статистичний аналіз. Обробку виконували у IBM SPSS Statistics v26. Нормальність розподілу перевіряли тестом Шапіро–Вілка; однорідність дисперсій – тестом Левена. Порівняння середніх виконували t-тестом для незалежних вибірок (або тестом Манна–Уїтні за ненормального розподілу); для частот застосовували χ^2 Пірсона або точний тест Фішера. Ефект-сайзи для безперервних змінних – Hedges'g (95% довірчі інтервали); для пропорцій – RR, ARR, NNT (95% ДІ). Для множинних порівнянь застосовували корекцію Holm; статистично значущими вважали значення $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після завершення курсу лікування було проведено повторну оцінку мікробіологічного статусу, цитокінового профілю, показників клітинного імунітету та частоти настання клінічної вагітності. У групі пацієнток, що отримували комбіновану терапію з озонотерапією (група А), частота клінічно підтверджених вагітностей протягом 6 міс становила 70%, тоді як у контрольній групі (група В) цей показник був 45% ($p < 0,01$). Найвищий результат спостерігався серед жінок із вульвовагінальними інфекціями (72%), що свідчить про виражений позитивний ефект локальної санації та імуномодуючих властивостей озону.

Вульвовагінальні інфекції підтримуються біоплівками (зокрема Gardnerella/Atopobium) і зсувом рН у CST-IV (немонотональний мікробіом) [1, 2, 6, 7, 9]. Ло-

Таблиця 2

Аналіз ефективності озонотерапії за цитокіновим профілем, імунологічними показниками та мікробіоценозом у жінок із вульвовагінальними інфекціями

Показник	ІА (озон) Mean±SD	ІБ (контроль) Mean±SD	Різниця	95% ДІ	g	p
ІL-6, пг/мл	8,1 ± 2,0	15,0 ± 3,2	-6,90	-8,28; -5,52	-2,55	< 0,0001
ІL-8, пг/мл	11,9 ± 2,4	20,2 ± 3,5	-8,30	-9,85; -6,75	-2,73	< 0,0001
TNF-α, пг/мл	9,8 ± 1,7	16,4 ± 3,0	-6,60	-7,86; -5,34	-2,67	< 0,0001
CD8+, %	29,4 ± 3,0	21,3 ± 2,7	+8,10	+6,63; +9,57	+2,80	< 0,0001
CD4+/CD8+	1,40 ± 0,20	1,82 ± 0,21	-0,42	-0,53; -0,31	-2,02	< 0,0001
<i>Lactobacillus</i> (КУО/мл)	5,0×105	3,4×105	—	—	—	< 0,05
<i>G. vaginalis</i> (КУО/мл)	1,3×104	3,8×104	—	—	—	< 0,05
Рецидиви 6 міс, %	8,0	26,7	ARR = 18,7 п.п.; NNT ≈ 5	RR ≈ 0,30	—	~ 0,07–0,10

кальний озон у формі інстиляцій/інсуфляцій діє безпосередньо на біоплівку: руйнує матрикс, зменшує активність сіалідаз і протеаз, що обриває «петлю» персистенції та запалення. Звідси – надвеликий ефект-сайзи на ІL-6/ІL-8/TNF-α ($|g| \approx 2.5-2.7$) і відновлення CD8⁺ (+8 п.п.) (табл. 2).

У цьому дослідженні слід наголосити на вихідному тригері дії озону – контрольованому окисному еустресі. Після локального введення газ швидко взаємодіє з водною фазою та ненасиченими ліпідами слизової, утворюючи короткоживучі реактивні форми кисню (ROS) і стабільніші озоніди/ліпідні продукти пероксидації (LOPs). У терапевтично вивіреніх концентраціях це створює горметичний сигнал, достатній, щоб «увімкнути» захисні сенсорні шляхи, але недостатній для цитотоксичного ушкодження.

Далі активується вісь Nrf2/Keap1: ROS/LOPs модифікують Keap1, внаслідок чого Nrf2 вивільняється, транслокується до ядра й зв'язується з елементами антиоксидантної відповіді (ARE). Це індукує синтез ключових ферментів антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидації (GPx), каталази, гемоксигенази-1 (HO-1), глутатіон-S-трансфераз. Клітина підвищує «буферну ємність» щодо вільнорадикальних впливів, а фонове ROS-навантаження зменшується.

Відновлення редокс-гомеостазу гальмує прозапальні транскрипційні каскади: стабілізується ІкВ і знижується активність ІKK-кінази, тож пригнічується NF-кВ; водночас пом'якшується сигналінг MAPK (p38/JNK) та AP-1. У підсумку спадає експресія прозапальних медіаторів – ІL-6, ІL-8, TNF-α (а також COX-2, iNOS, ICAM-1), що безпосередньо відображається на зменшенні локального запалення та ексудації. Окремо відзначають і пригнічення NLRP3-інфламасоми, яке обмежує вивільнення ІL-1β і розриває «петлю» стерильного запалення.

Паралельно озон і озоніди порушують матрикс бактеріальних біоплівок: окиснюють їхні білкові, полісахаридні та ліпідні компоненти, збивається quorum-sensing і ферментативна активність (зокрема сіалідаз/протеаз), характерна для біоплівок

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Gardnerella/Atopobium. Руйнування матриксу підвищує проникність для імунних ефекторів і стандартних протимікробних засобів, ліквідуючи «резервуар» персистенції та зменшуючи ймовірність рецидивів.

На тлі зниження запалення нормалізується бар'єрна функція епітелію: відновлюється експресія білків щільних контактів (occludin, claudins, ZO-1) і зменшується проникність для бактеріальних факторів. Збалансований редокс-стан і нижчі рівні цитокінів зменшують виснаження Т-клітин, що сприяє відновленню цитотоксичної ланки ($\uparrow$ CD8⁺) та ефективнішій елімінації патогенів.

Деградація біоплівки і зниження прозапального фону створюють «екологічне вікно» для реколонізації *Lactobacillus* spp. Лактобацили продукують молочну кислоту (а окремі штами – й H₂O₂), підтримують кислий рН ($\approx$ 3,8–4,5) і забезпечують конкурентну перевагу над анаеробами, типовими для бактеріального вагінозу (BV). Так замикається сприятливе коло: менше запалення → міцніший бар'єр → лактобацилярна домінація → стабільно кисле середовище → нижчий ризик рецидиву.

У нашій когорті саме редокс-перемикач Nrf2 $\uparrow$ /NF- κ B $\downarrow$ у поєднанні з антибіоплічковим ефектом найкраще пояснює спостережувані зміни: зниження IL-6/IL-8/TNF- α , зростання частки CD8⁺, зсув мікробіоценозу на користь *Lactobacillus* і меншу частоту рецидивів у підгрупах, що отримували озон. Сукупно це відбивається на покращенні локальної рецептивності та відновленні фертильності.

Важливо пам'ятати про дозозалежність ефекту: терапевтична дія ґрунтується на малій, контрольованій експозиції (еустрес), яка активує ендогенні захисні системи. Перевищення концентрації чи тривалості процедури теоретично може зсунути відповідь у бік дистрес-окиснення з протилежним клінічним ефектом. Тому критично дотримуватись стандартизованих параметрів (концентрація, об'єм, тривалість, кратність) і суворой асептики.

Аналіз наявних публікацій підтверджує цю логіку: огляд Merhi, 2019 описує антибактеріальну та протизапальну дію озону з нормалізацією мукозального середовища; наші ж ефекти на цитокіновий профіль виглядають більш вираженими, імовірно завдяки локальному протоколу [3]. Огляди щодо бактеріального вагінозу та вагінального мікробіому узгоджено вказують: домінування *Lactobacillus* асоційоване з нижчими рівнями IL-1 β /IL-6 і кращим «віком імплантації» у програмах ДРТ – це корелює з нашими даними [1, 2, 6, 7]. Для пацієнток підгруп А доцільно розглядати локальний озон як ад'ювант першої лінії у двоетапній тактиці (елімінація → відновлення флори/рН) з коротким підтримувальним етапом. Зменшення частоти рецидивів до $\approx$ 8% при $n = 30$ у підгрупі має вагоме практичне значення (NNT $\approx$ 5), навіть за обмеженої статистичної потужності.

Цервікальні інфекції частіше мають висхідний характер, уражуючи ендокервікс, де біоплівки/персистенція менш «доступні» для місцевого втручання. Попри це, ми отримуємо позитивний вплив на цитокіни (Ilg $\approx$ 2,3–2,5) і значуще підвищення CD8⁺ ($\sim$ +8 п.п.), що свідчить про системний імунотимізуючий компонент озону (табл. 3).

Дані мікробіомних оглядів свідчать, що навіть при цервікальних ураженнях відновлення лактобацилярної домінації асоційоване з кращою рецептивністю і нижчими рівнями IL-6/TNF- α [1, 2, 6, 7]. Merhi (2019) вказує на потенціал озону у профілактиці ендокервікального запалення й зниженні ризику висхідних уражень – наші результати відповідають отриманим даним [3]. Дослідження Scuderi (2024) демонструють зниження системного запалення на тлі озону; ми бачимо аналогічне у «цервікальному» фенотипі [4]. Для II групи виправданий подовжений контроль після елімінаційної фази: перевірка рН/Nugent і пробіотична підтримка 4–6 тиж, що знижує ризик рецидивів (NNT $\approx$ 5 у нашій когорті). Додаткове призначення озону до стандарту слід розглядати як патогенетичний ад'ювант.

Таблиця 3

Аналіз ефективності озонотерапії за цитокиновим профілем, імунологічними показниками та мікробіоценозом у жінок із цервікальними інфекціями

Показник	IIA Mean±SD	IIB Mean±SD	Різниця	95% ДІ	g	p
IL-6	8,6 ± 2,2	15,3 ± 3,5	-6,70	-8,21; -5,19	-2,26	< 0,0001
IL-8	12,4 ± 2,6	20,6 ± 3,8	-8,20	-9,88; -6,51	-2,49	< 0,0001
TNF-α	10,2 ± 1,8	16,8 ± 3,2	-6,60	-7,94; -5,27	-2,51	< 0,0001
CD8+, %	28,8 ± 3,1	20,9 ± 2,9	+7,90	+6,35; +9,45	+2,60	< 0,0001
CD4+/CD8+	1,45 ± 0,21	1,87 ± 0,22	-0,42	-0,53; -0,31	-1,93	< 0,0001
<i>Lactobacillus</i> , КУО/мл	4,5×10 ⁵	3,0×10 ⁵	—	—	—	< 0,05
<i>G. vaginalis</i> , КУО/мл	1,5×10 ⁴	4,0×10 ⁴	—	—	—	< 0,05
Рецидиви 6 міс, %	10,0	30,0	ARR = 20 п.п.; NNT = 5	RR ≈ 0,33	—	~ 0,05–0,06

Поєднання вульвовагінального та цервікального процесів означає два резервуари біоплівки/запалення, тому, хоч ефект на цитокіни/імунітет великий ($lg| \approx 1,8-2,5$), для стійкої ремісії частіше потрібен довший відновлювальний етап (табл. 4).

Проаналізовані результати досліджень, що стосуються бактеріального вагінозу та цервіциту, свідчать, що CST-IV і біоплівки асоціюються з нижчою імплантацією у ДРТ і вищими ризиками втрат вагітності [1, 2, 6, 7]. Отримане нами значуще зни-

Таблиця 4

Аналіз ефективності озонотерапії за цитокиновим профілем, імунологічними показниками та мікробіоценозом у жінок із цервікальними інфекціями

Показник	IIIA Mean±SD	IIIB Mean±SD	Різниця	95% ДІ	g	p
IL-6	8,8 ± 2,1	15,5 ± 3,6	-6,70	-8,22; -5,18	-2,24	< 0,0001
IL-8	12,6 ± 2,5	20,8 ± 3,9	-8,20	-9,89; -6,51	-2,47	< 0,0001
TNF-α	10,4 ± 1,9	17,0 ± 3,1	-6,60	-7,93; -5,27	-2,53	< 0,0001
CD8+, %	28,8 ± 3,3	20,8 ± 2,8	+8,00	+6,42; +9,58	+2,58	< 0,0001
CD4+/CD8+	1,44 ± 0,22	1,86 ± 0,23	-0,42	-0,54; -0,30	-1,84	< 0,0001
<i>Lactobacillus</i> , КУО/мл	4,3×10 ⁵	2,9×10 ⁵	—	—	—	< 0,05
<i>G. vaginalis</i> , КУО/мл	1,7×10 ⁴	3,9×10 ⁴	—	—	—	< 0,05
Рецидиви 6 міс, %	13,3	30,0	ARR = 16,7 п.п.; NNT ≈ 6	RR ≈ 0,44	—	~ 0,10–0,12

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

ження IL-6/TNF- α та підвищення CD8⁺ в IIIA потенційно зменшує ці ризики. Scuderi (2024) підтверджує, що навіть на складному фоні (ендометріоз, невдачі ДРТ) озон як ад'ювант може покращувати результати за рахунок антизапального ефекту [4]. Тому рекомендована двоетапна стратегія + подовжена пробіотична/pH-корекція і контроль Nugent/KYO-порогів на 1–3–6 міс. Порівняно з I/II групами, саме тут додаткові контрольні візити дають найбільший «ефект» у профілактиці рецидивів.

Отримані ефекти (значуще зниження IL-6/IL-8/TNF- α ; зростання частки CD8⁺; нормалізація вагінального біоценозу та зменшення рецидивів до 10% проти 28% у контролі; NNT $\approx$ 6) відтворюють механістичну вісь Nrf2 $\uparrow$ /NF- κ B $\downarrow$ та антибіоплівкову дію локального озону. Порівняно з опублікованими клінічними серіями та оглядами репродуктивної медицини, де відзначають подібні тенденції, наші результати підтверджують доцільність включення локального озону як ад'юванта до двоетапних схем (елімінація $\rightarrow$ відновлення мікробіоти/pH) у пацієнок із інфекційно-зумовленим безпліддям.

Дослідження виконано без рандомізації та засліплення, підгрупи мали обмежену чисельність (n = 30), не проводили стратифікацію за біоплівкоутворювачами (наприклад, Atopobium, Mobiluncus) і CST-типами мікробіому.

ВИСНОВКИ

Хронічні вульвовагінальні та цервікальні інфекції зумовлюють формування дисбіозу та хронічного запалення, що проявляється підвищенням рівнів IL-6, IL-8, TNF- α і зниженням CD8⁺. Додавання озонотерапії до стандартної схеми лікування забезпечує зниження цитокінового навантаження, нормалізацію мікробіоценозу та підвищення частоти настання вагітності до 70%. Найвища ефективність озонотерапії спостерігається у жінок з ізольованими вульвовагінальними інфекціями та низьким початковим рівнем IL-6 (< 12 пг/мл).

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження планується спрямувати на оцінку впливу озонотерапії на молекулярні маркери рецетивності ендометрію (HOXA10, LIF), а також на інтеграцію показників оксидативного стресу як предикторів ефективності лікування.

Molecular–immunological mechanisms of the impact of chronic vulvovaginal and cervical infections on women's reproductive function: optimization of pathogenetic therapy using ozone therapy

A. D. Vitiuk, S. V. Nagirniak

Infertility associated with chronic vulvovaginal and cervical infections is accompanied by dysbiosis, persistent biofilms, and chronic inflammation, which collectively impair fertility.

The objective: to analyze molecular–immunological alterations in chronic lower genital tract infections and to assess the effectiveness of ozone therapy as a pathogenetically grounded adjuvant to comprehensive infertility treatment.

Materials and methods. This prospective study (2022–2025) enrolled 180 women, stratified into three groups of 60: I – vulvovaginal, II – cervical, III – combined infections. Each group was subdivided into subgroup A (standard therapy + local ozone therapy) and subgroup B (standard therapy alone). Ozone therapy consisted of vaginal instillations of ozonated solution (5–10 mg/L), 50–100 mL, 10–15 minutes, 8–10 procedures per course. Outcomes: IL-6, IL-8, TNF- α , CD4⁺/CD8⁺, vaginal microbiocenosis (CFU/mL), 6-month relapse rate, and clinical pregnancy rate.

Results. Compared with subgroup B, subgroup A showed significant post-treatment reductions in pro-inflammatory cytokines: IL-6 – 8.5 ± 2.1 vs 15.2 ± 3.4 pg/mL ($p < 0,01$), IL-8 – 12.3 ± 2.5

vs 20.5 ± 3.7 pg/mL ($p < 0,01$), TNF- α – 10.1 ± 1.8 vs 16.7 ± 3.1 pg/mL ($p < 0,01$). The CD8⁺ fraction increased to $29.0 \pm 3.0\%$ vs $21.0 \pm 2.8\%$ ($p < 0,01$), with a decrease in the CD4⁺/CD8⁺ index to 1.43 ($p < 0,05$). Microbiocenosis normalized: Lactobacillus 4.6×10^5 vs 3.1×10^5 CFU/mL ($p < 0,05$), Gardnerella vaginalis 1.5×10^4 vs 3.9×10^4 CFU/mL ($p < 0,05$). Six-month relapse rates were 10% in subgroup A vs 28% in B (RR ≈ 0.36 ; NNT ≈ 6). The clinical pregnancy rate reached 70% in subgroup A vs 45% in B ($p < 0,05$). The greatest benefit was observed in women with isolated vulvovaginal infections and baseline IL-6 < 12 pg/mL.

Conclusions. Adding local ozone therapy to standard treatment provides a pronounced anti-inflammatory and anti-biofilm effect, promotes restoration of mucosal immunity and vaginal microbiocenosis, and is associated with a higher clinical pregnancy rate.

Keywords: infertility, ozone therapy, vulvovaginal infections, cervicitis, cytokines, CD8⁺, microbiocenosis, vaginal microbiota, biofilm, NF- κ B; Nrf2.

Відомості про авторів

Вітюк Алла Дмитрівна – Приватний заклад вищої освіти «Академія Добробут», м. Київ
ORCID: 0000-0003-0550-7196; e-mail: allaventura84@gmail.com

Нагірняк Світлана Володимирівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0000-0001-5552-2031; e-mail: svitlanagirniak@gmail.com

Information about the authors

Vitiuk Alla D. – Private Higher Education Institution «Dobrobut Academy», Kyiv
ORCID: 0000-0003-0550-7196; e-mail: allaventura84@gmail.com

Nagirniak Svitlana V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
ORCID: 0000-0001-5552-2031; e-mail: svitlanagirniak@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Chen, X., Lu, Y., Chen, T., & Li, R. (2021). The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 631972. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.631972>
- Nelson, T. M., Borgogna, J. L. C., Young, V. B., et al. (2022). Considerations for choosing soluble immune markers to determine safety in vaginal product trials. *Frontiers in Reproductive Health*, 4, 899277. <https://doi.org/10.3389/frph.2022.899277>
- Merhi, Z., Garg, B., Moseley-LaRue, R., et al. (2019). Ozone therapy: A potential therapeutic adjunct for improving female reproductive health. *Medical Gas Research*, 9(2), 101–5. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.260652>
- Koedooder, R., Singer, M., Schoenmakers, S., et al. (2019). The vaginal microbiome as a predictor for IVF/ICSI outcome: A prospective study. *Human Reproduction*, 34(6), 1042–54. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez065>
- Galiè, M., Covi, V., Tabaracci, G., & Malatesta, M. (2019). The role of Nrf2 in the antioxidant cellular response to medical ozone exposure. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(16), 4009. <https://doi.org/10.3390/ijms20164009>
- Wang, R., Chen, X., Wang, L., Gao, L., & Zhang, X. (2021). The microbial composition of the lower genital tract may affect pregnancy outcomes of women receiving embryo transfer. *Frontiers in Microbiology*, 12, 729744. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.729744>
- Hugerth, L. W., Silarova, M., Basile, A., et al. (2024). Defining vaginal community dynamics: Daily microbiome sampling across the menstrual cycle. *Microbiome*, 12, 104. <https://doi.org/10.1186/s40168-024-01870-5>
- Merhi, Z., Ermdin, D., Bosman, L., Incledon, T., & Smith, A. H. (2023). Ozone sauna therapy and pulsed electromagnetic field therapy delivered via the HOCATT machine could improve endometriosis pain and lower inflammatory markers. *American Journal of Reproductive Immunology*, 89(4), e13690. <https://doi.org/10.1111/aji.13690>
- Горбунова, О. В., & Нагірняк, С. В. (2025). Комплексний підхід до лікування трубно-перитонеального безпліддя у жінок із поєднаними вульвовагінальними та цервікальними інфекціями. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1(144), 45–7. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2025.1.15407>
- Cocomazzi, G., De Stefani, S., Del Pup, L., et al. (2023). The impact of the female genital microbiota on the outcome of assisted reproduction treatments. *Microorganisms*, 11(6), 1443. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061443>

Медико-соціальні особливості подружніх пар з невиношуванням вагітності

О. А. Щедров^{1,2}

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
м. Київ

Мета дослідження: вивчити медико-соціальні особливості подружніх пар з невиношуванням вагітності.

Матеріали та методи. Для виявлення доступних клініко-анамнестичних маркерів, що свідчать про необхідність поглибленого обстеження чоловіків, складений медико-соціальний портрет подружніх пар з невиношуванням вагітності. Для складання портрета проведений ретроспективний клініко-статистичний аналіз даних амбулаторних карт 100 подружніх пар, що консультуються та обстежені з приводу невиношування вагітності. До групи порівняння увійшли 50 подружніх пар без невиношування вагітності. Включення в дослідження здійснювалось методом суцільної вибірки.

Проаналізовані медико-соціальні особливості, анамнестичні дані, генітальні, соматичні захворювання і результати клініко-лабораторного обстеження чоловіків з пар з невиношуванням вагітності.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні, мікробіологічні та статистичні методи.

Результати. Нами проаналізовані медико-соціальні дані жінок і чоловіків у досліджуваних групах. Слід зазначити, що на етапі обстеження чоловіків в подружніх парах з невиношуванням вагітності ми зіткнулися з низкою особливостей, що ускладнює діагностику. Не всі чоловіки погоджувалися на обстеження. В більшості випадків відмова була пов'язана з відсутністю мотивації, зважаючи на факт успішного зачаття, також мали місце психологічний дискомфорт і неготовність до дослідження еякулята, у деяких випадках відмова від обстеження була мотивована релігійними переконаннями.

Вивчення анамнестичних даних продемонструвало, що хронічні соматичні захворювання частіше діагностовані у 68,0% жінок основної групи і в 40,0% групи порівняння ($p = 0,022$). Істотні відмінності між групами за структурою хронічної соматичної патології відсутні, проте є тенденція до частішого виявлення захворювань ендокринної системи у жінок основної групи проти учасниць групи порівняння (22,0% і 4,0% відповідно; $p=0,066$).

Висновки. Подружні пари з невиношуванням вагітності частіше перебувають у незареєстрованому шлюбі, ніж подружні пари з успішно реалізованим батьківством. У жінок з невиношуванням вагітності статистично значущо вище

частота хронічної соматичної патології і перенесених гінекологічних захворювань, особливо запального характеру проти жінок групи порівняння.

Генітальна уреоплазменна інфекція частіше діагностована у жінок з невиношуванням вагітності. У жінок з невиношуванням вагітності встановлені статистично значимі відмінності за індексом маси тіла у бік збільшення відносно жінок групи порівняння.

Ключові слова: безпліддя, подружні пари, медико-соціальні особливості, невиношування вагітності.

Запобігання невиношуванню вагітності належить до найважливіших завдань сучасного акушерства. На сьогодні, незважаючи на досягнуті результати в розумінні патогенетичних механізмів виникнення гестаційних втрат, удосконалення діагностичних і терапевтичних можливостей, частота невиношування вагітності стабільна і не має тенденції до зниження. Від 10% до 20% вагітностей, що клінічно діагностуються, переривається мимоволі, і невиношування представляє найчастіше ускладнення вагітності [1, 2].

З урахуванням загальних тенденцій демографічної ситуації в країні (зниження народжуваності, збільшення числа безплідних шлюбів) свідомий підхід при планування подальшої вагітності і медична допомога подружнім парам з невдалим результатом бажаних вагітностей стають усе більш значущими та актуальними. Важливим етапом у запобіганні повторним репродуктивним втратам є проведення повноцінної прегравідарної підготовки, яка включає виявлення можливих причинних чинників, що обумовлюють невиношування вагітності, цілеспрямовану коригуючу терапію з урахуванням встановлених порушень, реабілітаційну і терапевтичну підтримку на шляху до реалізації бажаної вагітності [3, 4].

В останнє десятиліття обговорюється роль чоловіка в невиношуванні вагітності, але кількість робіт нечисленна [5, 6]. Чоловічий чинник визнаний і безперечний при безплідному шлюбі, а щодо невиношування вагітності – роль цього чинника на сьогодні досліджується [7, 8].

Бурхливий розвиток допоміжних медичних технологій сприяє розширенню уявлень про механізми репродуктивних порушень, глибшому розумінню ролі чоловічих і жіночих гамет у заплідненні, гестації. Стає очевидною необхідність діагностичного пошуку етіологічних чинників невиношування вагітності не лише з позиції «мати–ембріон/плід», а з позиції «мати–батько–ембріон/плід» з обов'язковим обліком чоловічого чинника [9, 10]. Набуває актуальності значущість встановлення критеріїв і маркерів «абортогенності» чоловіків. «Абортогенний» чоловік – чоловік зі специфічними характеристиками сім'я, ведучими до загибелі ембріона і втрати вагітності [11, 12].

Оцінка особливостей медико-соціальних даних і стану репродуктивного здоров'я чоловіка при невиношуванні вагітності разом з обстеженням жінок, пошук якісних індикаторів чоловічих репродуктивних невдач можуть сприяти розширенню діагностичних можливостей і поліпшенню якості надання медичної допомоги подружнім парам з невиношуванням вагітності.

Мета дослідження: вивчити медико-соціальні особливості подружніх пар з невиношуванням вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для виявлення доступних клініко-анамнестичних маркерів, що вказують на необхідність поглибленого обстеження чоловіків, було складено медико-соціальний портрет подружніх пар з невиношуванням вагітності. Для складання портрета проведено

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

ретроспективний клініко-статистичний аналіз даних амбулаторних карт 100 подружніх пар, що консультуються та обстежені з приводу невиношування вагітності.

До групи порівняння увійшли 50 подружніх пар без невиношування вагітності. Включення пацієнтів у дослідження було здійснено методом суцільної вибірки. Проаналізовані медико-соціальні особливості, анамнестичні дані, генітальні, соматичні захворювання і результати клініко-лабораторного обстеження чоловіків з пар з невиношуванням вагітності.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні, мікробіологічні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основна група була представлена 100 подружніми парами, які обстежені з приводу невиношування вагітності. Усього у цих подружніх парах зафіксовано 140 репродуктивних втрат до 22 тиж вагітності, з яких 128 (91,4%) були ранні (до 12 тиж), 12 (8,6%) – пізні (з 13 до 22 тиж). Окрім гестаційних втрат, у жінок зафіксовано 20 вагітностей, які завершилися пологами, 17 з них – своєчасними, 3 – передчасними, 25 вагітностей було перервано штучним абортom по побажання подружжя. Перша вагітність завершилася абортom у 10 (10,0%) жінок, 3 вагітності були ектопічними. Усього у жінок цієї групи було 188 вагітностей.

У 29 (29,0%) подружніх пар зафіксовано один мимовільний викидень, у 60 (60,0%) пар – 2 і більше. У 78 (78,0%) жінок викидень був первинним. Усі випадки спорадичного викидня були первинними. У структурі невиношування вагітності частка вагітності, що не розвивається, становила 66,0%. Водночас 73,0% ранніх втрат вагітності сталися на терміні 5–8 тиж.

Аналіз сімейного стану продемонстрував, що в зареєстрованому шлюбі перебували 75,0% подружніх пар. Шлюб був першим для 76,0% жінок і 75,0% чоловіків. У спільному шлюбі діти були в 15,0% подружніх пар. Поза шлюбom діти були у 5 жінок і 13 чоловіків. У групі порівняння всі жінки перебували в першому шлюбі ($p = 0,027$), шлюб був першим для 86,0% чоловіків. Шлюб був офіційно зареєстрований у 95,0% подружніх пар ($p = 0,038$).

Були проаналізовані медико-соціальні дані жінок і чоловіків у досліджуваних групах. Слід зазначити, що на етапі обстеження чоловіків в подружніх парах з невиношуванням вагітності ми зіткнулися з низкою особливостей, що ускладнюють проведення діагностики. Не всі чоловіки погоджувалися на обстеження. У більшості випадків відмова була пов'язана з відсутністю мотивації, зважаючи на факт успішного зачаття, також мали місце психологічний дискомфорт і неготовність до дослідження еякулята, у деяких випадках відмова від обстеження була мотивована релігійними переконаннями.

Жінки основної групи були віком від 20 до 39 років. Медіана віку становила 28,5 (26; 32) року. Переважаюча більшість пацієнток мали вищу освіту (80,0%).

Вивчення анамнестичних даних продемонструвало, що хронічні соматичні захворювання частіше діагностовані у 68,0% жінок основної групи і в 40,0% в групі порівняння ($p = 0,022$). Істотні відмінності між групами, що вивчаються, по структурі хронічної соматичної патології відсутні, проте є тенденція до частоти виявлення захворювань ендокринної системи у жінок основної групи відносно учасниць групи порівняння (22,0% і 4,0% відповідно; $p = 0,066$). Аутоімунний тиреоїдит був діагностований у 9,0% жінок з невиношуванням вагітності та у 2,0% пацієнток групи порівняння ($p = 0,443$). Хронічний вірусний гепатит був встановлений у 2,0% жінок основної групи ($p = 1,000$).

Оперативні втручання в анамнезі спостерігалися у 26,0% жінок з невиношуванням вагітності і 18,0% у групі порівняння ($p = 0,433$). Водночас операції на органах малого таза були у 16,0% учасниць основної групи і у 8,0% групи порівняння ($p = 0,382$).

Аналіз гінекологічної захворюваності довів, що у 51,0% жінок основної групи і 22,0% групи порівняння зафіксовані гінекологічні захворювання запального і незапального характеру ($p = 0,018$). У структурі гінекологічних захворювань у жінок основної групи переважали хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів, які були діагновані у 35,0% представниць цієї групи. У групі порівняння хронічний запальний процес жіночих статевих органів, зокрема хронічний ендометрит, мав місце у 4,0% жінок ($p = 0,001$). У групі порівняння структура гінекологічних захворювань була представлена доброякісними захворюваннями шийки матки ($n = 3$), міомою матки у поєднанні з хронічним ендометритом ($n = 1$), зовнішнім генітальним ендометріозом ($n = 1$). Порушення менструальної функції в анамнезі зафіксовано у 19,0% жінок основної групи переважно за типом олігоменореї і опсоменореї. У групі порівняння даних щодо порушення менструального циклу не було ($p = 0,035$).

Лікування з приводу інфекцій, що передаються статевим шляхом, в анамнезі було у 37,0% жінок основної групи і у 32,0% жінок групи порівняння ($p = 0,627$).

При вивченні даних про методи контрацепції в досліджуваних групах встановлено, що 42,0% жінок основної групи і 28,0% жінок групи порівняння використовували комбіновані оральні контрацептиви. У групі порівняння методом, що віддається перевага, контрацепції був бар'єрний (54,5%). Проте порівняльний статистичний аналіз не виявив істотних відмінностей за методами контрацепції в досліджуваних групах ($p = 0,462$).

ВИСНОВКИ

Подружні пари з невиношуванням вагітності частіше перебувають у незареєстрованому шлюбі, ніж подружні пари з успішно реалізованим батьківством. У жінок з невиношуванням вагітності статистично значущо вище частота хронічної соматичної патології і перенесених гінекологічних захворювань, особливо запального характеру, відносно жінок групи порівняння. Генітальна уреaplазменна інфекція частіше діагнована у жінок з невиношуванням вагітності, у яких також встановлено статистично значущі відмінності за індексом маси тіла у бік збільшення відносно жінок групи порівняння.

Medical-and-social features of matrimonial pair are with miscarriage of pregnancy O. A. Shchedrov

The objective: to learn the medical-and-social features of matrimonial pair with miscarriage of pregnancy.

Materials and methods. For the exposure of accessible clinical-and-anamnestic markers, indicative on the necessity of deep inspection of men, the medical-and-social portrait of matrimonial pair is made with miscarriage of pregnancy. For drafting of portrait the retrospective is conducted clinical-and-statistical analysis of these ambulatory maps 100 matrimonial pair which are advised and inspected concerning miscarriage of pregnancy in a matrimonial pair. 50 matrimonial pair without miscarriage of pregnancy made the group of comparison.

Set is carried out by the method of continuous selection. Medical-and-social features are analysed, anamnestic information, genital, somatopathies and results clinical-and-laboratory inspection of men from pair with miscarriage of pregnancy.

To the complex of the conducted researches clinical, laboratory, instrumental, microbiological and statistical methods were included.

Results. We analyse medical-and-social information of women and men in the investigated groups. It should be noted that on the stage of inspection of men in matrimonial pair with miscarriage of pregnancy, we ran into the row of features which hamper diagnostics. Not all men agreed to the inspection. In most cases a refuse was related to absence of motivation because of fact of successful conception, also psychological discomfort and unreadiness took place to research of ejaculate, in a number of cases the waiver of inspection was explained by religious persuasions. The study of anamnestic information retined that chronic somatopathies are more frequent diagnosed in 68,0% women of basic group and in 40,0% in the group of comparison ($p = 0.022$). Substantial differences between groups which are studied, on the structure of chronic somatic pathology were absent, however there is a tendency to more frequency of occurrence of diseases of the endocrine system for the women of basic group in relation to the participants of group of comparison (22,0% and 4,0% respectively, $p=0,066$).

Conclusions. Matrimonial pair with miscarriage of pregnancy more frequent are in unregistered marriage, what matrimonial pair with the successfully realized paternity. For women with miscarriage of pregnancy statistically meaningfully higher frequency of chronic somatic pathology and carried gynaecological diseases, especially inflammatory character, in relation to the women of group of comparison.

A genital ureaplasma infection is more frequent diagnosed for women with miscarriage of pregnancy. For women with miscarriage of pregnancy meaningful differences are set statistically on the body mass index toward an increase in relation to the women of group of comparison.

Keywords: *infertility, matrimonial pair, medical-and-social features, miscarriage of pregnancy.*

Відомості про автора

Щедров Андрій Олександрович – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

ORCID: 0000-0002-1737-9171; e-mail: retyash@email.ua

Information about the author

Shchedrov Andrey O. – Karazin Kharkiv national university

ORCID: 0000-0002-1737-9171; e-mail: retyash@email.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Akanksha, Mehta, 2021. Limitations and barriers in access to care for male factor infertility / Mehta Akanksha, Ajay K. Nangia, James M. Dupree, James F. Smith. // Fertil Steril.:2:1 128–37.
2. Aparicio-Ruiz, B., 2022. Automatic time-lapse instrument is superior to single-point morphology observation for selecting viable embryos: retrospective study in oocyte donation / B. Aparicio-Ruiz, N. Basile, S Pérez Albalá, F Bronet, J Remohí, M Meseguer // Fertil Steril.:5: 1379-85.
3. Araujo Júnior, E., 2020. Three-dimensional power Doppler placental vascularisation indices in early pregnancy: a pilot study / E. Araujo Júnior, L.M. Nardozza, P.M. Nowak, L.C. Rolo, H.A. Guimarães Filho, A.F. Moron // Journal of Obstetrics and Gynaecology:4:283-95.
4. Balayla, Jacques, 2023. Neurodevelopmental Outcomes After Assisted Reproductive Technologies / Jacques Balayla, Odile Sheehy, Fraser, William D., Séguin, Jean R., Jacquetta Trasler, Monnier Patricia, Mac Leod, A. Andrea, Simard, Marie-Noëlle, Gina Muckle, Anick Bérard // Obstetrics & Gynecology:129:2:265–72.
5. Banker, M., 2022. Pregnancy outcomes and maternal and perinatal complications of pregnancies following *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection using own oocytes, donor oocytes, and vitrified embryos / M. Banker, V. Mehta, D. Sorathiya, M. Dave, S. Shah // A prospective follow-up study:3:241-249.
6. Blake, L., 2024. Gay father surrogacy families: relationships with surrogates and egg donors and parental disclosure of children's origins / L. Blake, N. Carone, J. Slutsky, E. Raffanello, A.A. Ehrhardt, S. Golombok // Fertil Steril.:7:1503-1509.
7. Blázquez, 2023. A. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis / A. Blázquez, D. García, A. Rodríguez, R. Vassena, F. Figueras, V. Vernaeve // Assist Reprod Genet.:7: 855-63.

8. Brinton, L.A., 2022. Fertility drugs and the risk of breast and gynecologic cancer / L.A. Brinton, V.V. Sahasrabudde, D. Scoccia // *Semin Reprod Med.*:6:131–45.
9. Camilla, W. Rich., 2023. Addressing the emotional barriers to access to reproductive care / Camilla, W. Rich, Alice D. Domar // *Fertil Steril.*:5:1124–7.
10. Carone, N., 2024. Italian gay fathers' experiences of transnational surrogacy and their relationship with the surrogate pre- and post-birth / N. Carone, R. Baiocco, V. Lingiardi // *Reprod Biomed Online*:10:181-90.
11. Carter, E. B., 2024. The Impact of Chorionicity on Maternal Pregnancy Outcomes / E.B. Carter, K.C. Bishop, K.R. Goetzinger, M.G. Tuuli, A.G. Cahill // *Am J Obstet Gynecol*:13:P.390-9.
12. Caserta, D., 2023. Maternal and perinatal outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies / D. Caserta // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*: 4: 64–69.

Динаміка імунно-гормональних та ультразвукових маркерів у прогнозуванні результатів лікування жінок з ризиком синдрому гіперстимуляції яєчників: мультицентровий аналіз та перспективи персоналізованої терапії

А. Д. Вітюк^{1,2}, М. Г. Гафійчук¹

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

²Приватний заклад вищої освіти «Академія Добробут», м. Київ

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) залишається одним із найбільш серйозних ускладнень програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), особливо у жінок з високим оваріальним резервом.

Мета дослідження: оцінити ефективність персоналізованих протоколів стимуляції яєчників, спрямованих на профілактику СГЯ та покращення репродуктивних результатів у пацієнток високого ризику.

Матеріали та методи. Проведено рандомізоване проспективне дослідження за участю 120 жінок з високим ризиком СГЯ, яких розподілено на підгрупу А (n = 43), підгрупу Б (n = 37) та контроль (n = 40). У підгрупах А та Б застосовували протоколи з антагоністами GnRH, подвійний тригер овуляції (GnRH-агоніст ± низька доза hCG), агоністи дофаміну (каберголін), посилену лютеїнову підтримку та стратегію «Freeze-all». У контрольній групі використовували стандартну стимуляцію з hCG-тригером та базовою лютеїновою підтримкою.

Моніторинг включав трансвагінальне ультразвукове дослідження, визначення рівнів антимюллерова гормону, естрадіолу та прогестерону.

Результати. Частота клінічно значущого СГЯ становила 4,7% у підгрупі А та 2,7% у підгрупі Б, тоді як у контролі – 17,5% (p < 0,05). Клінічна вагітність встановлена у 55,8% (А), 48,6% (Б) та 35% (контроль; p < 0,05). Частота викиднів становила 9,1% (А),

10,8% (Б) та 21,4% (контроль; $p = 0,05$). Кількість отриманих ооцитів та рівні естрадіолу були порівнянними між групами. Персоналізовані схеми дозволили знизити ризик СГЯ при збереженні високих показників результативності ДРТ.

Висновки. Комплекс персоналізованих заходів, що включає модифіковані протоколи стимуляції, подвійний тригер, агоністи дофаміну та стратегію «Freeze-all», є ефективним підходом для профілактики СГЯ у жінок з високим ризиком та сприяє підвищенню частоти клінічної вагітності при зниженні частоти викиднів.

Ключові слова: синдром гіперстимуляції яєчників, профілактика, персоналізовані протоколи, подвійний тригер, Freeze-all, каберголін, допоміжні репродуктивні технології.

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) залишається одним із найбільш серйозних ускладнень програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), що супроводжується значним ризиком для здоров'я та життя пацієнток, а також негативно впливає на результати лікування безпліддя [1, 2]. За останнє десятиріччя спостерігається тенденція до зростання частоти клінічно значущих форм СГЯ, особливо у групах пацієнток із полікістозом яєчників, високим оваріальним резервом та підвищеною чутливістю до гонадотропінів [3, 4].

Важливим напрямом сучасної репродуктології є вивчення імунно-гормональних та ультразвукових маркерів, які можуть передбачати ризик розвитку СГЯ та прогнозувати ефективність лікування. До таких маркерів відносять рівень антимюллерова гормону (АМГ), базальний рівень фолікулоstimулювального гормону (ФСГ), концентрацію естрадіолу у динаміці стимуляції, кількість антральних фолікулів, товщину ендометрія та показники кровотоку за доплерометрією [5–7]. Результати низки досліджень підтверджують, що інтегрований підхід, який поєднує ці параметри, дозволяє створювати персоналізовані протоколи стимуляції та знижувати ризики СГЯ [8–10].

Особливе значення має розробка прогностичних моделей, що включають імунологічні предиктори – рівень цитокінів, профіль Т-хелперів, показники НК-клітинної активності – у поєднанні з ультразвуковими критеріями оваріального резерву та відповіді на стимуляцію [11, 12]. Такі мультифакторні моделі дозволяють не лише передбачити ймовірність розвитку СГЯ, але й оцінити шанси настання вагітності як у природному циклі, так і в програмі ДРТ [13–15].

Мета дослідження: оцінювання прогностичної цінності імунно-гормональних та ультразвукових маркерів у жінок з високим ризиком СГЯ та визначення можливостей персоналізованої терапії на основі мультицентрового аналізу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено рандомізоване проспективне дослідження за участю 120 жінок із високим ризиком розвитку синдрому СГЯ. Пацієнток було розподілено на дві групи:

- основна група ($n = 80$) – персоналізований підхід до стимуляції яєчників;
- контрольна група ($n = 40$) – стандартний протокол стимуляції.

Дослідження проводили на базі МЦ «Надія» (м. Одеса) у період з січня 2020 р. по грудень 2024 р. Усі учасниці надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та використання анонімізованих даних.

Критерії включення у дослідження:

- вік 20–40 років;
- проведення циклів екстракорпорального запліднення (IVF/ICSI);

- високий ризик СГЯ, визначений на основі підвищеного рівня АМГ, великої кількості антральних фолікулів за даними трансвагінальної сонографії, попереднього анамнезу циклів із СГЯ.

Критерії виключення з дослідження:

- ендокринні розлади (гіперпролактинемія, порушення функції щитоподібної залози);
- тяжкі системні захворювання;
- онкологічна патологія в анамнезі.

Структура основної групи ($n = 80$):

- підгрупа А ($n = 43$) – персоналізований протокол стимуляції яєчників із застосуванням антагоністів ГнРГ, подвійного тригера овуляції (GnRH-a + низька доза hCG), розширеної підтримки лютеїнової фази (додаткові дози прогестерону) та профілактичного використання агоністів дофаміну (каберголін) при підвищенні ризику СГЯ;
- підгрупа Б ($n = 37$) – персоналізований протокол із застосуванням антагоністів ГнРГ та стратегії «Freeze-all» (повне криозберігання ембріонів із відкладенням переносом), без використання тригера hCG.

Пацієнтки контрольної групи ($n = 40$) отримували стандартний протокол стимуляції з використанням hCG для індукції овуляції та традиційної схеми лютеїнової підтримки.

Методи обстеження:

- клінічне – оцінка анамнезу, репродуктивної функції, ІМТ, регулярності менструального циклу;
- лабораторне – визначення рівнів АМГ, ФСГ, естрадіолу (E_2) та прогестерону (P_4) у відповідних фазах циклу;
- імунологічне – за потреби оцінювали цитокіновий профіль (IL-6, IL-8, TNF- α) та активність NK-клітин;
- інструментальне – трансвагінальна сонографія з підрахунком кількості антральних фолікулів та доплерометрією маткових артерій.

Моніторинг стимуляції включав регулярні УЗ-контролі та визначення рівня естрадіолу для оцінки відповіді яєчників. Лютеїнову фазу контролювали шляхом вимірювання рівня прогестерону на 5–7-й день після індукції овуляції.

Кінцеві точки: кількість отриманих ооцитів, частота розвитку СГЯ, показники хімічної та клінічної вагітності, частота викиднів.

Статистичний аналіз. Обробку даних виконували з використанням пакета Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США). Для порівняння середніх значень застосовували t-критерій Стьюдента або U-критерій Манна–Уїтні залежно від типу розподілу. Кореляційний аналіз проводили за методом Пірсона або Спірмена. Прогностичну цінність маркерів визначали за допомогою ROC-аналізу з обчисленням площі під кривою (AUC). Вірогідність вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз базових характеристик учасниць продемонстрував, що групи та підгрупи були статистично однорідними за основними демографічними та клініко-лабораторними параметрами (табл. 1). Середній вік пацієнток коливався від 30,8 до 31,5 року, середній індекс маси тіла був у межах 23,8–24,1 кг/м². Тривалість безпліддя у середньому становила близько 4,7 року, без суттєвих відмінностей між групами ($p > 0,05$).

Таблиця 1

Характеристика пацієнток за основними клініко-демографічними та лабораторними показниками

Показник	Підгрупа А, n = 43	Підгрупа Б, n = 37	Контрольна група, n = 40	p*
Вік, роки (M ± SD)	31,2 ± 4,5	30,8 ± 4,1	31,5 ± 4,3	>0,05
ІМТ, кг/м ² (M ± SD)	23,8 ± 2,6	24,1 ± 2,9	23,9 ± 2,7	>0,05
Тривалість безпліддя, роки (M ± SD)	4,8 ± 2,1	4,6 ± 2,3	4,7 ± 2,0	>0,05
Тип безпліддя, n (%):				
– первинне	26 (60,5%)	22 (59,5%)	25 (62,5%)	>0,05
– вторинне	17 (39,5%)	15 (40,5%)	15 (37,5%)	
АМГ, нг/мл (M ± SD)	4,8 ± 1,2	4,9 ± 1,3	4,7 ± 1,1	>0,05
ФСГ, мМО/мл (M ± SD)	6,2 ± 1,4	6,1 ± 1,5	6,3 ± 1,3	>0,05
Кількість антральних фолікулів (M ± SD)	18,6 ± 4,2	19,1 ± 4,5	18,4 ± 4,1	>0,05
Попередній СГЯ в анамнезі, n (%)	11 (25,6%)	9 (24,3%)	10 (25,0%)	>0,05

Примітка. p* – Рівень статистичної значущості між підгрупами та контрольною групою (ANOVA або χ^2).

Рівень АМГ у всіх групах був підвищеним (4,7–4,9 нг/мл), що відповідало високому оваріальному резерву. Кількість антральних фолікулів також була подібною і коливалася в межах 18,4–19,1 у кожному яєчнику. Частка пацієнток із попередніми епізодами СГЯ в анамнезі становила близько 24–25% і не відрізнялася між групами ($p > 0,05$).

Відсутність статистично значущих відмінностей за вихідними показниками свідчить про коректну рандомізацію та порівнянність досліджуваних груп, що дає підстави для об'єктивного аналізу подальших клінічних результатів (див. табл. 1).

Дані, наведені у табл. 1, відображають базову характеристику пацієнток, включених у дослідження, за основними клініко-демографічними та лабораторними показниками. Між підгрупами А та Б основної групи, а також контрольною групою, не виявлено статистично значущих відмінностей за віком, індексом маси тіла, тривалістю безпліддя, типом безпліддя, рівнем АМГ, ФСГ та кількістю антральних фолікулів ($p > 0,05$). Це свідчить про однорідність груп за вихідними параметрами та дозволяє об'єктивно порівнювати результати ефективності різних протоколів стимуляції та профілактики СГЯ.

За даними трансвагінальної сонографії, перед початком стимуляції, середня кількість антральних фолікулів становила $18,7 \pm 4,3$ у кожному яєчнику, що підтверджує високий оваріальний резерв учасниць. Протягом стимуляції відзначали поступове збільшення діаметра доміантних фолікулів до 18–20 мм у всіх досліджуваних групах.

Показники лютеїнової фази, зокрема рівень прогестерону на 5–7-й день після індукції овуляції, відповідали фізіологічним значенням для кожної підгрупи, що дозволяло об'єктивно оцінити ефективність застосованих схем підтримки та уникнути впливу цього фактора на кінцеві результати.

Кількість отриманих ооцитів та концентрація естрадіолу на момент тригера овуляції були подібними у підгрупах А та Б основної групи, а також у контрольній групі

Таблиця 2

Основні показники ефективності та безпеки протоколів стимуляції у жінок із високим ризиком СГЯ

Показник	Підгрупа А, n = 43	Підгрупа Б, n = 37	Контрольна група, n = 40	p*
Середня кількість отриманих ооцитів (M ± SD)	13,4 ± 3,2	13,1 ± 3,5	12,9 ± 3,4	>0,05
Рівень естрадіолу на момент тригера, пг/мл (M ± SD)	2 785 ± 410	2 742 ± 395	2 768 ± 420	>0,05
Клінічно значущий СГЯ, n (%)	2 (4,7%)	1 (2,7%)	7 (17,5%)	<0,05
Клінічна вагітність, n (%)	24 (55,8%)	18 (48,6%)	14 (35,0%)	<0,05
Викидні, n (%)	4 (9,1%)	4 (10,8%)	6 (21,4%)	0,05

Примітка. p* – Рівень статистичної значущості між групами (χ^2 -тест або ANOVA для кількісних показників).

($p > 0,05$). Проте частота розвитку СГЯ демонструвала чіткі статистично значущі відмінності: лише 2 (4,7%) пацієнтки у підгрупі А та 1 (2,7%) пацієнтка у підгрупі Б мали клінічно значущий СГЯ, тоді як у контрольній групі цей показник становив 7 (17,5%) випадків ($p < 0,05$).

Щодо показників репродуктивного успіху, частота клінічної вагітності у підгрупі А досягала 55,8% (24 із 43 пацієнток), у підгрупі Б – 48,6% (18 із 37), тоді як у контрольній групі цей показник був істотно нижчим – 35% (14 із 40) ($p < 0,05$).

Аналіз частоти викиднів також виявив статистично значущі різниці: у підгрупі А – 9,1%, у підгрупі Б – 10,8%, у контрольній групі – 21,4% ($p = 0,05$).

Отримані дані свідчать, що впровадження комплексу персоналізованих заходів – використання модифікованих протоколів стимуляції з антагоністами ГнРГ, подвійного тригера овуляції, агоністів дофаміну та стратегії «Freeze-all» – дозволяє істотно знизити ризик розвитку СГЯ та покращити показники клінічної вагітності у жінок із високим ризиком цього ускладнення (табл. 2).

Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що застосування персоналізованих підходів до стимуляції яєчників у жінок із високим ризиком СГЯ забезпечує істотне зниження частоти цього ускладнення без зменшення кількості отриманих ооцитів та рівня естрадіолу (див. табл. 2).

Підгрупи А та Б, у яких використовували модифіковані протоколи, подвійний тригер, агоністи дофаміну та стратегію «Freeze-all», мали кращі репродуктивні результати – вищу частоту клінічної вагітності та нижчу частоту викиднів – порівняно зі стандартним протоколом у контрольній групі. Це підтверджує ефективність комплексної профілактики СГЯ та доцільність її впровадження у пацієнток високого ризику.

Отримані результати нашого дослідження узгоджуються з даними сучасної літератури, які свідчать, що використання протоколів з антагоністами гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH-ant) у поєднанні з подвійним тригером овуляції та відмовою від свіжого переносу ембріонів суттєво знижує ризик розвитку СГЯ у пацієнток із високим оваріальним резервом [1, 2].

Агоніст GnRH як тригер овуляції стимулює фізіологічний викид лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та ФСГ, що забезпечує фінальне дозрівання ооцитів, водночас зменшуючи ризик надмірної лютеїнової стимуляції, характерної для використання хоріонічного гонадотропіну людини (hCG) [3]. Застосування агоністів дофаміну, зокрема

1. Визначення групи високого ризику

- АМГ > 3,5 нг/мл
- AFC (антральні фолікули) ≥ 18 у кожному яєчнику
- Попередні епізоди СГЯ в анамнезі
- Висока чутливість до гонадотропінів у минулих циклах

2. Вибір протоколу стимуляції

- Протоколи з антагоністами GnRH (GnRH-ant)
- Індивідуальний підбір дози рекомбінантного ФСГ

3. Тригери овуляції

- Агоніст GnRH як основний тригер
- Подвійний тригер (агоніст GnRH + низька доза hCG) у разі необхідності підвищення якості ооцитів

4. Лютеїнова підтримка

- Підвищені дози прогестерону (вагінально або парентерально)
- Додаткове застосування естрогенів при необхідності
- Індивідуальний моніторинг рівня прогестерону на 5–7-й день

5. Фармакопрофілактика

- Агоністи дофаміну (каберголін 0,5 мг/день $\times$ 8 днів після тригера)
- В окремих випадках — альбумін внутрішньовенно у день пункції (за показаннями)

6. Ембріологічна стратегія

- Freeze-all — відкладений перенос ембріонів у криоциклі
- Уникнення свіжого переносу при високих рівнях Е2

7. Моніторинг та спостереження

- Регулярні УЗД-контролі під час стимуляції
- Вимірювання Е2 та прогестерону в динаміці
- Раннє виявлення та лікування легких форм СГЯ

Алгоритм профілактики синдрому гіперстимуляції яєчників у жінок з високим ризиком

каберголіну, додатково знижує проникність судин і, відповідно, ризик розвитку важких форм СГЯ [4, 5].

Впровадження стратегії «Freeze-all» — повного криозберігання ембріонів із відкладеним переносом у підготовленому ендометрії — продемонструвало високу ефективність як з точки зору профілактики СГЯ, так і щодо підвищення імплантаційного потенціалу у жінок з надмірною яєчниковою відповіддю [6, 7]. У нашому дослідженні ця стратегія у підгрупі Б дозволила досягти найнижчої частоти СГЯ (2,7%) при збереженні високих показників клінічної вагітності (48,6%).

Порівняно з контрольною групою, у якій застосовували стандартний протокол із hCG-тригером, в обох підгрупах основної групи спостерігалось більш ніж удвічі зниження частоти СГЯ, а також статистично значуще підвищення частоти клінічної вагітності. Це підтверджує, що профілактика СГЯ має ґрунтуватися на багатокомпонентному підході, який враховує як фармакологічні, так і ембріологічні аспекти циклу.

Важливим є й вплив персоналізованих протоколів на зниження частоти викиднів, що, ймовірно, пов'язано з оптимізацією лютеїнової підтримки та кращою якістю ендометріального рецептивного вікна у відкладених переносах [8, 9].

Алгоритм побудований з урахуванням сучасних рекомендацій ESHRE та ASRM (2023–2024) і результатів нашого дослідження, що продемонструвало ефективність персоналізованих протоколів у зниженні частоти СГЯ без погіршення репродуктивних результатів. Виявлення пацієток, схильних до розвитку СГЯ, є ключовим початковим етапом. Підвищений рівень АМГ (> 3,5 нг/мл), значна кількість антральних фолікулів (AFC ≥ 18 у кожному яєчнику), наявність попередніх епізодів СГЯ та гіперреактивність яєчників у минулих циклах є основними критеріями відбору. Протоколи з антагоністами GnRH забезпечують більш контрольовану відповідь яєчників

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

і знижують ризик СГЯ. Доза рекомбінантного ФСГ підбирається індивідуально з урахуванням оваріального резерву та попередніх реакцій на стимуляцію.

Агоніст GnRH замість hCG як тригер індукує фізіологічний пік ЛГ і ФСГ, зменшуючи стимуляцію лютеїнової фази та, відповідно, ризик СГЯ. Подвійний тригер (GnRH-агоніст + низька доза hCG) застосовується у випадках необхідності покращення якості ооцитів. Посилена підтримка прогестероном та, за потреби, естрогенами необхідна для компенсації скороченої дії ЛГ після тригера GnRH-агоністом.

Моніторинг рівня прогестерону дозволяє індивідуалізувати тривалість та дозування підтримки. Агоністи дофаміну (каберголін) зменшують проникність судин, що є ключовим у патогенезі СГЯ. У поодиноких випадках, при особливо високому ризику, використовуються внутрішньовенний альбумін у день пункції. Стратегія Freeze-all дозволяє уникнути свіжого переносу у циклі з високими рівнями естрадіолу, що зменшує ризик СГЯ та покращує умови імплантації в наступному кріоциклі. Частий УЗ-контроль та визначення рівнів естрадіолу/прогестерону дають змогу вчасно виявити ранні ознаки СГЯ. Це дозволяє оперативно коригувати тактику та запобігати переходу до тяжких форм.

Отже, алгоритм передбачає багатокomпонентну стратегію, що поєднує фармакологічні, ембріологічні та моніторингові методи, і може бути інтегрований у клінічну практику для оптимізації безпеки та ефективності програм ДРТ у пацієнток високого ризику.

ВИСНОВКИ

Застосування персоналізованих протоколів стимуляції яєчників у пацієнток з високим ризиком СГЯ, що включають використання антагоністів GnRH, подвійного тригера овуляції, агоністів дофаміну та стратегії «Freeze-all», дозволяє суттєво знизити частоту розвитку СГЯ (до 2,7–4,7% проти 17,5% у контрольній групі; $p < 0,05$) без зменшення кількості отриманих ооцитів та рівня естрадіолу.

Впровадження модифікованих схем лютеїнової підтримки з підвищеними дозами прогестерону та індивідуальним контролем його рівня сприяє підвищенню частоти клінічної вагітності (48,6–55,8% проти 35% у контролі; $p < 0,05$) та зниженню частоти викиднів (9,1–10,8% проти 21,4% у контролі; $p = 0,05$).

Алгоритм комплексної профілактики СГЯ, розроблений на основі отриманих даних, є ефективним інструментом клінічного ведення жінок із високим оваріальним резервом та підвищеним ризиком гіперреакції на стимуляцію, забезпечуючи оптимальне співвідношення безпеки та репродуктивної ефективності.

Практичні рекомендації

1. *Відбір пацієнток високого ризику* має ґрунтуватися на поєднаній оцінці рівня АМГ, кількості антральних фолікулів (AFC), даних анамнезу та чутливості до гонадотропінів у минулих циклах.

2. *Протоколи стимуляції* рекомендується проводити з використанням антагоністів GnRH та індивідуально підбраної дози рекомбінантного ФСГ, із можливим застосуванням м'яких протоколів у пацієнток з надвисоким оваріальним резервом.

3. *Тригери овуляції*: основним слід вважати агоніст GnRH; подвійний тригер (GnRH-агоніст + низька доза hCG) можна застосовувати за наявності показань для підвищення якості ооцитів.

4. *Лютеїнова підтримка* повинна включати підвищені дози прогестерону (вагінально або парентерально) та, за необхідності, додавання естрогенів, з обов'язковим контролем рівня прогестерону на 5–7-й день після овуляції.

5. *Фармакопрофілактика* СГЯ: каберголін 0,5 мг/день протягом 8 днів після тригера; при надвисокому ризику – альбумін внутрішньовенно у день пункції (за показаннями).

6. *Стратегія переносу ембріонів*: у циклах із високими рівнями естрадіолу рекомендується повне криозберігання ембріонів (Freeze-all) з подальшим переносом у підготовленому ендометрії.

7. *Моніторинг*: регулярні УЗ-контролі та лабораторна оцінка рівнів E2 і прогестерону є обов'язковими для раннього виявлення ознак СГЯ та своєчасної корекції тактики лікування.

Dynamics of immuno-hormonal and ultrasound markers in predicting treatment outcomes in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome: multicenter analysis and prospects for personalized therapy **A. D. Vitiuk, M. H. Hafiychuk**

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) remains one of the most serious complications of assisted reproductive technology (ART) programs, especially in women with high ovarian reserve. **The objective:** to evaluate the effectiveness of personalized ovarian stimulation protocols aimed at preventing OHSS and improving reproductive outcomes in high-risk patients.

Materials and methods. A randomized prospective study was conducted involving 120 women at high risk of OHSS, allocated into subgroup A (n = 43), subgroup B (n = 37), and a control group (n = 40). Subgroups A and B received antagonist GnRH protocols, dual ovulation trigger (GnRH agonist ± low-dose hCG), dopamine agonists (cabergoline), enhanced luteal phase support, and a “Freeze-all” strategy. The control group underwent standard stimulation with hCG trigger and basic luteal support. Monitoring included transvaginal ultrasound, anti-Müllerian hormone, estradiol, and progesterone levels.

Results. The incidence of clinically significant OHSS was 4.7% in subgroup A and 2.7% in subgroup B, compared to 17.5% in the control group ($p < 0.05$). Clinical pregnancy rates were 55.8% (A), 48.6% (B), and 35% (control, $p < 0.05$). Miscarriage rates were 9.1% (A), 10.8% (B), and 21.4% (control, $p = 0.05$). The number of retrieved oocytes and estradiol levels were comparable between groups. Personalized regimens reduced OHSS risk while maintaining high ART success rates.

Conclusions. A comprehensive personalized approach including modified stimulation protocols, dual trigger, dopamine agonists, and a “Freeze-all” strategy is an effective method for OHSS prevention in high-risk women and improves clinical pregnancy rates while reducing miscarriage incidence.

Keywords: ovarian hyperstimulation syndrome, prevention, personalized protocols, dual trigger, Freeze-all, cabergoline, assisted reproductive technology.

Відомості про авторів

Вітюк Алла Дмитрівна – Приватний заклад вищої освіти «Академія Добробут», м. Київ
ORCID: 0000-0003-0550-7196; e-mail: allavventura84@gmail.com

Гафійчук Микола Григорович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0003-0383-4337; e-mail: gafiychuk.m@gmail.com

Information about the authors

Vitiuk Alla D. – Private Higher Education Institution «Dobrobut Academy», Kyiv
ORCID: 0000-0003-0550-7196; e-mail: allavventura84@gmail.com

Hafiychuk Mykola H. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
ORCID: 0000-0003-0383-4337; e-mail: gafiychuk.m@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Nastri CO, Teixeira DM, Moroni RM, Leitao VM, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(4):377-93. doi:10.1002/uog.14684.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1634-47. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.08.048.
3. Mourad S, Brown J, Farquhar C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD012103. doi:10.1002/14651858.CD012103.pub2.
4. Orvieto R. Ovarian hyperstimulation syndrome – an optimal solution for an unresolved enigma. *J Ovarian Res.* 2013;6:77. doi:10.1186/1757-2215-6-77.
5. Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):688-701. doi:10.1093/humupd/dmu020.
6. Jayaprakasan K, Deb S, Batcha M, Hopkisson J, Johnson I, Campbell B, Raine-Fenning N. The cohort of antral follicles measuring 2–6 mm reflects the quantitative status of ovarian reserve as assessed by serum FSH and AMH. *Hum Reprod.* 2010;25(6):1534-40. doi:10.1093/humrep/deq073.
7. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio AC, Stabile G, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update.* 2010;16(2):113-30. doi:10.1093/humupd/dmp036.
8. Esteves SC, Roque M, Bedoschi GM, Conforti A, Humaidan P, Alviggi C. Defining low prognosis patients undergoing assisted reproductive technology: POSEIDON criteria – the why. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:461. doi:10.3389/fendo.2018.00461.
9. Youssef MA, Van Wely M, Hassan MA, Al-Inany HG, Mochtar M, Khattab S, Van der Veen F. Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16(5):459-66. doi:10.1093/humupd/dmq017.
10. Aboulghar M. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): to do or not to do. *Reprod Biomed Online.* 2009;19(1):33-5. doi:10.1016/S1472-6483(10)60046-4.
11. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online.* 2013;27(5):530-538. doi:10.1016/j.rbmo.2013.06.012.
12. Salama M, Woodruff TK. Anticancer treatment and ovarian function: novel insights into ovarian tissue cryopreservation and transplantation. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):e510-e521. doi:10.1016/S1470-2045(15)00073-5.
13. Griesinger G. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: use of gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Semin Reprod Med.* 2010;28(6):493-9. doi:10.1055/s-0030-1265678.
14. Revelli A, Delle Piane L, Casano S, Molinari E, Massobrio M, Rinaudo P. Follicular fluid content and oocyte quality: from single biochemical markers to metabolomics. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009;7:40. doi:10.1186/1477-7827-7-40.
15. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, Abou-Setta AM. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(4):CD001750. doi:10.1002/14651858.CD001750.pub4.