

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ «АСОЦІАЦІЯ АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ УКРАЇНИ»

SCIENTIFIC DIGEST OF ASSOCIATION OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS OF UKRAINE

ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ АСОЦІАЦІЇ АКУШЕРІВ- ГІНЕКОЛОГІВ УКРАЇНИ

Науковий, медичний збірник
Виходить 2 рази на рік
Збірник засновано у березні 1998 р.

Випуск 1 (49) 2022

**Рівне
ПП «Естери»
2022**

Засновники:
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
імені П. Л. ШУПИКА
(НУОЗУ імені П. Л. Шупика)
ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ «АСОЦІАЦІЯ
АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ УКРАЇНИ»
(ГО «ААГУ»)

Головний редактор: *Камінський В.В.*, д.мед.н., професор, академік НАМН України, Голова виконавчого комітету ГО «ААГУ», завідувач кафедру акушерства акушерства, гінекології та репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Україна

Випускаючий редактор *Коломійченко Т.В.*, відповідальний секретар ГО «ААГУ», Україна

Секретарі: к.м.н. *Малишева І.В.*, Україна; к.м.н. *Онищук Л.М.*, Україна

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Бойчук О.Г., доктор медичних наук, професор, професор кафедри акушерства та гінекології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Карлова О. О., доктор медичних наук, доцент кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Україна

Frank A. Chervenak, M.D., Given Foundation Professor and Chairman Department of Obstetrics and Gynecology, New York Weill Cornell Medical Center, США

Mahmood Tahir A., FEBCOG plus Past President EBCOG - Clinical Director- Directorate of Women, Children and Clinical Support Services, Victoria Hospital, Kirkcaldy, Scotland And Senior Lecturer School of Medicine, University of St Andrews, Велика Британія

Wolfgang Holzgreve, prof. Dr.med. Dr.h.c.mult. MD, Professor of Obstetrics and Gynaecology, Medical Director and CEO University of Bonn Medical Center, Bonn, Німеччина

Juriy Wladimiroff, prof., MD, PhD, FRCOG, Knight of the Order of the Dutch Lion, Chair of Standing Committee on Training Recognition (SCTR) of EBCOG, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, Велика Британія

Petr Velebil, prof., MD, PhD, Chief, Perinatal Centre of the Institute for the Care of Mother and Child Chief, WHO Collaborating Centre in Perinatal Medicine Prague, Чехія

Геряк С. М., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології №2, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Україна

Грищенко О. В., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Жданович О. І., доктор медичних наук, професор, професор кафедри неонатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Україна

Коломійченко Т. В., кандидат технічних наук, головний науковий співробітник кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Україна

Коньков Д. Г., доктор медичних наук, професор, професор кафедри акушерства і гінекології №1, Вінницький Національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Камінський А.В., доктор медичних наук, професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Україна

Медведєв М.В., доктор медичних наук, професор, професор кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Україна

Носенко О. М., доктор медичних наук, професор, професор кафедри акушерства та гінекології № 1, Одеський національний медичний університет, Україна

НАУКОВІ КОНСУЛЬТАНТИ

Вороненко Ю.В., д.мед.н., професор, академік НАМН України, ректор НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м.Київ.

Запорожан В.М., д.мед.н., професор, академік НАМН України, Президент ГО «ААГУ», м.Одеса.

Антипкін Ю.Г., д.мед.н., професор, академік НАМН України, м.Київ

Венцківський Б. М., д.мед.н., професор, чл.-кор. НАМН України, м.Київ

Резніков О.Г., д.мед.н., професор, академік НАМН України, чл.-кор. НАН України, м.Київ

Вдовиченко Ю. П., д.мед.н., професор, чл.-кор. НАМН України, м.Київ

Татарчук Т. Ф., д.мед.н., професор, чл.-кор. НАМН України, м.Київ

Маркін Л. Б., д.мед.н., професор, чл.-кор. НАМН України, м.Львів

Медведь В. І., д.мед.н., професор, чл.-кор. НАМН України, м.Київ

Горovenko Н. Г., д.мед.н., професор, чл.-кор. НАМН України, м.Київ

РЕЦЕНЗІЙНА РАДА

Авраменко Т. В., д.мед.н., професор, м.Київ; Бенюк В. О., д.мед.н., професор, м.Київ; Бойчук А. В., д.мед.н., професор, м.Тернопіль; Булашенко О. В., д.мед.н., професор, м.Вінниця; Вдовиченко С. Ю., д.мед.н., м.Київ; Венцківська І. Б., д.мед.н., професор, м.Київ; Галич С. Р., д.мед.н., професор, м.Одеса; Гладчук І. З., д.мед.н., професор, м.Одеса; Гнатко О. П., д.мед.н., професор, м.Київ; Говсєєв Д. О., д.мед.н., професор, м.Київ; Голяновський О. В., д.мед.н., професор, м.Київ; Горбунова О. В., д.мед.н., професор, м.Київ; Грищенко М. Г., д.мед.н., професор, м.Харків; Дронова В.Л., д.мед.н., професор, м.Київ; Дубосарська З. М., д.мед.н., професор, м.Дніпропетровськ; Дубосарська Ю. О., д.мед.н., професор, м.Дніпропетровськ; Дубчак А. Є., д.мед.н., професор, м.Київ; Жабченко І. А., д.мед.н., професор, м.Київ; Жилка Н. Я., д.мед.н., професор, м.Київ; Жук С. І., д.мед.н., професор, м.Київ; Квашенко В. П., д.мед.н., професор, м.Київ; Корнацька А. Г., д.мед.н., професор, м.Київ; Лакатош В. П., д.мед.н., професор, м.Київ; Макаренко М. В., д.мед.н., професор, м.Київ; Моїсєєнко Р. О., д.мед.н., професор, м.Київ; Назаренко Л. Г., д.мед.н., професор, м.Харків; Педаченко Н. Ю., д.мед.н., професор, м.Київ; Пирогова В. І., д.мед.н., професор, м.Львів; Потапов В. О., д.мед.н., професор, м.Дніпропетровськ; Резніченко Г. І., д.мед.н., професор, м.Запоріжжя; Рожковська Н. М., д.мед.н., професор, м.Одеса; Романенко Т. Г., д.мед.н., професор, м.Київ; Ромащенко О. В., д.мед.н., професор, м.Київ; Савченко С. Є., д.мед.н., професор, м.Київ; Сенчук А. Я., д.мед.н., професор, м.Київ; Скрипченко Н. Я., д.мед.н., професор, м.Київ; Суслікова Л. В., д.мед.н., професор, м.Київ; Суханова А. А., д.мед.н., професор, м.Київ; Ткаченко Р. О., д.мед.н., професор, м.Київ; Туманова Л. Є., д.мед.н., професор, м.Київ; Щербина М. О., д.мед.н., професор, м.Харків; Чайка К. В., д.мед.н., професор, м.Київ

Введено в дію рішенням вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика
від 21.09.2022 наказом № 3611 від 21.09. 2022

За наказом МОН України № 886 від 02.07.2020

"Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України"
включено до **Переліку наукових фахових видань України (медичні науки)**

© Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

© Громадська організація «Асоціація акушерів-гінекологів України»

ЗМІСТ

■	МЕТАБОЛІЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ	5
	<i>БОДНАРЧУК О.В.</i>	
■	ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ ТА АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ ІЗ СПОЛУЧНО-ТКАНИННОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СЕРЦЯ	16
	<i>ДОБРЯНСЬКА В. Ю.</i>	
■	ПОРТАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА ВАГІТНІСТЬ.....	26
	<i>ІСЛАМОВА О.В., МЕДВЕДЬ В.І., КИРИЛЬЧУК М.Є., ІСЛАМОВА Г.О.</i>	
■	THE UKRAINIAN EXPERIENCE FOR EFFECTIVE MANAGEMENT OF SEVERE PREECLAMPSIA	34
	<i>KONKOV D.G., MEDVED V.I., BULAVENKO O.V., TARAN O.A., LOBASTOVA T.V.</i>	
■	ВНУТРІШНЬОМАТКОВА БАЛОННА ТАМПОНАДА, ЯК ЕФЕКТИВНИЙ МЕТОД КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯПОЛОГОВОЇ КРОВОТЕЧІ.....	38
	<i>ПОСОХОВА С.П., ГОНТА Р.І., РЯЗАНЦЕВ І.І., ГОНТА А.Р.</i>	
■	СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕНЕДЖМЕНТ БЕЗПЕЧНОГО ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ В РАННІХ ТЕРМІНАХ ТА ТАКТИКУ ЗБЕРЕЖЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я	43
	<i>СУХАНОВА А.А., БОДАШЕВСЬКА К.Д.</i>	
■	ПРОЛІФЕРАЦІЯ ЧИ РЕГЕНЕРАЦІЯ ЕНДОМЕТРІЯ?	50
	<i>ХАСХАЧИХ Д. А., ПОТАПОВ В. О.</i>	
■	РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ ТА ВАГІТНІСТЬ: СТАН ПРОБЛЕМИ І КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД.....	59
	<i>ШЕВЧЕНКО О.С., ГУСЄВА А.Є., БУЛИК Л.М., МЕДВЕДЬ В.І.</i>	
■	ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК ІЗ БАКТЕРІАЛЬНИМ ВАГІНОЗОМ.....	67
	<i>ЩЕРБИНА М.О., ПЛАХОТНА І.Ю., ЩЕРБІНА І.М.</i>	

БОДНАРЧУК О.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова,
кафедра акушерства і гінекології №2, м. Вінниця

МЕТАБОЛІЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Побічні наслідки, пов'язані з прееклампсією включають затримку росту плода, передчасні пологи, допологову та післяпологову кровотечу, перинатальні втрати тощо. Жінки з ожирінням мають підвищений ризик розвитку ПЕ, ймовірно, через порушення розвитку плаценти через змінений метаболічний гомеостаз.

Мета - узагальнення поточних знань про роль факторів ризику, що асоційовані із ожирінням та гіперхолестеринемією при ПЕ з акцентом на результатах доклінічних моделей.

Матеріал і методи. При огляді літератури ми використовували системи Medline від PubMed (2011). Пошук був адаптований для Embase (2014 - 2022) і Scopus (2015 - 2022). Критерії включення були такими: вплив ожиріння на вагітність; експериментальні моделі патогенезу ожиріння при вагітності, особливості предиктивної діагностики жінок із ожирінням на етапі прекоцепції та під час вагітності; особливості антенатального спостереження у жінок із ожирінням. Дослідження було виконано у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова, відповідно до науково-дослідної роботи № 0121U109141 «Оптимізація ранньої діагностики та профілактичного лікування перинатальних ускладнень що обумовлені гестаційною ендотеліопатією».

Результати. Запальні цитокіни з жирової тканини матері та гіперхолестеринемію пов'язують із системним запаленням, гіпертензією та іншими несприятливими наслідками, що притаманні для ПЕ. Основний шлях клінічної реалізації негативного впливу ожиріння на генезис ПЕ реалізується за рахунок маніфестованої гестаційної ендотеліопатії. Зменшення жирової тканини та асоційованих адипокінів пов'язано із оптимізацією плацентарного ангіогенезу та загальним покращенням несприятливих наслідків, пов'язаних із ПЕ.

Висновки. Підвищена маса жирової тканини матері та рівень холестерину сприяють метаболічним порушенням та системному запаленню, що може сприяти розвитку гестаційної ендотеліопатії та подальшої аномальної васкуляризації плаценти. Потрібні подальші дослідження для подальшого з'ясування внеску фармакотерапії, а також певні корекції способу життя, зокрема зниження ваги матері на етапі прекоцепції та результати ПЕ у жінок з високим ризиком ожиріння.

Ключові слова: вагітність, ожиріння, прееклампсія, гестаційна ендотеліопатія, холестерин, ліпопротеїни, плацента.

Прееклампсія (ПЕ) є основною причиною материнської і фетальної захворюваності та смертності [2, 32]. У всьому світі частота ПЕ становить 6–12,0% від усіх вагітностей, що призводить до 70 000 материнських смертей та 500 000 смертей плода від ПЕ щороку [39, 50]. Під час вагітності клінічна картина ПЕ включає в себе вперше виниклу гіпертензію разом із розвитком протеїнурії, як наслідок клінічної маніфестації гестаційної ендотеліопатії або інших супутніх симптомів із поліорганної дисфункції [37].

Загальноприйнятими та провідними гіпотезами для ініціації ПЕ є неадекватна ендотеліозалежна інвазія трофобласта, яка, як вважається,

призводить до неповного ремоделювання спіральних артерій матки, що призводить до плацентарної ішемії, гіпоксії та, таким чином, окислювального стресу [1, 4, 28]. Суттєва неоднорідність, що спостерігається при ПЕ, не може бути виключно пояснена тільки плацентарною моделлю. У цьому ми критично оцінюємо клінічні (фактори ризику, плацентарний кровообіг та біомаркери) та патологічні (генетичні, молекулярні, гістологічні) кореляти для ПЕ. Крім того, ми маємо обговорити роль, яку відіграє (дисфункціональна) материнська серцево-судинна система у етіології ПЕ. До 34 тижня вагітності розвиток ПЕ вважається за ранню форму прееклампсії, проте, якщо вказана

перинатальна патологія виникає до пологів після 34 тижнів, тоді вважають пізній початок ПЕ [49]. «Плацентарна прееклампсія» (дефектна плацентажія) пов'язана з раннім початком ПЕ, тоді як «материнська прееклампсія» (серцево-судинна та метаболічна компрометація матері), яка зазвичай проявляється як пізня форма захворювання ПЕ. Ми розглядаємо докази, які демонструють роль як плаценти, так й серцево-судинної системи при ранній та пізній ПЕ та висвітлюють деякі основні відмінності між цими двома різними ознаками захворювання [3].

Потрібні подальші дослідження, щоб запропонувати більш адаптовану парадигму. Основні фактори ризику для різних фенотипів прееклампсії (ранній/пізній) пов'язані із сімейним анамнезом, похилим віком матері під час вагітності (>35 років) та наявними захворюваннями (наприклад, ожиріння, гіпертонія, цукровий діабет або дисфункція нирок), що становлять найбільший ризик [5]. Ожиріння під час вагітності зараз є однією з найважливіших проблем перинатальної допомоги. Приблизно 50% жінок, які завагітніли, мають надмірну вагу ($IMT > 25-30 \text{ кг/м}^2$) або ожиріння ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$) [27]. Ожиріння пов'язане з підвищеним ризиком ряду серйозних несприятливих наслідків. За сучасними даними, ускладнення гестаційного процесу у жінок з ожирінням відзначаються у 45-85% випадків [8]. MBRRACE 2015 виявив, що більше половини жінок, які померли прямо чи опосередковано від причин, пов'язаних з вагітністю, мали надлишкову вагу або ожиріння [21]. Діти, народжені жінками з ожирінням, також стикаються з рядом ризиків для здоров'я [20]. У цій групі жінок спостерігається вищий рівень кесаревого розтину та нижчий рівень грудного вигодовування порівняно з жінками зі нормальним індексом маси тіла. У жінок з ожирінням під час вагітності підвищується ризик наступних несприятливих антенатальних наслідків: розвиток гестаційної ендотеліопатії, порушення рівня глюкози натще і порушення толерантності до глюкози та гестаційний діабет; невиношування вагітності; мертворожденість; прееклампсія; тромбоемболізм; обструктивне апное сну; материнська смертність; аномалії росту та розвитку плода [9; 26]. З'являються докази що ожиріння безпосередньо може впливати на ендометрій під час вагітності (наприклад, порушення децидуалізації та інвазії трофобласту) [40]. Крім того, жінки з ожирінням мають підвищене накопичення в ендометрії кінцевих продуктів глікозилювання, що погіршує децидуалізацію та інгібує інвазію трофобласту in

vitro [10]. Таким чином, ожиріння, здавалося б, є добре доведеним фактором ризику ускладненого перебігу вагітності та її результату. Але постає питання – чи завжди акушерську патологію, а саме прееклампсію, у пацієнток з високим індексом маси тіла (ІМТ) можна пов'язати лише з ожирінням як таким, ігноруючи інші фактори: супутні ожирінню захворювання, похибки діагностики, ятрогенію?

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – у цьому огляді ми будемо намагатись конкретно описати потенційний механізм, що пов'язує ожиріння та гіперхолестеринемію із розвитком ПЕ.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За ключовими словами: ожиріння, вагітність, пологи, прееклампсія, перинатальні результати, холестерин, надмірна вага та ІМТ у базах 2010 по грудень 2021 року. Усього було отримано 51246 посилань. Подальша стратегія пошуку включала створення методологічних фільтрів, що дозволяють відбирати лише дослідження, які відповідають вимогам доказової медицини.

При пошуку літератури були застосовані системи Medline від PubMed (2011 рік). Пошук був адаптований для Embase (2014 - теперішній час) та Scopus (2015-теперішній час). Надавали значення лише даним мета-аналізів та систематичних оглядів, оскільки включення до них відомостей є результатом статистично значної кількості спостережень та узагальнення великої кількості інших літературних джерел.

Результати пошуку були перевірені, щоб визначити включення відомого набору очікуваних цитат. У подальшому ми переглянули результати та з'ясували подальшу стратегію для аналізу отриманих даних. Обмеження були встановлені в результатах пошуку посилань на людину та ті що були опубліковані англійською мовою протягом 2014-2021 років. Усі назви, що стосуються нашого дослідження, були отримані та переглянуті незалежно. Пошук літератури та аналіз джерел проводилися в період з квітня по вересень 2021 року.

Критеріями включення були такі: вплив ожиріння на вагітність; експериментальні моделі патогенезу ожиріння при вагітності, особливості діагностики у жінок із ожирінням на етапі пре-концепції та під час вагітності; особливості антенатального спостереження у жінок із ожирінням. Ми виключили дослідження з: посиланнями до

2014 року (більше 6 років); не англійська мова; всі методи, які не були безпосередньо пов'язані із ожирінням при вагітності; супутні захворювання, що можуть призводити до обтяження перебігу вагітності; результати дослідження на тваринах.

Вторинним методом, який використовується для проведення цього аналізу, була консультація з фахівцями-ендокринологами. Експерти надали вказівки щодо пошукових термінів, думки щодо поточної розробки продуктів та / або програм та рекомендували певні джерела німецькою та українською мовами.

Усі перспективні рандомізовані контрольовані дослідження, що оцінювали вплив ожиріння на вагітність, були прийнятними, незалежно від статусу публікації. Публікації, що були опубліковані як тези також були допущені до включення. Ми також зараховували кластерно-рандомізовані дослідження, але виключали квазі-рандомізовані дослідження.

Типи учасників: жінки репродуктивного віку із ожирінням та вагітні жінки. Не було обмеження тривалості гестації щодо часу зарахування. Ми виключили з огляду вагітних із інфекційними захворюваннями, оскільки ця популяція загрожує більшими перинатальними ускладненнями порівняно з незараженими.

Аналіз чутливості. Ми виявили 54 дослідження, які підлягали остаточному включенню до огляду. Ми виключили дослідження з високим ризиком, за кожним аналізом, для того щоб оцінити чи вплинуло подібне виключення на загальний результат.

Дослідження було виконано у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова, відповідно до науково-дослідної роботи № 0121U109141 «Оптимізація ранньої діагностики та профілактичного лікування перинатальних ускладнень що обумовлені гестаційною ендотеліопатією».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ожиріння вражає понад 2 мільярди людей у всьому світі, що пояснює термін «епідемічна глобалізація» [16]. Порівняно з нормальною вагою, ожиріння викликає запальні зміни в жировій тканині, які збільшують ризик розвитку ПЕ через погіршення метаболічних порушень, таких як інсулінорезистентність, запалення та атеросклеротичні захворювання [46]. У зв'язку з поширенням материнського ожиріння та зростанням випадків ПЕ в усьому світі, існує нагаль-

на потреба зрозуміти, чи може та яким чином зменшення випадків материнського ожиріння покращити ПЕ та його подальші результати вагітності [47]. Жирова тканина, що складається з адипоцитів, імунних клітин та стромальних судинних клітин, діє як ендокринний орган, який бере участь у модуляції системних запальних та імунних реакцій [36]. Центральні або вісцеральні депо жирової тканини вивільняють адипокіни, такі як фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α) та інтерлейкін-6 (IL-6), з макрофагів жирової тканини та інших імунних клітин, які сприяють міжклітинній передачі сигналів про місцеве та системне запалення [3]. Для оптимальної гемодинамічної підтримки вагітності та забезпечення умов для метаболізму необхідні адекватний рівень перфузійного та гідростатичного тиску у судинах, безперервність кровоплину, відсутність пошкоджень судинної стінки. При цьому стабільність метаболізму субстанцій, що забезпечують нормальний розвиток вагітності, поряд із станом кровоплину вагітної жінки відбувається за участю ендотелію в реалізації блокування загального впливу вазоконстрикторного напрямку [22]. Під час вагітності з ожирінням існує гіпотеза, що перехресна взаємодія між материнською жировою тканиною та плацентою може сприяти неправильній васкуляризації останньої через високий рівень циркуляції прозапальних імунних клітин. Вивільнення прозапальних цитокінів (ФНП- α та IL-6) та інших антиангіогенних факторів як з жирової тканини, так і з ішемічної плаценти може призвести до гіпертонії у матері та обмеження росту плода [44].

Погана материнсько-плодова перфузія може призвести до вивільнення антиангіогенних факторів, таких як розчинна fms-подібна тирозинкіназа 1 (sFLT1). sFLT1 посилює вазоконстрикцію та сприяє метаболічній дисфункції матері, підвищуючи артеріальний тиск. Збільшення sFLT1 також асоціюється зі зниженням плацентарного фактора росту (PIGF), члена сімейства факторів росту ендотелію судин (VEGF). Дисбаланс sFLT1 і PIGF також сприяє розвитку плацентарної дисфункції та клінічній картині ПЕ [24]

Зростання поширеності ожиріння вважається основним фактором, що визначає різке зростання захворюваності на цукровий діабет 2 типу серед вагітних жінок. Поширеність існуючого діабету 2 типу зросла більш ніж у 4 рази за останні 10 років у США, перевищивши показники вже існуючого діабету 1 типу (0,42% проти 0,33%) [38]. Вагітні жінки з попередньо-існую-

чим цукровим діабетом мають підвищений ризик негативних наслідків для матері, плода та новонародженого, включаючи втрату вагітності, перинатальну смертність, макросомію плода та вроджені вади розвитку [11]. Вагітність підвищує ризик прогресування діабетичної ретинопатії у жінок із наявним цукровим діабетом майже на 2 разів. Bramham K. із співавт. [2014] підкреслили, що хронічна гіпертензія також є дедалі більшою проблемою в допологовій допомозі. У порівнянні із загальнопопуляційними даними зі США, цей наведений мета-аналіз із 55 досліджень вагітних жінок із уже наявною хронічною гіпертензією показав підвищений ризик поєднаної прееклампсії (25,9%, 95% ДІ 21,0–31,5), первинного кесарського розтину (41,4%, 35,5–47,7), передчасні пологи (у терміні менше 37 тижнів гестації; 28,1%, 22,6–34,4), низька маса тіла при народженні (менше 2500 г; 16,9%, 13,1–21,5), надходження у відділення інтенсивної терапії новонароджених (20,5%, 15,7–26,4) та перинатальної смертності (4,0%, 2,9–5,4) [15]. Наведені статистичні дані підтверджують необхідність раннього скринінгу вагітності на супутні захворювання у жінок з передконцепційним ожирінням, а також, як розглянути нагальну потребу приділяти більший акцент на багатогранному підході до досягнення попередження розвитку гестаційної гіпертензії до концепції у жінок репродуктивного віку.

Відповідно до мета-аналізу Poston L. із співавт. [2016] ризик розвитку гіпертензії та прееклампсії, спричиненої вагітністю збільшується у вагітних жінок, які страждають ожирінням в 3–10 разів. У країнах з низьким та дуже низьким рівнем доходу ожиріння було пов'язане з ВР для прееклампсії 3,87 (95% ДІ 3,48–4,29) порівняно з жінками з нормальною вагою. Деякі популяційні дослідження в країнах з високим рівнем доходу припускають збільшення поширеності прееклампсії відповідно до збільшення ожиріння. У США, наприклад, повідомлялося, що ожиріння сприяє підвищенню ризику важкої прееклампсії в 6,7 разів (5,6–8,0) порівняно з жінками, які народжували з 1980 по 2000 роках. Виникнення венозного тромбоемболізму збільшується в 4–5 разів під час вагітності та післяпологового періоду у вагітних пацієнток із ожирінням [38].

Дослідження в Танзанії підтвердило сильний зв'язок між прееклампсією та ожирінням, оскільки жінки з надмірною вагою та ожирінням мали більш високий ризик прееклампсії. Ця асоціація не залежала від соціально-економічно-

го статусу жінок, оскільки спостерігалася як у заможних, так і в малозабезпечених спільнотах [35]. Шведське дослідження, яке фактично передувало дослідженню в Танзанії, підтвердило важливість ожиріння як фактора ризику, оскільки підвищений ІМТ збільшував ризик для всіх типів прееклампсії та її ускладнень, включаючи передчасні пологи [6]. Подібну підтримку надає проспективне дослідження, проведене в Бразилії в 2013 році. З перших 212 жінок, залучених до дослідження, 30 страждали на прееклампсію (приблизно 14%). У середньому у цих жінок були вищі значення ІМТ, ніж у контрольній групі з нормою ваги. Включаючи соціально-економічну стратифікацію, це дослідження засвідчило, що жінки, у яких розвинулася прееклампсія, мали нижчий рівень освіти, ніж жінки з нормальним тиском, оскільки лише 20% з них закінчили середню школу. Ця розбіжність у результатах пояснюється обмеженим доступом до якісної медичної допомоги та поганим дотриманням режиму лікування та харчування [19].

Крім ожиріння до вагітності, збільшення ваги під час вагітності (гестаційне збільшення ваги (ГЗВ)) було причетним до несприятливих результатів вагітності. Збільшення маси тіла під час вагітності має відбуватися в межах норми, виходячи з ІМТ матері до вагітності та очікуваного розвитку та зростання плаценти та плода. Збільшення ваги під час вагітності, що перевищує передбачений діапазон призводить до розвитку перинатальної патології. Результати нещодавнього ретроспективного когортного дослідження за участю 1606 жінок узгоджуються з цим твердженням. У цьому дослідженні матері були розділені на 2 групи: одна група з нормальним ГЗВ, а друга група з ГЗВ вище норми. Результати вказали на підвищений ризик розвитку кесаревого розтину, прееклампсії та передчасних пологів у жінок із ГЗВ вище норми. Одним з недоліків цього дослідження є те, що, хоча дослідження було зосереджено на ГЗВ, воно не надавало параметрів ваги для жінок, які брали участь у дослідженні до вагітності, що не дозволяло отримати значуще уявлення про можливий зв'язок несприятливих наслідків вагітності у жінок із зайвою вагою або ожирінням [42].

Епідеміологічне дослідження, проведене в Північній Швеції в 2021 році на вибірковій популяції з понад 2000 жінок, підтверджувало спостереження, що більш високі рівні фізичної активності можуть знизити ризик несприятливих наслідків вагітності, включаючи екстренний ке-

сарів розтин та збільшення ГЗВ [34]. Ця думка підтверджується дослідженням університетської лікарні короля Халіда, яке визначило малорухливий спосіб життя як найбільш пряму причину високої частоти материнського ожиріння в досліджуваній популяції. Вживання солодкої їжі та продуктів також асоціюється з прееклампсією. Проте кількість досліджень, присвячених цьому конкретному аспекту, досить обмежена. Проспективне дослідження, проведене за участю майже 33 000 норвезьких вагітних з нормальною вагою та надмірною вагою, показало, що споживання понад 125 мл солодких напоїв на день було пов'язане з більш високим ризиком розвитку прееклампсії в порівнянні зі споживанням цукру у вигляді фруктів [13]. Результати цього дослідження підтверджує проспективне когортне дослідження на 55 139 данських жінках, в якому було повідомлено, що випадки гестаційної гіпертензії та прееклампсії були тісно пов'язані з більш високим дотриманням типової західної дієти [25]. У той же час Schoenaker із співавт. [2015] помітили, що дієта в середземноморському стилі була обернено пов'язана з ризиком гіпертензії, пов'язаної з вагітністю, включаючи прееклампсію, у 3582 австралійських жінок, які брали участь у 9-річному Австралійському дослідженні жіночого здоров'я [41].

Плацента в умовах гіпоксії синтезує певні субстанції в кровообіг матері, до яких належать антиангіогенні розчинні fms-подібні фактори тирозинкінази 1 (sFlt-1) та прозапальні фактори, такі як фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), які пов'язані з материнською гестаційною ендотеліопатією [14]. Ця послідовність змін є одним із запропонованих механізмів, що пов'язують ожиріння з ризиком прееклампсії, клінічні та експериментальні результати свідчать про те, що ожиріння може впливати на функцію плаценти та перфузію через деякі метаболічні зміни, пов'язані з ожирінням у вигляді гіперліпідемії, гіперінсулінемії або гіперлептинемії, проте точні механізми не добре відомі [30]. Відомо, що ці метаболічні маркери підвищені в плазмі вагітних жінок з ожирінням та навіть вище у жінок з прееклампсією. Крім того, повідомлялося, що зростання загального холестерину, підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), низькі рівні ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та підвищені рівні тригліцеридів у жінок з прееклампсією в сироватці крові в першому та другому триместрах вагітності передбачають початок [30]. Повідомлялося, що ЛПНЩ зменшують екстраворсинчасту міграцію цитотрофоб-

ласту та сприяють апоптозу трофобласту. Крім того, високі рівні тригліцеридів та вільних жирних кислот, які збільшуються при ожирінні, збільшують ризик розвитку прееклампсії та підвищуються при прееклампсії [30]. Відомо, що ці дві умови стимулюють рецептор- γ , активований проліфератором пероксисоми ядерного рецептора (PPAR- γ). Експресія PPAR- γ збільшується у плаценті при вагітності з прееклампсією, у свою чергу, підвищені рівні цього рецептора пригнічують інвазивність клітин трофобласта [7].

Вважається, що холестерин сироватки крові також впливає на результати вагітності [46]. Циркулюючий холестерин надходить з двох джерел: із їжею або внаслідок клітинного біосинтезу. Біосинтез клітинного холестерину та гомеостаз холестерину підтримується переважно печінкою, але холестерин також зберігається в жировій тканині [18]. Останні дослідження показують, що жирова тканина служить основним місцем зберігання вільного холестерину, а збільшення накопичення холестерину паралельно з ожирінням [8, 18]. При ожирінні приблизно 50% холестерину в організмі зберігається в жировій тканині. Холестерин виконує дві важливі функції: структурну, що забезпечує підтримку клітин на рівні плазматичної мембрани та функціональну роль у передачі сигналів клітинами. Співвідношення молекул, що несуть холестерин, ЛПНЩ та ЛПВЩ також є важливими в атерогенному процесі. Підвищений рівень ЛПНЩ, молекул, які транспортують холестерин з печінки до периферичної тканини, може призвести до утворення бляшок, атеросклеротичних захворювань та системне запалення у плаценті. Також було показано, що холестерин викликає збільшення запалення жирової тканини та ремоделювання жирової тканини [48]. Під час вагітності підвищення рівня холестерину у матері, яке часто називають фізіологічною гіперхолестеринемією матері (МГХ), є нормальною фізіологічною адаптацією для забезпечення правильного розвитку плода. Однак підвищення рівня холестерину під час вагітності, яке називають материнською супрафізіологічною гіперхолестеринемією (MSGH), асоціюється із розвитком гестаційної ендотеліопатії та атеросклеротичним ураженням судинної системи плаценти [8]. Нормальна функція ендотелію та макрофагів залежить від диференційованого співвідношення між ЛПВЩ та ЛПНЩ. Макрофаги виконують про- або протизапальну функцію залежно від співвідношення між ЛПВЩ та ЛПНЩ; вищі рівні ЛПНЩ у циркуляції та нижчі рівні ЛПВЩ відображають процеси, що

сприяють розвитку атерогенезу [17]. У сукупності ожиріння матері та дисліпідемія можуть відігравати роль незалежного предиктору ПЕ.

У дослідженні Manten G.T.R., із співавт. [2005] зокрема, було показано, що аномальний ліпідний профіль під час вагітності позитивно корелює з розвитком атеросклерозу у матері та ендотеліальної дисфункції [33]. Більше того, підвищені рівні тригліцеридів, загального холестерину та ЛПНЩ у поєднанні з низьким рівнем ЛПВЩ є характерними для вагітностей із ПЕ [43]. Дослідження повідомляють про кореляцію між підвищеним рівнем ліпідів у сироватці крові з розвитком та ризиком ПЕ.

У вагітних жінок із ожирінням підвищене вироблення лептину та знижене вироблення адипонектину пов'язані із системним запаленням низького ступеня та інсулінорезистентністю, що спостерігається при преєклампсії, цукровому діабеті 2 типу та серцево-судинних захворюваннях, що пояснює підвищений ризик розвитку цих захворювань [30].

На підтримку цієї пропозиції повідомлялося, що вагітні жінки з ожирінням, у яких розвивається преєклампсія, мають підвищений рівень лептину по відношенню до здорових вагітних жінок. Крім того, було описано, що лептин зменшує проліферацію цитотрофобластів, та, як обговорювалося вище, рання зміна, що спостерігається при преєклампсії, пов'язана із неоптимальною проліферацією цитотрофобласту, міграцією та інвазивністю цих клітин у децидуа, має було припущено, що гіперлептинемія може відігравати певну роль у ішемії плаценти та подальшому розвитку преєклампсії [45]. Повідомлялося про постійне підвищення лептину у вагітних щурів, підвищення артеріального тиску та плацентарних факторів, які відіграють роль у розвитку преєклампсії). Ми припустили, що системне запалення низького ступеня, яке присутнє у жінок з преєклампсією, пов'язане з ожирінням та резистентністю до інсуліну, і що цей стан запалення є важливим механізмом, який змінює функцію ендотелію та пропонується як один основного механізму, що передуює клінічній маніфестації преєклампсії. Цю пропозицію підтверджують результати двох рандомізованих досліджень «випадок-контроль», які включали вагітних жінок з преєклампсією, що продемонстрували підвищений рівень СРП, інсулінорезистентність, встановлений оцінкою (НОМА), зниження кровоплину вже в першому триместрі вагітності [30].

Модифікація як ліпідів, так й протеїнів

окислювальним стресом може також пояснити ендотеліальні зміни, що спостерігаються на рівні клубочкового фільтраційного бар'єру, які спричиняють протеїнурію, що є об'єктивним результатом для діагностики преєклампсії [3, 4, 29].

Тоді як фізіологічний рівень активних форм кисню (АФК) пов'язаний із швидким розвитком плаценти, супрафізіологічні рівні АФК разом із виснаженням антиоксидантів та порушеннями активності супероксиддисмутази пов'язані з порушенням інвазії трофобластів, паталогічною плацентацією та зниженням перфузійної здатності плаценти. У свою чергу, ці умови сприяють окислювальному стресу та виробленню ліпопероксидів, які призводять до клітинної дисфункції, запалення та апоптозу. Утворення пероксинітриду (ONOO-) та інгібування ферментативної активності ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) є одними з найпоширеніших аномалій, які спостерігаються в плаценті після збільшення утворення АФК [23].

Ризик преєклампсії підвищується у жінок з ожирінням, що само по собі пов'язано з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань у матері після вагітності, а також ризиком для серцево-судинного здоров'я дитини. Після преєклампсії ризик артеріальної гіпертензії збільшується в 4 рази, а ризик ішемічної хвороби серця та інсульту подвоюється, хоча яка частка цієї підвищеної сприйнятливості пов'язана з наявним серцево-судинним ризиком до вагітності невідомо. Довгострокові несприятливі ефекти у потомства включають гіпертензію, судинну дисфункцію та інсульт [31]. Чи приводить контроль ваги під час вагітності та ранньому післяпологовому періоді до довгострокового поліпшення факторів серцево-судинного ризику матері (або дитини) також невідомо. Однак втрата ваги між вагітностями зменшує ризик гіпертензії, спричиненої вагітністю, та повторної преєклампсії під час наступної вагітності, що може призвести до припинення циклу кардіометаболічних захворювань у матерів та їхніх дітей [12].

Таким чином, приведений нами огляд літератури, підтверджує сучасну точку зору про те, що жінки з надмірною вагою та ожирінням піддаються більшому ризику розвитку преєклампсії, ніж жінки з нормальною вагою. Наш огляд літератури також свідчив про те, що метаболічні зміни є основними для патології ожиріння створюють значний ризик розвитку преєклампсії та її несприятливих наслідків. Оглянуті дослідження підтверджують наявність прямого зв'язку між

ІМТ та ризиком прееклампсії, гестаційної гіпертензії та гестаційного діабету. Актуальність надмірного гестаційного збільшення ваги як фактора ризику прееклампсії додатково підтверджується повідомленнями, які вказують на те, що супутня наявність як ожиріння до вагітності, так й надмірного гестаційного збільшення ваги призводить до найвищого ризику розвитку та прогресування як ранньої (плацентарної) так й пізньої (метаболічної) прееклампсії.

ВИСНОВКИ

ПЕ продовжує залишатися провідною причиною захворюваності та смертності матері та плода. Із обмеженими знаннями щодо запобігання та послаблення розвитку або погіршення симптомів. Запальні адипокіни та цитокіни з материнської жирової тканини та циркулюючого холестерину були пов'язані з розвитком системного запалення, гіпертензії що спричинена вагітністю, дисбалансом плацентарних ангіогенних факторів та іншими несприятливими наслідками ПЕ. Передбачається, що зменшення жирової тканини та асоційованих адипокінів пов'язане з адекватним плацентарним ангіогенезом та загальним покращенням несприятливих наслідків, пов'язаних із ПЕ, шляхом зміни запальних реакцій. Супрафізіологічні рівні холестерину під час вагітності сприяють загальному системному запаленню, що спостерігається при ПЕ. Експериментальні дослідження довели, що підвищення рівня холестерину в їжі призводить до збільшення накопичення диференційованих макрофагів прозапальної жирової тканини. Підвищена маса жирової тканини матері та рівень холестерину сприяють метаболічним порушенням та системному запаленню, що може сприяти розвитку гестаційної ендотеліопатії та подальшої аномальної васкуляризації плаценти. Потрібні подальші дослідження для подальшого з'ясування внеску фармакотерапії, а також певні корекції способу життя, зокрема зниження ваги матері на етапі прекоцепції та результати ПЕ у жінок з високим ризиком ожиріння.

ЛІТЕРАТУРА

- Белканиа Г.С., Коньков Д.Г., Дилениан Р.Л. Антропологический взгляд на адаптацию кровообращения при беременности как циркуляторную основу преэклампсии [Електронний ресурс] / Г. С. Белканиа, Д. Г. Коньков, Р. Л. Дилениан. - Researchgate: 2019:1-25. - doi: 10.13140/RG.2.2.14608.56321/1.
- Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді: свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір 107634 UA / Коньков Д. Г., Медведь В. І., Жилка Н. Я. [та ін.]. – с202105221; заявл. 22.07.2021; опубл. 30.09.2021, Бюл. № 66. – Режим доступу: <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1620672/>.
- Коньков, Д.Г. Патогенез та профілактика перинатальних втрат, що обумовлені ендотеліальною дисфункцією: автореф. дис. ... доктора мед. наук / Д.Г. Коньков. - Вінниця, 2015. - 38 с.
- Мікроальбумінурія - предиктор гестаційної патології: навч. посіб. / Коньков Д. Г., Медведь В. І., Чайка Г. В., Рудь В. О. – Вінниця: ТВОРИ, 2022. – 46 с.
- Особливості персоналізованого підходу до лікування кардіо-васкулярної патології під час вагітності / Д. Г. Коньков, О. В. Булаченко, Н. В. Адамчук [та ін.] // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2021. - Т. 25, № 3. - С. 498-509. - doi: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-27
- Abraham T, Romani AMP. The Relationship between Obesity and Pre-Eclampsia: Incidental Risks and Identification of Potential Biomarkers for Pre-Eclampsia. Cells. 2022 May 5;11(9):1548. doi: 10.3390/cells11091548.
- Acosta-Manzano P, Leopold-Posch B, Simmons D, et al. The unexplored role of sedentary time and physical activity in glucose and lipid metabolism-related placental mRNAs in pregnant women who are obese: the DALI lifestyle randomised controlled trial. BJOG. 2022 Apr;129(5):708-721. doi: 10.1111/1471-0528.16945.
- Alston MC, Redman LM, Sones JL. An Overview of Obesity, Cholesterol, and Systemic Inflammation in Preeclampsia. Nutrients. 2022 May 17;14(10):2087. doi: 10.3390/nu14102087.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Obesity in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 230. Obstet Gynecol. 2021 Jun 1;137(6):e128-e144. doi: 10.1097/AOG.0000000000004395.
- Antoniotti GS, Coughlan M, Salamonsen LA, Evans J. Obesity associated advanced glycation end products within the human uterine cavity adversely impact endometrial function and embryo implantation competence. Hum Reprod. 2018 Apr 1;33(4):654-665. doi: 10.1093/humrep/dey029.
- Arendt LH, Pedersen LH, Pedersen L, et al. Glycemic control in pregnancies complicated by pre-existing diabetes mellitus and congenital malformations: A Danish population-based study. Clin Epidemiol. 2021 Jul 26;13:615-626. doi: 10.2147/CLEP.S298748.
- Bi S, Zhang L, Huang L, Li Y, et al. Long-term effects of preeclampsia on metabolic and biochemical outcomes in offspring: What can be expected from a meta-analysis? Obes Rev. 2022 May;23(5):e13411. doi: 10.1111/obr.13411.
- Borgen I, Aamodt G, Harsem N, et al. Maternal sugar consumption and risk of preeclampsia in nulliparous Norwegian women. Eur J Clin Nutr. 2012 Aug;66(8):920-5. doi: 10.1038/ejcn.2012.61.
- Borzenko I, Konkov D, Kondratova I, Basilayshvili O, Gargin V. Influence of endotheliopathy of spiral arteries on placental ischemia // Georgian Med News. 2019;11(296):131-134.
- Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L,

- Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014 Apr 15;348:g2301. doi: 10.1136/bmj.g2301.
16. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv Nutr*. 2019 Jan 1;10(suppl_1):S4-S9. doi: 10.1093/advances/nmy055.
17. Cantin C., Arenas G., San Martin S., Leiva A. Effects of lipoproteins on endothelial cells and macrophages function and its possible implications on fetal adverse outcomes associated to maternal hypercholesterolemia during pregnancy. *Placenta*. 2021;106:79–87. doi: 10.1016/j.placenta.2021.02.019.
18. Chung S., Parks J.S. Dietary cholesterol effects on adipose tissue inflammation. *Curr. Opin. Lipidol*. 2016;27:19–25. doi: 10.1097/MOL.0000000000000260.
19. Dantas EM, Pereira FV, Queiroz JW, et al. Preeclampsia is associated with increased maternal body weight in a northeastern Brazilian population. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013 Aug 8;13:159. doi: 10.1186/1471-2393-13-159.
20. Denison FC, Aedla NR, Keag O, Hor K, et al. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women with Obesity in Pregnancy: Green-top Guideline No. 72. *BJOG*. 2019 Feb;126(3):e62-e106. doi: 10.1111/1471-0528.15386.
21. Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol*. 2018 Jun 18;8(3):1031-1063. doi: 10.1002/cphy.c170046.
22. Gestational endotheliopathy as trigger disorder of haemodynamics pregnancy supply / D. Konkov, G. Belkaniya, L. Dilenyan [et al.] // Preeclampsia [Internet] / ed. H. Abduljabbar. - London : IntechOpen, 2022. - [cited 2022 Feb 17]. - Available from : <https://www.intechopen.com/chapters/79595>. - doi: 10.5772/intechopen.100737.
23. Guerby P, Tasta O, Swiader A, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol*. 2021 Apr;40:101861. doi: 10.1016/j.redox.2021.101861.
24. Heimberger S, Perdigo JL, Mueller A, et al. Women's perspectives and attitudes towards the utility of angiogenic biomarkers in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Jun;28:109-113. doi: 10.1016/j.preghy.2022.03.005.
25. Ikem E, Halldorsson TI, Birgisdóttir BE, et al. Dietary patterns and the risk of pregnancy-associated hypertension in the Danish National Birth Cohort: a prospective longitudinal study. *BJOG*. 2019 Apr;126(5):663-673. doi: 10.1111/1471-0528.15593.
26. Kelly AC, Powell TL, Jansson T. Placental function in maternal obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2020 Apr 30;134(8):961-984. doi: 10.1042/CS20190266.
27. Kelly CB, Hookham MB, Yu JY, Lockhart SM, et al. Circulating adipokines are associated with pre-eclampsia in women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2017 Dec; 60(12):2514-2524. doi: 10.1007/s00125-017-4415-z.
28. Konkov D. The features of tension of hemodynamic alteration in women who had high risk of preeclampsia / D. Konkov, G. Belkaniya, V. Rud // The proceedings of the 27th biannual European Congress of Obstetrics and Gynaecology EBCOG, (Bergen, 14-16 of May 2020). – Bergen (Norway), 2020. - ID 26481.
29. León-Reyes G, Maida-Claros RF, Urrutia-Medina AX, et al. Oxidative profiles of LDL and HDL isolated from women with preeclampsia. *Lipids Health Dis*. 2017 May 16;16(1):90. doi: 10.1186/s12944-017-0480-z.
30. Lopez-Jaramillo P, Barajas J, Rueda-Quijano SM, Lopez-Lopez C, Felix C. Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms. *Front Physiol*. 2018 Dec 19;9:1838. doi: 10.3389/fphys.2018.01838.
31. Ma RCW, Schmidt MI, Tam WH, McIntyre HD, Catalano PM. Clinical management of pregnancy in the obese mother: before conception, during pregnancy, and post partum. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Dec;4(12):1037-1049. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30278-9.
32. Magee LA, Smith GN, Bloch C, et al. Guideline No. 426: Hypertensive Disorders of Pregnancy: Diagnosis, Prediction, Prevention, and Management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022 May;44(5):547-571.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2022.03.002
33. Manten G.T.R., van der Hoek Y.Y., Marko Sikkema J., et al. The role of lipoprotein (a) in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Med. Hypotheses*. 2005;64:162–169. doi: 10.1016/j.mehy.2004.04.026.
34. Meander L, Lindqvist M, Mogren I, et al. Physical activity and sedentary time during pregnancy and associations with maternal and fetal health outcomes: an epidemiological study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Feb 27;21(1):166. doi: 10.1186/s12884-021-03627-6.
35. Mrema D, Lie RT, Østbye T, Mahande MJ, Daltveit AK. The association between pre pregnancy body mass index and risk of preeclampsia: a registry based study from Tanzania. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Feb 21;18(1):56. doi: 10.1186/s12884-018-1687-3.
36. Naruse K., Akasaka J., Shigemitsu A., et al. Involvement of visceral adipose tissue in immunological modulation of inflammatory cascade in preeclampsia. *Mediat. Inflamm*. 2015; 2015:325932. doi: 10.1155/2015/325932.
37. Portelli M, Baron B. Clinical presentation of preeclampsia and the diagnostic value of proteins and their methylation products as biomarkers in pregnant women with preeclampsia and their newborns. *J Pregnancy*. 2018 Jun 28; 2018:2632637. doi: 10.1155/2018/2632637.
38. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, Gillman MW. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Dec;4(12):1025-1036. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.
39. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.118.313276.
40. Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Hum Reprod*. 2016 Jun;31(6):1315-26. doi: 10.1093/humrep/dew048.
41. Schoenaker DA, Soedamah-Muthu SS, et al. Prepregnancy

- dietary patterns and risk of developing hypertensive disorders of pregnancy: results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Am J Clin Nutr.* 2015 Jul;102(1):94-101. doi: 10.3945/ajcn.114.102475.
42. Shi P, Liu A, Yin X. Association between gestational weight gain in women with gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021 Jul 14;21(1):508. doi: 10.1186/s12884-021-03982-4.
 43. Spracklen C.N., Smith C.J., Saftlas A.F., Robinson J.G., Ryckman K.K. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: A meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2014;180:346–358. doi: 10.1093/aje/kwu145.
 44. Spradley F.T., Palei A.C., Granger J.P. Immune mechanisms linking obesity and preeclampsia. *Biomolecules.* 2015;5:3142–3176. doi: 10.3390/biom5043142.
 45. Spradley FT. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017 Jan 1;312(1):R5-R12. doi: 10.1152/ajpregu.00440.2016.
 46. Subramanian S, Han CY, Chiba T, et al. Dietary cholesterol worsens adipose tissue macrophage accumulation and atherosclerosis in obese LDL receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Apr;28(4):685-91. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.157685.
 47. Sutton EF, Lob HE, Song J, et al. Adverse metabolic phenotype of female offspring exposed to preeclampsia in utero: a characterization of the BPH/5 mouse in postnatal life. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017 Apr 1;312(4):R485-R491. doi: 10.1152/ajpregu.00512.2016.
 48. Tall A.R., Yvan-Charvet L. Cholesterol, Inflammation and Innate Immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2015;15:104–116. doi: 10.1038/nri3793.
 49. Thilaganathan B. Placental syndromes: getting to the heart of the matter. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jan;49(1):7-9. doi: 10.1002/uog.17378.
 50. Yanque-Robles O, Becerra-Chauca N, Nieto-Gutiérrez W, et al. Clinical practice guideline for the prevention and management of hypertensive disorders of pregnancy. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2022 Mar 30;73(1):48-141. English, Spanish. doi: 10.18597/rcog.3810.
- REFERENCES**
1. Belkania G.S., Konkov D.G., Dilenyan R.L. Anthropophysiological view on the adaptation of blood circulation during pregnancy as a circulatory basis of preeclampsia [Electronic resource]. Researchgate: 2019:1-25.-doi: 10.13140/RG.2.2.14608.56321/1. (in Russian).
 2. Konkov D.G., Medved V.I., Zhylka N.Ya., et al. Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and in the postpartum period: certificate of copyright registration for the work 107634 UA. - c202105221; stated 07/22/2021; publ. 30.09.2021, Bull. № 66. - Access mode: <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1620672/>. (in Ukrainian).
 3. Konkov D.G. Pathogenesis and prevention of perinatal losses due to endothelial dysfunction: author's ref. dis. ... Dr. med. Sciences. Vinnytsya, 2015. 38 p. (in Ukrainian).
 4. Konkov D.G., Medved V.I., Chaika G.V., Rud V.O. Microalbuminuria - the predictor of gestational pathology. The guide for interns and clinicians. Vinnytsya: LLC «Nilan-Ltd», 2022. 49 p. (in Ukrainian).
 5. Konkov D.G., Bulavenko O.V., Adamchuk N.V., et al. The features of personalized approach to the treatment of cardiovascular pathology during pregnancy. *Bulletin of Vinnytsia National Medical University.* 2021;25(3):498-509. - doi: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-27. (in Ukrainian).
 6. Abraham T, Romani AMP. The Relationship between Obesity and Pre-Eclampsia: Incidental Risks and Identification of Potential Biomarkers for Pre-Eclampsia. *Cells.* 2022 May 5;11(9):1548. doi: 10.3390/cells11091548.
 7. Acosta-Manzano P, Leopold-Posch B, Simmons D, et al. The unexplored role of sedentary time and physical activity in glucose and lipid metabolism-related placental mRNAs in pregnant women who are obese: the DALI lifestyle randomised controlled trial. *BJOG.* 2022 Apr;129(5):708-721. doi: 10.1111/1471-0528.16945.
 8. Alston MC, Redman LM, Sones JL. An Overview of Obesity, Cholesterol, and Systemic Inflammation in Preeclampsia. *Nutrients.* 2022 May 17;14(10):2087. doi: 10.3390/nu14102087.
 9. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Obesity in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 230. *Obstet Gynecol.* 2021 Jun 1;137(6):e128-e144. doi: 10.1097/AOG.0000000000004395.
 10. Antoniotti GS, Coughlan M, Salamonsen LA, Evans J. Obesity associated advanced glycation end products within the human uterine cavity adversely impact endometrial function and embryo implantation competence. *Hum Reprod.* 2018 Apr 1;33(4):654-665. doi: 10.1093/humrep/dey029.
 11. Arendt LH, Pedersen LH, Pedersen L, et al. Glycemic control in pregnancies complicated by pre-existing diabetes mellitus and congenital malformations: A Danish population-based study. *Clin Epidemiol.* 2021 Jul 26;13:615-626. doi: 10.2147/CLEP.S298748.
 12. Bi S, Zhang L, Huang L, Li Y, et al. Long-term effects of preeclampsia on metabolic and biochemical outcomes in offspring: What can be expected from a meta-analysis? *Obes Rev.* 2022 May;23(5):e13411. doi: 10.1111/obr.13411.
 13. Borgen I, Aamodt G, Harsem N, et al. Maternal sugar consumption and risk of preeclampsia in nulliparous Norwegian women. *Eur J Clin Nutr.* 2012 Aug;66(8):920-5. doi: 10.1038/ejcn.2012.61.
 14. Borzenko I, Konkov D, Kondratova I, Basilyashvili O, Gargin V. Influence of endotheliopathy of spiral arteries on placental ischemia // *Georgian Med News.* 2019;11(296):131-134.
 15. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014 Apr 15;348:g2301. doi: 10.1136/bmj.g2301.
 16. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv*

- Nutr. 2019 Jan 1;10(suppl_1):S4-S9. doi: 10.1093/advances/nmy055.
17. Cantin C., Arenas G., San Martin S., Leiva A. Effects of lipoproteins on endothelial cells and macrophages function and its possible implications on fetal adverse outcomes associated to maternal hypercholesterolemia during pregnancy. *Placenta*. 2021;106:79–87. doi: 10.1016/j.placenta.2021.02.019.
18. Chung S., Parks J.S. Dietary cholesterol effects on adipose tissue inflammation. *Curr. Opin. Lipidol.* 2016;27:19–25. doi: 10.1097/MOL.0000000000000260.
19. Dantas EM, Pereira FV, Queiroz JW, et al. Preeclampsia is associated with increased maternal body weight in a northeastern Brazilian population. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013 Aug 8;13:159. doi: 10.1186/1471-2393-13-159.
20. Denison FC, Aedla NR, Keag O, Hor K, et al. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women with Obesity in Pregnancy: Green-top Guideline No. 72. *BJOG*. 2019 Feb;126(3):e62-e106. doi: 10.1111/1471-0528.15386.
21. Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol*. 2018 Jun 18;8(3):1031-1063. doi: 10.1002/cphy.c170046.
22. Gestational endotheliopathy as trigger disorder of haemodynamics pregnancy supply / D. Konkov, G. Belkania, L. Dilenyan [et al.] // Preeclampsia [Internet] / ed. H. Abduljabbar. - London : IntechOpen, 2022. - [cited 2022 Feb 17]. - Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/79595>. - doi: 10.5772/intechopen.100737.
23. Guerby P, Tasta O, Swiader A, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol*. 2021 Apr;40:101861. doi: 10.1016/j.redox.2021.101861.
24. Heimberger S, Perdigo JL, Mueller A, et al. Women's perspectives and attitudes towards the utility of angiogenic biomarkers in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Jun;28:109-113. doi: 10.1016/j.preghy.2022.03.005.
25. Ikem E, Halldorsson TI, Birgisdóttir BE, et al. Dietary patterns and the risk of pregnancy-associated hypertension in the Danish National Birth Cohort: a prospective longitudinal study. *BJOG*. 2019 Apr;126(5):663-673. doi: 10.1111/1471-0528.15593.
26. Kelly AC, Powell TL, Jansson T. Placental function in maternal obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2020 Apr 30;134(8):961-984. doi: 10.1042/CS20190266.
27. Kelly CB, Hookham MB, Yu JY, Lockhart SM, et al. Circulating adipokines are associated with pre-eclampsia in women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2017 Dec; 60(12):2514-2524. doi: 10.1007/s00125-017-4415-z.
28. Konkov D. The features of tension of hemodynamic alteration in women who had high risk of preeclampsia / D. Konkov, G. Belkaniya, V. Rud // The proceedings of the 27th biannual European Congress of Obstetrics and Gynaecology EBCOG, (Bergen, 14-16 of May 2020). – Bergen (Norway), 2020. - ID 26481.
29. León-Reyes G, Maida-Claros RF, Urrutia-Medina AX, et al. Oxidative profiles of LDL and HDL isolated from women with preeclampsia. *Lipids Health Dis*. 2017 May 16;16(1):90. doi: 10.1186/s12944-017-0480-z.
30. Lopez-Jaramillo P, Barajas J, Rueda-Quijano SM, Lopez-Lopez C, Felix C. Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms. *Front Physiol*. 2018 Dec 19;9:1838. doi: 10.3389/fphys.2018.01838.
31. Ma RCW, Schmidt MI, Tam WH, McIntyre HD, Catalano PM. Clinical management of pregnancy in the obese mother: before conception, during pregnancy, and post partum. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Dec;4(12):1037-1049. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30278-9.
32. Magee LA, Smith GN, Bloch C, et al. Guideline No. 426: Hypertensive Disorders of Pregnancy: Diagnosis, Prediction, Prevention, and Management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022 May;44(5):547-571.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2022.03.002
33. Manten G.T.R., van der Hoek Y.Y., Marko Sikkema J., et al. The role of lipoprotein (a) in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Med. Hypotheses*. 2005;64:162–169. doi: 10.1016/j.mehy.2004.04.026.
34. Meander L, Lindqvist M, Mogren I, et al. Physical activity and sedentary time during pregnancy and associations with maternal and fetal health outcomes: an epidemiological study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Feb 27;21(1):166. doi: 10.1186/s12884-021-03627-6.
35. Mrema D, Lie RT, Østbye T, Mahande MJ, Daltveit AK. The association between pre pregnancy body mass index and risk of preeclampsia: a registry based study from Tanzania. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Feb 21;18(1):56. doi: 10.1186/s12884-018-1687-3.
36. Naruse K., Akasaka J., Shigemitsu A., et al. Involvement of visceral adipose tissue in immunological modulation of inflammatory cascade in preeclampsia. *Mediat. Inflamm*. 2015; 2015:325932. doi: 10.1155/2015/325932.
37. Portelli M, Baron B. Clinical presentation of preeclampsia and the diagnostic value of proteins and their methylation products as biomarkers in pregnant women with preeclampsia and their newborns. *J Pregnancy*. 2018 Jun 28; 2018:2632637. doi: 10.1155/2018/2632637.
38. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, Gillman MW. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Dec;4(12):1025-1036. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.
39. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
40. Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Hum Reprod*. 2016 Jun;31(6):1315-26. doi: 10.1093/humrep/dew048.
41. Schoenaker DA, Soedamah-Muthu SS, et al. Prepregnancy dietary patterns and risk of developing hypertensive disorders of pregnancy: results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Am J Clin Nutr*. 2015 Jul;102(1):94-101. doi: 10.3945/ajcn.114.102475.

42. Shi P, Liu A, Yin X. Association between gestational weight gain in women with gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Jul 14;21(1):508. doi: 10.1186/s12884-021-03982-4.
43. Spracklen C.N., Smith C.J., Saftlas A.F., Robinson J.G., Ryckman K.K. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: A meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2014;180:346–358. doi: 10.1093/aje/kwu145.
44. Spradley F.T., Palei A.C., Granger J.P. Immune mechanisms linking obesity and preeclampsia. *Biomolecules*. 2015;5:3142–3176. doi: 10.3390/biom5043142.
45. Spradley FT. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017 Jan 1;312(1):R5-R12. doi: 10.1152/ajpregu.00440.2016.
46. Subramanian S, Han CY, Chiba T, et al. Dietary cholesterol worsens adipose tissue macrophage accumulation and atherosclerosis in obese LDL receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Apr;28(4):685-91. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.157685.
47. Sutton EF, Lob HE, Song J, et al. Adverse metabolic phenotype of female offspring exposed to preeclampsia in utero: a characterization of the BPH/5 mouse in postnatal life. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017 Apr 1;312(4):R485-R491. doi: 10.1152/ajpregu.00512.2016.
48. Tall A.R., Yvan-Charvet L. Cholesterol, Inflammation and Innate Immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2015;15:104–116. doi: 10.1038/nri3793.
49. Thilaganathan B. Placental syndromes: getting to the heart of the matter. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jan;49(1):7-9. doi: 10.1002/uog.17378.
50. Yanque-Robles O, Becerra-Chauca N, Nieto-Gutiérrez W, et al. Clinical practice guideline for the prevention and management of hypertensive disorders of pregnancy. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2022 Mar 30;73(1):48-141. English, Spanish. doi: 10.18597/rcog.3810.

used Medline systems from PubMed (2011). The search was adapted for Embase (2014-2022) and Scopus (2015-2022). The inclusion criteria were: the effect of obesity on pregnancy; experimental models of the pathogenesis of obesity during pregnancy; the features of predictive diagnosis of obese women at the stage of preconception and during pregnancy; features of antenatal care in obese women. The study was performed at Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, according to research work № 0121U109141 "Optimization of early diagnosis and preventive treatment of perinatal complications caused by gestational endotheliopathy."

Results. Inflammatory cytokines from maternal adipose tissue and hypercholesterolemia have been associated with systemic inflammation, hypertension, and other adverse effects associated with PE. The main pathways of the negative influence of obesity on the genesis of PE were realized due to the manifested gestational endotheliopathy. Decreases in adipose tissue and associated adipokines were associated with optimization of placental angiogenesis and an overall improvement in the adverse effects associated with PE.

Conclusions. Increased maternal adipose tissue mass and cholesterol levels contribute to metabolic disorders and systemic inflammation, which may contribute to the development of gestational endotheliopathy and subsequent abnormal placenta vascularization. Further research will need to further clarify the contribution of pharmacotherapy, as well as some lifestyle adjustments, including preconceptional weight loss and the results of PE in women at high risk of obesity.

Key words: pregnancy, obesity, preeclampsia, gestational endotheliopathy, cholesterol, lipoproteins, placenta.

SUMMARY

THE METABOLIC ASPECTS OF PREECLAMPSIA DEVELOPMENT

BODNARCHUK O.V.

Complications associated with preeclampsia (PE) include fetal growth retardation, premature birth, prenatal and postpartum hemorrhage, perinatal loss, and more. Obese women have an increased risk of developing PE, probably due to impaired placental development due to altered metabolic homeostasis.

The aim was to generalize current knowledge about the role of risk factors associated with obesity and hypercholesterolemia in PE with an emphasis on the results of preclinical models.

Material and methods. In reviewing the literature, we

УДК: 618.3:616.13-018.2-007.17]-08

DOI:

ДОБРЯНСЬКА В. Ю.

Тернопільський національний медичний університет
ім. І.Я.Горбачевського

ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ ТА АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ ІЗ СПОЛУЧНО-ТКАНИННОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СЕРЦЯ

Вагітність, навіть за умови її фізіологічного перебігу, супроводжується напруженням усіх функціональних систем організму, яке виникає вже починаючи з I триместру вагітності і зростає в період їх функціональної перебудови. При наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) процеси гестації можуть порушуватися і приводити до виникнення акушерських втрат.

Мета роботи присвячена оптимізації тактики ведення вагітності, лікування та профілактики акушерських ускладнень у жінок із сполучнотканинною дисплазією та пролапсом мітрального клапана, ускладненим екстрасистолічною аритмією, шляхом диференційованого застосування комплексного медикаментозного лікування, що дає змогу нормалізувати основні патогенетичні фактори розвитку ускладнень вагітності при даній коморбідній патології.

Матеріал і методи дослідження. Для вирішення мети обстежено 164 вагітних, з ознаками НДСТ та ПМК та 26 здорових вагітних. Окрім загально-клінічного та акушерського обстеження всім вагітним було проведено лабораторно - інструментальне дослідження вивчення стану плода та фетоплацентарного комплексу, стану ССС, судинного ендотелію, активність перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантних систем захисту, визначення електролітного балансу крові.

Результати дослідження та їх обговорення.

Встановлено, що перебіг вагітності у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини та пролапсом мітрального клапана, ускладненим ЕА, супроводжується достовірно вищою частотою розвитку акушерських та перинатальних ускладнень вагітності протягом усього періоду гестації ($r=0,756-0,869$, $p<0,05$).

У вагітних із синдромом НДСТ та ПМК, ускладненим ЕА, клінічно хвороба проявляється розвитком як симптомів аритмічного характеру, так і ознаками порушення вегетативного статусу, що суттєво скорочує час кровопостачання і погіршує метаболічні процеси в міокарді та плаценті, які є безпосередніми причинами дисфункції плаценти, затримки росту плода, розвитку аномалій пологової діяльності та ускладнень в ранньому післяпологовому періоді. Вказані порушення у вагітних із ПМК на фоні НДСТ асоціюються з гіпо- та диселектролітемією Mg^{2+} , K^{+} та гіперкальціємією, порушеннями рівноваги в системі ПОЛ-АОЗ, вираженістю ендотеліальної дисфункції.

У вагітних з НДСТ та ПМК під впливом рекомендованого лікування аргінін-карнітиновим та вітамінно-мінеральним комплексом рівень електролітів, електрофізіологічні та функціональні показники систоло-діастолічної функції міокарда нормалізувались до рівня здорових вагітних за рахунок відновлення метаболічних процесів та покращення периферичної гемодинаміки, що супроводжувалось задовільним матково-плацентарно-плодовим кровотоком (за даними доплерометрії), зниженням частоти невиношування, прееклампсії, СЗРП та ускладнень в пологах та післяпологовому періоді. Додавання до запропонованого медикаментозного супроводу вагітних селективного бета-адреноблокатора небіволулу сприяло ліквідації екстрасистолії, що проявлялося достовірним покращенням електрофізіологічних параметрів та систоло-діастолічної функції серця. Отримані гемодинамічні, антиаритмічні та метаболічні ефекти від запропонованої комплексної терапії у вагітних з НДСТ та ПМК, ускладнених екстрасистолічною аритмією, супроводжувались достовірним зниженням частоти розвитку ускладнень вагітності та пологів.

Ключові слова: вагітність, недиференційована дисплазія сполучної тканини, пролапс мітрального клапана, екстрасистолічна аритмія, предиктори акушерських і перинатальних ускладнень, серцево-судинні порушення, ендотеліальна дисфункція, редокс-система, електроліти крові, алгоритм лікування.

Вагітність, навіть за умови її фізіологічного перебігу, супроводжується напруженням усіх функціональних систем організму, яке виникає вже починаючи з I триместру вагітності і зростає в період їх функціональної перебудови [1, 2]. В першу чергу до нових умов функціонування вступають ендокринна, серцево-судинна та сполучнотканинна системи, активується метаболізм та обмін речовин, що в цілому забезпечує вагітність і пологи. При наявності патології в цих системах процеси гестації можуть порушуватися і приводити до виникнення акушерських втрат [3, 4]. Тому важливе місце і роль в розвитку ускладнень вагітності дослідники відводять саме аномаліям розвитку сполучної тканини, підкреслюючи при цьому, що симптоматика недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) суттєво посилюється від першого до третього триместрів вагітності [5, 6, 7, 8, 9].

В акушерській практиці проблема НДСТ досить актуальна, оскільки встановлено, що поширеність синдрому НДСТ серед жінок репродуктивного віку досягає 80% [10, 11, 12], а загроза переривання вагітності у цих жінок досягає 50% [13, 14]. Прояви НДСТ поліморфні і різноманітні за тяжкістю [15, 16, 17], а вплив на перебіг вагітності залежить не лише від наявності зовнішніх фенотипових стигм, але, в першу чергу, від вісцеральних проявів сполучно-тканинної дисплазії [18, 19]. Особливо несприятливим для вагітності є феномен НСТД серця з аномалією клапанного апарату у вигляді пролапсу мітрального клапана (ПМК), який є найбільш розповсюдженою вадою серця у пацієнток молодого віку [20, 21]. Враховуючи відносно високу розповсюдженість ПМК у молодій популяції (32-33 %), вищезазначені ускладнення досить часто (20-25 %) зустрічаються у вагітних [22, 23, 24].

На сьогоднішній день в доступній літературі є значне число досліджень, присвячених впливу НДСТ на перебіг вагітності і пологів, але лише в поодиноких працях вивчалися особливості перебігу вагітності у жінок із сполучнотканинною дисплазією та ПМК, ускладненим та неускладненим екстрасистолічною аритмією (ЕА), хоча найбільш частими клінічними проявами ПМК, в т.ч. у вагітних, є гемодинамічно значущі види аритмій та структурно-функціональна перебудова порожнини серця з порушенням його скоротливої функції [25]. Однією з причин розвитку вказаних проявів ПМК можуть бути зміни метаболізму сполучної тканини, порушення рівноваги в системі перекисного окиснення - антиоксидантного

захисту, ендотеліальна дисфункція мікросудин та диселектролітні порушення в організмі вагітної [26, 27]. У той же час в спеціальній літературі не виявлено робіт, в яких би досліджували взаємозв'язок НДСТ та ПМК у вагітних з наявністю в них акушерських ускладнень, а також не розроблено адекватних програм лікування, профілактики ускладнень гестації та ведення вагітних із ПМК та ЕА на фоні сполучнотканинної дисплазії.

МЕТА РОБОТИ: оптимізація тактики ведення вагітності, лікування та профілактики акушерських ускладнень у жінок із сполучнотканинною дисплазією та пролапсом мітрального клапана, ускладненим екстрасистолічною аритмією, шляхом диференційованого застосування комплексного медикаментозного лікування, що дає змогу нормалізувати основні патогенетичні фактори розвитку ускладнень вагітності при даній коморбідній патології.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вирішення безпосередніх завдань нами обстежено 164 вагітних, з яких сформували основну та контрольну групи. Основна (1) група – 70 вагітних з ознаками НДСТ та ПМК, які отримували збалансований вітамінно-мінеральний комплекс (Емфетал). З них до 1А підгрупи увійшло 28 вагітних без екстрасистолічної аритмії (ЕА), які, окрім стандартного протокольного лікування, отримували 5-денний курс внутрішньовенних вливань 4,2 г L-аргініну та 2,0 г L-карнітину у формі розчину для інфузій по 100 мл/добу (Тіворель). До 1Б підгрупи включили 42 пацієнтки з верифікованою екстрасистолічною аритмією, яким додатково призначали селективний бета-адреноблокатор - небіволол у дозі 2,5 мг/добу. Групу порівняння склали 68 вагітних зі стигмами НДСТ та ПМК, які отримували загальноприйнятту терапію згідно Наказу № 42 (28.01.2011 р.) з дотриманням рекомендацій ESC/EACTS (2018). Залежно від наявності ЕА вони були розділені на дві підгрупи: 2А - 29 вагітних із НДСТ, ПМК без ЕА та 2Б – 39 вагітних з ЕА на фоні НДСТ та ПМК. В контрольну групу включили 26 практично здорових вагітних без ознак НДСТ та патології серцево-судинної системи. Виділені групи вагітних були однорідні та співставимі за віком, сімейним і соціальним станом, місцем проживання, тощо.

Окрім того, на першому етапі дослідження визначали частоту патології вагітності у жінок з клінічними ознаками синдрому НДСТ в Тер-

нопільській області шляхом проведення ретроспективного клініко-статистичного аналізу 5074 карт історій вагітності та пологів. Наявність синдрому НДСТ діагностували за фенотиповою шкалою Glesghi (1989) та підтверджували визначенням рівнів оксипроліну в добовій сечі та трансформуючого фактора росту (ТФР- β 1) в сироватці крові, а ступінь тяжкості - за таблицями Л.Н.Фоміної (2001).

Окрім загально-клінічного та акушерсько-го обстеження всім вагітним було проведено лабораторно - інструментальне дослідження, що включало вивчення стану плода та фетоплацентарного комплексу під час вагітності за результатами ультразвукового та доплерометричного досліджень (УЗ-апарат „Toshiba Applio MX SSA-780A”, Японія); функціонального стану плода за допомогою непрямой безстресової кардіотокографії (КТГ) та біофізичного профілю плода (БПП) (фетальний кардіотокограф «Fetal and Maternal Monitor COMEN C21» (Англія); стану CCC вагітних на основі аналізу стандартної ЕКГ в 12 відведеннях апаратом «Юкард-200» (фірма «Utas», Україна); ХМ ЕКГ (DiaCard «Сольвейг», Україна); ЕхоКГ-дослідження в М-, В- і Д-режимах (Philips-IE 33).

Функціональний стан судинного ендотелію визначали за концентрацією ендотеліну-1 (ЕТ-1) у плазмі крові (імуноферментний набір «Amersham Pharmacia Biotech») та вмістом стабільних метаболітів NO в реакції з реактивом Гріса; активність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за методом В.В. Гаврилова в модифікації Е.Н. Коробейникової на спектрофотометрі „Specord-40”, а стан антиоксидантних систем захисту (АОСЗ) за активністю антиоксидантних ферментів крові – церулоплазміну (Ц), каталази (К), супероксиддисмутази (СОД) та глутатіону відновленого (ГВ); визначення електролітного балансу крові – за вмістом в плазмі Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^{+} і K^{+} та їх співвідношення колориметричним методом за допомогою селективного біохімічного аналізатора «Indico» (Finland). Зазначений протокол обстеження застосовували як для вихідного дослідження, так і для оцінки динаміки функціонального стану вагітних протягом лікування та спостереження.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів параметричної (варіаційний метод, визначення достовірності за Стьюдентом) та непараметричної статистики з використанням ліцензованих програмних продуктів («Biostat», «STATISTICA»,

Statgraphics, «MS EXCEL») для PC IBM Intel Celeron M.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ретроспективно встановлено, що у групі вагітних із ПМК II-III ступінь НДСТ виявлено у 203 (82,9 %) вагітних, тоді як в групі здорових вагітних виявляли ознаки НДСТ, характерні для I ст. у 43 (27,9 %) жінок, а II та III ст. – не діагностовано. При цьому встановлено статистично достовірний зв'язок між ступенем НДСТ та загальною кількістю ускладнень вагітності та пологів, що розвинулись у жінок із ПМК: для I ступеня $\chi^2=3,74$; для II ступеня $\chi^2=5,46$; для III ступеня $\chi^2=5,87$, ($p \leq 0,05$), який підтвердив позицію, що наявність синдрому НДСТ часто супроводжується розвитком ускладнень вагітності та пологів ($r=0,789 - 0,875$, $P > 95\%$).

Порівняльний аналіз фенотипових маркерів НДСТ та стигм дисембріогенезу у вагітних з ПМК, ускладненим та неускладненим ЕА засвідчив, що у них визначалось значне збільшення частоти астенічної (42,1% проти 19,2%, $p < 0,05$) при повній відсутності гіперстенічної статури, випадків вродженої деформації грудної клітки (12,3 % проти 0, $p < 0,05$). В групі вагітних із ПМК, ускладненим ЕА, визначали значно вищий зріст ($181,3 \pm 1,3$ проти $172,4 \pm 1,2$ см, $p < 0,001$), суттєве збільшення випадків гіпермобільності суглобів (ГС) (53,1 % проти 11,6 %, $p < 0,001$), підвищеної розтяжності шкіри (45,7 % проти 15,4 %, $p < 0,001$), арахнодактилії (13,6 % проти 0, $p < 0,05$), плоскостопості (43,2 % проти 19,2 %, $p < 0,05$) і варикозу (44,4 % проти 0, $p < 0,01$). Отримані дані свідчать, що фенотиповими маркерами класичного ПМК у вагітних виступають астенічна тілобудова, ГС, підвищена розтяжимість шкіри, арахнодактилія, що можна розглядати як додатковий прогностично несприятливий чинник розвитку акушерських та перинатальних ускладнень.

Невиношування вагітності в анамнезі у жінок із НДСТ та ПМК загалом діагностували у понад 50 % пацієнток проти 3,8% у жінок групи контролю. Так, загроза переривання вагітності (в 33,8 % проти 11,5% в контролі) та істміко-цервікальна недостатність (в 17,6 % жінок), яка також була в прямій, сильній кореляції зі ступенем фенотипових проявів дисплазії ($r=0,869$, $p < 0,05$). У понад третини вагітних із НДСТ і ПМК (36,7 %) була загроза передчасних пологів, з яких передчасно завершилось 17,6 % пологів. У вагітних з ПМК та НДСТ, які отримували базисну терапію, одним з частих ускладнень був ранній токсикоз

(у 38,2 %), тяжкість якого корелювала зі ступенем тяжкості клінічної картини НДСТ ($r=0,756$, $p<0,05$). Прееклампсія, як ускладнення другої половини вагітності, розвинулась у 45,6 % жінок із НДСТ та ПМК проти 0% в контрольній групі.

Ще однією особливістю перебігу другої половини вагітності у пацієток з НДСТ була висока частота плацентарної дисфункції (55,9 % проти 7,7 % в контролі). Стан некомпенсованої ПД у пацієток із ПМК та НДСТ у (45,6%) вагітних супроводжувався порушенням серцебиття плода, зміною його рухової активності (у 35,3%) та зниженням біофізичного профілю плода у 14,7 % вагітних до 5-6 балів (в контролі – 8-9 балів). При цьому відбувалося порушення не лише матково-плацентарної і плодової гемодинаміки, а й транспортної, трофічної, ендокринної та метаболічної функцій плаценти, що призводило до деструктивних змін у плаценті (у 55,9 % проти 11,5 % у контролі, $p<0,05$) та розвитку затримки росту плоду (в 19,1 % випадків). Первинною ланкою розвитку ЗРП в більшості випадків протягом другої половини вагітності було порушення матково-плацентарного кровоплину. Сполучнотканинна дисплазія сприяла і інтрапологовому травматизму (36,8 %), який у пацієток основної групи зустрічався в 3,2 рази частіше, ніж у контрольній групі.

Дослідження функції серця, параметрів центральної і периферичної гемодинаміки, стану електролітного обміну в плазмі крові, функціонального стану плаценти та плода, ендотеліальної функції та вільнорадикального окиснення засвідчив, що у вагітних з НДСТ та ПМК розвиваються зміни клінічного стану та умов функціонування ССС. Аналізуючи результати суб'єктивного статусу вагітних з НДСТ та ПМК було встановлено, що вагітні з ПМК, ускладненим ЕА, значно частіше скаржились на відчуття серцебиття (45,7% проти 26,3%, $p<0,05$) і перебоїв у роботі серця (60,5% проти 8,8%, $p<0,001$), епізоди запаморочення (28,4% проти 7,0%, $p<0,05$), погану переносимість жари (17,3% проти 1,8%, $p<0,05$) і холоду (32,1% проти 15,8%, $p<0,05$), ознаки гіпервентиляційного синдрому (54,3% проти 12,3%, $p<0,001$) та вегетативні кризи (67,9% проти 19,3%, $p<0,001$). Тобто, у вагітних з НДСТ та ПМК, ускладненим аритмією, значно частіше визначались як симптоми аритмічного характеру, так і ознаки симпатикотонії, що суттєво ускладнювало перебіг вагітності.

Зміни клінічного стану та умов функціонування ССС у вагітних з НДСТ та ПМК, усклад-

неного ЕА, підтверджувалися результатами динамічного ЕКГ та ХМ-дослідження: збільшення ЧСС спокою, тривалості електричної систоли (Q-T) при одночасному зменшенні тривалості діастолу серця, що суттєво скорочує час його кровопостачання, а порушення електричної стабільності міокарда і зростання гетерогенності його реполяризації свідчили про виникнення у цих вагітних електрофізіологічних та метаболічних передумов розвитку аритмій та супроводжувались розвитком загрози передчасних пологів, раннього токсикозу, ранньої прееклампсії та плацентарної дисфункції.

Результати ЕхоКГ-дослідження підтвердили, що наявність ПМК асоціюється з суттєвими змінами внутрішньосерцевої гемодинаміки, які зумовлені початковими ознаками структурно-геометричного ремоделювання стінок і камер серця з тенденцією до формування дилатації шлуночків та передсердь, ознаками погіршення контрактильних (зменшення ФВ) і релаксаційних властивостей міокарда, а при наявності ЕА порушення гемодинаміки носили ще більш виражений характер.

Дослідження змін рівня електролітів крові підтвердили визнаний факт гіпомagneмії та зменшення співвідношення Mg^{2+}/K^{+} в сироватці крові у вагітних із ПМК на фоні НДСТ. Більше того, було встановлено, що вираженість електролітних зрушень в плазмі крові вагітних можна розглядати як один із маркерів і тригерів розвитку екстрасистолії та таких ускладнень вагітності як ранній токсикоз, прееклампсія, передчасні пологи та аномалій пологової діяльності. Згідно наших даних критичний рівень magneїю складав менше 0,71 ммоль/л.

Отримані нами результати щодо порушення рівноваги в роботі редокс-системи підтвердили думку дослідників, що оксидантний стрес може стати пусковим механізмом для передчасних пологів або розвитку інших пери- та антенатальних ускладнень. Так, у вагітних з ПМК та синдромом НДСТ вже в I триместрі гестації спостерігається виражена активація процесів ПОЛ на фоні недостатнього АОЗ ферментних та неферментних систем, які посилюються в II-III триместрах вагітності. У вагітних з НДСТ та ПМК, ускладненим ЕА, спостерігали більш суттєве переважання процесів активації редокс-системи в I-II триместрах вагітності, та достовірне зниження антиоксидантного захисту в III триместрі.

Зміни в системах ПОЛ та АОЗ організму вагітних відобразились на функціональному стані ендотеліальної функції судин у вагітних із фено-

типовими ознаками НСТД та ПМК. При цьому у групі вагітних з НДСТ та ПМК без ЕА в порівнянні зі здоровими вагітними відмічено суттєве (майже дворазове) зростання в плазмі крові концентрації ендотеліну-1 та зниження (в 1,7 рази) рівня синтезу нітратів та нітритів. Ще більш вираженою ендотеліальна дисфункція виявилась у групі вагітних з ПМК та ЕА, концентрація ендотеліну-1 у них зростала на 52%, а рівень синтезу метаболітів оксиду азоту знижувався на 40,1-33,8%. Отже, у більшості випадків дана патологія протікала на фоні значної ендотеліальної дисфункції мікросудинного русла, що могло суттєво погіршувати акушерську ситуацію у цих вагітних.

Виявлені патологічні зміни у багатьох функціонуваннях систем організму вагітних з НДСТ та ПМК стали обґрунтуванням для апробації та аналізу клінічної ефективності у цих вагітних курсового лікування вітамінно-мінеральним та аргінін-карнітиновим комплексом, а в разі наявності у них ПМК, ускладненого екстрасистолічною аритмією та вегето-судинною дистонією, додаткового використання селективного бета-адреноблокатора небівололу.

В результаті встановлено, що таке комбіноване лікування сприяло зменшенню розмірів лівих камер серця та проявів післяаритмічного ремоделювання ЛШ і проявлялося достовірним покращенням скоротливості міокарда (ФВ зростала на 7 %) та діастолічної функції, супроводжувалося зменшенням ЧСС (на 23,2%) та подовженням діастолі шлуночків (часу інтенсивного кровопостачання міокарда) (на 46,7%), зменшення частоти епізодів депресії/супресії сегменту ST (на 43,9%), що свідчило не лише про антиаритмічні властивості небівололу, але й про його виражений нормалізуючий вплив на метаболічні процеси в міокарді. Нормалізації досліджуваних параметрів ЕКГ досягнуто у 95,2% вагітних з ПМК та екстрасистолічною аритмією.

При диференційному аналізі антиаритмічної ефективності запропонованої терапії тіворелем та небівололом у вагітних з ознаками НДСТ, ПМК та ШЕ і СЕ було встановлено, що його антиаритмічна ефективність склала 47,6%, причому, препарат був ефективним лише у вагітних із шлуночковою екстрасистолією. Позитивний клі-

нічний ефект тіворелю в 42% вагітних зберігався протягом 3 міс, що обґрунтовувало прийом тіворелю в кожному з триместрів вагітності. В той же час комплексна терапія тіворелем та небівололом призводила до суттєвого зменшення добової кількості як ШЕ (на 91,6 %, $p < 0,05$), так і СЕ (на 90,7%), а також епізодів синусної тахікардії (на 46,3%). Такого високого антиаритмічного ефекту досягнуто не лише за рахунок антиаритмічних властивостей небівололу, але й завдяки нормалізуючим метаболічним (цитопротекторним) впливам тіворелю і відновленню електролітних порушень в крові емфеталом.

Гемодинамічні та антиаритмічні ефекти запропонованих програм лікування асоціювались з позитивною динамікою показників ПОЛ та АОСЗ організму вагітних з НДСТ та ПМК. Так, курсове лікування аргінін-карнітиновим комплексом забезпечувало відновлення антиоксидного захисту у вагітних з наявністю стигм НСТД та ПМК. Виявлені тенденції зберігались і при дослідженні ефективності даних програм лікування і для корекції порушень ендотеліальної функції судин, що підтверджено нормалізацією концентрації ендотеліну-1 та рівнів нітратів і нітритів в плазмі крові у 88,1% вагітних. Додаткове включення в комплексне лікування вагітних з ПМК та екстрасистолічною аритмією вітамінно-мінерального комплексу в складі препарату емфетал забезпечувало нормалізацію концентрації всіх досліджуваних мікроелементів плазми крові.

В цілому, запропоноване комбіноване лікування дозволило ліквідувати клінічні прояви аритмічного та вегето-судинного синдромів у 95% вагітних з НДСТ та ПМК, та достовірно знизити частоту розвитку ускладнень у вагітних при даній коморбідній патології.

Отримані нами результати апробації ефективності комплексного лікування вагітних з НДСТ та ПМК з послідовним включенням вітамінно-мінерального та аргінін-карнітинового комплексу, а при ускладненні екстрасистолічною аритмією - селективного бета-адреноблокатора небівололу, дозволяють запропонувати наступний діагностично-лікувальний алгоритм для таких коморбідних пацієнток з високим ризиком патології вагітності (рис.1).



Рисунок 1. Алгоритм ведення вагітних з сполучно-тканинною дисплазією серця (ПМК).

ВИСНОВКИ

Отримані нові епідеміологічно-статистичні дані підтверджують концепцію, що перебіг вагітності у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини та пролапсом мітрального клапану, ускладнений ЕА, супроводжується достовірно вищою частотою розвитку акушерських та перинатальних ускладнень вагітності протягом усього періоду гестації ($r=0,756-0,869$, $p<0,05$).

У вагітних із синдромом НДСТ та ПМК, ускладненим ЕА, клінічно хвороба проявляється розвитком як симптомів аритмічного характеру, так і ознаками порушення вегетативного статусу, а електрофізіологічні зміни в серці асоціюються із зростанням гетерогенності реполяризації та гіперфункції серця (збільшення ЧСС спокою та одночасне зменшення тривалості діастолі), що суттєво скорочує час кровопостачання і погіршує метаболічні процеси в міокарді та плаценті, які є безпосередніми причинами дисфункції плаценти, затримки росту плода, розвитку аномалій плодової діяльності та ускладнень в ранньому післяпологовому періоді.

Екстрасистолічна аритмія у вагітних із ПМК на фоні НДСТ асоціюється з гіпо- та диселектролітемією Mg^{2+} , K^{+} та гіперкальціємією, порушеннями рівноваги в системі ПОЛ-АОЗ, вираженістю ендотеліальної дисфункції та з проявами структурно-геометричного ремоделювання серця з погіршенням контрактильних (зменшення ФВ) і релаксацийних властивостей міокарда, ознаками міксоматозної дегенерації стулок мітрального клапану і величиною пролабування та регургітації крові, збільшенням денної ЧСС, які виявляли на фоні вегето-судинної дистонії. Синдром систоло-діастолічної дисфункції міокарда у вагітних сприяв розвитку порушень матково-плацентарного кровотоку, що підтверджувалось даними доплерометрії.

У вагітних з НДСТ та ПМК під впливом рекомендованого лікування аргінін-карнітиновим та вітамінно-мінеральним комплексом рівень електролітів, електрофізіологічні та функціональні показники систоло-діастолічної функції міокарда нормалізувались до рівня здорових вагітних за рахунок відновлення метаболічних процесів у міокарді та покращення периферичної гемодинаміки, що супроводжувалось задовільним матково-плацентарно-плодовим кровотоком (за даними доплерометрії), зниженням частоти невиношування, преєклампсії, СЗРП та ускладнень в пологах та післяпологовому періоді.

У вагітних з НДСТ та ПМК, ускладненим

ЕА, додавання до запропонованого медикаментозного супроводу вагітних селективного бета-адреноблокатора небіволулу сприяло ліквідації екстрасистолії, зменшенню розмірів лівих камер серця та проявів післяаритмічного ремоделювання ЛШ, що проявлялося достовірним покращенням електрофізіологічних параметрів та систоло-діастолічної функції серця. Отримані гемодинамічні, анти аритмічні та метаболічні ефекти від запропонованої комплексної терапії у вагітних з НДСТ та ПМК, ускладненим екстрасистолічною аритмією, супроводжувались достовірним зниженням частоти розвитку ускладнень вагітності та пологів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Драматична екстрагенітальна патологія вагітних : 25 клінічних ілюстрацій : монографія / Володимир Ісаакович Медведь; Співавт. В. О. Данилко, О. С. Шевченко, А. І. Автомеєнко. – Київ : Авіцена, 2019. – 143 с.
2. Abduljalil, K., Furness, P., Johnson, T. N., Rostami-Hodjegan, A., & Soltani, H. (2012). Anatomical, Physiological and Metabolic Changes with Gestational Age during Normal Pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics*, 51(6), 365–396. <https://doi.org/10.2165/11597440-000000000-00000>
3. Камінський В. В., Коломійченко Т. В., Бойчук О. Г., Яроцька Ю. О., Корнієнко С. М. Роль порушень судинного регулювання у виникненні перинатальних ускладнень у вагітних високого ризику *Перинатологія та Педіатрія / Вагітність високого ризику* № 1(65). 2016: DOI: <https://doi.org/10.15574/PP.2016.65.33>
4. Increased risk of preterm birth among women with mitral valve prolapse: a nationwide, population-based study / C. H. Chen, M. C. Huang, H. C. Liu et al. *Annals of Epidemiology*. 2016. Vol. 21, № 6. P. 391-398.
5. Макаручук О. М., Римарчук О. М., Дрогомирецький Л. В. Недиференційована дисплазія сполучної тканини як фактор імовірних гестаційних ускладнень. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2015. № 2. С. 18-19.
6. Chumak, O. Yu., Volokha, A. P. Pathological conditions in newborns against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia in their mothers. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2021. № 6. P. 25-31. DOI: 10.15574/SP.2021.118.25
7. Lerman, T. T., Weintraub, A. Y., & Sheiner, E. (2013). Pregnancy outcomes in women with mitral valve prolapse and mitral valve regurgitation. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 288(2), 287–291. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2755-6>

8. Peculiarity of adaptation of babies are born prematurely from mothers with undifferentiated connective tissue dysplasia / T. V. Ibadova, V. V. Maliar, V. V. Maliar, V. V. Maliar. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. Vol. 74, № 10 (cz 2). P. 2566-2568. DOI: 10.36740/wlek202110206.
9. Zhuk, S. I., & Nazarenko, L. G. (2017). Connective tissue dysplasia is a factor of perinatal risk... XIII World Congress of Perinatal Medicine Belgrade, Serbia. October 26-29, 2017. *Journal of Perinatal Medicine*, 45, 378. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c-cm&AN=125873604&site=ehost-live>
10. A multicentre study of 244 pregnancies in undifferentiated connective tissue disease: maternal/fetal outcomes and disease evolution / M. Radin, K. Schreiber, I. Cecchi, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2020. Vol. 59, № 9. P. 2412-2418. DOI:10.1093/rheumatology/kez620.
11. Features of the course of pregnancy and childbirth in women with syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia / T. L. Smirnova, L. I. Gerasimova, A. E. Sidorov, V. V. Chernyshov. *Practical medicine*. 2018. Vol. 16, № 6. P. 39-44. 10.32000/2072-1757-2018-16-6-39-44.
12. The effect of newly diagnosed undifferentiated connective tissue disease on pregnancy outcome / A. Spinillo, F. Beneventi, O. M. Epis et al. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008. Vol. 199, № 6. P. 632. e1-632.e6326. DOI:10.1016/j.ajog.2008.05.008.
13. Кондратюк В. К., Потапова Г. М. Істміко-цервікальна недостатність - ознака недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Здоров'я жінки*. 2015. № 5. С. 54-57.
14. Increased risk of preterm birth among women with mitral valve prolapse: a nationwide, population-based study / C. H. Chen, M. C. Huang, H. C. Liu et al. *Annals of Epidemiology*. 2016. Vol. 21, № 6. P. 391-398.
15. Назаренко Л. Г. Дисплазія сполучної тканини: роль в патології людини і проблемах гестаційного періоду (Огляд). *Жіночий лікар*. 2010. №1. С. 42-48.
16. Нестеренко З. В. Дисплазия соединительной ткани — медико-социальный феномен XXI века. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2012. №1 (5). С. 17-23. DOI: 10.22141/2224-1507.1.05.2012.82068.
17. Romash I. B., Mishchuk V. G. The frequency of visceral and phenotypic markers in patients with the combination of undifferentiated connective tissue disease and gastroesophageal reflux disease. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. Vol. 73, № 7. P. 1492-1498.
18. A three-arm, multicenter, open-label randomized controlled trial of hydroxychloroquine and low-dose prednisone to treat recurrent pregnancy loss in women with undifferentiated connective tissue diseases: protocol for the Immunosuppressant regimens for LIving FETuses (ILIFE) trial / S. Yang, R. Ni, Y. Lu et al. *Trials*. 2020. Vol. 21, № 1. P.771. DOI: 10.1186/s13063-020-04716-1.
19. Lukina T., Pavlov O., Kozina E. Management of pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Journal of New Medical Technologies eJournal*. 2015. Vol. 9, № 4. P. 14. DOI: 10.12737/16165.
20. Garcia-Gonzalez, C., Abdel-Azim, S., Galeva, S., Georgiopoulos, G., Nicolaides, K. H., & Charakida, M. (2020). Placental function and fetal weight are associated with maternal hemodynamic indices in uncomplicated pregnancies at 35–37 weeks of gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(6), 604.e1-604.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01.011>
21. Chia Y. T., Yeoh S. C., Lim M. C. Pregnancy outcome and mitral valve prolapse. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. 2016. Vol. 20, № 4. P. 383-388.
22. Филипенко П. С., Малоокая Ю. С. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании пролапса митрального клапана. *Клиническая медицина*. 2016. Т 84, № 12. С.13-19
23. Assessment of rehabilitation potential in patients with vascular dysfunction caused by undifferentiated connective tissue dysplasia / O. V. Solveyko, I. P. Osypenko, T. V. Galych, M. O. Chernykh. *Wiadomości Lekarskie*. 2017. Vol. 70, № 2 (pt 2). P. 282-285
24. Cardiac and Obstetric Outcomes Associated With Mitral Valve Prolapse / G. L. Wilkie, W. T. Qureshi, K. W. O'Day et al. *The American journal of cardiology*. 2022. Vol. 162. P. 150-155. DOI:10.1016/j.amjcard.2021.09.014
25. Basal Left Ventricular Dilatation and Reduced Contraction in Patients With Mitral Valve Prolapse Can Be Secondary to Annular Dilatation: Preoperative and Postoperative Speckle-Tracking Echocardiographic Study on Left Ventricle and Mitral Valve Annulus Interaction / S. Fukuda, J. K. Song, K. Mahara et al. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016. Vol. 9, № 10. P. e005113. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.115.005113.
26. Indicators of blood lipid profile, acute phase reactions and uric acid in patients with arterial hypertension combined with connective tissue dysplasia / Y. H. Zaremba, N. O. Rak, O. V. Zaremba et al. *Wiadomości Lekarskie*. 2018. Vol. 71. № 2 (pt. 1). P.356-360
27. McKeating, D. R., Fisher, J. J., & Perkins, A. V. (2019, January 1). Elemental metabolomics and pregnancy outcomes. *Nutrients*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu11010073>

REFERENCES

- Medved' VI. Dramatychna ekstrakranychna patolohiya vahitnykh: 25 klinichnykh ilyustratsiy: monohrafiya. Kyiv: Avitsena; 2019. Ukrainian.
- Abduljalil K, Furness P, Johnson TN, et al. Anatomical, Physiological and Metabolic Changes with Gestational Age during Normal Pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics*. 2012;51(6):365–396.
- Kamins'kyi VV, Kolomyichenko TV, Boychuk OH, et al. Rol' porushen' sudynnoho rehulyuvannya u vynyknenni perynatal'nykh uskladnen' u vahitnykh vysokoho ryzyku. *Pernatolohiya ta Pediatriya*. 2016;1(65):33-37. Ukrainian.
- Chen CH, Huang MC, Liu HC, et al. Increased risk of preterm birth among women with mitral valve prolapse: a nationwide, population-based study. *Annals of Epidemiology*. 2016;21(6):391-398.
- Makarchuk OM, Rymarchuk OM, Drohomirets'kyi LV. Nedyferentsiyovana dysplaziya spoluchnoyi tkanyny yak faktor imovirnykh hestatsiynykh uskladnen'. *Akusherstvo. Hinekoloziya*. Henetyka. 2015;2:18-19. Ukrainian.
- Chumak OYu, Volokha AP. Pathological conditions in newborns against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia in their mothers. *Modern Pediatrics*. Ukraine. 2021;6:25-31.
- Lerman TT, Weintraub AY, Sheiner E. Pregnancy outcomes in women with mitral valve prolapse and mitral valve regurgitation. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013;288(2):287–291.
- Ibadova TV, Maliar VV. Peculiarity of adaptation of babies are born prematurely from mothers with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Wiadomości Lekarskie*. 2021;74(10): 2566-2568.
- Zhuk SI, Nazarenko LG. Connective tissue dysplasia is a factor of perinatal risk. *Journal of Perinatal Medicine*. 2017;45:378.
- Radin M, Schreiber K, Cecchi I, et al. A multicentre study of 244 pregnancies in undifferentiated connective tissue disease: maternal/fetal outcomes and disease evolution. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59(9):2412-2418.
- Smirnova TL, Gerasimova LI, Sidorov AE, Chernyshov VV. Features of the course of pregnancy and childbirth in women with syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Practical medicine*. 2018;16(6):39-44.
- Spinillo A, Beneventi F, Epis OM, et al. The effect of newly diagnosed undifferentiated connective tissue disease on pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;199(6):632.
- Kondratyuk VK, Potapova HM. Istymiko-tservikal'na nedostatnist' - oznaka nedyferentsiyovanoj dysplaziji spoluchnoyi tkanyny. *Zdorov'ya zhinky*. 2015;5:54-57. Ukrainian.
- Yuan SM, Yan SL. Mitral valve prolapse in pregnancy. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2016;31:158-162.
- Nazarenko LH. Dysplaziya spoluchnoyi tkanyny: rol' v patolohiyi lyudyny i problemakh hestatsiynoho periodu (Ohlyad). *Zhinochyy likar*. 2010;1:42-48. Ukrainian.
- Wilkie GL, Qureshi WT, O'Day KW, et al. Cardiac and obstetric outcomes associated with mitral valve prolapse. *The American Journal of Cardiology*. 2022;162:150-155.
- Romash IB, Mishchuk VG. The frequency of visceral and phenotypic markers in patients with the combination of undifferentiated connective tissue disease and gastroesophageal reflux disease. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;73(7):1492-1498.
- Yang S, Ni R, Lu Y, et al. A three-arm, multicenter, open-label randomized controlled trial of hydroxychloroquine and low-dose prednisone to treat recurrent pregnancy loss in women with undifferentiated connective tissue diseases: protocol for the Immunosuppressant regimens for Living Fetuses (ILIFE) trial. *Trials*. 2020;21(1):771.
- Lukina T, Pavlov O, Kozina E. Management of pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Journal of New Medical Technologies eJournal*. 2015;9(4):14.
- Garcia-Gonzalez C, Abdel-Azim S, Galeva S, et al. Placental function and fetal weight are associated with maternal hemodynamic indices in uncomplicated pregnancies at 35–37 weeks of gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;222(6):604.e1-604.e10.
- Chia YT, Yeoh SC, Lim MC. Pregnancy outcome and mitral valve prolapse. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. 2016;20(4):383-388.
- Filipenko PS, Malookaya YuS. The role of connective tissue dysplasia in the formation of mitral valve prolapse. *Clinical Medicine*. 2006;84(12):13-19. Russian.
- Solyeyko OV, Osypenko IP, Galych TV, Chernykh M. O. Assessment of rehabilitation potential in patients with vascular dysfunction caused by undifferentiated connective tissue dysplasia. *Wiadomości Lekarskie*. 2017;70(2):282-285.
- Wilkie GL, Qureshi WT, O'Day KW, et al. Cardiac and Obstetric Outcomes Associated With Mitral Valve Prolapse. *The American journal of cardiology*. 2022;162:150-155.
- Fukuda S, Song JK, Mahara K, et al. Basal Left Ventricular Dilatation and Reduced Contraction in Patients With Mitral Valve Prolapse Can Be Secondary to Annular Dilatation: Preoperative and Postoperative Speckle-Tracking Echocardiographic Study on Left Ventricle and Mitral Valve Annulus Interaction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(10):e005113.

26. Zaremba YH, Rak NO, Zaremba OVe, et al. Indicators of blood lipid profile, acute phase reactions and uric acid in patients with arterial hypertension combined with connective tissue dysplasia. *Wiadomości Lekarskie*. 2018;71(2):356-360.
27. McKeating DR, Fisher JJ, Perkins AV. Elemental Metabolomics and Pregnancy Outcomes. *Nutrients*. 2019; 11(1):73.

SUMMARY

PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT OF OBSTETRICS COMPLICATIONS AND THE MANAGEMENT ALGORITHM OF PREGNANT WOMEN WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA OF THE HEART

Dobrianska V. Y.

Pregnancy, even under the condition of its physiological course, is accompanied by tension of all functional systems of the body, which occurs already from the first trimester of pregnancy and increases during the period of their functional restructuring. In the presence of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD), gestational processes may be disrupted and lead to obstetric losses.

The purpose of the work is devoted to the optimization of pregnancy management tactics, treatment and prevention of obstetric complications in women with connective tissue dysplasia and mitral valve prolapse, complicated by extrasystolic arrhythmia, through the differentiated use of complex drug treatment, which makes it possible to normalize the main pathogenetic factors of the development of pregnancy complications with this comorbid pathology.

Material and methods. To solve the goal, 164 pregnant women with signs of UCTD and mitral valve prolaps (MVP) and 26 healthy pregnant women were examined. In addition to a general clinical and obstetric examination, all pregnant women underwent a laboratory-instrumental study of the state of the fetus and fetoplacental complex, the state of the cardiovascular system, vascular endothelium, the activity of lipid peroxidation and antioxidant defense systems, and the determination of blood electrolyte balance.

Research results and their discussion. It was established that the course of pregnancy in women with undifferentiated connective tissue dysplasia and mitral valve prolapse, complicated by extrasystolic arrhythmia (EA), is accompanied by a significantly higher frequency of obstetric and perinatal pregnancy complications during the

entire gestation period ($r=0.756-0.869$, $p<0.05$).

In pregnant women with UCTD and MVP syndrome, complicated by EA, the disease is clinically manifested by the development of both arrhythmic symptoms and signs of impaired vegetative status, which significantly shortens the time of blood supply and worsens metabolic processes in the myocardium and placenta, which are the direct causes of placental dysfunction, fetal growth retardation, the development of labor abnormalities and complications in the early postpartum period. The specified disorders in pregnant women with PMC on the background of UCTD are associated with hypo- and dyselectrolytemia of Mg^{2+} , K^+ and hypercalcemia, imbalances in the redox system, and the severity of endothelial dysfunction.

In pregnant women with UCTD and MVP under the influence of the recommended treatment with arginine-carnitine and vitamin-mineral complex, the level of electrolytes, electrophysiological and functional indicators of the systolic-diastolic function of the myocardium were normalized to the level of healthy pregnant women due to the restoration of metabolic processes and improvement of peripheral hemodynamics, which was accompanied by satisfactory uterine placental-fetal blood flow (according to dopplerometry), a decrease in the frequency of miscarriage, preeclampsia, FGR and complications during childbirth and the postpartum period. Addition of the selective beta-adrenergic blocker nebivolol to the proposed medical support of pregnant women contributed to the elimination of extrasystole, was manifested by a reliable improvement of electrophysiological parameters and systolic-diastolic function of the heart. The obtained hemodynamic, antiarrhythmic and metabolic effects of the proposed complex therapy in pregnant women with UCTD and MVP complicated by extrasystolic arrhythmia were accompanied by a significant decrease in the frequency of pregnancy and childbirth complications.

Conclusions. Recommended treatment algorithm have been proposed for the optimal management of pregnant women with UCTD and MVP syndrome, complicated by EA

Key words: pregnancy, undifferentiated connective tissue dysplasia, mitral valve prolaps, extrasystolic arrhythmia, predictors of obstetric and perinatal complications, cardiovascular disorders, endothelial dysfunction, redox system, blood electrolytes, treatment algorithm.

УДК.616.12-008.331.1:618.2/3

DOI:

ІСЛАМОВА О.В., МЕДВЕДЬ В.І., КИРИЛЬЧУК М.Є., ІСЛАМОВА Г.О.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка

О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

ПОРТАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА ВАГІТНІСТЬ

Портальна гіпертензія (ПГ) - це патологічний стан, для якого характерне стійке підвищення тиску у басейні ворітної вени (>10 мм ртст), зумовлене блокадою кровообігу на різних рівнях портальної системи. ПГ супроводжується розвитком варикозного розширення вен (ВРВ) стравоходу та шлунка. При прогресуванні основного захворювання виникають тяжкі ускладнення ПГ (кровотеча з ВРВ стравоходу та шлунка, печінкова недостатність). Поєднання ПГ і вагітності є серйозною проблемою практичного акушерства. Дана стаття присвячена огляду літератури щодо питань ПГ та вагітності. Розглянуто класифікації ПГ, ВРВ стравоходу та шлунка. Наведено сучасні погляди на можливість виношування вагітності при ПГ, на особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду. Також про тактику ведення гестації, методи і терміни розродження, ризики розвитку ускладнень ПГ та вагітності, лікування ПГ та її ускладнень.

Ключові слова: портальна гіпертензія, вагітність, пологи, варикозне розширення вен стравоходу та шлунка, кровотеча.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ - аналіз сучасного стану проблеми поєднання портальної гіпертензії та вагітності.

Портальна гіпертензія (ПГ) - це патологічний стан, що виникає внаслідок блокади кровообігу на різних рівнях портальної системи (у портальних судинах, у печінкових венах та нижній порожнистій вені), та призводить до високого портального тиску (більше 10 мм рт ст), варикозного розширення вен (ВРВ) стравоходу, шлунка

та прямої кишки, кровотеч з них, розвитку асцити та печінкової недостатності [1-4].

ПГ не є самостійним захворюванням, зустрічається при багатьох хворобах, але насамперед, при захворюваннях печінки та її судин.

Найбільш зручною для практичного використання є класифікація ПГ, яка відображає локалізацію блокади кровообігу портальної системи та етіологічні причини, що її викликають [5], таблиця 1.

Таблиця 1

Класифікації ПГ за локалізацією блокади кровообігу портальної системи

Форма ПГ	Локалізація блокади
Підпечінкова форма	Тромбоз портальної або селезінкової вен; вроджена атрезія чи стеноз портальної вени; кавернозна трансформація ворітної вени; здавлення ворітної або селезінкової вен пухлинами, інфільтраціями; збільшення кровотоку в портальній вені (артеріо-венозні фістули, виражена спленомегалія (мієлопроліферація)).
Внутрішньопечінкова форма	Дифузні хронічні захворювання печінки (хронічні гепатити, вроджений печінковий фіброз, хвороба Вільсона-Коновалова, цироз печінки різного генезу); пухлинні ураження печінки (первинні та метастатичні); саркоїдоз; синдром Фелті; хвороба Гоше; полікістоз печінки; альвеококкоз, шистозоматоз; аномалії розвитку судин печінки - хвороба Бадда-Кіарі (первинний облітеруючий ендотелебіт печінкових вен, з тромбозом та їх подальшою оклюзією).

Надпечінкова форма ПГ	Розвитку блоку в печінкових венах поза печінкою або в нижній порожній вені, проксимальніше впадання в неї печінкових вен. Зустрічається при синдромі та хворобі Бадда-Кіарі, (тромбоз і стеноз нижньої порожнистої вени), підвищенні тиску у правих відділах серця (рестриктивна кардіоміопатія, констриктивний перикардит).
-----------------------	--

За клінічними проявами та станом печінково-ного кровообігу в портальній системі ПГ розрізняють на три стадії [9], таблиця 2.

Таблиця 2

Класифікації ПГ за клінічними проявами та станом печінкового кровообігу в портальній системі

Стадії ПГ	Клініка
Компенсована стадія чи початкова ПГ	- диспепсичні розлади, - схильність до послаблення випорожнень, - іноді біль у правому підребер'ї та епігастрії, - при езофагогастродуоденофіброскопії (ФГДС) виявляються вени, розміром до 2-3 мм у діаметрі
Субкомпенсована ПГ	- спленомегалія з явищами гіперспленізму - помірне ВРВ стравоходу - транзиторний асцит - при ФГДС визначаються вени від 3 до 5 мм
Декомпенсована ПГ	- гіперспленізм зі значною цитопенією - геморагічний синдром - значне ВРВ стравоходу та шлунка, ускладнене масивними кровотечами - печінкова енцефалопатія - набряково – асцитичний синдром - при ФГДС-вени діаметром понад 5 мм

За тяжкістю перебігу ПГ поділяють на 3 ступені (10):

1 ступінь

- збільшення діаметра портальної вени ≥ 13 мм та селезінкової вени ≥ 9 мм
- початкове ВРВ стравоходу
- варикозне розширення гемороїдальних вен

2 ступінь

- помірне ВРВ стравоходу,
- гепатомегалія
- спленомегалія
- помірний асцит

3 ступінь

- асцит
- набряки
- печінкова енцефалопатія
- кровотеча з ВРВ стравоходу та шлунку
- неефективність консервативної терапії.

Патогенез ПГ визначають два основних механізми: збільшення опору портальному кровотоку та збільшення об'єму портальної крові. Клінічні прояви ПГ прямо або опосередковано пов'язані з розвитком колатерального кровообігу в ділянці стравоходу, шлунка та прямої кишки [6]. Виявлення ВРВ в стравоході та шлунку є основним проявом ПГ [7]. ВРВ при ПГ в 30% випадків ускладняється кровотоком, іноді фатальною.

Ступінь величини ВРВ стравоходу та шлунку при ендоскопії оцінюється згідно класифікації А.Г. Шерцінгера [8]:

- 1 ступінь-діаметр вен 2-3 мм;
- 2 ступінь-3-5 мм;
- 3 ступінь-діаметр вен понад 5 мм.

Поєднання ПГ та вагітності є серйозною проблемою практичного акушерства (11, 12). В останні десятиліття спостерігається збільшення кількості жінок з ПГ різного генезу, які планують вагітність або вже вагітні. З одного боку, це

пояснюється зростанням захворюваності печінки в осіб молодого віку, в першу чергу за рахунок частки вірусних гепатитів, цироза печінки, а також тромбофілій та хронічних мієлопроліферативних захворювань, з іншого боку, удосконаленням методів лікування основного захворювання, що призвело до розвитку ПГ, дозволяє компенсувати стан пацієнток і призводити до вищих показників зачаття і більш успішних результатів вагітностей [13]. Розвиток ускладнень ПГ під час вагітності може становити численні ризики для матері та плода. Ступінь тяжкості ускладнень залежить від характеру захворювання та причин ПГ [14, 15]. Ризики втрати вагітності прямо пропорційні ступеню вираженості ВРВ стравоходу та шлунка і становлять 12% при ВРВ 2 ступені та 46% при 3 ступені ВРВ [7]. Фізіологічні зміни гемодинаміки у вагітних, необхідні для зростаючого плоду, а саме, гіпердинамічний тип кровообігу, може погіршувати перебіг ПГ. Виникає додаткове навантаження на порталний кровоток, що може підвищувати ризик кровотечі з ВРВ стравоходу та шлунка, а це, у свою чергу, може стати причиною материнської смертності [16]. Під час вагітності є цілий ряд факторів, що сприяють розвитку кровотечі з ВРВ стравоходу та шлунку. Це підвищення внутрішньочеревного тиску; збільшення об'єму циркулюючої крові; відключення кровотоку за непарною та хребетною артеріями внаслідок здавлення нижньої порожнистої вени збільшеною маткою у пізні терміни вагітності; багаторазове блювання вагітних; проведення проби Вальсальви [14, 17].

До 50% ускладнень ПГ під час гестації припадає на кровотечі з ВРВ стравоходу та шлунка, причому до 51 % відзначаються при 3 ступені ВРВ стравоходу та шлунка, при 1 ступені ВРВ ризик розвитку кровотеч мінімальний. Найчастіше гастроєзофагеальні кровотечі у вагітних виникають при підпечінковій формі ПГ та при цирозах печінки [17]. За даними ряду авторів небезпечним для виникнення кровотечі із ВРВ є не лише вагітність, а й післяпологовий період. Це може бути пов'язано із змінами мікроциркуляції та посиленням трофічних порушень у слизовій оболонці стравоходу та шлунка внаслідок зниження внутрішньочеревного тиску, гіпотонії передньої черевної стінки та депонування крові в органах черевної порожнини, у зв'язку з коагулопатією, обумовленою дисфункцією печінки або вираженою тромбоцитопенією. [18, 19]. Іншими можливими ускладненнями ПГ при вагітності є розрив аневризми селезінкової артерії (виникає у 2,6% усіх вагітних з ЦП і часто призводить до

материнської та перинатальної смертності) [20-22], коагулопатія, печінкова недостатність [23], що найчастіше виникає після кровотечі з ВРВ стравоходу та шлунка [24].

Рання діагностика та корекція ускладнення ПГ у вагітних призводить до зниження материнської та перинатальної смертності [25]. З іншого боку, вагітність у жінок на тлі ПГ у 30-50 % випадків може перебігати з розвитком деяких акушерських ускладнень різного ступеню тяжкості [7, 11, 19], які залежать від характеру захворювання та причин ПГ [26]. Спостерігаються такі ускладнення, як загибель плода у ранні терміни, мимовільні викидні, передчасні пологи, материнська та перинатальна смертність післяпологові кровотечі, прееклампсія помірного та тяжкого ступеня, тяжка анемія. Акушерські ускладнення та негативні наслідки гестації більш характерні для вагітних з цирозом печінки, ніж для жінок з нециротичною ПГ [11, 27].

ПГ в більшості випадків не є протипоказанням для вагітності та пологів, як колись вважали. Важливо оцінити стан хворої з ПГ та виробити раціональну тактику ведення вагітності. Своєчасне використання ендоскопічних методів діагностики та лікування ПГ значно покращує результат гестації у цієї групи жінок [28]. При стабільному перебігу хвороби, компенсованої ПГ (помірне підвищення порталного тиску, відсутність шлунково-кишкових кровотеч, відсутність або початкові прояви ВРВ стравоходу та шлунка, відсутність асцитів, збережена функція печінки), динамічному спостереженні за вагітною у багатопрофільному медичному закладі III рівня акредитації, можливе виношування вагітності та народження здорової дитини.

Протипоказано виношування вагітності жінкам з наявністю асцитів, при ВРВ 3 ступеня з рецидивуючими шлунково-кишковими кровотечами, порушенням функції печінки, енцефалопатією. Вирішення питання про переривання вагітності за медичними показаннями рекомендовано з обов'язковим урахуванням терміну гестації [7].

Для успішного перебігу та результату вагітності необхідна, раціональна тактика ведення. Хворі із ПГ потребують обов'язкового проведення прегравідарної підготовки, яка передбачає комплекс лабораторно-інструментального обстеження (аналіз крові загальний, біохімічні дослідження крові, коагулограма, ФГДС, ультразвукове дослідження (УЗД) внутрішніх органів, доплер УЗД судин сплено-ренальної осі для можливого виявлення аневризми селезінкової артерії, еласто-

графія), консультації гастроентеролога, акуше-ра-гінеколога, хірурга-гепатолога, ендоскопіста, відповідне медикаментозне або планове хірургічне лікування для зниження тиску в портальній системі (склерозування або лігування ВРВ, ендovasкулярна емболізація лівої шлункової вени і коротких вен шлунка, різні види судинних портокавальних анастомозів, включаючи транс'югулярні портосистемне шунтування) [26, 29, 30].

При настанні вагітності до 12 тижнів вирішується питання можливості виношування. Вагітні з ПГ потребують ретельного спостереження в медичному закладі III рівня акредитації. На протязі вагітності слід регулярно проводити ФГДС для оцінки ризику кровотечі із ВРВ та УЗД черевної порожнини для контролю стану внутрішніх органів (1 раз у триместр, при необхідності, частіше). Особливо важливо проведення ФГДС у 2 триместрі вагітності, у період максимального підвищення тиску в портальній системі.

Лабораторне дослідження крові необхідно проводити не рідше 1 разу у триместр [15].

У більшості випадків вагітність у жінок з ПГ доводять до терміну доношеності плода. ВРВ стравоходу та шлунка не є показанням для дотримова розродження [31]. При прогресуванні ВРВ та ризик розвитку кровотечі до пологів рекомендується проведення ендоскопічного лікування [32-33].

Підхід до ведення пологів повинен бути індивідуальним, з урахуванням розмірів ВРВ стравоходу та шлунка, змін у печінці. Пологи можливі через природні родові шляхи за відсутності показань до кесаревого розтину. Щоб уникнути надмірної напруги з боку матері, другий період може бути скороченим. Для знеболювання пологів перевага надається епідуральній анестезії, при відсутності коагулопатії та тромбоцитопенії [34].

Показанням до екстреного кесаревого розтину є розрив аневризми селезінкової артерії [20].

При високому ризику кровотечі з ВРВ стравоходу і шлунка 2-3 ступеня одні автори пропонують під час розродження проводити інфузію судинозвужувального аналога вазопресина терліпресину (препарат категорії Д), 5 мл внутрішньовенно болюсно періопераційно і 5 мл внутрішньовенно мікроструминно протягом першої доби післяопераційного періоду [33]. Інші вважають вводити препарат октреотид (препарат категорії В), аналог соматостатину, що має вазоконстрикторну дію, але використовувати його тільки у разі розвитку кровотечі [35].

Під час проведення кесаревого розтину при загрозі кровотечі з ВРВ має бути забезпечена доступність судинного хірурга [36].

У післяпологовому періоді показано ретельне спостереження за породіллями з ПГ у зв'язку з високим ризиком розвитку кровотечі, частота якої становить 7-10% , найчастіше серед пацієнток із ЦП. Грудне вигодовування в більшості випадків не протипоказане [19].

Лікування ПГ при вагітності включає патогенетичне, спрямоване на зниження тиску в системі ворітної вени, як основа профілактики кровотеч із ВРВ стравоходу та шлунка та симптоматичне, куди відноситься лікування ускладнень. З метою зниження тиску в портальній системі призначаються β -адреноблокатори (карведилол). Визнано, що профілактичне використання неселективних β -адреноблокаторів необхідно за будь-якого розміру варикозних вузлів для запобігання прогресу варикозу та зниження ризику кровотечі. Для лікування ускладнень використовуються діуретики (калійзберігаючі у поєднанні з петльовими), препарати заліза, гемостатична терапія, антибактеріальна (за показаннями), судинозвужувальні препарати [37-38]. При ПГ, що виникла внаслідок хвороб системи крові - хронічних мієлопроліферативних захворювань або тромбофілії проводиться цитостатична або антикоагулянтна терапія, відповідно [39]. Необхідність призначення антикоагулянтної терапії залишається відкритим питанням через високий ризик смертності від кровотечі з ВРВ.

ВИСНОВКИ

У хворих на ПГ прегравідарна підготовка є обов'язковою і передбачає комплексне лабораторно-інструментальне обстеження, консультації гастроентеролога, хірурга-гепатолога, фахівця по ендоскопії, відповідне медикаментозне або планове хірургічне лікування.

ПГ у більшості випадків не є протипоказанням для виношування вагітності.

Хворі на ПГ під час вагітності потребують висококваліфікованого мультидисциплінарного спостереження у закладі перинатальної допомоги III рівня.

Для зниження тиску в портальній системі рекомендовано постійний прийом неселективного β -адреноблокатора (карведилол).

При прогресуванні ВРВ стравоходу та шлунку і ризику кровотечі протягом вагітності показано проведення ендоскопічного лікування.

У більшості випадків вагітність доводять

до терміну доношеності плода. Показанням до дострокового розродження є декомпенсація ПГ, кровотеча з ВРВ у терміні ≥ 34 тижні.

Розродження проводять через природні пологові шляхи. Другий період пологів може бути скороченим. Показанням до планового кесаревого розтину є кровотеча, що відбулася під час вагітності або високий ризик кровотечі з варикозно розширених вен.

При розвитку кровотечі із ВРВ стравоходу та шлунку під час пологів, або в післяпологовому періоді рекомендовано використання судинозвужувальних аналогів вазопресина (терліпресин), а також аналога соматостатина (октреотид). Грудне вигодування не протипоказано, якщо жінка не приймає препаратів FDA, категорії D або X.

ЛІТЕРАТУРА

1. Харченко Н.В., Бабак О.Я. Гастроентерологія. – К.:Друкар; 2007. – 720 с.
2. Передерій В.Р., Ткач С.М. Практична гастроентерологія. Посібник для лікарів. Каштелянов А.І..2011-776с.:Глава 29. Портальна гіпертензія.С.426-441.
3. Фандеев Е.Е., Любимый Е.Д., Гонсалес Д. Гонсалес, Сысоева Е.П., Киценко Е.А. Внепеченочная портальная гипертензия и тромбоз воротной вены // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – Т.20. № 1. – С.45-58.
4. Бенца Т.М. Цирроз печінки: сучасний погляд на проблему ISSN-4269 Lviv Clinical Bulletin.2020,3(31)
5. Васильева З.В., Бритвина К.В., Киценко Е.А. Беременность у женщин с портальной гипертензией // Акушерство и гинекология. – 2011. – №6. – С.22-26.
6. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton Y., Kamath P.S. Burden of Liver Diseases in the World.J.Hepatol.2019;70(1):151-171.
7. Апресян С.В., Киценко Е.А., Шеманаева Т.В. Кира Е.Ф., Алажажи М., Щукина А.А. Особенности тактики ведения беременности на фоне портальной гипертензии. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова 2021,т.16,№ 2.С 116-121. doi: 1025881/20728255_2021-16_2_116
8. Шерцингер Т.И. и соавт. Тактика ведения беременности с синдромом портальной гипертензии // Акушерство и гинекология. – 1994. - №1. – С. 16-18.
9. Хухліна О.С. Клініко-патогенетичні особливості перебігу та прогресування стеатогепатозу та хронічного стеатогепатиту у хворих із синдромом інсулінорезистентності, обґрунтування диференційованого лікування: Автореф. дис. док. мед. наук. – К., 2006. – 36 с.
10. Хухліна О.С. Портальна гіпертензія // Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря гастроентерологія. 2008. - №3. – С.
11. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. Издание пятое переработанное и дополненное. Москва,2011» Триада-Х».С.348-350.
12. Peitsidou A., Peitsidis P., Michopolos S. et al. Exacerbation of liver cirrhosis in pregnancy: a complex emerging clinical situation.// Arch. Gynecol.Obstet.-2009; 911-913. doi:10./s00404-008-0811-4.
13. Sumana G., Dadhwal V, Deka D., Mittal S. Non-cirrhotic portal hypertension and pregnancy outcome. J Obstet Gynaec Res. 2008; 34:5: 801-804. doi: 10.1111/j.1447-0756.2008.00853.x
14. Mishra N., Mishra V.N, Thakur P. Study of Abnormal Liver Function Test during Pregnancy in a Tertiary Care Hospital in Chhattisgarh. J Obstet Gynaecol India. 2016; 66(1): 129-35. doi: 10.1007/s13224-015-0830-6.
15. Dhingra M., Ahmad S.N. Pregnancy with portal hypertension: a case report. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2018; 7: 3896-8. doi: 0.18203/2320-1770.ijrcog20183818.
16. Shredi A., Elbersson B. Gastrointestinal bleeding in pregnant patients with cirrhosis: pathophysiology, review of outcomes, and management. The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles. 2018; 6(25): 19-25. doi: 10.12746/swrccc.v6i25.479.
17. Киценко Е.А., Анисимов А.Ю., Андреев А.И. Современное состояние проблемы кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка.//Вестник современной клинической медицины..2014.Т.№5.С.89-98.
18. Рогачкова Е.В. Кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка при беременности: Автореф. дис. канд. мед. наук. М 2005:24.
19. Aggarwal N., Ne gi N., Aggarwal A., Bodh V., Dhiman R.K. Pregnancy with portal hypertension. J Clin Exp Hepatol. 2014; 4(2): 163-71. doi: 10.1016/j.jceh.2014.05.014.
20. Pasha S.F., Glovyezki P., Stanson A.W., Kamath P.S. Splanchnic artery aneurysms.Mayo Clin Proc.2007;82:472-479.
21. Ammon F.J., Kohlhaas A., Elshaarawy O., et al. Liver stiffness reversibly increases during pregnancy and independently predicts preeclampsia. World J Gastroenterol. 2018 Oct 14; 24(38): 4393-4402. doi: 10.3748/wjg.v24.138.4393.
22. Crocker A., Girling J., Cotzias C. Massive bleeding in pregnancy from ruptured oesophageal varices complicating portal hypertension a cautionary tale // Obst. Med. 2011. – N4 (4). – С. 169-170. doi: 10.1258/om.2011.100075.

23. Rasheed S.M., Monem A., Allam M. et al. Prognosis and determinants of pregnancy outcome among patients with post-hepatitis liver cirrhosis // *J. Gynecol. Obstetr.* 2013. – 121 (3). – С. 247-251.
24. Rizzo L., Attanasio M., Pinzone M.R., et al. A new sampling method for spleen stiffness measurement based on quantitative acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of esophageal varices in newly diagnosed HCV-related cirrhosis. *Biomed Res Int.* 2014. doi: 10.1155/2014/365982.
25. Shredi A., Elberston B. Gastrointestinal bleeding in pregnant patients with cirrhosis Pathophysiology review of outcomes, and management. // *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles.* 2018;6(25):19-25. doi:10.12746/swrccc.v6i25.479.
26. Lodato F., Cappelli A., Montagnani M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a case report of rescue management of unrestrainable variceal bleeding in a pregnant women. *Dig Liver Dis.* 2008;40:387-390.
27. Shaheen A.A., Myers R.P. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: population based. *Liver Int.* 2010;30:275-283.
28. O'Mahony S. Endoscopy sy Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21:893-899.
29. Buechter M., Kahraman A., Manka P, et al. Spleen and Liver Stiffness Is Positively Correlated with the Risk of Esophageal Variceal Bleeding. *Digestion.* 2016; 94(3): 138-144. doi:10.1159/000450704.
30. Bodh V., Chawla Y. Noncirrhotic intrahepatic portal hypertension. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2014; 3(6): 129-132. doi: 10.1002/cld.344.
31. Степановых Е.Д., Карманова Е.В., Ильин А.Б., Дзидзава И.И. Ведение беременности и родов при синдроме портальной гипертензии. // *Федеральный специализированный перинатальный центр ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия / Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.* 2017 №1. – С. 18-21.
32. Qureshi W.A., Rajan E., Adler D.G., et al. ASGE Guideline: Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointestinal endoscopy.* 2005, 61: 357-362. doi: 10.1016/s0016-5107(04)02780-4.
33. Ghidirim G., Mishin I., Dolghii A., Lupashcu A. Prophylactic endoscopic band ligation of esophageal varices during pregnancy. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2008 Jun; 17 (2): 236-237.
34. Sarin S.K., Sollano J.D., Chawla Y.K. Consensus on extra-hepatic .Portal vein obstruction. *Liver Int.* 2006;26:512-519. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01269.x.
35. Эттингер О.А. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома портальной гипертензии // *Гастроэнтерология.* – 2012. – №4. – С.31-37.
36. Wani Z.A., Bhat R.A., Bhadoria A.S., Maiwall R. Extrahepatic portal vein obstruction and portal vein thrombosis in special situations: Need for a new classification. *Saudi J Gastroenterol.* 2015; 21(3): 129-38. doi: 10.4103/1319-3767.157550.
37. Samonakis D.N., Triantos C.K., Thalheimer U. Management of portal hypertension // *Postgrad Med J.* - 2004. - Vol. 80. - № 949. - P. 634-641.
38. Morton A, Laurie J, Hill J. Portal hypertension in pregnancy - Concealed perils. *Obstet Med.* 2020 Sep;13(3):142-144. doi: 10.1177/1753495X18801464.
39. Антоненко А.В., Береговая Т.В. Ідіопатична нециротична портальна гіпертензія та синдром Бадда-Кіарі: фокус на проблему. // *Сучасна гастроентерологія.* №1(105). 2019. С.120-123.

REFERENCES

1. Kharchenko N.V., Babak O.Ia. *Hastroenterolohiia.* – K.: 2007. – 720 s.
2. Perederii V.R., Tkach S.M. *Practical gastroenterology. A guide for doctors.* Kashtelyanov A.I.. 2011-776 p.: Chapter 29. Portal hypertension. P. 426-441. (In Ukrainian).
3. Fandeev E.E., Ljubiviy E.D., Gonzalez D. Gonsalves, Sysoeva E.P., Kitsenko E.A. Extrahepatic portal hypertension and portal vein thrombosis (literature review). *Annals of Surgical Hepatology.* 2015; 20(1):45-58. (In Russian).
4. Bentsa T.M. Cirrhosis of the liver: a modern view of the problem ISSN-4269 *Lviv Clinical Bulletin.* 2020,3(31)
5. Vasilyeva Z.V., Britvina K.V., Kitsenko E.A. Pregnancy in a woman with portal hypertension. *Obstetrics and gynecology.* 2011; 6: 22-26. (In Russian).
6. Asrani S.K., Devarbhave H., Eaton Y., Kamath P.S. Burden of Liver Diseases in the World. *J. Hepatol.* 2019;70(1):151-171.
7. Apresjan S.V., Kicenko E.A., Shemanaeva T.V. Kira E.F., Alazhazhi M., Shhukina A.A. Features of the management of pregnancy against the background of portal hypertension. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center.* N.I. Pirogova 2021, vol. 16, No. 2. С 116-121. doi: 1025881/20728255_2021_16_2_116 . (In Russian).
8. Shercinger T.I. et al. Management of pregnancy with portal hypertension syndrome // *Obstetrics and Gynecology* – 1994. - №1. – P. 16-18. (In Russian).
9. Khukhlina O.S. Clinical and pathogenetic features of the progression and progression of steatohepatitis and chronic steatohepatitis in patients with insulin resistance syndrome, grounding differential

- treatment: Abstract of the thesis. dis. PhD. K., 2006. – 36. (In Ukrainian).
10. Khukhlina O.S. Portal hypertension // Acute and urgent conditions in the practice of a gastroenterologist.. 2008. - №3. – 43. (In Ukrainian).
 11. Shehtman M.M. Guidelines for extragenital pathology in pregnant women. Fifth edition, revised and enlarged. Moscow, 2011 «Triad-X». P. 348-350.
 12. Peitsidou A., Peitsidis P., Michopolos S. et al. Exacerbation of liver cirrhosis in pregnancy: a complex emerging clinical situation.// Arch. Gynecol.Obstet.-2009; 911-913. doi:10./s00404-008-0811-4.
 13. Sumana G., Dadhwal V., Deka D., Mittal S. Non-cirrhotic portal hypertension and pregnancy outcome. J Obstet Gynaec Res. 2008; 34:5: 801-804. doi: 10.1111/j.1447-0756.2008.00853.x
 14. Mishra N, Mishra V.N., Thakur P. Study of Abnormal Liver Function Test during Pregnancy in a Tertiary Care Hospital in Chhattisgarh. J Obstet Gynaecol India. 2016; 66(1): 129-35. doi:10.1007/s13224-015-0830-6.
 15. Dhingra M., Ahmad S.N. Pregnancy with portal hypertension: a case report. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2018; 7: 3896-8. doi: 0.18203/2320-1770.ijrcog20183818.
 16. Shredi A., Elbersen B. Gastrointestinal bleeding in pregnant patients with cirrhosis: pathophysiology, review of outcomes, and management. The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles. 2018; 6(25): 19-25. doi: 10.12746/swrccc.v6i25.479.
 17. Kicenka E.A., Anisimov A.Ju., Andreev A.I. The current state of the problem of bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach.//Bulletin of modern clinical medicine. .2014.V.No.5.S.89-98. (In Russian).
 18. Rohachkova E.V. Bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach during pregnancy: Abstract of the thesis. dis. cand. honey. Sciences. M 2005:24. . (In Russian).
 19. Aggarwal N., Negi N., Aggarwal A., Bodh V., Dhiman R.K. Pregnancy with portal hypertension. J Clin Exp Hepatol. 2014; 4(2): 163-71. doi: 10.1016/j.jceh.2014.05.014.
 20. Pasha S.F., Glovieski P., Stanson A.W., Kamath P.S. Splanchnic artery aneurysms.Mayo Clin Proc.2007;82:472-479.
 21. Ammon F.J., Kohlhaas A., Elshaarawy O., et al. Liver stiffness reversibly increases during pregnancy and independently predicts preeclampsia. World J Gastroenterol. 2018 Oct 14; 24(38): 4393-4402. doi: 10.3748/wjg.v24.i38.4393.
 22. Crocker A., Girling J., Cotzias C. Massive bleeding in pregnancy from ruptured oesophageal varices complicating portal hypertension: a cautionary tale // Obst. Med. 2011. – N4 (4). – C. 169-170. doi: 10.1258/om.2011.100075.
 23. Rasheed S.M., Monem A., Allam M. et al. Prognosis and determinants of pregnancy outcome among patients with post-hepatitis liver cirrhosis //J. Gynecol. Obstetr. 2013. – 121 (3). – C. 247-251.
 24. Rizzo L., Attanasio M., Pinzone M.R., et al. A new sampling method for spleen stiffness measurement based on quantitative acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of esophageal varices in newly diagnosed HCV-related cirrhosis. Biomed Res Int. 2014. doi: 10.1155/2014/365982.
 25. Shredi A., Elbersen B. Gastrointestinal bleeding in pregnant patients with cirrhosis Pathophysiology review of outcomes, and management.// The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles.-2018;6(25):19-25. doi:10.12746/swrccc.v6i25.479.
 26. Lodato F., Cappelli A., Montagnani M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a case report of rescue management of unrestrainable variceal bleeding in a pregnant women. Dig Liver Dis.2008;40:387-390.
 27. Shaheen A.A.,Myers R.P. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis:population based. Liver Int.2010;30:275-283.
 28. O'Mahony S. Endoscopy sy Best Pract ResClinGastroenterol.2007;21:893-899. PubMed Google Scholar
 29. Buechter M., Kahraman A., Manka P, et al. Spleen and Liver Stiffness Is Positively Correlated with the Risk of Esophageal Variceal Bleeding. Digestion. 2016; 94(3): 138-144. doi:10.1159/000450704.
 30. Bodh V., Chawla Y. Noncirrhotic intrahepatic portal hypertension. Clin Liver Dis (Hoboken). 2014; 3(6): 129-132. doi: 10.1002/cld.344.
 31. Stepanovych E.D., Karmanova E.V., Il'in A.B., Dzidzava I.I. Management of pregnancy and childbirth in portal hypertension syndrome. // Federal Specialized Perinatal Center of the Federal State Budgetary Institution "North-Western Federal Medical Research Center named after A.I. V.A. Almazov» of the Ministry of Health of Russia, FGBV0U VO Military Medical Academy named after S.M. Kirov MO RF, St. Petersburg, Russia / Obstetrics and Gynecology of St. Petersburg. 2017 №1. – S. 18-21. (In Russian).
 32. Qureshi W.A., Rajan E., Adler D.G., et al. ASGE Guideline: Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. Gastrointestinal endoscopy. 2005, 61: 357-362. doi: 10.1016/s0016-5107(04)02780-4.
 33. Ghidirim G., Mishin I., Dolghii A., Lupashcu A. Prophylactic endoscopic band ligation of esophageal varices during pregnancy. J. Gastrointest. Liver Dis. 2008 Jun; 17 (2): 236-237.

34. Sarin S.K., Sollano J.D., Chawla Y.K. Consensus on extra-hepatic .Portal vein obstruction. Liver Int.2006;26:512-519. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01269.x.
35. Jettinger O.A. Modern approaches to the diagnosis and treatment of portal hypertension syndrome // Gastroenterology.-2012. – №4. – S.31-37. (In Russian).
36. Wani Z.A., Bhat R.A., Bhadoria A.S., Maiwall R. Extrahepatic portal vein obstruction and portal vein thrombosis in special situations: Need for a new classification. Saudi J Gastroenterol. 2015; 21(3): 129-38. doi: 10.4103/ 1319-3767.157550.
37. Samonakis D.N., Triantos C.K., Thalheimer U. Management of portal hypertension // Postgrad Med J. - 2004. - Vol. 80. - № 949. - P. 634-641.
38. Morton A, Laurie J, Hill J. Portal hypertension in pregnancy - Concealed perils. Obstet Med. 2020 Sep;13(3):142-144. doi: 10.1177/1753495X18801464.
39. Antonenko A.V., Berehovaia T.V. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension and Budd-Chiari syndrome: focus on the problem.//Modern gastroenterology. (In Russian).

SUMMARY

PORTAL HYPERTENSION AND PREGNANCY

ISLAMOVA O.V., MEDVED V.I.,
KYRYLCHUK M.E., ISLAMOVA G.O.

Portal hypertension (PH) is a pathological condition characterized by a persistent increase in pressure in the portal vein pool (>10 mmHg) caused by blood circulation blockage at various levels of the portal system. PH is accompanied by the varicose veins development (VV) of the esophagus and stomach. With the progression of the main disease, severe complications of PH occur (bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach, liver failure). The combination of PH and pregnancy is a serious problem in practical obstetrics. This article is devoted to a review of the literature on the issues of PH and pregnancy. The classifications of PH, VV of the esophagus and stomach are considered. Modern views on the possibility of carrying a pregnancy with PH, on the peculiarities of the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period are given. Also about the tactics of managing gestation, methods and terms of childbirth, risks of developing complications of PH and pregnancy, treatment of PH and its complications.

Key words: portal hypertension, pregnancy, childbirth, varicose veins of the esophagus and stomach, bleeding.

УДК 618.3-06:616.12-008.331.1]-08(477)

DOI:

KONKOV D.G.¹, MEDVED V.I.², BULAVENKO O.V.¹, TARAN O.A.¹, LOBASTOVA T.V.¹

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

²SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic
E. M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv

THE UKRAINIAN EXPERIENCE FOR EFFECTIVE MANAGEMENT OF SEVERE PREECLAMPSIA

Hypertensive disorders of pregnancy are a leading cause of maternal morbidity and mortality worldwide, accounting for more than 70,000 maternal deaths each year. Of all maternal deaths, 10–15% are directly associated with preeclampsia (PE) and eclampsia.

The new version of the Ukrainian National Clinical Guideline and Clinical Protocol «Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period» 2022 presents a synthesis of the scientific evidence that is relevant to the concerning severe PE treatment strategies.

It was presented the new algorithm of clinical management for severe pre-eclampsia «CALM DOWN» that implemented to the new Ukrainian clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. CALM DOWN is the special mnemonic that means «step by step strategy» for the medical teamwork.

Conclusions. *The algorithm «CALM DOWN» have been proposed for the optimal timing of severe PE, offers to systematize the participation of each member of the team in the provision of emergency care and should be implemented in clinical practice based on the peculiarities of the specifics of work, resources, functioning and localization of the maternity facilities when forming personal route of the patient.*

Key words: *pregnancy, preeclampsia, clinical management, algorithm «CALM DOWN»*

Hypertensive disorders of pregnancy are a leading cause of maternal morbidity and mortality worldwide, accounting for more than 70,000 maternal deaths each year. Of all maternal deaths, 10–15% are directly associated with preeclampsia (PE) and eclampsia. PE is main cause of morbidity and mortality both mother and fetus. Preeclampsia occurs in 3- 12% of pregnancy and that was no changed during the last century. Advances in obstetrics and neonatology have substantially mitigated many of the adverse pregnancy outcomes related to PE. The PE encompasses 2% to 8% of pregnancy-related complications, greater than 50,000 maternal deaths, and over 500,000 fetal deaths worldwide. According to Ukraine statistic data for 2020: the incidents of hypertension in pregnancy in 21,004 women (74.57 per 1,000 births), including preeclampsia and eclampsia in 11,075 women (39.32 per 1,000 births), of which severe preeclampsia and cases of eclampsia in 1,573 women (5.58 per 1,000 births). The early

multi-disciplinary management are essential to prevent morbidity and mortality associated with preeclampsia.

MATERIAL AND METHODS

The new version of the Ukrainian National Clinical Guideline and Clinical Protocol «Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period» 2022 presents a synthesis of the scientific evidence that is relevant to the concerning severe PE treatment strategies. The current algorithm was performed at the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, under budget grant No. 0121 U109141.

RESULTS

We presented the new algorithm of clinical management for severe pre-eclampsia «CALM DOWN» that implemented to the new Ukrainian clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care.

CALM DOWN is the special mnemonic that means «step by step strategy» for the medical teamwork (Table 1).

C» is Calling for help (duty doctors, anaesthetist, and paediatrician (as required), with fixation of actual time) - 1-3 min.

«A» is Assessment (assess the airway, auscultation, re-measure blood pressure, pulse rate, oxygen saturation, fetal heartbeats, assess the patient consciousness) - 3-5 min. Measuring BP using different blood flow sounds - Korotkoff phase IV (K4, softer, muffled sound) compared with Korotkoff phase V (K5, when the sound disappears) to measure diastolic BP. There may be little to no difference between using K4 or K5 to diagnose preeclampsia - the evidence is uncertain.

«L» is Low blood pressure (antihypertensive

therapy, commence if: sBP $\geq$ 160 or dBP $\geq$ 110 mmHg and consider if: sBP is persistently greater 140 or dBP is persistently greater 90 mmHg. Aim for gradual and sustained lowering of BP, so blood flow to the fetus is not compromised. Infusions of glyceryl trinitrate are recommended only when other treatments have failed and birth is imminent) - 5-10 min. There is a general appreciation that the goal of antihypertensive therapy for severe hypertension is not normalisation of blood pressure, but rather, lowering of blood pressure to a non-severe level of hypertension that decreases the risk of stroke. Also, there is recognition that lowering of blood pressure, even to levels that remain outside the hypertensive range has the potential to precipitate fetal distress and fetal heart rate monitoring (FHR) monitoring is advised.

Table 1.

Clinical management of severe preeclampsia Ukrainian experience

Mne- monic	Definition	Action of personnel	Optimal time
C	Calling for help	Calling on duty doctors, an anesthesiologist at the onset of symptoms of severe preeclampsia, with fixation of actual time.	1-3 min
A	Assessment	Check the airway, auscultation of the lungs, re-measure blood pressure, heart rate, assess the oxygen saturation, fetal heart beats, assess the patient's consciousness.	3-5 min
L	Low blood pressure	Antihypertensive therapy: nifedipine 10 mg p.o., urapidil 10 mg IV	5-10 min
M	Magnesium sulfate	Intravenous therapy is with a loading dose of 4 g of diluted magnesium sulphate (in 50 ml).	10–15 min
	Pause	Evaluate the effectiveness of prescribed medications. Target BP: sBP range of 130 to 150 mmHg; dBP range 80 to 90 mmHg.	5-10 min
D	Decision	Decide about further management. Transfer to the intensive care unit or operating theatre or delivery room, depending on gestational age and patient' condition.	5-10 min
O	Oliguria	Women with severe preeclampsia immediately prior to regional anesthesia or immediate delivery: 250 mL bolus. Fluid restriction in pre-eclampsia is recommended no more than 60-80 mL/h of IV fluids.	5-10 min
W	Fetal Well being	Continuous CTG monitoring and Doppler assessment.	10-30 min
N	Parturition	All women with severe pre-eclampsia or eclampsia should be delivered within 24 hours, regardless of gestational age.	

There is a general appreciation that the goal of antihypertensive therapy for severe hypertension is not normalisation of blood pressure, but rather,

lowering of blood pressure to a non-severe level of hypertension that decreases the risk of stroke. Also, there is recognition that lowering of blood

pressure, even to levels that remain outside the hypertensive range has the potential to precipitate fetal distress and fetal heart rate monitoring (FHR) monitoring is advised. Based on extrapolation of the approach outside pregnancy, hypertensive emergencies should be treated with short-acting antihypertensive agents and an arterial line when possible aimed at lowering mean arterial blood pressure by no more than 25% over minutes to hours; this is equivalent to taking a blood pressure of 220/130 mm Hg to 165/98 over 1½ hours, and then further lowering blood pressure below 160/100 mm Hg over the next 2 hours

«M» is Magnesium. The treatment of choice for the prevention of eclampsia is the intravenous administration of magnesium sulphate which is indicated in severe preeclampsia, especially where there are central nervous system symptoms, as a significant reduction in the risk if eclampsia can be achieved with magnesium sulphate. Intravenous therapy is with a loading dose of 4 g of diluted magnesium sulphate (in 50 ml) administered over 10-15 min via syringe driver or short infusion and continued with a maintenance dose of 1 g/h.

Pause is evaluated on the effectiveness of prescribed medications (target BP: sBP range of 130 to 150 mmHg; dBP range 80 to 90 mmHg) - 5-10 min.

D» is Decision (decide about further management: transfer to the intensive care unit or operating theatre or delivery room, depending on gestational age and patient's condition.

Consider magnesium sulfate therapy, and corticosteroids where appropriate prior to transferring women with severe pre-eclampsia or HELLP syndrome) - 5-10 min.

«O» is Oliguria (fluid restriction in preeclampsia is recommend no more than 60-80 mL/h of IV fluids. Consider additional fluid administration only prior to intravenous urapidil, regional anaesthesia, immediate delivery, or in oliguric patients where a volume deficit is suspected. If no fluid deficit is apparent and if no other complications (e.g. postpartum haemorrhage), restrict post-birth intravenous crystalloids to 1500 mL in the first 24 hours) - 5-10 min. Multiple guidelines recommend against plasma volume expansion (SOGC, NICE, SOMANZ). Fluid restriction in pre-eclampsia is recommended by two guidelines (SOGC, NICE), one of which recommends administration of no more than 60-80 mL/h of IV fluids (NICE). Although maternal plasma volume is often reduced in women with

preeclampsia, there is no maternal or fetal benefit to maintenance fluid therapy. The choice between colloid and crystalloid remains controversial as previous trials generally excluded pregnant women. Fluid should not be routinely administered to treat oliguria (< 15 mL/hr for 6 consecutive hours). Administration of fluid at a rate greater than normal requirements should only be considered for: 1. Women with severe preeclampsia immediately prior to regional anaesthesia or immediate delivery: 250 mL bolus. 2. Initial management in women with oliguria where there is a suspected or confirmed deficit in intravascular volume: 300 mL challenge, repeat with careful assessment. As vascular permeability is increased in women with preeclampsia, administration of large volumes of intravenous fluid before or after delivery may cause pulmonary edema and worsen peripheral edema. This tendency is further aggravated by hypoalbuminemia. Appropriate blood product replacement is necessary when there has been haemorrhage, as in cases of placental abruption. Post-partum oliguria is a regular accompaniment of preeclampsia and care must be taken to avoid its over treatment. Persistent oliguria beyond 24 hours post-partum with rising plasma creatinine suggests the possibility of post partum renal failure. There is no evidence that fluid manipulation is able to prevent this rare complication.

«W» is fetal Wellbeing (continuous CTG monitoring and Doppler assessment) - 10-30 min. Signs of fetal compromise: umbilical artery (UA) flow Doppler - UA pulsatility index greater than 95th centile (early or late FGR), severe if absent or reversed end diastolic flow; Ductus venosus Doppler - absent or reversed "a" wave, identification of an abnormal ductus venosus waveform is not diagnostic in isolation when there is no other Doppler abnormality; middle cerebral artery Doppler - cerebral redistribution (decreased resistance or 'brain sparing effect'), paradoxically the flow can revert back to a high resistance pattern when the pathology has not yet resolved—this is a very poor prognostic sign and not diagnostic when used in isolation.

«N» is parturition, timing of birth is dependent on the severity of the disease and the gestational age at which it presents (birth, regardless of gestational age (prolongation of pregnancy carries no benefit for the woman but may be desirable at early gestations to improve the fetal outcomes and prognosis), is the definitive management and is followed by resolution of all

components of pre-eclampsia, generally over a few days but may take up to 3 months. Recommend vaginal birth unless a caesarean section is required for other obstetric indications. If vaginal birth is planned and the cervix is unfavourable, recommend cervical ripening to increase the chance of successful vaginal birth). Requires a multidisciplinary team approach with continual consultation and agreement with the woman.

CONCLUSION

We have proposed the algorithm «CALM DOWN» for the optimal timing of severe PE, offers to systematize the participation of each member of the team in the provision of emergency care and should be implemented in clinical practice based on the peculiarities of the specifics of work, resources, functioning and localization of the maternity facilities when forming personal route of the patient.

REFERENCES

1. Medved V.I., Zhuk S.I., Konkov D.G. [et al.] Severe pre-eclampsia. CALM DOWN - algorithm of actions of medical personnel. Health of woman. 2017; 10(126):28–33.
2. Konkov D.G., Taran O.A., Lobastova T.V. The implementation of new algorithm of the management of severe pre-eclampsia (Clinical case report). Clinical Anesthesiology and Intensive Care. 2018; 2(12):74-87.
3. The clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period»: Order of the Ministry of Health of Ukraine № 151 from 24.01.2022. Kyiv, 2022: 56.

РЕЗЮМЕ

УКРАЇНСЬКИЙ ДОСВІД ЕФЕКТИВНОГО ВЕДЕННЯ ВАЖКОЇ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Коньков Д.Г., Медведь В.І., Булашенко О.В.,
Таран О.А., Лобастова Т.В.

Гіпертонічні розлади під час вагітності є основною причиною материнської захворюваності та смертності у всьому світі, щороку спричиняє понад 70 000 материнських смертей. З усіх материнських смертей 10–15% безпосередньо пов'язані з преєклампсією (ПЕ) та еклампсією.

Нова редакція Української національної клінічної настанови та клінічного протоколу «Гіпертонічні розлади під час вагітності, пологів та післяпологового періоду» 2022 представляє синтез наукових доказів, які мають відно-

шення до стратегій лікування важкої ПЕ.

Було представлено новий алгоритм клінічного ведення важкої преєклампсії «CALM DOWN», який імплементований до нового українського клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. CALM DOWN — це спеціальна мнемоніка, яка означає «покрокову стратегію» для медичної командної роботи.

Висновки. Алгоритм «CALM DOWN» запропонований для оптимального визначення термінів важкої ТЕЛА, пропонує систематизувати участь кожного члена бригади в наданні невідкладної допомоги та має бути впроваджений у клінічну практику з урахуванням особливостей специфіки роботи, ресурсів, функціонування та локалізації пологових закладів при формуванні особистого маршруту пацієнта.

Ключові слова: вагітність, преєклампсія, клінічне ведення, алгоритм «CALM DOWN»

ПОСОХОВА С.П.¹, ГОНТА Р.І.², РЯЗАНЦЕВ І.І.², ГОНТА А.Р.¹

¹Одеський національний медичний університет,
кафедра акушерства і гінекології, м. Одеса

²Одеський обласний перинатальний центр «ООКЛ ООР»

ВНУТРІШНЬОМАТКОВА БАЛОННА ТАМПОНАДА, ЯК ЕФЕКТИВНИЙ МЕТОД КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯПОЛОГОВОЇ КРОВОТЕЧІ

Післяпологова кровотеча (ППК) є основною причиною материнської смертності в усьому світі і становить приблизно чверть усіх материнських смертей на сучасному етапі. У травні 2021 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) опублікувала оновлені рекомендації, що внутрішньоматкова балонна тампонада є ефективним засобом лікування післяпологової кровотечі, коли лікування першої лінії неефективне. Впровадження внутрішньоматкової балонної тампонади для лікування післяпологової кровотечі під час кесаревого розтину виявляється безпечним і ефективним, що сприяє зниженню як інвазивних процедур, так і частоти трансфузій.

Мета дослідження Оцінити ефективність комплексного лікування гіпотонічної післяпологової кровотечі та кровотечі з передлежанням або відшаруванням плаценти під час кесаревого розтину шляхом використання внутрішньоматкової балонної тампонади для запобігання перипортальної гістеректомії.

Матеріал і методи дослідження Проведений аналіз 30 випадків післяпологових кровотеч для лікування яких застосовували внутрішньоматкову балонну тампонаду (ВБТ), які закінчились ефективним консервативним лікуванням без гістеректомії.

Результати дослідження та їх обговорення Паритет пологів має важливе значення, як фактор ризику виникнення гіпотонічної кровотечі. Розтягнена матка внаслідок великого плода була у 4 (13,3%), двійня – у 3 (10%), багатоводдя – у 2 (6,6%), тобто кожна третя жінка мала такий фактор ризику виникнення кровотечі. Важливе значення щодо виснаження скоротливої діяльності матки та виникнення післяпологових кровотеч має перебіг пологів. Масивна акушерська кровотеча більше 1,5% від маси була у 3 (13,6%) жінок, до 1,5% - у 17 (77,2%), до 1% - у 2 (9,2%). Для лікування ППК після неефективних заходів першої лінії проводили внутрішньоматкову балонну тампонаду. Як свідчать наші дані, знаходження внутрішньоматкового балона поступово призводило до зупинки кровотечі. Через 1 годину після ВБТ матки величина крововтрати зменшилась до 400 мл за годину, поступово зменшуючись до 4 – 6 годин. Після 6 годин знаходження ВБТ в матці кровотеча була зупинена та відновлений ОЦК жінок.

Висновки Таким чином, жінки, які мають в анамнезі масивні післяпологові кровотечі, жінки, що багато народжували, вагітні з розтягнутою маткою, внаслідок великого плода, багатоплідної вагітності, роділлі з порушенням скоротливої діяльності матки є групою ризику щодо виникнення післяпологових кровотеч. Внутрішньоматкова балонна тампонада є ефективним методом консервативного лікування післяпологових кровотеч, яка повинна широко використовуватись в акушерській практиці.

Ключові слова: післяпологова кровотеча, фактори ризику, внутрішньоматкова балонна тампонада.

Післяпологова кровотеча (ППК) є основною причиною материнської смертності в усьому світі і становить приблизно чверть усіх материнських смертей на сучасному етапі [2,4,9]. Материнська смертність є лише вершиною айсберга з точки зору загального впливу великої кровотечі на здоров'я матері. Жінки, у яких була кровотеча, що

загрожувала життю, можуть зіткнутися з довгостроковими ускладненнями здоров'я, включаючи втрату фертильності та психологічну травму [9].

Хоча деякі жінки мають фактори ризику ППК, які можна виявити під час вагітності та пологів, у більшості жінок з важкими ППК немає

факторів ризику. Тому всіх вагітних жінок слід вважати групою ризику ППК. Поширені причини включають атонію матки, затримку плаценти, травму пологових шляхів та коагулопатію [2,7,11].

Післяпологову кровотечу слід розглядати не як діагноз, а як клінічний прояв основного захворювання або станів, які потребують ідентифікації та лікування. Диференційна діагностика не є широкою та включає одне або декілька з наступного: атонія матки, затримка плаценти та патологія плаценти (передлежання, прирощення або вращення), а також травма пологових шляхів або коагулопатія, які часто називають «4Т» (тонус, тканини, травма та тромбін) [4,12].

У травні 2021 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) опублікувала оновлені рекомендації щодо використання балонної тампонади матки для лікування післяпологових кровотеч [7]. Нова рекомендація ВООЗ викликала занепокоєння про те, що використання балонної тампонади матки рекомендовано лише в ситуаціях, коли доступна стандартна допомога при післяпологових кровотечах, включаючи хірургічне втручання та переливання крові. Існує кілька великих міжнародних ініціатив, які успішно сприяють використанню балонної тампонади матки в медичних закладах з обмеженими ресурсами або нижчого рівня, та існує занепокоєння, що ця оновлена рекомендація може зупинити досягнутий прогрес, заплутати клініцистів і заблокувати впровадження програми в нових країнах [1,3,5,12,14].

Група розробки настанов ВООЗ розробила рекомендації, що залежать від контексту, в яких зазначено, що балонна тампонада матки рекомендована для лікування післяпологової кровотечі внаслідок атонії матки після вагінальних пологів у жінок, які не відповідають на стандартне лікування першої лінії, за умов дотримання наступних умов: негайного хірургічного втручання та отримання препаратів крові [7].

Оптимальна тривалість внутрішньоматкової балонної тампонади для лікування післяпологової кровотечі невідома. Тривалість внутрішньоматкової балонної тампонади >12 годин була пов'язана з вищою частотою післяпологової лихоманки (27% проти 15%, $P = .047$) і довша середня тривалість перебування в лікарні (3,7 проти 3,1 дня, $P = 0,002$). Після коригування змінних, які статистично відрізнялися між групами, різниці в тривалості перебування, пов'язаної з тривалістю внутрішньоматкової балонної тампонади, більше

не було, але зв'язок між внутрішньоматковою балонною тампонадою >12 годин і післяпологовою лихоманкою зберігався (співвідношення шансів, 2,33, 95% довірчий інтервал, 1,07-5,11) [3,11,14].

Рівень успіху внутрішньоматкової балонної тампонади склав 82%, і пов'язаних з цим ускладнень не було. Показники інвазивних процедур і трансфузій були значно знижені (28,6% проти 11,5%, $p < 0,001$ і 44,3% проти 28,1%, $p = 0,006$ відповідно) протягом «постбалонного» періоду, а тривалість перебування в лікарні була меншою ($p < 0,001$) [1,9]. Впровадження балонної внутрішньоматкової тампонади під час післяпологової кровотечі після кесаревого розтину виявляється безпечним і ефективним, що сприяє зниженню як інвазивних процедур, так і частоти трансфузій [6,8,10].

ВБТ є ефективним засобом лікування післяпологової атонії матки та профілактики персистуючої ПРК у пацієнток із передлежанням плаценти та спектром прирощення плаценти внаслідок частішого кесаревого розтину в анамнезі [8,10].

Медикаментозна терапія за допомогою утеротоніків і фармакологічних засобів зазвичай є першим кроком, якщо виявлено атонію матки. Якщо бімануального масажу та утеротоніків недостатньо для зупинки кровотечі, можна рекомендувати внутрішньобалонну тампонаду матки. Використовується система внутрішньоматкової балонної тампонади шляхом заповнення внутрішньоматкової кульки від 250 до 500 мл фізіологічного розчину. Якщо під рукою немає внутрішньоматкового балона, матку можна запакувати марлею або одночасно встановити кілька великих катетерів Фолея. Важливо вести точний підрахунок всього, що поміщено в матку, щоб запобігти утриманню сторонніх тіл [1,4,12,13,14].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ Оцінити ефективність комплексного лікування гіпотонічної післяпологової кровотечі та кровотечі з передлежанням або відшаруванням плаценти під час кесаревого розтину шляхом використання внутрішньоматкової балонної тампонади для запобігання перипортальної гістеректомії.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено в Одеському обласному перинатальному центрі протягом 2 років. Проведений аналіз 30 випадків післяпологових кровотеч для лікування яких застосовували внутрішньоматкову балонну тампонаду, які закін-

чилися ефективним консервативним лікуванням без гістеректомії. Під час пологів всім роділлям було запроваджено активне ведення третього періоду пологів (застосовували окситоцин 10 ОД в/м). Причинами післяпологових кровотеч була гіпотонія матки у 22 (73,3%), у 8 (26,7%) патологія плацентації: у 5 (62,5%) було передлежання плаценти та у 3 (37,5%) - передчасне відшарування плаценти.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік жінок коливався від 19 до 53 років (в середньому - $33,2 \pm 2,3$). Першовагітних було 2 (6,6%), таких, що багато народжували - 13 (43,3%), серед них більше 5 пологів в анамнезі мали 5-16,6% (дві жінки мали 14 і 18 пологів). Післяпологова кровотеча з гемотрансфузією була у 4 (13,3%) жінок при попередніх пологах. Рубець на матці після кесаревого розтину був у 6 (20%), у однієї жінки в анамнезі було 3 кесаревих розтинів. Паритет пологів має важливе

значення, як фактор ризику виникнення гіпотонічної кровотечі. Розтягнена матка внаслідок великого плода була у 5 (22,7%), двійня - у 3 (10%), багатоводдя - у 2 (6,6%), тобто кожна третя жінка мала такий фактор ризику виникнення кровотечі. Преeklampsія помірного ступеню була у 5 (16,6%) жінок. Екстрагенітальна патологія як була у 10 (33,4%) вагітних, серед яких анемія - 8 (26,6%), тромбоцитопенія - 1 (3,3%), захворювання нирок - 2 (6,6%), ожиріння - 8 (26,6%), серед них ожиріння III ступеню у 2 (6,6%), епілепсія 2-(6,6%). Наведені вище екстрагенітальні захворювання також можуть впливати на коагуляційні властивості крові та бути факторами ризику щодо акушерських кровотеч. Міома матки великих розмірів була у 1 (3,3%) вагітної, яка народжувала 5 раз.

Важливе значення щодо виснаження скоротливої діяльності матки та виникнення післяпологових кровотеч має перебіг пологів (табл. 1).

Таблиця 1

Ускладнення пологів

Ускладнення пологів	Абсолютна кількість	Відсоток
Слабкість пологової діяльності	3	13,6%
Стрімкі пологи	2	9,1%
Великий плід (>4200 г)	5	22,7%
Передчасний розрив навколоплодових оболонок	6	27,3%
Хоріонамніоніт	1	4,5%
Дистрес плода	2	9,1%
Дефект плаценти	8	36,4%
Розрив шийки матки I-II ст.	4	18,2%

Як свідчать наші дані, у 22 роділь було 30 випадків ускладнень пологів, тобто сполучення кількох ускладнень одночасно, що є несприятливим прогностичним фактором ризику виникнення післяпологових кровотеч. Найчастішими ускладненнями було порушення скоротливої діяльності матки у 5 (22,7%) випадків, розтягнена матка внаслідок великого плода у 5 (22,7%) та дефект посліду в 36,4% жінок.

Проаналізувавши час виникнення кровотеч після пологів, було визначено, що в перші 30 хвилин після пологів кровотеча виникла у 15 (68,2%) породіль, в перші 2 години - у 3 (13,6%), >2 годин - в 4 (18,2%) жінок. Тобто, перші 2 години, коли кровотеча виникла у 18 (81,8%) жінок, є найбільш небезпечними та потребують ретельного нагляду за породілями.

Оцінка величини крововтрати має велике значення для надання невідкладної допомоги для збереження життя та здоров'я жінки. Масивна акушерська кровотеча більше 1,5% від маси тіла була у 3 (13,6%) жінок, до 1,5% - у 17 (77,2%), до 1% - у 2 (9,2%).

Всім породіллям призначали утеротонічні препарати, інфузійну терапію, проводили масаж матки. При неефективності заходів першої лінії була запроваджена внутрішньоматкова балонна тампонада.

Як свідчать наші дані, знаходження внутрішньоматкового балона поступово призводило до зупинки кровотечі (рис. 1). Через 1 годину після ВБТ матки величина крововтрати зменшилась до 400 мл за годину, поступово зменшуючись до 4 - 6 годин. Після 6 годин знаходження ВБТ в

матці кровотеча була зупинена та відновлений ОЦК жінок. Ефективність ВБТ матки зростала

поступово з 20% до 100% протягом 6 годин

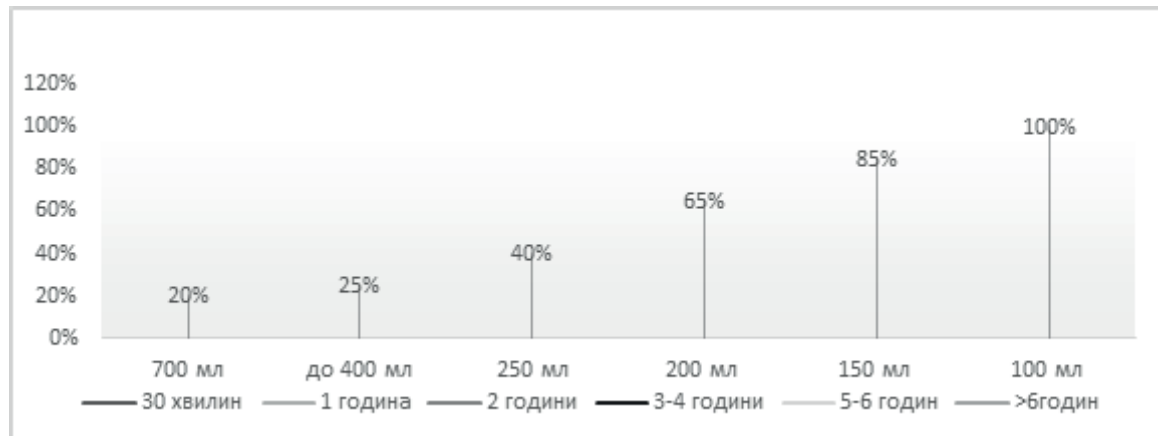


Рис. 1. Величина крововтрати погодиною після ВБТ матки, %

Алгоритм невідкладної допомоги у разі масивних акушерських кровотеч включав визначення причини кровотечі, огляд та ушивання розривів пологових шляхів, ручне обстеження порожнини матки та введення внутрішньоматкового балона. У всіх випадках кровотеча була зупинена, продовжили інтенсивну терапію та відновлення величини об'єму циркулюючої крові. Тривалість внутрішньоматкової балонної тампонади складала від 4 до 24 годин. Балон був видалений після повної зупинки кровотечі.

Жінкам під час кесаревого розтину внутрішньоматкова балонна тампонада була сполучена з деваскуляризацією матки та накладання закріплюючого шва та нижній сегмент для утримання балона. Тривалість балонної тампонади була до 12 годин. Ефективність балонної тампонади складала 87,5%, кровотеча була зупинена, гістеректомія не проводилась. Лише у 1 випадку була проведена релaparотомія з гістеректомією через 3 години після встановлення внутрішньоматкового балона з причини травматичного пошкодження судин, що було не виявлено під час кесаревого розтину.

ВИСНОВКИ

Таким чином, жінки, які мають в анамнезі масивні післяпологові кровотечі, такі, що багато народжували, вагітні з розтягнутою маткою, внаслідок великого плода, багатоплідної вагітності, роділлі з порушенням скоротливої діяльності матки є групою ризику щодо виникнення післяпологових кровотеч. Найчастіше кровотечі виникають в перші 2 години, що потребує ретельного спостереження. Внутрішньоматкова балонна тампонада є ефективним методом консервативно-

го лікування післяпологових кровотеч, яка повинна широко використовуватись в акушерській практиці.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Quandalle A, Ghesquiere L, Kyheng M, Ducloy AS, Subtil D, Debarge V, Garabedian C. Impact of intrauterine balloon tamponade on emergency peripartum hysterectomy following vaginal delivery. *Review Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Jan;256:125-129. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.064.
2. Bienstock J. L., Eke A. C., Hueppchen N. A. Postpartum Hemorrhage. *N Engl J Med.* 2021 Apr 29;384(17):1635-1645. doi: 10.1056/NEJMra1513247.
3. Einerson BD, Son M, Schneider P, Fields I, Miller ES. The association between intrauterine balloon tamponade duration and postpartum hemorrhage outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Mar; 216(3):300.e1-300.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2016.10.040.
4. Claire McLintock. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage: focus on hematological aspects of management // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2020)* 2020 (1): 542-546. <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000139>
5. Dumont A, Bodin C, Houngpatin B, Popowski T, Traore M, Perrin R, et al. Uterine balloon tamponade as an adjunct to misoprostol for the treatment of uncontrolled postpartum haemorrhage: a randomised controlled trial in Benin and Mali. *BMJ Open.* 2017;7(9):e016590. doi:10.1136/bmjopen-2017-016590
6. Efficacy of Intra-Uterine Tamponade Balloon in Post-Partum Hemorrhage after Cesarean Delivery: An Impact Study Mickal Soued, Alexandre J Vivanti, Daniel Smiljkovski et al. *J Clin Med.* 2020

Dec 28;10(1):81. doi: 10.3390/jcm10010081 PMID: 33379355.

7. Weeks AD, Akinola OI, Amorim M, et al. World Health Organization Recommendation for Using Uterine Balloon Tamponade to Treat Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2022 Mar 1;139(3):458-462. doi: 10.1097/AOG.0000000000004674.
8. Ozgen G, Aydin GA. Effectiveness of Intrauterine Bakri Balloon® Tamponade for Placenta Previa and Placenta Accreta Spectrum. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2020 Jul;30(7):707-712. doi: 10.29271/jcpsp.2020.07.707.
9. International Federation of Gynecology and Obstetrics, International Confederation of Midwives. Joint statement of recommendation for the use of tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. 2021. Available from: www.figo.org/joint-statement-recommendation-tranexamic-acid-treatment-pph
10. Wei J, Dai Y, Wang Z, et al. Intrauterine double-balloon tamponade vs gauze packing in the management of placenta previa: A multicentre randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2020 Feb;99(7):e19221. doi: 10.1097/MD.00000000000019221.
11. Kong MC, To WW. Balloon tamponade for postpartum haemorrhage: case series and literature review. *Hong Kong Med J.* 2013 Dec;19(6):484-90. doi: 10.12809/hkmj133873. Epub 2013 May
12. Mathur M, Ng QJ, Tagore S. Use of Bakri balloon tamponade (BBT) for conservative management of postpartum haemorrhage: a tertiary referral centre case series. *J Obstet Gynaecol.* 2018 Jan;38(1):66-70. doi: 10.1080/01443615.2017.1328671.
13. Revert M, Rozenberg P, Cottenet J, Quantin C. Intrauterine Balloon Tamponade for Severe Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2018 Jan;131(1):143-149. doi: 10.1097/AOG.0000000000002405.
14. Mattern J, Sibide J, Picone O, Mandelbrot L. Efficiency of Bakri intra uterine tamponade balloon use in postpartum hemorrhage: Before and after study. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2021 Apr;49(4):239-245. doi: 10.1016/j.gofs.2020.11.017.

Summary

INTRAUTERINE BALLOON TAMPONADE AS AN EFFECTIVE METHOD OF CONSERVATIVE TREATMENT OF POSTPARTUM BLEEDING

Posokhova S.P., Honta R.I.,

Riazantsev I.I., Honta A.R.

Postpartum haemorrhage (PPH) is the leading cause of maternal mortality worldwide and accounts for approximately a quarter of all maternal deaths today. In May 2021, the World

Health Organization (WHO) published updated recommendations that intrauterine balloon tamponade is an effective treatment for postpartum hemorrhage when first-line treatment is ineffective. The implementation of balloon intrauterine tamponade during postpartum hemorrhage after cesarean section appears to be safe and effective, which contributes to the reduction of both invasive procedures and the frequency of transfusions.

Objective of the study To evaluate the effectiveness of the complex treatment of hypotonic postpartum hemorrhage and bleeding with placental abruption or placenta accreta during cesarean section by using intrauterine balloon tamponade to prevent periportal hysterectomy.

Methods An analysis of 30 cases of postpartum bleeding, which were treated with intrauterine balloon tamponade (IBT), and ended with effective conservative treatment without hysterectomy, was conducted.

Research results and their discussion Parity of childbirth is important as a risk factor for the occurrence of hypotonic bleeding. A stretched uterus due to a large fetus was present in 4 (13.3%), twins - in 3 (10%), polyhydramnios - in 2 (6.6%), that is, every third woman had such a risk factor for bleeding. The course of childbirth plays an important role in the exhaustion of the contractile activity of the uterus and the occurrence of postpartum bleeding. Massive obstetric bleeding was more than 1.5% of the weight in 3 (13.6%) women, up to 1.5% in 17 (77.2%), up to 1% in 2 (9.2%). Intrauterine balloon tamponade was performed for the treatment of PPK after ineffective first-line measures. According to our data, finding an intrauterine balloon gradually stopped the bleeding. 1 hour after UBT of the uterus, the amount of blood loss decreased to 400 ml per hour, gradually decreasing to 4-6 hours. After 6 hours of VBT being in the uterus, the bleeding was stopped and the volume of circulating blood was restored.

Conclusions Thus, women who have a history of massive postpartum bleeding, multiparous women, pregnant women with a stretched uterus due to a large fetus, multiple pregnancy, women who give birth with a violation of the contractile activity of the uterus are a risk group for the occurrence of postpartum bleeding. Intrauterine balloon tamponade is an effective method of conservative treatment of postpartum bleeding, which should be widely used in obstetric practice.

Key words: postpartum bleeding, risk factors, intrauterine balloon tamponade.

СУХАНОВА А.А., БОДАШЕВСЬКА К.Д.

Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика, кафедра акушерства, гінекології і репродуктології,
м. Київ

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕНЕДЖМЕНТ БЕЗПЕЧНОГО ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ В РАННІХ ТЕРМІНАХ ТА ТАКТИКУ ЗБЕРЕЖЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я

Наведено огляд літератури щодо сучасних поглядів на проблему допомоги жінкам, що вирішили перервати вагітність у ранніх термінах, щодо останніх досягнень у вивченні питання тактики ведення таких пацієнток, індивідуалізації підходів з метою збереження репродуктивного здоров'я.

Мета дослідження. Проаналізувати сучасні дані літератури авторів різних країн щодо визначення основних напрямків тактики ведення пацієнток, що вирішили перервати вагітність у ранніх термінах, та оцінити нові підходи до вдосконалення методик збереження репродуктивного здоров'я у цих жінок.

Висновки. Аналіз сучасних літературних даних свідчить про актуальність удосконалення програми ведення та індивідуалізації підходу до реабілітації пацієнток, що вирішили перервати небажану вагітність в ранньому терміні. Важливим питанням програми залишається постабортна контрацепція. Основним сучасним методом ведення таких пацієнтів є використання оральних контрацептивів одразу після штучного аборту, підібраних індивідуально з урахуванням анамнезу, історії хвороби пацієнтки до вагітності, додаткового необхідного обстеження, планів щодо найближчої бажаної вагітності з метою попередження можливих побічних ефектів. Подальше дослідження цієї проблеми є актуальним задля розробки та удосконалення програми ведення пацієнток після переривання вагітності в ранніх термінах.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: переривання вагітності, репродуктивне здоров'я, ранні терміни, тактика, постабортна контрацепція.

Широко в світі обговорюється питання щодо збереження репродуктивного здоров'я жінок в разі необхідності переривання вагітності в першому триместрі. За два останні десятиріччя з'явилися нові технології та медичні докази їх мінімального негативного впливу на організм жінок, а також посилюється обґрунтування надання комплексних послуг з безпечного переривання вагітності з точки зору прав людини. Незважаючи на максимальний доступ до інформації відносно методів контрацепції, щороку у світі виконується близько 22 мільйонів небезпечних абортів, що призводить приблизно до 47000 випадків смертності та 5 мільйонів випадків інвалідності серед жінок [1]. Майже кожен з цих випадків смерті або інвалідності можна було попередити за допомогою статевого виховання, планування сім'ї, а також надання послуг з мінімізації ризиків легального штучного переривання вагітності, лікування та реабілітації у випадках ускладнень, викликаних абортom.

За приблизними оцінками, щороку у світі вагітніє 208 мільйонів жінок. Серед них 59% (123 мільйони) мають заплановану вагітність, яка завершується народженням дитини, викиднем або мертвородженням. Решта 41% (85 мільйонів) вагітностей незаплановані. Завдяки поширенню використання методів контрацепції показник вагітностей в усьому світі знизився з 160 вагітностей на 1000 жінок віком від 15 до 44 років у 1995 році до 134 на 1000 жінок у 2008 році. За оцінками, абсолютна кількість небезпечних абортів становила приблизно 20 мільйонів у 2003 році та 22 мільйони у 2008 році. Майже всі небезпечні переривання вагітності мають місце у країнах, що розвиваються, де показник материнської смертності високий, а доступ до безпечного аборту обмежений [1]. Від 4,7% до 13,2% всіх материнських смертей пов'язано з небезпечними абортами, що становить від 13865 до 38940 смертей щорічно через невдачу здійснити переривання вагітності без ускладнень. Медикамен-

тозний аборт забезпечив доступ до більш якісної допомоги при перериванні вагітності у всьому світі [9].

До ускладнень небезпечного переривання вагітності відносяться кровотеча, сепсис, перитоніт, травми піхви, шийки матки і матки та органів черевної порожнини [2]. Близько 20–30% небезпечних абортів викликають інфекції статевих шляхів, а в 20–40% з них виникає інфекція верхніх статевих органів [3]. У однієї з чотирьох жінок, яким виконується небезпечний аборт, вірогідно, розвинеться тимчасова або постійна інвалідність, що потребуватиме медичної допомоги [4]. На кожну жінку, яка звертається до медичного закладу по післяабортні послуги, припадає декілька жінок, яким проведено небезпечне переривання вагітності, але які не звертаються по медичну допомогу, тому що вони вважають ускладнення, які виникли, несерйозними або тому що вони не мають необхідних коштів для їх лікування. Також жінки бояться образи, неправильного лікування, правових репресій [5,6,7].

Докази говорять про те, що жінки, які проходять процедуру небезпечного абортів, зазнають значних фізіологічних, емоційних та фінансових затрат.

Незважаючи на позитивну динаміку зниження частоти абортів в Україні, вони все ще залишаються одним із методів регуляції народжуваності. Небажана вагітність у 85–92% закінчується штучним перериванням вагітності (аборт) за рішенням жінки (рис.1). Аборти, які виконуються із застосуванням небезпечних методик, призводять до різних порушень репродуктивного здоров'я жінок, зокрема порушують фертильність жінок, перебіг наступних вагітностей, пологів та завдають значних економічних збитків. Упровадження концепції безпечного абортів є пріоритетною у всьому світі, що суттєво впливає на зниження рівня ускладнень. Використання нових науково-обґрунтованих технологій переривання небажаної вагітності, до та післяабортне консультування, профілактика інфекційних ускладнень дають можливість забезпечити жінку і зберегти її репродуктивне здоров'я [14].



Рис. 1. Статистика переривання вагітності в Україні у 2010-2020рр.

(Дані Центру медичної статистики МОЗ України станом на 01.06.2021р.)

Актуальність проблеми пов'язана не тільки з її масштабами, але й з можливими негативними наслідками для репродуктивного здоров'я та несприятливим прогнозом для подальших вагітностей, особливо за умов неадекватного та агресивного менеджменту. Отже, необхідними умовами вибору методу штучного абортів є висока ефективність, відсутність або зведення до мінімуму ускладнень і побічних ефектів,

простота виконання і економічність. Детальне дослідження віддалених наслідків проведених абортів дозволить визначити максимально ефективний менеджмент у лікувальній та реабілітаційній тактиці для збереження репродуктивного здоров'я жінки.

Глобальна стратегія ВООЗ у сфері репродуктивного здоров'я, яка спрямована на прискорення

прогресу на шляху досягнення міжнародних цілей розвитку, пріоритетним завданням визначає ліквідацію небезпечних абортів.

Якісна допомога при абортах має бути доступною, своєчасною, наданою в умовах, де ресурси та практичні навички персоналу відповідають медичних потребам, та прийнятною, включаючи цінності та культуру окремих споживачів таких послуг. Якісна допомога при перериванні вагітності передбачає, що вона надається безпечно та мінімізує будь-які ризики та шкоду для пацієнта [8].

У 2012 році Лондонський саміт з питань планування сім'ї був проведений з метою встановлення глобальних цілей щодо покращення надання інформації та послуг щодо контрацепції та доступу до них. За останні п'ять років країни досягли значного прогресу у покращенні доступу до послуг добровільного планування сім'ї. У 2016 році 300 мільйонів жінок і дівчат у 69 країнах з найнижчим рівнем доходу використовували сучасні засоби контрацепції. В результаті цього щороку попереджається понад 82 мільйони вагітностей, 25 мільйонів небезпечних абортів і 125 000 материнських смертей [22].

За даними доповіді UNFPA (Нью-Йорк, березень 2022р.) приблизно 257 мільйонів жінок репродуктивного віку у всьому світі виявляють бажання уникнути вагітності, проте не використовують сучасні безпечні методи контрацепції [15].

У центрі планування сім'ї м. Тренто в Італії, де одним із основних завдань є постабортний check-up та видача сертифікатів пацієнткам, які приходили на повторне обстеження, було проведене ретроспективне дослідження, яке показало, що введена стратегія управління центру призвела до збільшення частки пацієнтів, які повернулися на перевірку після абортів у порівнянні з іншими центрами планування сім'ї. [11]. З цього випливає, що постабортне обстеження та індивідуальний підхід до ведення таких пацієнток важливий і вкрай необхідний. Саме за таким підходом в майбутньому дане питання потрібно вивчати та досліджувати.

Розширення та доступність до постабортної допомоги на первинному та вторинному рівнях призвело до значного збільшення добровільного використання контрацептивних засобів серед пацієнтів після переривання вагітності. Ключовими пунктами були підготовка клініцистів, видача настанов, забезпечення обладнанням та розширений доступ до методів контрацепції та залучення громадськості для поінформованості населення. [13]

Ретроспективне дослідження 2020р. показало, що відсоток жінок, яким було необхідне пов-

торне переривання вагітності протягом 24 місяців після попереднього, зростає залежно від обраного методу постабортної контрацепції, а саме: 0,8% у користувачів підшкірних контрацептивних імплантатів, 1,5% у внутрішньоматкових контрацептивних пристроїв, 2,8% у користувачів вагінального кільця та 5,8% у споживачів оральних контрацептивів ($p < 0,05$) [12]. Підхід до вибору методу постабортної контрацепції повинен бути строго індивідуальним та прийнятним для конкретної пацієнтки.

З найновіших рекомендацій Abortion care guideline executive summary 2022 року:

1. Для медикаментозного та хірургічного переривання вагітності у терміні < 12 тижнів НЕ рекомендовано введення імуноглобуліну антирезус Rho(D).
2. Знеболення при хірургічному перериванні вагітності у терміні < 14 тижнів: рекомендовано застосування парацервікального блоку; пропонується варіант комбінації парацервікального блоку та поверхневої медикаментозної седації за умови доступності останньої.
3. Менеджмент медикаментозного абортів: рекомендовано: використання комбінації режиму летрозолу плюс мізопростол (летрозол 10мг перорально щодня протягом 3-х днів, на 4-ий день продовжити мізопростол 800мг сублінгвально), як безпечну та ефективну опцію [8].

Для хірургічного переривання вагітності у терміні < 14 тижнів: рекомендована вакуумна аспірація; категорично НЕ рекомендується практика проведення дилатації та кюретажу, включаючи «контроль» кюреткою.

Таймінг постабортної контрацепції. Наступні методи контрацепції можуть бути розпочаті негайно (категорія МЕС 1 – без обмежень) після хірургічного або медикаментозного абортів у першому триместрі, а також після септичного абортів: комбіновані гормональні контрацептиви, протизаплідні засоби, що містять тільки прогестерон та бар'єрні методи (презервативи, сперміциди, діафрагми, ковпачки).

Внутрішньоматкові спіралі можна починати використовувати відразу після хірургічного або медикаментозного абортів у першому триместрі (категорія МЕС 1 – без обмежень), але не слід починати відразу після септичного абортів (категорія МЕС 4 – введення ВМС може істотно погіршити стан).

Методи, що ґрунтуються на визначенні фертильності на основі симптомів, слід починати застосовувати після абортів з «обережністю» (може знадобитися спеціальна консультація, щоб забезпечити правильне використання методу в цих обставинах). Використання календарних методів слід

відкласти, поки стан не буде оцінено, альтернатива тимчасова і ненадійна [9,27].

Дані мета-аналізу 2021 року з приводу ініціації системної гормональної контрацепції одразу після абортів свідчать про те, що ефективність проведення процедури переривання вагітності не відрізняється від такої ж, де відтерміновувалося використання більшості системних контрацептивних методів після медичного аборту першого триместру, окрім використання депо медроксипрогестерону, де дослідження показало збільшення тривалості цієї вагітності порівняно з відтермінованим початком. Кров'яністі виділення при негайному використанні гормональної контрацепції були мінімальними [10].

Основним сучасним методом ведення пацієнтів після штучного аборту в ранньому терміні є використання оральних контрацептивів одразу після переривання, підібраних індивідуально з урахуванням анамнезу, історії хвороби пацієнтки до вагітності, наслідків після самої процедури, планів щодо найближчої бажаної вагітності.

Підбір здійснюється на основі керівництва ВООЗ 2015 р. про категорії, що визначають безпечність контрацептивів і допомагають у виборі оптимального способу попередження небажаної вагітності для кожної конкретної жінки: від категорії, де відсутні протипоказання до застосування методу контрацепції до категорії, де метод абсолютно протипоказаний [16,27].

Комбіновані оральні контрацептиви мають низку побічних дій та ризиків, з приводу яких потрібно консультувати пацієнтку. Однак сучасні комбінації компонентів, дозування та різні режими застосування оральних контрацептивів не тільки звели до мінімуму побічні явища, а й навпаки мають багато позитивних впливів на системи жіночого організму.

Призначення гормональної терапії завжди потребує оцінки факторів ризику тромбозів. Мета-аналіз, опублікований 2013р., підсумовує, що всі комбіновані оральні контрацептиви, включені в дослідження, асоціюються з підвищеним ризиком тромбозів. Величина впливу залежить від використання різних поколінь прогестинів та від дози етинілестрадіолу. Відносний ризик венозного тромбозу для комбінованих оральних контрацептивів з 30-35 мкг етинілестрадіолу та гестоденом, дезогестрелом, ципротерону ацетатом або дроспіреноном був однаковий, і приблизно на 50-80% вище, ніж для комбінованих оральних контрацептивів з левоноргестрелом. Величина впливу корелювала з дозою етинілестрадіолу, гестодену, дезогестрелу та левоноргестрелу; більш високі дози пов'язані з вищим ризиком тромбозу [18,23].

Сучасні комбіновані оральні контрацептиви мають ультранизкі дози етинілестрадіолу. Низькодозовані і мікродозовані контрацептиви не відрізняються за протизаплідним та терапевтичним ефектами, але можуть мати відмінності в характеристиках побічних реакцій.

Для здорових жінок особливості дії етинілестрадіолу не мають клінічного значення, проте за наявності схильності до тих чи інших порушень, можлива поява побічних реакцій, що розрізняються за частотою у жінок, які приймають оральний контрацептив з 20 чи 30мкг естрогенного компоненту.

При істинній менструальній мігрені та менструально-асоційованій мігрені прийом комбінованих оральних контрацептивів та естрогенної замісної терапії є одним із способів ефективної профілактики мігрені.

Найбільш перспективними в цьому плані є мікродозовані комбіновані оральні контрацептиви в пролонгованому режимі з додатковим прийомом низької дози етинілестрадіолу замість плацебо і чисто гестагенні гормональні контрацептиви з дезогестрелом.

Спільний аналіз чотирьох досліджень показав, що дезогестрел 75мкг/день значно зменшив кількість нападів мігрені та тривалість її у днях. Спостерігались зменшення інтенсивності та тривалості приступів, зменшення використання знеболюючих препаратів та триптану, а також покращення якості життя, пов'язаної з головним болем [17, 24].

Комбіновані оральні контрацептиви абсолютно протипоказані при мігрені з ауру, можуть провокувати ішемію головного мозку [16].

Відомо, що використання контрацептивів впливає на ризики виникнення онкологічних захворювань. Дослідження Royal College, яке тривало протягом 44 років, дані якого опубліковані у 2017 році. Вчені дійшли висновків, що постійне використання оральних контрацептивів пов'язане із достовірним зниженням ризику раку ендометрію, яєчників та прямої кишки. Ймовірно, ефект зниження ризику колоректального раку зберігається принаймні 35 років після припинення прийому оральних контрацептивів. Підвищений ризик раку молочної залози та раку шийки матки зникає протягом приблизно 5 років після припинення прийому без жодних ознак маніфестацій раку у пацієнтів з часом. Підвищений ризик раку легенів спостерігався лише у тих користувачів, які курили на мо-

мент прийому оральних контрацептивів. [19]

Окрім вибору методу контрацепції обов'язковою в індивідуальній програмі постабортної допомоги повинна бути психологічна допомога жінці. Дослідження показали, що між індукованим абортom та психічними розладами, такими як депресія, тривожний розлад, існує позитивний зв'язок. Таку кореляцію потрібно враховувати у випадку переривання вагітності та залучати суміжних спеціалістів для запобігання чи корекції подібного стану з метою покращити ментальне здоров'я жінки [20,21]. Дані ж досліджень з приводу впливу безпосереднього використання оральних контрацептивів не виявили зв'язку з підвищеним ризиком депресивних розладів [25].

ВИСНОВКИ

Аналіз сучасних літературних даних свідчить про актуальність удосконалення програми ведення пацієнток, що вирішили перервати небажану вагітність в ранньому терміні. Дані найновіших робіт виносять на перший план питання індивідуалізації підходу до реабілітації жінок після штучних абортів. Важливим завданням з програми залишається постабортна контрацепція, ретельний вибір методу згідно з найновішими світовими рекомендаціями. Основним сучасним методом ведення таких пацієнток є використання оральних контрацептивів одразу після переривання вагітності, підібраних індивідуально з урахуванням анамнезу, історії хвороби пацієнтки до вагітності, додаткового необхідного обстеження, планів щодо найближчої бажаної вагітності з метою попередження можливих побічних ефектів. Нагальним та необхідним питанням в індивідуальній програмі також є ментальне здоров'я жінки, на яке рекомендовано звертати увагу та консультувати в даному напрямку. Подальше дослідження цієї проблеми є актуальним задля розробки та удосконалення програми ведення пацієнток після переривання вагітності в ранніх термінах.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безпечне переривання вагітності: рекомендації для систем охорони здоров'я з практичних та нормативних питань. Видання друге. Женева. ВООЗ, 2012.
2. Grimes D et al. Unsafe abortion: the preventable pandemic. *Lancet*, 2006, 368:1908–1919.
3. Unsafe abortion: global and regional estimates of incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2000, 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2004.
4. Singh S. Hospital admissions resulting from unsafe abortion: estimates from 13 developing countries. *Lancet*, 2006, 368:1887–1892.
5. Huntington D. Abortion in Egypt: official constraints and popular practices. In: Makhoulf Obermeyer C, ed. *Cross-cultural perspectives on reproductive health*. New York, Oxford University Press, 2001:175–192.
6. Ferrando D. El aborto inducido en el Peru, hechos y cifras. [Clandestine abortion in Peru, facts and figures.] Lima, Centro de la Mujer Peruana Flora Tristán and Pathfinder International, 2002.
7. Unwanted pregnancy and postabortion complications in Pakistan. Findings from a national study. Islamabad, The Population Council, 2002.
8. Abortion care guideline: executive summary. Geneva, World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. Medical management of abortion. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
10. Caron Kim, Antoinette T Nguyen, Erin Berry-Bibee, Yokabed Ermias, Mary E Gaffield, Nathalie Kapp. Systemic hormonal contraception initiation after abortion: A systematic review and meta-analysis. 2021 May;103(5):291-304. doi: 10.1016/j.contraception.2021.01.017. PMID: 33548267
11. R Pertile, R Mazza, M Pedron, P Gurgone, S Piffer. Post-abortion check-ups at Trento Family Planning Centre. Characteristics of those users who attended the check-up appointments and trends between 2003 and 2017. *Ann Ig. Jan-Feb 2021*;33(1):44-54. doi: 10.7416/ai.2021.2407.
12. Diana Rodrigues-Martins, Andrea Lebre, Joana Santos, Jorge Braga. Association between contraceptive method chosen after induced abortion and incidence of repeat abortion in Northern Portugal. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2020. Aug;25(4):259-263. doi: 10.1080/13625187.2020.1764527.
13. Benjamin Stephens, Isihaka Jossey Mwandilima, Amani Samma, Jean Lyatuu, Kathryn Mimno, Joseph Komwihangiro. Reducing Barriers to Postabortion Contraception: The Role of Expanding Coverage of Postabortion Care in Dar es Salaam, Tanzania. *Glob Health Sci Pract*. 2019 Aug 27;7(Suppl 2):S258-S270.doi: 10.9745/GHSP-D-19-00146.
14. Наказ МОЗ України від 31.12.2010 №1177 Клінічний протокол «Комплексна допомога під час небажаної вагітності».
15. State of World Population 2022 report, released today by UNFPA, the United Nations sexual and reproductive health agency. Available from: <https://www.unfpa.org/press/nearly-half-all-pregnancies-are-unintended-global-crisis-says-new-unfpa-report>
16. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 5th ed. Geneva. WHO, 2015.

17. Samantha Warhurst, Christopher J Rofo, Bruce J Brew, et al. Effectiveness of the progestin-only pill for migraine treatment in women: A systematic review and meta-analysis. 2018 Apr;38(4):754-764. doi: 10.1177/0333102417710636. PMID: 28554244.
18. Bernandine H Stegeman, Marcos de Bastos, Frits R Rosendaal, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. 2013 Sep 12;347:f5298. PMID: 24030561. doi: 10.1136/bmj.f5298.
19. Lisa Iversen, PhD; Selvaraj Sivasubramaniam, MSc; Amanda J. Lee, PhD; Shona Fielding, PhD; Philip C. Hannaford, MD. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. American Journal of Obstetrics & Gynecology, JUNE 2017. doi:10.1016/j.ajog.2017.02.002.
20. Louis Jacob, Karel Kostev, Christian Gerhard, Matthias Kalder. Relationship between induced abortion and the incidence of depression, anxiety disorder, adjustment disorder, and somatoform disorder in Germany. J Psychiatr Res. 2019 Jul;114:75-79. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.04.022.
21. National Collaborating Centre for Mental Health . Induced Abortion and Mental Health: A Systematic Review of the Mental Health Outcomes of Induced Abortion, Including Their Prevalence and Associated Factors. Royal College of Psychiatrists; London, UK, 2011.
22. The London Summit on Family Planning, 2012. Available from: <https://www.who.int/news/item/11-07-2017-countries-need-to-do-what-works-to-improve-contraceptive-access--provision-and-choice-for-women-and-girls>.
23. Monica V Dragoman, Naomi K Tepper, Rongwei Fu, Kathryn M Curtis, Roger Chou, Mary E Gaffield. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. Int J Gynaecol Obstet, 2018. Jun;141(3):287-294. doi: 10.1002/ijgo.12455. PMID: 29388678.
24. Diana N Krause, Karin Warfvinge, Kristian Agmund Haanes, Lars Edvinsson. Hormonal influences in migraine - interactions of oestrogen, oxytocin and CGRP. Nat Rev Neurol. 2021 Oct;17(10):621-633. doi: 10.1038/s41582-021-00544-2. PMID: 34545218.
25. Sarah McKetta, Katherine M Keyes. Oral contraceptive use and depression among adolescents. Ann Epidemiol, 2019. Jan;29:46-51. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.10.002. PMID: 30674431.
26. Selected practice recommendations for contraceptive use, 3rd ed. Geneva. WHO, 2016.
27. Abortion care guideline. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

REFERENCES

1. Safe abortion: technical and policy guidance for health system, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2012.
2. Grimes D et al. Unsafe abortion: the preventable pandemic. Lancet, 2006, 368:1908–1919.
3. Unsafe abortion: global and regional estimates of incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2000, 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2004.
4. Singh S. Hospital admissions resulting from unsafe abortion: estimates from 13 developing countries. Lancet, 2006, 368:1887–1892.
5. Huntington D. Abortion in Egypt: official constraints and popular practices. In: Makhoulf Obermeyer C, ed. Cross-cultural perspectives on reproductive health. New York, Oxford University Press, 2001:175–192.
6. Ferrando D. El aborto inducido en el Peru, hechos y cifras. [Clandestine abortion in Peru, facts and figures.] Lima, Centro de la Mujer Peruana Flora Tristán and Pathfinder International, 2002.
7. Unwanted pregnancy and postabortion complications in Pakistan. Findings from a national study. Islamabad, The Population Council, 2002.
8. Abortion care guideline: executive summary. Geneva, World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
9. Medical management of abortion. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
10. Caron Kim, Antoinette T Nguyen, Erin Berry-Bibee, Yokabed Ermias, Mary E Gaffield, Nathalie Kapp. Systemic hormonal contraception initiation after abortion: A systematic review and meta-analysis. 2021 May;103(5):291-304. doi: 10.1016/j.contraception.2021.01.017. PMID: 33548267
11. R Pertile, R Mazza, M Pedron, P Gurgone, S Piffer. Post-abortion check-ups at Trento Family Planning Centre. Characteristics of those users who attended the check-up appointments and trends between 2003 and 2017. Ann Ig. Jan-Feb 2021;33(1):44-54. doi: 10.7416/ai.2021.2407.
12. Diana Rodrigues-Martins, Andrea Lebre, Joana Santos, Jorge Braga. Association between contraceptive method chosen after induced abortion and incidence of repeat abortion in Northern Portugal. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2020. Aug;25(4):259-263. doi: 10.1080/13625187.2020.1764527.
13. Benjamin Stephens, Isihaka Jossey Mwandalima, Amani Samma, Jean Lyatuu, Kathryn Mimno, Joseph Komwihangiro. Reducing Barriers to Postabortion Contraception: The Role of Expanding Coverage of Postabortion Care in Dar es Salaam, Tanzania. Glob Health Sci Pract. 2019 Aug 27;7(Suppl 2):S258-S270. doi: 10.9745/GHSP-D-19-00146.

14. Наказ МОЗ України від 31.12.2010 №1177 Клінічний протокол «Комплексна допомога під час небажаної вагітності».
15. State of World Population 2022 report, released today by UNFPA, the United Nations sexual and reproductive health agency. Available from: <https://www.unfpa.org/press/nearly-half-all-pregnancies-are-unintended-global-crisis-says-new-unfpa-report>.
16. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 5th ed. Geneva. WHO, 2015.
17. Samantha Warhurst, Christopher J Rofe, Bruce J Brew, et al. Effectiveness of the progestin-only pill for migraine treatment in women: A systematic review and meta-analysis. 2018 Apr;38(4):754-764. doi: 10.1177/0333102417710636. PMID: 28554244.
18. Bernandine H Stegeman, Marcos de Bastos, Frits R Rosendaal, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. 2013 Sep 12;347:f5298. PMID: 24030561. doi: 10.1136/bmj.f5298.
19. Lisa Iversen, PhD; Selvaraj Sivasubramaniam, MSc; Amanda J. Lee, PhD; Shona Fielding, PhD; Philip C. Hannaford, MD. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. American Journal of Obstetrics & Gynecology, JUNE 2017. doi:10.1016/j.ajog.2017.02.002.
20. Louis Jacob, Karel Kostev, Christian Gerhard, Matthias Kalder. Relationship between induced abortion and the incidence of depression, anxiety disorder, adjustment disorder, and somatoform disorder in Germany. J Psychiatr Res. 2019 Jul;114:75-79. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.04.022.
21. National Collaborating Centre for Mental Health . Induced Abortion and Mental Health: A Systematic Review of the Mental Health Outcomes of Induced Abortion, Including Their Prevalence and Associated Factors. Royal College of Psychiatrists; London, UK, 2011.
22. The London Summit on Family Planning, 2012. Available from: <https://www.who.int/news/item/11-07-2017-countries-need-to-do-what-works-to-improve-contraceptive-access--provision-and-choice-for-women-and-girls>.
23. Monica V Dragoman, Naomi K Tepper, Rongwei Fu, Kathryn M Curtis, Roger Chou, Mary E Gaffield. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception Int J Gynaecol Obstet. 2018 Jun;141(3):287-294. doi: 10.1002/ijgo.12455. PMID: 29388678.
24. Diana N Krause, Karin Warfvinge, Kristian Agmund Haanes, Lars Edvinsson. Hormonal influences in migraine - interactions of oestrogen, oxytocin and CGRP. Nat Rev Neurol. 2021 Oct;17(10):621-633. doi: 10.1038/s41582-021-00544-2. PMID: 34545218.
25. Sarah McKetta, Katherine M Keyes. Oral contraceptive use and depression among adolescents. Ann Epidemiol. 2019 Jan;29:46-51. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.10.002. PMID: 30674431.
26. Selected practice recommendations for contraceptive use, 3rd ed. Geneva. WHO, 2016.
27. Abortion care guideline. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

SUMMARY

MODERN VIEWS ON THE MANAGEMENT OF SAFE ABORTION AND TACTICS FOR MAINTAINING REPRODUCTIVE HEALTH AFTER AN EARLY ABORTION

SUKHANOVA A.A., BODASHEVSKA K.D.

The article reviews the literature on current views about problem of assistance women, who decided to end an early pregnancy, about the latest achievements in studying the tactics of care such patients, individualization of approaches in order to maintain reproductive health.

Purpose of the study. To analyze current literature of authors from different countries to determine the main directions of tactics in management patients, who decided to end an early pregnancy, and evaluate new approaches to improving methods for maintaining reproductive health in these women.

Conclusions. The analysis of modern literature data shows the relevance of improving the program of management and individualizing the approach to the rehabilitation of patients, who decided to interrupt unintended early pregnancy. Post-abortion contraception remains an important issue of the program. The main modern method of care such patients is the use of oral contraceptives immediately after artificial abortion, selected individually, taking according to the anamnesis, the medical history before pregnancy, additional necessary examination, plans for the closest intended pregnancy in order to prevent possible side effects. Further research of this problem is relevant for the development and improvement of the patient's management program after early abortion.

The authors have no known conflicts of interests to declare.

Key words: abortion, reproductive health, tactics, post-abortion contraception.

ХАСХАЧИХ Д. А., ПОТАПОВ В. О.

Дніпровський державний медичний університет

Кафедра акушерства та гінекології, м. Дніпро

ПРОЛІФЕРАЦІЯ ЧИ РЕГЕНЕРАЦІЯ ЕНДОМЕТРІЯ?

В статті розглядаються питання фізіології регенерації ендометрія після фази його десквамації під час менструального циклу у жінок, а також огляд досліджень мезенхімальних/стовбурових клітин ендометрія, як основного джерела відновлення тканини ендометрія. Процеси, які відбуваються під час I фази менструального циклу по своїй фізіологічній сутності є процесами репарації та регенерації на відміну від проліферації в основі якої лежить регенеративне новоутворення тканин, що може спостерігатися при різних гіперплазіях і нарешті проліферація клітин лежить в основі пухлинного розростання тканини. Регенерація ендометрію відбуваються за рахунок ділення стовбурових паравазальних клітин. Унікальні властивості мезенхімальних/стовбурових клітин, включаючи високу проліферативну здатність, самооновлення, диференціювання в мезодермальні клони, секрецію ангіогенних факторів та багато інших факторів, що сприяють росту, роблять їх корисними кандидатами для клітинної терапії. Подальші дослідження ендометріальних стовбурових клітин мають великі перспективи їх ефективного використання в практичній медицині.

Ключові слова: ендометрій, регенерація, проліферація, стовбурові клітини.

Фізіологічні функції ендометрію матки - підготовка до імплантації, підтримання вагітності у разі імплантації та менструація за відсутності вагітності. Таким чином, ендометрій відіграє ключову роль у відтворенні та продовженні нашого виду. Менструація є подією, що регулюється стероїдами, і існують альтернативи прогестерон-рецептивному ендометрію, тобто вагітність або менструація. Зниження рівня прогестерону є тригером для менструації. Менструючий ендометрій є фізіологічним прикладом пошкодженої або пораненої поверхні, яку потрібно швидко відновлювати щомісяця. Фізіологічні явища менструації та відновлення ендометрію забезпечують доступну модель запалення та відновлення тканин людини [1].

Традиційно першу фазу менструального циклу називають стадією проліферації. Але чи в повному обсязі цей термін дає уяву про ті процеси, які відбуваються в ендометрії після фази його десквамації, тобто під час менструації? Термін «проліферація» вперше у медицині ввів німецький вчений Вірхов для позначення новоутворення клітин шляхом їх розмноження поділом, щоб відрізнити цей механізм від інших механізмів зміни об'єму клітин, наприклад набряку або апоптозу [2]. Як поняття загальне і дуже широке проліферація може відноситися до процесів різ-

ного характеру. Так проліферація клітин лежить в основі регенеративного новоутворення тканин, може спостерігатися при різних гіперплазіях і нарешті проліферація клітин лежить в основі пухлинного розростання тканини. Природно, що такі проліферативні процеси можуть мати місце в найрізноманітніших тканинах, проте здатність тканинних елементів до проліферації далеко не однакова: чим більш високо диференційовані клітини, тим меншою мірою вони здатні до проліферації; зокрема, в комплексних тканинах, наприклад в епітелії. Проліферація відбувається, як правило з тих тканинних зон, які складаються з менш диференційованих елементів; такі зони прийнято називати проліфераційними центрами або центрами зростання.

За етіологією та механізмом розвитку розрізняють фізіологічну, репаративну регенерацію, регенераційну гіпертрофію та патологічну регенерацію. Фізіологічна регенерація - це відновлення елементів клітин та тканин у результаті їх природного відмирання. Репаративна регенерація це відновлення структурних елементів клітин і тканин в результаті їх патологічної загибелі. Регенераційна гіпертрофія - це відшкодування вихідної маси організму замість загиблої рахунок збільшення збереженої його частини чи інших органів без відновлення форми органа. Патологічна реге-

нерація-це порушення або збачення нормального перебігу регенераційного процесу [3].

Ендометрій людини є динамічно ремоделюючою тканиною, щомісяця піддається циклам росту, диференціювання та відторгнення в рамках менструального циклу [4]. Ці динамічні процеси відбуваються близько 400 разів у жінок до настання менопаузи [5]. Під час менструації верхній функціональний шар тканини ендометрію відшаровується, і фрагменти тканини виходять із організму з менструальною кров'ю, залишаючи залишкову 1-2 мм тканини ендометрію (базальний шар), що лежить над міометрієм. поверхня швидко реепітелізується, і новий функціональний шар, що складається з вистляних епітелієм залоз та великої васкуляризованої строми, регенерує під впливом підвищення рівня циркулюючого естрогену у наступному циклі [6,7]. Тому, для опису процесів, які відбуваються в ендометрії, більш доцільно використовувати саме термін «фізіологічна регенерація ендометрія» [8].

Джерела отримання інформації. Використано джерела літератури та матеріали патентного пошуку. Застосовано методи: інформаційно-пошуковий, бібліографічний, порівняльного аналізу.

Синтез доказів. Ендометрій людини являє собою слизову оболонку матки, яка зазнає понад 400 циклів регенерації, диференціювання та відторгнення протягом репродуктивного життя жінки [9]. Щомісяця протягом перших 4-10 днів менструального циклу з залишкового базального шару (товщиною 0,5-1 мм) зростає 5-10 мм нової слизової оболонки ендометрію, утворюючи новий функціональний шар, в який згодом імплантується ембріон. Протягом 48 годин після відторгнення ендометрію починається регенерація зі швидкою репарацією/повторною епітелізацією поверхні ендометрію для покриття оголеної базальної поверхні [10]. Фрагменти тканини ендометрію, що відшаровується, роблять свій внесок у цю репарацію, і профільування генів показало, що лізована строма збагачена генами, що беруть участь у біосинтезі та деградації позаклітинного матриксу [11]. У міру підвищення рівня циркулюючих естрогенів під час проліферативної стадії менструального циклу епітеліальні, стромальні та судинні клітини швидко проліферують, утворюючи залози та підтримуючу строму швидкозростаючого функціонального шару. Після овуляції починається секреторна фаза циклу під впливом прогестерону, який блокує поділ клітин

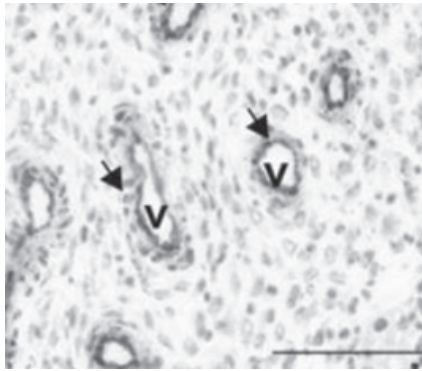
та сприяє термінальному диференціюванню залозистого епітелію. Диференціювання строми в децидуальні клітини відбувається навколо кровонесних судин і під просвітним епітелієм, який імплантується ембріон. У відсутність ембріона, що імплантується, функція регресує і зникає в міру продовження менструації; потім починається новий цикл [12]. За останні 10 років в ендометрії людини та в менструальній крові було ідентифіковано та охарактеризовано субпопуляцію МСК. Ендометріальні мезенхімальні стромальні клітини (еМСК) легко виділяються з тканини біопсії ендометрію, яку одержують неінвазивно без анестезії в рамках процедури в умовах стаціонару.

Звідки відбувається процес регенерації? Багатьма клінічними дослідженнями доведено наявність практично во всіх тканинах нашого організму переваскулярних мезенхімальних стромальних клітин (МСК), які забезпечують регенерацію тканин в разі їх ушкодження і іноді стають причиною їх надмірної проліферації, або гіперплазії [13].

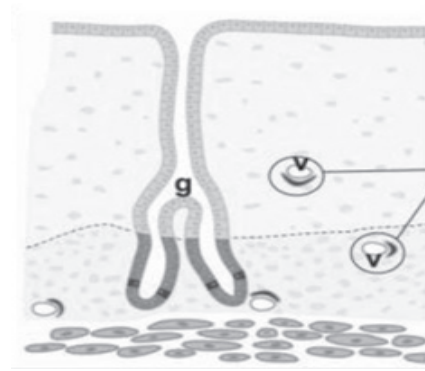
Регенерація ендометрія після його десквамації відбувається за рахунок ендометріальних МСК були вперше ідентифіковані як клоногенні стромальні клітини, що становлять 1,3% стромальних фібробластів, зібраних з тканини після гістеректомії, що містить як функціональний, так і базальний ендометрій [14]. Великі стромальні колонії, що складаються з щільно упакованих дрібних клітин з фібробластоподібною морфологією, що відрізняються від дрібних, що самообмежуються, рідко упакованих колоній, ймовірно, походять з колонієутворюючих одиниць-фібробластів (КОЕ-Ф) і не змінюються по частоті протягом менструального циклу. Це та їхня присутність у постменопаузальному ендометрії вказує на гормональну незалежність КУО-Ф ендометрію [15,16].

Регенеративні властивості МСК в основному обумовлені трофічними факторами, що секретуються ними. Вони стимулюють ендогенні клітини відновлювати пошкоджені тканини, а не самі МСК, що функціонують як справжні стромальні клітини [17]. МСК можуть виконувати функції як репаративних, для відновлення функціонального шару ендометрія с формуванням соматичних клітин, так і регенеративних клітин для відновлення кількості самих МСК. Також визнано, що МСК мають виражену імуномодельючу дію на вроджені та адаптивні імунні клітини, що сприяє загоєнню за рахунок зменшення

запалення та імунних реакцій [18].



а



б

Рис 1. Розташування еМСК мікрофотографія (збільш.1х200) (а), та схематично(б) [19]

Специфічні маркери ендометріальні МСК (еМСК) показують, що ці клітини розташовані навколо кровоносних судин як функціональний шар судин (Рис.1), вказуючи на те, що вони виділяються в менструальну рідину, оскільки функціональний шар руйнується під час менструації. Так само стромальні фіброblastи виділяються в менструальну рідину. І еМСК, і стромальні фіброblastи виділяються у кількості, пропорційному їх складу в тканині функціонального ендометрію, при цьому еМСК становлять меншу субпопуляцію.

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) є неімуногенними мультипотентними клітинами з потенціалом диференціювання як мінімум три лінії. Вони сприяють загоєнню ран, покращують регенерацію пошкоджених тканин та опосередковують безліч інших ефектів для здоров'я. МСК мігрують у місця ушкодження та стимулюють репарацію або шляхом прямого диференціювання, або опосередковано, за допомогою стимуляції ендогенних механізмів репарації [20].

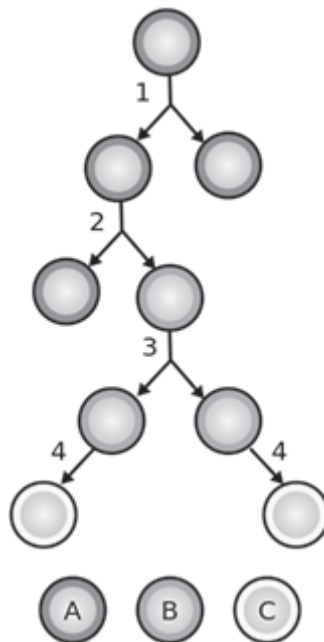


Рис 2. Розподіл та диференціювання стовбурових клітин

А: стовбурові клітини; В: клітина-попередник; С: диференційована клітина; 1: симетричний поділ стовбурових клітин; 2: асиметричний поділ стовбурових клітин; 3: прабатьківський поділ; 4: термінальна диференціація.

Фізіологічно внутрішньоматкові мезенхімально-стволові клітини (вмМСК) навколо спіральних артеріол диференціюються у децидуальні клітини під впливом гормону вагітності прогестерону на секреторній стадії менструального циклу [22]. Це децидуальне диференціювання поширюється на стромальні фіброblastи під про-

світним епітелієм. Децидуальні клітини являють собою спеціалізовані секреторні клітини, які забезпечують імунопривілейоване середовище для ембріона, що імплантується, для встановлення контакту між матір'ю і плодом. Субпопуляції еМСК та стромальних фібробластів старіють у процесі диференціювання, а коли ембріони не імплантуються, рівень прогестерону падає і настає менструація [23].

Мезенхімальні стовбурові клітини ендометрію мають порівняні властивості з мезенхімальними стовбуровими клітинами кісткового мозку та жирової тканини. В даний час визнано, що МСК діють паракринним чином, секретуючи безліч факторів, які стимулюють ангиогенез, зменшують фіброз та сприяють проліферації ендогенних клітин для відновлення тканин, тобто процесу їх регенерації [24].

Для дослідження МСК дуже перспективним, легкодоступним, неінвазивним джерелом великої кількості стовбурових/стромальних клітин ендометрію (МенСК) є менструальна кров [25,26]. Менструальну кров легко зібрати за допомогою менструальної чаші [27-28]. Менструальна кров містить фрагменти тканини ендометрію, що відторгається. Адгезивні МенСК мають типову морфологію стромальних фібробластів і швидко розмножуються з часом подвоєння 18-36 годин [29,30].

МенСК мають порівняні властивості з мезенхімальними стовбуровими клітинами кісткового мозку та жирової тканини. В даний час визнано, що МСК діють паракринним чином, секретуючи безліч факторів, які стимулюють ангиогенез, зменшують фіброз та сприяють проліферації ендогенних клітин для відновлення тканин, тобто процесу їх регенерації [31].

Враховуючи такі ефекти МСК, дає дуже великі перспективи для їх використання в терапії різноманітних захворювань та клітинної інженерії. Так, враховує дуже великі репаративні можливості, МСК вже проходять випробування для терапії таких захворювань, як терапія пролапсу тазових органів, лікування інфаркту міокарда, гепаторепаративний ефект, відновлення функції і потенціалу яєчників [32-35], відновлення легеневої тканини [36] відновлення шкіри [37], лікування внутрішньоматкової адгезії і відновлення децидуалізації ендометрія [38,39]. МСК також мають дуже високий нейтропротекторний потенціал [40]. МенСК можуть стимулювати регенерацію α -кліток підшлункової залози [41]. Наявні дані свідчать про те, що еМСК можуть запропо-

нувати покращений терапевтичний варіант для лікування тазового пролапсу у найближчому майбутньому [42].

Перспективне дослідження джерела МСК забезпечать їх використання в аутологічній та алогенній клітинній терапії, а також в гомологічній тканинній інженерії для регенерації ендометрію при тонкому ендометрії, безплідності та рубцювання ендометрію (синдром Ашермана) [43].

МенСК демонструють великий потенціал у регенеративній медицині, причому ранні дослідження припускають здатність впливати на регенерацію тканин за паракринним механізмом, злиття та посилення функції ендогенних тканинних стовбурових клітин.

Таким чином, термін «регенерація» для опису і розуміння процесу відновлення ендометрія після його фізіологічного відторгнення під час менструації є більш доречним, тому що повністю розкриває цей фізіологічний процес, що підтверджується багатьма властивостями МСК і загалом тканини ендометрія в I фазу менструального циклу.

ВИСНОВОК

Процеси, які відбуваються під час I фази менструального циклу по своїй фізіологічній сутності є процесами репарації та регенерації на відміну від проліферації в основі якої лежить регенеративне новоутворення тканин, що може спостерігатися при різних гіперплазіях і нарешті проліферація клітин лежить в основі пухлинного розростання тканини. Регенерація ендометрію відбуваються за рахунок ділення стовбурових паравазальних клітин. Ці клітини є нащадками мезенхіми епітліальної тканини, яка є однією з чотирьох тканин на початку їх диференціації. Мезенхімальні/ стовбурові клітини ендометрія володіють багатьма можливостями для диференціювання в різноманітні соматичні клітини, що може бути перспективно використано для терапії та генної інженерії. Доступним та найбільш перспективним методом отримання стовбурових клітин є збір менструальних стовбурових клітин, які обладують всіма властивостями мезенхімальних/стовбурових клітин ендометрія і мають високий плюропатентний потенціал, який можна перспективно використовувати в багатьох галузях медицини. Унікальні властивості мезенхімальних/стовбурових клітин, включаючи високу проліферативну здатність, самооновлення, диференціювання в мезодермальні клони, секрецію

ангіогенних факторів та багато інших факторів, що сприяють росту, роблять їх корисними кандидатами для клітинної терапії. Подальші дослідження ендометріальних стовбурових клітин мають великі перспективи їх ефективного використання в практичній медицині.

ЛІТЕРАТУРА

- Critchley, H., Maybin, J. A., Armstrong, G. M., & Williams, A. (2020). Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiological reviews*, 100(3), 1149–1179. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2019>
- Проліферація. (1984). Велика медична енциклопедія
- Жаров, А.В., Шишков, В.П. (1995) Патологічна анатомія сільськогосподарських тварин. Київ: Колос
- Gargett, C. E., Schwab, K. E., & Deane, J. A. (2016). Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Human reproduction update*, 22(2), 137–163. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv051>
- Jabbour, H. N., Kelly, R. W., Fraser, H. M., & Critchley, H. O. (2006). Endocrine regulation of menstruation. *Endocrine reviews*, 27(1), 17–46. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0021>
- Gromova, O., Potapov, V., Hasachih, D., Haponova, O., & Kukina G. (2020). Analysis of the causes of unsuccessful hormonal treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in premenopausal women. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 24(4), 604-610.
- Khaskhachih, D., Potapov V. (2018). Influence level of expression of sex hormones receptors on the effectiveness of hormonal treatment of endometrial hyperplasia without atypia. *Scientific digest of association of obstetricians and gynecologists of Ukraine*, 2(42), 203-207.
- Gargett, C. E., Chan, R. W., & Schwab, K. E. (2008). Hormone and growth factor signaling in endometrial renewal: role of stem/progenitor cells. *Molecular and cellular endocrinology*, 288(1-2), 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.02.026>
- Henriet, P., Gaide Chevonnay, H. P., & Marbaix, E. (2012). The endocrine and paracrine control of menstruation. *Molecular and cellular endocrinology*, 358(2), 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.07.042>
- D'souza, N., Rossignoli, F., Golinelli, G., Grisendi, G., Spano, C., Candini, O., Osturu, S., Catani, F., Paolucci, P., Horwitz, E. M., & Dominici, M. (2015). Mesenchymal stem/stromal cells as a delivery platform in cell and gene therapies. *BMC medicine*, 13, 186. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0426-0>
- Henriet, P., Gaide Chevonnay, H. P., & Marbaix, E. (2012). The endocrine and paracrine control of menstruation. *Molecular and cellular endocrinology*, 358(2), 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.07.042>
- Gargett, C. E., Schwab, K. E., Zillwood, R. M., Nguyen, H. P., & Wu, D. (2009). Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. *Biology of reproduction*, 80(6), 1136–1145. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.075226>
- Crisan, M., Yap, S., Casteilla, L., Chen, C. W., Corselli, M., Park, T. S., Andriolo, G., Sun, B., Zheng, B., Zhang, L., Norotte, C., Teng, P. N., Traas, J., Schugar, R., Deasy, B. M., Badyalak, S., Buhning, H. J., Giacobino, J. P., Lazzari, L., Huard, J. P., & Yau, B. (2008). A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell stem cell*, 3(3), 301–313. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.07.003>
- Chan, R. W., Kaitu'u-Lino, T., & Gargett, C. E. (2012). Role of label-retaining cells in estrogen-induced endometrial regeneration. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 19(1), 102–114. <https://doi.org/10.1177/1933719111414207>
- Schwab, K. E., Chan, R. W., & Gargett, C. E. (2005). Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle. *Fertility and sterility*, 84 Suppl 2, 1124–1130. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.02.056>
- Ulrich, D., Muralitharan, R., & Gargett, C. E. (2013). Toward the use of endometrial and menstrual blood mesenchymal stem cells for cell-based therapies. *Expert opinion on biological therapy*, 13(10), 1387–1400. <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.826187>
- Bianco, P., Cao, X., Frenette, P. S., Mao, J. J., Robey, P. G., Simmons, P. J., & Wang, C. Y. (2013). The meaning, the sense and the significance: translating the science of mesenchymal stem cells into medicine. *Nature medicine*, 19(1), 35–42. <https://doi.org/10.1038/nm.3028>
- Galipeau J., Sensebe L. (2018). Mesenchymal stromal cells: clinical challenges and therapeutic opportunities. *Cell Stem Cell* 22 824–833. [10.1016/j.stem.2018.05.004](https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.05.004) [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Sobiesiak, M., Sivasubramanian, K., Hermann, C., Tan, C., Orgel, M., Treml, S., Cerabona, F., de Zwart, P., Ochs, U., Möller, C. A., Gargett, C. E., Kalbacher, H., & Bühring, H. J. (2010). The mesenchymal stem cell antigen MSCA-1 is identical to tissue non-specific alkaline phosphatase. *Stem cells and development*, 19(5), 669–677. <https://doi.org/10.1089/scd.2009.0290>
- Tomecka, E., Lech, W., Zychowicz, M., Sarnowska, A., Murzyn, M., Oldak, T., Domanska-Janik, K., Buzanska, L., & Rozwadowska, N. (2021).

- Assessment of the Neuroprotective and Stemness Properties of Human Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells under Variable (5% vs. 21%) Aerobic Conditions. *Cells*, 10(4), 717. <https://doi.org/10.3390/cells10040717>
21. Gellersen, B., & Brosens, J. J. (2014). Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocrine reviews*, 35(6), 851–905. <https://doi.org/10.1210/er.2014-1045>
22. Lucas, E. S., Dyer, N. P., Fishwick, K., Ott, S., & Brosens, J. J. (2016). Success after failure: the role of endometrial stem cells in recurrent miscarriage. *Reproduction (Cambridge, England)*, 152(5), R159–R166. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0306>
23. Bernardo, M. E., Pagliara, D., & Locatelli, F. (2012). Mesenchymal stromal cell therapy: a revolution in Regenerative Medicine?. *Bone marrow transplantation*, 47(2), 164–171. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.81>
24. Ulrich, D., Muralitharan, R., & Gargett, C. E. (2013). Toward the use of endometrial and menstrual blood mesenchymal stem cells for cell-based therapies. *Expert opinion on biological therapy*, 13(10), 1387–1400. <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.826187>
25. Darzi, S., Werkmeister, J. A., Deane, J. A., & Gargett, C. E. (2016). Identification and Characterization of Human Endometrial Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Their Potential for Cellular Therapy. *Stem cells translational medicine*, 5(9), 1127–1132. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0190>
26. Musina, R. A., Belyavski, A. V., Tarusova, O. V., Solovyova, E. V., & Sukhikh, G. T. (2008). Endometrial mesenchymal stem cells isolated from the menstrual blood. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 145(4), 539–543. <https://doi.org/10.1007/s10517-008-0136-0>
27. Patel, A. N., Park, E., Kuzman, M., Benetti, F., Silva, F. J., & Allickson, J. G. (2008). Multipotent menstrual blood stromal stem cells: isolation, characterization, and differentiation. *Cell transplantation*, 17(3), 303–311. <https://doi.org/10.3727/096368908784153922>
28. de Carvalho Rodrigues, D., Asensi, K. D., Vairo, L., Azevedo-Pereira, R. L., Silva, R., Rondinelli, E., Goldenberg, R. C., Campos de Carvalho, A. C., & Urmányi, T. P. (2012). Human menstrual blood-derived mesenchymal cells as a cell source of rapid and efficient nuclear reprogramming. *Cell transplantation*, 21(10), 2215–2224. <https://doi.org/10.3727/096368912X653048>
29. Meng, X., Ichim, T. E., Zhong, J., Rogers, A., Yin, Z., Jackson, J., Wang, H., Ge, W., Bogin, V., Chan, K. W., Thibaud, B., & Riordan, N. H. (2007). Endometrial regenerative cells: a novel stem cell population. *Journal of translational medicine*, 5, 57. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-5-57>
30. Patel, A. N., Park, E., Kuzman, M., Benetti, F., Silva, F. J., & Allickson, J. G. (2008). Multipotent menstrual blood stromal stem cells: isolation, characterization, and differentiation. *Cell transplantation*, 17(3), 303–311. <https://doi.org/10.3727/096368908784153922>
31. Bernardo, M. E., Pagliara, D., & Locatelli, F. (2012). Mesenchymal stromal cell therapy: a revolution in Regenerative Medicine?. *Bone marrow transplantation*, 47(2), 164–171. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.81>
32. Liu, Y., Niu, R., Yang, F., Yan, Y., Liang, S., Sun, Y., Shen, P., & Lin, J. (2018). Biological characteristics of human menstrual blood-derived endometrial stem cells. *Journal of cellular and molecular medicine*, 22(3), 1627–1639. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13437>
33. Feng, P., Li, P., & Tan, J. (2019). Human Menstrual Blood-Derived Stromal Cells Promote Recovery of Premature Ovarian Insufficiency Via Regulating the ECM-Dependent FAK/AKT Signaling. *Stem cell reviews and reports*, 15(2), 241–255. <https://doi.org/10.1007/s12015-018-9867-0>
34. Manshadi, M. D., Navid, S., Hoshino, Y., Daneshi, E., Noory, P., & Abbasi, M. (2019). The effects of human menstrual blood stem cells-derived granulosa cells on ovarian follicle formation in a rat model of premature ovarian failure. *Microscopy research and technique*, 82(6), 635–642. <https://doi.org/10.1002/jemt.23120>
35. Yan, Z., Guo, F., Yuan, Q., Shao, Y., Zhang, Y., Wang, H., Hao, S., & Du, X. (2019). Endometrial mesenchymal stem cells isolated from menstrual blood repaired epirubicin-induced damage to human ovarian granulosa cells by inhibiting the expression of Gadd45b in cell cycle pathway. *Stem cell research & therapy*, 10(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1101-0>
36. Xiang, B., Chen, L., Wang, X., Zhao, Y., Wang, Y., & Xiang, C. (2017). Transplantation of Menstrual Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells Promotes the Repair of LPS-Induced Acute Lung Injury. *International journal of molecular sciences*, 18(4), 689. <https://doi.org/10.3390/ijms18040689>
37. Cuenca, J., Le-Gatt, A., Castillo, V., Belletti, J., Dhaz, M., Kurte G, M., Gonzalez, P. L., Alcayaga-Miranda, F., Schuh, C., Ezquer, F., Ezquer, M., & Khoury, M. (2018). The Reparative Abilities of Menstrual Stem Cells Modulate the Wound Matrix Signals and Improve Cutaneous Regeneration. *Frontiers in physiology*, 9, 464. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00464>
38. Gargett, C. E., & Ye, L. (2012). Endometrial reconstruction from stem cells. *Fertility and sterility*, 98(1), 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.004>

39. Zhang, Y., Lin, X., Dai, Y., Hu, X., Zhu, H., Jiang, Y., & Zhang, S. (2016). Endometrial stem cells repair injured endometrium and induce angiogenesis via AKT and ERK pathways. *Reproduction* (Cambridge, England), 152(5), 389–402. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0286>
40. Borlongan, C. V., Kaneko, Y., Maki, M., Yu, S. J., Ali, M., Allickson, J. G., Sanberg, C. D., Kuzmin-Nichols, N., & Sanberg, P. R. (2010). Menstrual blood cells display stem cell-like phenotypic markers and exert neuroprotection following transplantation in experimental stroke. *Stem cells and development*, 19(4), 439–452. <https://doi.org/10.1089/scd.2009.0340>
41. Wu, X., Luo, Y., Chen, J., Pan, R., Xiang, B., Du, X., Xiang, L., Shao, J., & Xiang, C. (2014). Transplantation of human menstrual blood progenitor cells improves hyperglycemia by promoting endogenous progenitor differentiation in type 1 diabetic mice. *Stem cells and development*, 23(11), 1245–1257. <https://doi.org/10.1089/scd.2013.0390>
42. Ulrich, D., Edwards, S. L., Su, K., Tan, K. S., White, J. F., Ramshaw, J. A., Lo, C., Rosamilia, A., Werkmeister, J. A., & Gargett, C. E. (2014). Human endometrial mesenchymal stem cells modulate the tissue response and mechanical behavior of polyamide mesh implants for pelvic organ prolapse repair. *Tissue engineering. Part A*, 20(3-4), 785–798. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2013.0170>
43. Hida, N., Nishiyama, N., Miyoshi, S., Kira, S., Segawa, K., Uyama, T., Mori, T., Miyado, K., Ikegami, Y., Cui, C., Kiyono, T., Kyo, S., Shimizu, T., Okano, T., Sakamoto, M., Ogawa, S., & Umezawa, A. (2008). Novel cardiac precursor-like cells from human menstrual blood-derived mesenchymal cells. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 26(7), 1695–1704. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0826>
- Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev.* 2006 Feb;27(1):17-46. doi: 10.1210/er.2004-0021. Epub 2005 Sep 13. PMID: 16160098.
6. Gromova O, Potapov V, Hasachih D, Haponova O, Kukina G. Analysis of the causes of unsuccessful hormonal treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in premenopausal women. *Reports of Vinnytsia National Medical University [Internet]*. 28Dec.2020 [cited 1Oct.2022];24(4):604-10. Available from: <https://reports-vnmedical.com.ua/index.php/journal/article/view/804>
7. Хасхачих ДА, Потапов ВО. Вплив рівня експресії рецепторів статевих гормонів на ефективність гормонального лікування гіперплазії ендометрія без атиpii. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України* 2 (42) (2018): 203-207.
8. Gargett CE, Chan RW, Schwab KE. Hormone and growth factor signaling in endometrial renewal: role of stem/progenitor cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2008 Jun 25;288(1-2):22-9. doi: 10.1016/j.mce.2008.02.026. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18403104.
9. Henriët P, Gaide Chevronnay HP, Marbaix E. The endocrine and paracrine control of menstruation. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Jul 25;358(2):197-207. doi: 10.1016/j.mce.2011.07.042. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21820486.
10. D'souza N, Rossignoli F, Golinelli G, Grisendi G, Spano C, Candini O, Osturu S, Catani F, Paolucci P, Horwitz EM, Dominici M. Mesenchymal stem/stromal cells as a delivery platform in cell and gene therapies. *BMC Med.* 2015 Aug 12;13:186. doi: 10.1186/s12916-015-0426-0. PMID: 26265166; PMCID: PMC4534031.
11. Henriët P, Gaide Chevronnay HP, Marbaix E. The endocrine and paracrine control of menstruation. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Jul 25;358(2):197-207. doi: 10.1016/j.mce.2011.07.042. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21820486.
12. Gargett CE, Schwab KE, Zillwood RM, Nguyen HP, Wu D. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. *Biol Reprod.* 2009 Jun;80(6):1136-45. doi: 10.1095/biolreprod.108.075226. Epub 2009 Feb 18. PMID: 19228591; PMCID: PMC2849811.
13. Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen CW, Corselli M, Park TS, Andriolo G, Sun B, Zheng B, Zhang L, Norotte C, Teng PN, Traas J, Schugar R, Deasy BM, Badylak S, Buhring HJ, Giacobino JP, Lazzari L, Huard J, Păuțu B. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell.* 2008 Sep 11;3(3):301-13. doi: 10.1016/j.stem.2008.07.003. PMID: 18786417.
14. Chan RW, Kaitu'u-Lino T, Gargett CE. Role of label-retaining cells in estrogen-induced endometrial regeneration. *Reprod Sci.* 2012 Jan;19(1):102-14. doi: 10.1177/1933719111414207. Epub 2011 Nov

REFERENCES

1. Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiol Rev.* 2020 Jul 1;100(3):1149-1179. doi: 10.1152/physrev.00031.2019. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32031903.
2. Проліферація. Велика медична енциклопедія. 1984.
3. Жаров АВ, Шишков, ВП. Патологічна анатомія сільськогосподарських тварин. Київ: Колос, 1995, 543.
4. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum Reprod Update.* 2016 Mar-Apr;22(2):137-63. doi: 10.1093/humupd/dmv051. Epub 2015 Nov 9. PMID: 26552890; PMCID: PMC4755439.
5. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HO.

7. PMID: 22064386.
15. Schwab KE, Chan RW, Gargett CE. Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle. *Fertil Steril*. 2005 Oct;84 Suppl 2:1124-30. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.02.056. PMID: 16210003.
16. Ulrich D, Muralitharan R, Gargett CE. Toward the use of endometrial and menstrual blood mesenchymal stem cells for cell-based therapies. *Expert Opin Biol Ther*. 2013 Oct;13(10):1387-400. doi: 10.1517/14712598.2013.826187. Epub 2013 Aug 10. PMID: 23930703.
17. Bianco P, Cao X, Frenette PS, Mao JJ, Robey PG, Simmons PJ, Wang CY. The meaning, the sense and the significance: translating the science of mesenchymal stem cells into medicine. *Nat Med*. 2013 Jan;19(1):35-42. doi: 10.1038/nm.3028. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23296015; PMCID: PMC3998103.
18. Galipeau J, Sensib L. Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities. *Cell Stem Cell*. 2018 Jun 1;22(6):824-833. doi: 10.1016/j.stem.2018.05.004. PMID: 29859173; PMCID: PMC6434696.
19. Sobiesiak M, Sivasubramaniyan K, Hermann C, Tan C, Orgel M, Treml S, Cerabona F, de Zwart P, Ochs U, Møller CA, Gargett CE, Kalbacher H, Bähring HJ. The mesenchymal stem cell antigen MSCA-1 is identical to tissue non-specific alkaline phosphatase. *Stem Cells Dev*. 2010 May;19(5):669-77. doi: 10.1089/scd.2009.0290. PMID: 19860546.
20. Tomecka E, Lech W, Zychowicz M, Sarnowska A, Murzyn M, Oldak T, Domanska-Janik K, Buzanska L, Rozwadowska N. Assessment of the Neuroprotective and Stemness Properties of Human Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells under Variable (5% vs. 21%) Aerobic Conditions. *Cells*. 2021 Mar 24;10(4):717. doi: 10.3390/cells10040717. PMID: 33804841; PMCID: PMC8063843.
21. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev*. 2014 Dec;35(6):851-905. doi: 10.1210/er.2014-1045. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25141152.
22. Lucas ES, Dyer NP, Fishwick K, Ott S, Brosens JJ. Success after failure: the role of endometrial stem cells in recurrent miscarriage. *Reproduction*. 2016 Nov;152(5):R159-66. doi: 10.1530/REP-16-0306. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27430234.
23. Bernardo ME, Pagliara D, Locatelli F. Mesenchymal stromal cell therapy: a revolution in Regenerative Medicine? *Bone Marrow Transplant*. 2012 Feb;47(2):164-71. doi: 10.1038/bmt.2011.81. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21478914.
24. Ulrich D, Muralitharan R, Gargett CE. Toward the use of endometrial and menstrual blood mesenchymal stem cells for cell-based therapies. *Expert Opin Biol Ther*. 2013 Oct;13(10):1387-400. doi: 10.1517/14712598.2013.826187. Epub 2013 Aug 10. PMID: 23930703.
25. Darzi S, Werkmeister JA, Deane JA, Gargett CE. Identification and Characterization of Human Endometrial Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Their Potential for Cellular Therapy. *Stem Cells Transl Med*. 2016 Sep;5(9):1127-32. doi: 10.5966/sctm.2015-0190. Epub 2016 May 31. PMID: 27245365; PMCID: PMC4996433.
26. Musina RA, Belyavski AV, Tarusova OV, Solovyova EV, Sukhikh GT. Endometrial mesenchymal stem cells isolated from the menstrual blood. *Bull Exp Biol Med*. 2008 Apr;145(4):539-43. doi: 10.1007/s10517-008-0136-0. PMID: 19110612.
27. Patel AN, Park E, Kuzman M, Benetti F, Silva FJ, Allickson JG. Multipotent menstrual blood stromal stem cells: isolation, characterization, and differentiation. *Cell Transplant*. 2008;17(3):303-11. doi: 10.3727/096368908784153922. Erratum in: *Cell Transplant*. 2008;17(6):721. Erratum in: *Cell Transplant*. 2008;17(7):875. PMID: 18522233.
28. de Carvalho Rodrigues D, Asensi KD, Vairo L, Azevedo-Pereira RL, Silva R, Rondinelli E, Goldenberg RC, Campos de Carvalho AC, Urmányi TP. Human menstrual blood-derived mesenchymal cells as a cell source of rapid and efficient nuclear reprogramming. *Cell Transplant*. 2012;21(10):2215-24. doi: 10.3727/096368912X653048. Epub 2012 Jul 5. PMID: 22776164.
29. Meng X, Ichim TE, Zhong J, Rogers A, Yin Z, Jackson J, Wang H, Ge W, Bogin V, Chan KW, Thibaud B, Riordan NH. Endometrial regenerative cells: a novel stem cell population. *J Transl Med*. 2007 Nov 15;5:57. doi: 10.1186/1479-5876-5-57. PMID: 18005405; PMCID: PMC2212625.
30. Patel AN, Park E, Kuzman M, Benetti F, Silva FJ, Allickson JG. Multipotent menstrual blood stromal stem cells: isolation, characterization, and differentiation. *Cell Transplant*. 2008;17(3):303-11. doi: 10.3727/096368908784153922. Erratum in: *Cell Transplant*. 2008;17(6):721. Erratum in: *Cell Transplant*. 2008;17(7):875. PMID: 18522233.
31. Bernardo ME, Pagliara D, Locatelli F. Mesenchymal stromal cell therapy: a revolution in Regenerative Medicine? *Bone Marrow Transplant*. 2012 Feb;47(2):164-71. doi: 10.1038/bmt.2011.81. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21478914.
32. Liu Y, Niu R, Yang F, Yan Y, Liang S, Sun Y, Shen P, Lin J. Biological characteristics of human menstrual blood-derived endometrial stem cells. *J Cell Mol Med*. 2018 Mar;22(3):1627-1639. doi: 10.1111/jcmm.13437. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29278305; PMCID: PMC5824373.
33. Feng P, Li P, Tan J. Human Menstrual Blood-Derived Stromal Cells Promote Recovery of Premature Ovarian Insufficiency Via Regulating

- the ECM-Dependent FAK/AKT Signaling. Stem Cell Rev Rep. 2019 Apr;15(2):241-255. doi: 10.1007/s12015-018-9867-0. PMID: 30560467; PMCID: PMC6441404.
34. Manshadi MD, Navid S, Hoshino Y, Daneshi E, Noory P, Abbasi M. The effects of human menstrual blood stem cells-derived granulosa cells on ovarian follicle formation in a rat model of premature ovarian failure. Microsc Res Tech. 2019 Jun;82(6):635-642. doi: 10.1002/jemt.23120. Epub 2018 Dec 23. PMID: 30582244.
 35. Yan Z, Guo F, Yuan Q, Shao Y, Zhang Y, Wang H, Hao S, Du X. Endometrial mesenchymal stem cells isolated from menstrual blood repaired epirubicin-induced damage to human ovarian granulosa cells by inhibiting the expression of Gadd45b in cell cycle pathway. Stem Cell Res Ther. 2019 Jan 3;10(1):4. doi: 10.1186/s13287-018-1101-0. PMID: 30606243; PMCID: PMC6318935.
 36. Xiang B, Chen L, Wang X, Zhao Y, Wang Y, Xiang C. Transplantation of Menstrual Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells Promotes the Repair of LPS-Induced Acute Lung Injury. Int J Mol Sci. 2017 Mar 27;18(4):689. doi: 10.3390/ijms18040689. PMID: 28346367; PMCID: PMC5412275.
 37. Cuenca J, Le-Gatt A, Castillo V, Belletti J, Dnáz M, Kurte G M, Gonzalez PL, Alcayaga-Miranda F, Schuh CMAP, Ezquer F, Ezquer M, Khoury M. The Reparative Abilities of Menstrual Stem Cells Modulate the Wound Matrix Signals and Improve Cutaneous Regeneration. Front Physiol. 2018 May 14;9:464. doi: 10.3389/fphys.2018.00464. PMID: 29867527; PMCID: PMC5960687.
 38. Gargett CE, Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells. Fertil Steril. 2012 Jul;98(1):11-20. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.004. Epub 2012 May 30. PMID: 22657248.
 39. Zhang Y, Lin X, Dai Y, Hu X, Zhu H, Jiang Y, Zhang S. Endometrial stem cells repair injured endometrium and induce angiogenesis via AKT and ERK pathways. Reproduction. 2016 Nov;152(5):389-402. doi: 10.1530/REP-16-0286. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27486270.
 40. Borlongan CV, Kaneko Y, Maki M, Yu SJ, Ali M, Allickson JG, Sanberg CD, Kuzmin-Nichols N, Sanberg PR. Menstrual blood cells display stem cell-like phenotypic markers and exert neuroprotection following transplantation in experimental stroke. Stem Cells Dev. 2010 Apr;19(4):439-52. doi: 10.1089/scd.2009.0340. PMID: 19860544; PMCID: PMC3158424.
 41. Wu X, Luo Y, Chen J, Pan R, Xiang B, Du X, Xiang L, Shao J, Xiang C. Transplantation of human menstrual blood progenitor cells improves hyperglycemia by promoting endogenous progenitor differentiation in type 1 diabetic mice. Stem Cells Dev. 2014 Jun 1;23(11):1245-57. doi: 10.1089/scd.2013.0390. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24499421; PMCID: PMC4027987.
 42. Ulrich D, Edwards SL, Su K, Tan KS, White JF, Ramshaw JA, Lo C, Rosamilia A, Werkmeister JA, Gargett CE. Human endometrial mesenchymal stem cells modulate the tissue response and mechanical behavior of polyamide mesh implants for pelvic organ prolapse repair. Tissue Eng Part A. 2014 Feb;20(3-4):785-98. doi: 10.1089/ten.TEA.2013.0170. Epub 2013 Nov 21. PMID: 24083684; PMCID: PMC3926142.
 43. Hida N, Nishiyama N, Miyoshi S, Kira S, Segawa K, Uyama T, Mori T, Miyado K, Ikegami Y, Cui C, Kiyono T, Kyo S, Shimizu T, Okano T, Sakamoto M, Ogawa S, Umezawa A. Novel cardiac precursor-like cells from human menstrual blood-derived mesenchymal cells. Stem Cells. 2008 Jul;26(7):1695-704. doi: 10.1634/stemcells.2007-0826. Epub 2008 Apr 17. PMID: 18420831.

SUMMARY

PROLIFERATION OR REGENERATION OF THE ENDOMETRIUM?

Khaskhachikh D. A., Potapov V. O.

The article deals with the physiology of endometrial regeneration after its desquamation phase during the menstrual cycle in women, as well as an overview of studies of endometrial mesenchymal/stem cells as the main source of endometrial tissue regeneration. The processes that take place during the first phase of the menstrual cycle in their physiological essence are the processes of repair and regeneration, in contrast to proliferation, which is based on the regenerative neoplasm of tissues, which can be observed in various hyperplasias, and finally, cell proliferation is the basis of tumor growth of tissue. Regeneration of the endometrium occurs due to the division of stem paravasal cells. The unique properties of mesenchymal/stem cells, including high proliferative capacity, self-renewal, differentiation into mesodermal clones, secretion of angiogenic factors, and many other growth-promoting factors, make them useful candidates for cell therapy. Further studies of endometrial stem cells have great prospects for their effective use in practical medicine.

Key words: endometrium, regeneration, proliferation, stem cells.

УДК 618.2/3:616.832-004

DOI:

ШЕВЧЕНКО О.С., ГУСЄВА А.Є., БУЛИК Л.М., МЕДВЕДЬ В.І.
Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
ім.акад.О.М.Лук'янової НАМН України»,
відділення внутрішньої патології вагітних,
м.Київ

РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ ТА ВАГІТНІСТЬ: СТАН ПРОБЛЕМИ І КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД

Мета дослідження – вивчити перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду, стан новонароджених у хворих на розсіяний склероз і проаналізувати отримані результати у порівнянні з аналогічними даними сучасної науково-медичної літератури. **Матеріали і методи дослідження.** Проведено обсерваційне дослідження перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонароджених у 27 хворих на розсіяний склероз (основна група) та 56 соматично здорових вагітних жінок (контрольна група). **Результати дослідження та їх обговорення.** Упродовж 10 років (2011-2020) у відділенні внутрішньої патології вагітних спостерігалися і народжували 27 жінок, хворих на розсіяний склероз. Середній вік становив 28 ± 8 років. За стажем хвороби пацієнтки розподілялися наступним чином: до 2 років - 8 (29,6%), 2-3 роки - 6 (22,2%), 4-5 років - 3 (11,1%), 6 років - 4 (14,8%), 9 років - 1 (3,7%), 10 років - 3 (11,1%), 12 років - 2 (7,4%). Серед усіх жінок, що спостерігалися, жодних ускладнень під час вагітності не було у п'яти (18,5%), у решти 22-х (81,5%) були різні проблеми. Супутня екстрагенітальна патологія мала місце у 21 жінки (77,8%). Пологи в термін (37-41 тиждень) відбулися у 24 жінок, передчасні пологи в 33-35 тижнів відбулися у 3 жінок. Через природні пологові шляхи народили 15 жінок (55,6%), решта 12 жінок (44,4%) - шляхом операції кесарів розтин. Усі діти народилися живими: 12 хлопчиків та 15 дівчаток. 21 жінка народила здорових дітей (77,8%), у 3 (11,1%) був малий гестаційний вік і у 2 (7,4%) - ателектатична пневмонія. Помилкове уявлення жінок про несприятливий вплив вагітності на перебіг розсіяного склерозу, а також самої хвороби на перебіг вагітності та, можливо, розвиток плода – це сьогодні основна перешкода для материнства при розсіяному склерозі. Розуміння взаємозв'язку між вагітністю та пізнім розвитком хвороби може бути основою для сучасної терапії цього захворювання, що значною мірою попередить розвиток тяжких ускладнень та інвалідизації. **Висновок.** Після встановлення діагнозу розсіяний склероз усіх жінок дітородного віку потрібно проконсультувати щодо планування вагітності. Лікарі повинні враховувати безпечність медикаментозних препаратів, які постійно отримує пацієнтка, в період вагітності. Наявність цієї хвороби не впливає на фертильність.

Ключові слова: розсіяний склероз, вагітність, ЦНС, моноклональні антитіла, пологи, грудне вигодовування, новонароджені

Розсіяний склероз (РС) – це імуніопосередковане хронічне запальне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), що призводить до інвалідизації ще у молодому віці. Жінки хворіють у 2,5 рази частіше, ніж чоловіки. Враховуючи, що дебют захворювання в основному припадає на дітородний період жінки, стає зрозумілим, чому останнім часом багато уваги приділяють питанню припустимості і тактиці ведення вагітності у хворих на РС.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду, стан новонароджених у хворих на розсіяний склероз і проаналізувати отримані результати у порівнянні з аналогічними даними сучасної науково-медичної літератури.

Проведено обсерваційне дослідження перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонароджених у 27 хворих на РС, які упродовж 10 років (2011-2020) перебували у відділенні внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім.а-

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено обсерваційне дослідження перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонароджених у 27 хворих на РС, які упродовж 10 років (2011-2020) перебували у відділенні внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім.а-

кад.О.М.Лук'янової НАМН України». Вік жінок був від 20 до 36 років. У 18 хворих дана вагітність перша, у 6 – друга, у 2 – третя. Попередні вагітності у 4 жінок закінчилися штучним перериванням у малому терміні, у 3 – самовільним викиднем у малому терміні, у 2 жінок – народилися здорові доношені діти.

Групу контролю склали 56 соматично здорових вагітних жінок віком від 20 до 39 років, які у той же період народжували в акушерських клініках інституту.

Усім вагітним проводили комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження, обсяг якого для відповідних термінів визначено нормативними документами МОЗ України. Результати клінічних спостережень оброблено загальноприйнятими в медицині методами варіаційної статистики із застосуванням програми «STATISTICA 8.0».

Вивчення джерел науково-медичної літератури проводили за основними сучасними базами клінічних досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Упродовж 10 років (2011-2020) у відділенні внутрішньої патології вагітних ІПАГ спостерігалися і народжували 27 жінок, хворих на РС.

Специфічного хворобомодифікуючого лікування жодна пацієнтка під час вагітності не отримувала.

Середній вік становив 28 ± 8 років. За стажем хвороби пацієнтки розподілялися наступним чином (рис.1): до 2 років - 8 (29,6%), 2-3 роки - 6 (22,2%), 4-5 років - 3 (11,1%), 6 років - 4 (14,8%), 9 років - 1 (3,7%), 10 років - 3 (11,1%), 12 років - 2 (7,4%).

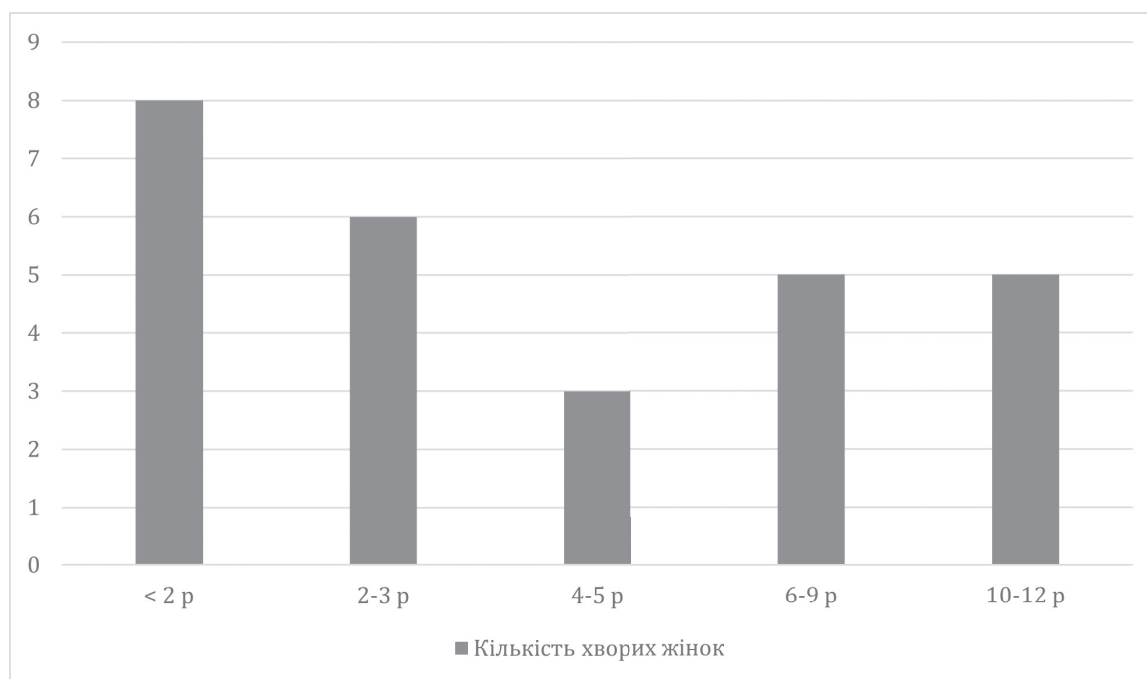


Рис.1. Тривалість захворювання на РС до настання вагітності

У 18 жінок дана вагітність перша, у 6 – друга, у 2 – третя.

Попередні вагітності у 4 жінок закінчилися штучним перериванням у малому терміні, у 3 жінок – самовільним викиднем у малому терміні, у 2 жінок – народилися здорові доношені діти.

Серед усіх жінок, які спостерігалися нами, жодних ускладнень під час вагітності не було у п'яти (18,5%), у решти 22-х (81,5%) були різні акушерські проблеми (табл.1).

Таблиця 1.
Ускладнення вагітності у жінок, хворих на РС

Ускладнення	Основна група, n=22		Контрольна група, n=56	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Гестаційна гіпертензія	3	13,6	8	14,3
Гестаційна анемія	4	18,2*	7	12,5
Істміко-цервікальна недостатність	3	13,6	6	10,7
Передчасний розрив плодових оболонок	5	22,7	11	19,6
Маловоддя	2	9,1	4	7,14
Багатоводдя	6	27,3*	3	5,35

Примітки: * - статистично достовірна різниця щодо відповідного показника контролю ($p < 0,05$).

Серед них: у 5 жінок (22,7%) був передчасний вилив навколоплідних вод; у 4-х (18,2%) - анемія вагітних легкого ступеня; 3 жінки (13,6%) мали істміко-цервікальну недостатність (в них відбулися передчасні пологи в терміні від 33 до 35 тижнів); у 2-х (9,1%) було маловоддя; у 6-ти (27,3%) - багатоводдя; у 3 жінок (13,6%) розвинулася гестаційна гіпертензія. Проте, частота більшості ускладнень у хворих на РС не перевищувала таку в контрольній групі, лише багатоводдя і анемія вірогідно відрізнялися.

Крім РС, у 21 жінки (77,8%) мала місце супутня екстрагенітальна патологія (рис.2).

Так, безсимптомна бактеріурія спостерігалася у 3 (14,3%), міопія високого ступеня - 3 (14,3%), хронічний пієлонефрит - 2 (9,5%), тривожно-депресивний розлад - 1 (4,8%), ожиріння - 1 (4,8%), вроджена аномалія сечовидільної системи - 1 (4,8%), хронічний тонзиліт - 2 (9,5%), травма поперекового відділу хребта - 1 (4,8%), оперована міксома правого шлуночка - 1 (4,8%), хронічний вірусний гепатит В без біохімічної активності - 1 (4,8%), варикозна хвороба вен нижніх кінцівок - 4 (19%). Решта, 6 жінок (22,2%) супутньої патології не мали.

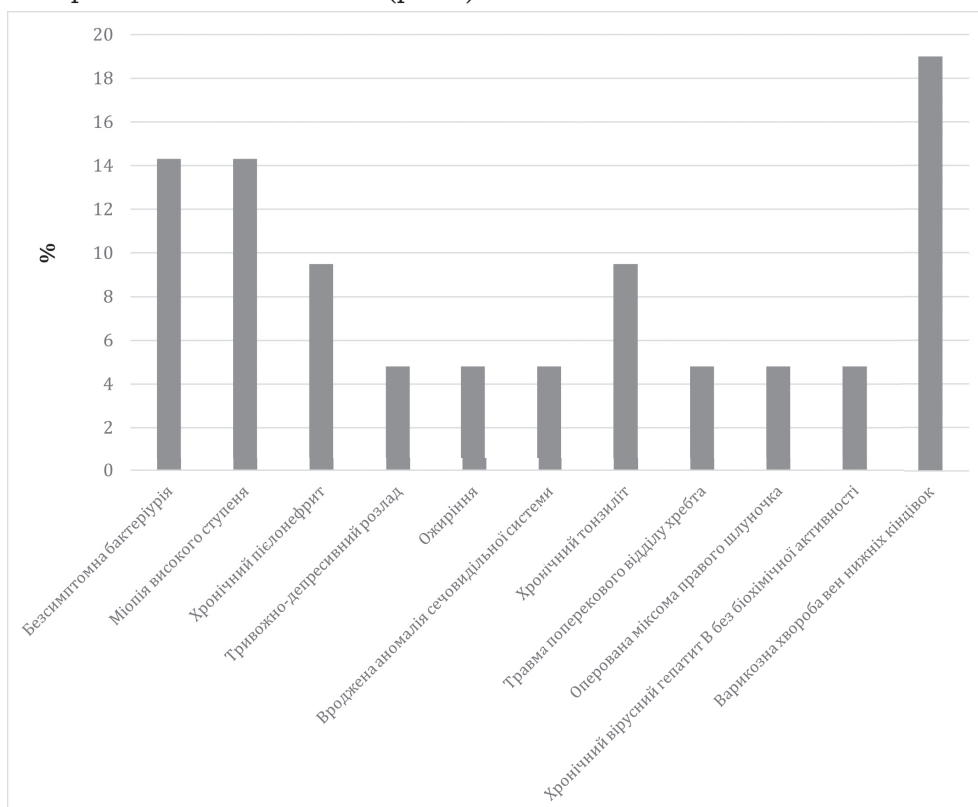


Рис.2. Супутня екстрагенітальна патологія у вагітних жінок з розсіяним склерозом

Пологи в термін (37-41 тиждень) відбулися у 24 жінок, передчасні пологи в 33-35 тижнів відбулися у 3 жінок.

Через природні пологові шляхи народили 15 жінок (55,6%), решта 12 жінок (44,4%) - шляхом операції кесарів розтин.

Слід підкреслити, що кесарів розтин виконували лише за акушерськими показаннями. Серед них: у 2 жінок - поперечне положення плода (16,7%), крайове передлежання плаценти - 3 жінки (25%), косе положення плода - 3 жінки (25%), сідничне передлежання - 3 жінки (25%), кесарів розтин у попередні вагітності - 1 жінка (8,3%).

Без ускладнень вагінальні пологи протікали у 13 жінок (86,7%), розрив промежини I ступеня був у 2 жінок (13,3%).

Стосовно знеболення вагінальних пологів: без знеболення народили 6 жінок (22,2%), епідуральною аналгезією були забезпечені 6 жінок (22,2%).

Кесарів розтин жінкам був проведений планово.

Операції в усіх випадках знеболювали регіонарною, спінальною чи комбінованою анестезією.

Загальна крововтрата під час вагінальних пологів становила <200 мл, при оперативних втручаннях - 400-600 мл.

Післяпологовий період перебігав без особливостей.

Усі діти народилися живими: 12 хлопчиків та 15 дівчаток. Показник маси тіла новонароджених знаходився в межах 2900-3950 г. Троє дітей мали дефіцит маси тіла від 1700-2600 г. Недоношені діти за шкалою Апгар були оцінені в середньому на 8 балів, показник недоношених дітей коливався в межах 5-7 балів.

21 жінка народила здорових дітей (77,8%), у 3 (11,1%) був малий гестаційний вік і у 2 (7,4%) - ателектатична пневмонія.

Усі жінки з дітьми годували їх груддю. Спільно з новонародженими перебували 21 породілля. П'ятеро дітей знаходилися у дитячій реанімації.

У середньому жінок разом з немовлям було виписано на 4 добу після пологів. Недоношені діти були виписані пізніше (9-14 доба).

Переходячи до обговорення, спочатку наведемо огляд сучасної науково-медичної літератури щодо проблеми «Розсіяний склероз і вагітність».

У багатьох роботах показано, що РС зменшує частоту дітонародження [1,3,7]. Проте, існують докази, що хвороба не впливає на біологічну фертильність, тож причина полягає у тому, що наявність РС спричиняє свідому відмову жінки від народження дітей [5,11]. Спостерігається також досить часте переривання вагітності у хворих на РС [3]. Помилкове уявлення жінок про несприятливий вплив вагітності на перебіг РС, а також самої хвороби на перебіг вагітності та, можливо, розвиток плода - це сьогодні основна перешкода для материнства при РС. Такі хворі також рідше вдаються до грудного вигодовування. Тому РС є не тільки медичною, але і соціальною проблемою суспільства.

Тривалий час вважали, що вагітність негативно впливає на перебіг РС (Gowers. W.A. 1983 р.), але ще з 50-х років минулого століття розпочато наукові дослідження, які повністю змінили уяву про негативні наслідки вагітності [5].

Усе більше жінок з РС не тільки планують вагітність, але і хочуть мати дітей. Цю тенденцію натеper підтримують усі неврологи. Головне питання, яке виникає, пов'язане з ризиком появи РС у нащадків.

У розвитку захворювання беруть участь не тільки генетичні чинники, але і фактори зовнішнього середовища. З іншого боку, пацієнти з РС відрізняються від популяції в цілому: якщо у загальній популяції ризик захворіти складає 0,25%, то у сім'ї, де є хоч один родич, хворий на РС, цей ризик збільшується до 3%, а якщо обидва батьки з РС - то вірогідність у дитини складає 30% [6].

Активно обговорюється значення вітаміну D в перебігу та ризику розвитку РС. Підвищений ризик загострення на тлі нестачі вітаміну D підтверджується великим числом публікацій. Виявляється, що забезпеченість вітаміном D є важливим і для дитини: якщо його рівень у матері нижче 12 нг/мл на ранніх термінах вагітності, це асоціюється з подвійним ризиком розвитку РС у дитини. Тому дуже важливо контролювати рівень вітаміну D і проводити відповідну корекцію [2].

На сьогодні багато досліджень доводять, що вплив вагітності на частоту загострень перевищує ефект усіх відомих імуномодуючих препаратів: більш пізнє настання вагітності та відмова від народження дітей прямо впливає на частоту захворюваності на РС серед жінок дітородного віку [7,13]. Дослідження показали, що кожна вагітність може відтермінувати появу

перших симптомів РС в середньому на 3,3-3,4 р. Учені вважають, що це пов'язано зі зниженням активності імунної системи, котра відповідає за розвиток РС [12].

Розуміння взаємозв'язку між вагітністю та пізнім розвитком РС може бути основою для сучасної терапії цього захворювання, що значною мірою попередить розвиток тяжких ускладнень та інвалідизації.

Результати багатьох досліджень показали, що частота загострень у перші три місяці після пологів значно вища, ніж під час вагітності [11, 13, 14]. До факторів ризику розвитку загострень після пологів належать активність захворювання протягом року, що передувало вагітності, наявність загострень під час вагітності.

Вагітність, згідно з результатами досліджень не впливає на довготривалий прогноз хвороби [2, 3, 4, 13]. Не виявлено зв'язку між темпом розвитку інвалідизації і такими факторами як наявність та кількість вагітностей у жінок, часовий інтервал між дебютом РС і вагітністю, наявність або відсутність загострень під час вагітності [3, 10].

Частота ускладнень під час пологів у хворих на РС не перевищує загальнопопуляційну [8]. Підвищена втомлюваність, яка характерна для пацієнток з РС [11], у деяких випадках може призвести до слабкості родової діяльності.

Є дані, які говорять, що частота оперативних втручань при пологах у хворих на РС значно вища, ніж у здорових [3, 9].

Бажано використовувати хворобомодифікуюче лікування в найкоротші терміни після розродження, а при відносно легкому перебігу РС – не пізніше 6 місяців після нього.

Раніше поєднання РС і вагітності здавалося неприпустимим. Планування вагітності жінкам з РС не рекомендувалося через ризик погіршення перебігу хвороби, проте, розвиток медицини спростував таке уявлення.

Грудне вигодовування не впливає на ризик розвитку загострень у післяпологовому періоді [8, 14].

Аналіз результатів досліджень, які проводились протягом декількох років, показав, що РС у матері не супроводжується підвищенням частоти спонтанних абортів, мертвородження, дитячої смертності й вроджених мальформацій у дитини у порівнянні із загальною популяцією жінок [4, 6]. Але є дані, які свідчать про те, що при РС вище ризик народження недоношеної ди-

тини і більша вірогідність відставання маси тіла новонародженого від показника, що відповідає гестаційному віку [4, 5].

Жінки з РС переважно отримують імуномодулюючу терапію. Більшість з цих препаратів (interferon beta-1a) протипоказані під час вагітності та годування груддю. Відповідно до класифікації FDA (Food and Drug Administration – управління контролю якості харчових продуктів та лікарських препаратів США) їх віднесено до препаратів категорії C.

Оскільки даних щодо впливу на плід препаратів, які змінюють перебіг РС недостатньо, рекомендовано припинити імуномодулюючу терапію не менше ніж за 3 місяці до планування вагітності [13], під час вагітності і при годуванні груддю.

Вагітним жінкам з РС рекомендовано уникати медикаментозного лікування адренокортикотропним гормоном та його аналогами. Відносно безпечним під час вагітності, особливо у другому і третьому триместрах вважається лікування загострень внутрішньовенним введенням кортикостероїдів [1, 12]. Але описано декілька випадків гіпоглікемії й адреналової супресії плода у вагітних на фоні введення цих препаратів [7]. Згідно з Європейськими рекомендаціями, для лікування загострень РС під час вагітності і в післяпологовому періоді використовується внутрішньовенне введення імуноглобулінів у великих дозах [13].

Одним з переважних методів лікування пов'язаний з використанням препаратів нового покоління – моноклональних антитіл, що показали більшу ефективність по відношенню до зниження темпів розвитку атрофії, тривалу відсутність ознак активності та сповільнення інвалідності, ніж препаратами на основі інтерферонів-бета та глатирамеру ацетат, приблизно на 50-60%.

У переважній більшості лікування починають з препаратів першої лінії (глатирамер ацетат, інтерферон-бета) і тільки у разі їх недостатньої ефективності переходять до препаратів другої лінії – моноклональні антитіла (окрелізумаб). Жінок з РС слід попередити про взаємодію з гормональною контрацепцією. Дані щодо застосування є обмеженими. Відомо, що імуноглобуліни проникають через плаценту, тому існує імовірність впливу на плід, якщо лікарський засіб вводити у період вагітності.

Невідомо, чи проникає окрелізумаб або його метаболіти у грудне молоко. Тому рекомендовано попередити жінок не застосовувати окре-

лізумаб у період годування груддю.

Усі види анестезії є прийнятними, хоча бажано уникати загального наркозу під час розродження. Немає протипоказань до грудного вигодовування у хворих на РС жінок.

Багато використовувати хворобомодифікуюче лікування в найкоротші терміни після розродження, а при відносно легкому перебігу РС – не пізніше 6 місяців після нього.

ВИСНОВКИ

Раніше поєднання РС і вагітності здавалося неприпустимим. Планування вагітності жінкам з РС не рекомендувалося через ризик погіршення перебігу хвороби, проте, розвиток медицини спростував таке уявлення.

Після встановлення діагнозу РС усіх жінок дітородного віку потрібно проконсультувати щодо планування вагітності. Лікарі повинні враховувати безпечність медикаментозних препаратів, які постійно отримує пацієнтка, в період вагітності. Наявність РС не впливає на фертильність. Не потрібно відтерміновувати хворобомодифікуючу терапію з огляду на бажання мати дітей у майбутньому. Не рекомендовано раптово відмінити застосування лікарських засобів, коли жінка завагітніла. Необхідно якомога швидше звернутися до лікаря для додаткового призначення вітаміна D.

Під час вагітності у разі рецидиву можна призначати кортикостероїди: внутрішньовенне введення преднізолону або метилпреднізолону у дозі, що застосовується при РС, незалежно від триместру.

За необхідності МРТ можна проводити під час вагітності, але бажано без застосування контрастних речовин.

Незважаючи на те, що частота рецидивів зменшується під час вагітності приблизно у чверті жінок, рецидиви хвороби нерідко трапляються протягом перших трьох місяців після пологів.

Жінкам з РС рекомендовано дотримуватися стандартних порад для всіх вагітних.

Підвищена спастичність під час пологів може контролюватися за допомогою бензодіазепінів або епідуральної анестезії. Наявність захворювання не впливає на спосіб ведення пологів або вибір анестезії. Наявність у вагітної жінки РС не є показанням до розродження шляхом кесаревого розтину. До такого варіанту лікарі схилиються за наявності факторів, які ускладнювали перебіг вагітності і потенційно можуть негативно вплинути на пологи. У цілому, природні пологи проходять у хворих на РС сприятливо.

Немає причин припинення грудного вигодовування, якщо для лікування рецидивів після пологів потрібен метилпреднізолон (крім випадків, коли інвалідність перешкоджає безпечному годуванню грудьми).

ЛІТЕРАТУРА

1. Alwan S, Yee IM, Dybalski M, et al. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Mult Scler.* 2013 Mar;19(3):351-8. doi: 10.1177/1352458512452920
2. Amato MP, Bertolotto A, Brunelli R, et al. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci.* 2017 Oct;38(10):1849-1858. doi: 10.1007/s10072-017-3081-8
3. Bodiguel E, Bensa C, Brassat D, et al. Multiple sclerosis and pregnancy. *Rev Neurol (Paris).* 2014 Apr;170(4):247-65. doi: 10.1016/j.neurol.2013.09.010
4. Coyle PK, Oh J, Magyari M, Oreja-Guevara C, Houtchens M. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: An evidence-based review. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Jul;32:54-63. doi: 10.1016/j.msard.2019.04.003
5. Kaplan TB. Management of Demyelinating Disorders in Pregnancy. *Neurol Clin.* 2019 Feb;37(1):17-30. doi: 10.1016/j.ncl.2018.09.007
6. Kyritsis AP, Boussios S, Pavlidis N. Cancer specific risk in multiple sclerosis patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Feb;98:29-34. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.10.002
7. Lai W, Kinoshita M, Peng A, et al. Does pregnancy affect women with multiple sclerosis? A prospective study in Western China. *J Neuroimmunol.* 2018 Aug 15;321:24-28. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.05.012
8. Langer-Gould A, Beaber BE. Effects of pregnancy and breastfeeding on the multiple sclerosis disease course. *Clin Immunol.* 2013 Nov;149(2):244-50. doi: 10.1016/j.clim.2013.01.008
9. MacDonald SC, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Pregnancy Outcomes in Women With Multiple Sclerosis. *Am J Epidemiol.* 2019 Jan 1;188(1):57-66. doi: 10.1093/aje/kwy197
10. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018 Feb;24(2):96-120. doi: 10.1177/1352458517751049
11. Nguyen AL, Eastaugh A, van der Walt A, Jokubaitis VG. Pregnancy and multiple sclerosis: Clinical effects across the lifespan. *Autoimmun Rev.* 2019 Oct;18(10):102360. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102360
12. Ramagopalan S, Yee I, Byrnes J, Guimond C, Ebers G, Sadovnick D. Term pregnancies and the clinical

characteristics of multiple sclerosis: a population based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Aug;83(8):793-5. doi: 10.1136/jnnp-2012-302848

13. Varytė G, Zakarevičienė J, Ramauskaitė D, Laužikienė D, Arlauskienė A. Pregnancy and Multiple Sclerosis: An Update on the Disease Modifying Treatment Strategy and a Review of Pregnancy's Impact on Disease Activity. Medicina (Kaunas). 2020 Jan 21;56(2):49. doi: 10.3390/medicina56020049
14. Voskuhl R, Momtazee C. Pregnancy: Effect on Multiple Sclerosis, Treatment Considerations, and Breastfeeding. Neurotherapeutics. 2017 Oct;14(4):974-984. doi: 10.1007/s13311-017-0562-7

REFERENCES

1. Alwan S, Yee IM, Dybalski M, et al. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). Mult Scler. 2013 Mar;19(3):351-8. doi: 10.1177/1352458512452920
2. Amato MP, Bertolotto A, Brunelli R, et al. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. Neurol Sci. 2017 Oct;38(10):1849-1858. doi: 10.1007/s10072-017-3081-8
3. Bodiguel E, Bensa C, Brassat D, et al. Multiple sclerosis and pregnancy. Rev Neurol (Paris). 2014 Apr;170(4):247-65. doi: 10.1016/j.neurol.2013.09.010
4. Coyle PK, Oh J, Magyari M, Oreja-Guevara C, Houtchens M. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: An evidence-based review. Mult Scler Relat Disord. 2019 Jul;32:54-63. doi: 10.1016/j.msard.2019.04.003
5. Kaplan TB. Management of Demyelinating Disorders in Pregnancy. Neurol Clin. 2019 Feb;37(1):17-30. doi: 10.1016/j.ncl.2018.09.007
6. Kyritsis AP, Boussios S, Pavlidis N. Cancer specific risk in multiple sclerosis patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Feb;98:29-34. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.10.002
7. Lai W, Kinoshita M, Peng A, et al. Does pregnancy affect women with multiple sclerosis? A prospective study in Western China. J Neuroimmunol. 2018 Aug 15;321:24-28. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.05.012
8. Langer-Gould A, Beaber BE. Effects of pregnancy and breastfeeding on the multiple sclerosis disease course. Clin Immunol. 2013 Nov;149(2):244-50. doi: 10.1016/j.clim.2013.01.008
9. MacDonald SC, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Pregnancy Outcomes in Women With Multiple Sclerosis. Am J Epidemiol. 2019 Jan 1;188(1):57-66. doi: 10.1093/aje/kwy197
10. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment

of people with multiple sclerosis. Mult Scler. 2018 Feb;24(2):96-120. doi: 10.1177/1352458517751049

11. Nguyen AL, Eastaugh A, van der Walt A, Jokubaitis VG. Pregnancy and multiple sclerosis: Clinical effects across the lifespan. Autoimmun Rev. 2019 Oct;18(10):102360. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102360
12. Ramagopalan S, Yee I, Byrnes J, Guimond C, Ebers G, Sadovnick D. Term pregnancies and the clinical characteristics of multiple sclerosis: a population based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Aug;83(8):793-5. doi: 10.1136/jnnp-2012-302848
13. Varytė G, Zakarevičienė J, Ramauskaitė D, Laužikienė D, Arlauskienė A. Pregnancy and Multiple Sclerosis: An Update on the Disease Modifying Treatment Strategy and a Review of Pregnancy's Impact on Disease Activity. Medicina (Kaunas). 2020 Jan 21;56(2):49. doi: 10.3390/medicina56020049
14. Voskuhl R, Momtazee C. Pregnancy: Effect on Multiple Sclerosis, Treatment Considerations, and Breastfeeding. Neurotherapeutics. 2017 Oct;14(4):974-984. doi: 10.1007/s13311-017-0562-7

SUMMARY

MULTIPLE SCLEROSIS AND PREGNANCY: STATUS OF THE PROBLEM AND CLINICAL EXPERIENCE

SHEVCHENKO O.S., HUSIEVA A.YE.,
BULYK L.M., MEDVED V.I.

*The aim of the study is to study the course of pregnancy, childbirth and postpartum period, the condition of newborns in patients with multiple sclerosis, and to analyze the obtained results in comparison with similar data from modern scientific and medical literature. **Materials and research methods.** An observational study of the course of pregnancy, childbirth, postpartum period, and the condition of newborns was conducted in 27 patients with multiple sclerosis (main group) and 56 somatically healthy pregnant women (control group). **Research results and their discussion.** During 10 years (2011-2020), 27 women with multiple sclerosis were observed and gave birth in the department of internal pathology of pregnant women. The average age was 28 ± 8 years. According to the duration of the disease, the patients were distributed as follows: up to 2 years - 8 (29.6%), 2-3 years - 6 (22.2%), 4-5 years - 3 (11.1%), 6 years - 4 (14.8%), 9 years - 1 (3.7%), 10 years - 3 (11.1%), 12 years - 2 (7.4%). Among all observed women, five (18.5%) had no complications during pregnancy, the remaining 22 (81.5%) had various problems. Concomitant extragenital pathology occurred in 21*

women (77.8%). Childbirth on time (37-41 weeks) occurred in 24 women, premature childbirth in 33-35 weeks occurred in 3 women. 15 women (55.6%) gave birth through the natural birth canal, the remaining 12 women (44.4%) - by caesarean section. All children were born alive: 12 boys and 15 girls. 21 women gave birth to healthy children (77.8%), 3 (11.1%) had small gestational age and 2 (7.4%) had atelectatic pneumonia. Women's misconceptions about the adverse effect of pregnancy on the course of multiple sclerosis, as well as the disease itself on the course of pregnancy and, possibly, the development of the fetus, is today the main obstacle to motherhood in multiple sclerosis. Understanding the relationship between pregnancy and the late development of the disease can be the basis for modern therapy of this disease, which will largely prevent the development of severe complications and disability. **Conclusion.** After the diagnosis of multiple sclerosis, all women of childbearing age should be counseled about pregnancy planning. Doctors must take into account the safety of medications that the patient constantly receives during pregnancy. The presence of this disease does not affect fertility.

Key words: multiple sclerosis, pregnancy, central nervous system, monoclonal antibodies, childbirth, breastfeeding, newborns

ЩЕРБИНА М.О., ПЛАХОТНА І.Ю., ЩЕРБИНА І.М.

Харківський національний медичний університет,

кафедра акушерства та гінекології №1,

м. Харків

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК ІЗ БАКТЕРІАЛЬНИМ ВАГІНОЗОМ

Бактеріальний вагіноз (БВ) є одним із найпоширеніших станів у жінок репродуктивного віку. БВ виявляється у 80-87% жінок з патологічними вагінальними виділеннями, частота виявлення захворювання у вагітних досягає 37-40% і є фактором ризику розвитку різноманітних ускладнень. **Мета дослідження** - вивчити клінічну та мікробіологічну ефективність застосування двоетапної схеми корекції дисбіозу піхви з використанням кавітованого низькочастотного ультразвуку (НУЗ) як альтернативного методу для прегравідарної підготовки у жінок з бактеріальним вагінозом. **Матеріали та методи.** Обстежено 67 пацієнток з БВ віком від 19 до 35 років, які звернулися до лікаря акушера-гінеколога у зв'язку із плануванням вагітності. Оцінювали результати бактеріоскопічного та бактеріологічного дослідження, стан мікробіоценозу піхви методом ПЛР з детекцією результатів у реальному часі (ПЛР-РВ). Усіх пацієнток за станом мікробіоценозу розділили на дві групи: I-помірний дисбіоз із вмістом *Lactobacillus* spp. від 20% до 80% (n=39) та II-виражений дисбіоз із вмістом *Lactobacillus* spp. менше 20% (n=28). Для корекції дисбіозу піхви було застосовано двоетапну схему. На першому етапі всім жінкам проводили обробку піхви кавітованим НУЗ водним 0,05% розчином хлоргексидину. На другому етапі для нормалізації та оновлення вагінальної мікрофлори використовували ліофілізовану культуру лактобактерій. **Результати дослідження та їх обговорення.** У жінок I групи з помірним дисбіозом виявлено зниження вмісту лактофлори нижче значення 107/г. Частка *Gardnerella vaginalis* становила 35,9% (n=14), *Atopobium vaginae* 25,6% (n=10), *Eubacterium* 23,1% (n=9), *Megasphaera* 17,9% (n=7), *Mobiluncus* spp. 20,5% (n=8), *Peptostreptococcus* 8% (n=3), *Sneathia* spp. 20,5% (n=8), *Lachnobacterium* spp. 15,3% (n=6). У II групі обстежених жінок з вираженим дисбіозом вміст лактофлори був меншим за 105/г, у більшості випадків лактобацили не були виявлені. У більшості пацієнток виявлено мікробні асоціації *Gardnerella vaginalis* та *Atopobium vaginae* 67,8% (n=19), *Eubacterium* 17,8% (n=5), *Megasphaera* 14,2% (n=4), *Mobiluncus* spp. 25% (n=7), *Peptostreptococcus* 28,5% (n=8), *Sneathia* spp. 32,1% (n=9), *Lachnobacterium* spp. 25% (n=7). Після проведеного курсу лікування було відзначено позитивну динаміку стану мікробіоценозу за даними ПЛР-РВ. Частка жінок із вираженим анаеробним дисбіозом знизилася з 41,8% (n=28) до 13,4% (n=9), з помірним дисбіозом – з 58,2% (n=39) до 19,4% (n=13) серед усіх обстежених жінок. При цьому у 61,2% (n=41) жінок відбулося відновлення мікробіоценозу до нормоценозу. **Висновки.** Запропонована схема корекції дисбіозу піхви демонструє високу ефективність методу: відновлення нормоценозу було досягнуто у кожній другій пацієнтки. Відзначено позитивну динаміку за рахунок збільшення частки вмісту лактофлори практично у всіх жінок, що спостерігаються.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, кавітований ультразвук, бактеріальна резистентність, умовно-патогенна мікрофлора, лактофлора

Бактеріальний вагіноз (БВ) є одним із найпоширеніших станів у жінок репродуктивного віку, при якому нормальна мікробіота піхви заміщується високими концентраціями інших мікроорганізмів, переважно анаеробних. БВ ви-

являється у 80–87% жінок із патологічними вагінальними виділеннями, частота виявлення захворювання у вагітних досягає 37–40% [5]. БВ є фактором ризику розвитку загрози переривання вагітності в ранньому та пізньому терміні, вну-

трішньоамніотичної інфекції, затримки розвитку плода, плацентарної дисфункції. Плацента, яка є бар'єром для проникнення інфекції, стає її джерелом і часто є причиною високої частоти внутрішньоутробного інфікування плода, збільшує ризик перинатальної захворюваності та смертності, що робить цю проблему соціально значущою [3,4].

У зв'язку з цим перед практичними лікарями досить гостро стоїть питання про підготовку жінок з бактеріальним вагінозом, а отже, високим інфекційним ризиком до вагітності. Незважаючи на сучасні діагностичні технології та прийняту тактику двоетапного лікування БВ з використанням антибактеріальної терапії та пробіотиків, висока ймовірність рецидивів через антибіотикорезистентність, що повною мірою відповідає за затяжний перебіг урогенітальних захворювань і тягне за собою рецидивуючий характер захворювання. Вже зараз актуальні зміни мікробіоценозу урогенітального тракту, що пов'язані з мікст-інфекціями, які сформовані грибами та умовно-патогенними аеробними та анаеробними бактеріями, що формують біоплівки, які мають «колективну резистентність» до антибактеріальної терапії, до них відноситься також рецидивуючий бактеріальний вагіноз, при якому *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* виявляють високу стійкість до 5-нітроїмідазолів, які є традиційними засобами для лікування бактеріального вагінозу [1,6].

Антибіотики є таргетними лікарськими препаратами, тобто вони прицільно впливають на ключові ланки патогенезу, зв'язуються та пошкоджують свою мішень. Метою дії антибактеріальних препаратів є клітинні структури, відповідальні за роботу ДНК бактерій. Органели людських клітин відрізняються за будовою та властивостями від аналогічних структур бактеріальних клітин, які є мішенню для препарату, але під прицілом залишається нормальна мікрофлора людського організму. Виходячи з цього, не можна стверджувати про наявність у природі ідеально «таргетного» антибактеріального препарату. Крім того, неможливо запобігти зв'язуванню частини молекул антимікробного препарату з клітинами макроорганізму, у зв'язку з чим не виключається ризик ускладнень, таких як розлади з боку шлунково-кишкового тракту, нефротоксичні та гепатотоксичні порушення, тератогенна дія, алергічні реакції [7,8].

Найбільш раціональним способом вирішення цієї проблеми на даний час є комбінова-

на терапія з двоетапною схемою лікування та застосуванням антивірулентних методів впливу на міжклітинні взаємини в колоніях мікроорганізмів, що формують біоплівки. В останні роки пропонуються різні альтернативні методи лікування БВ і зокрема метод ультразвукової кавітації антисептичними розчинами з подальшим відновленням флори піхви препаратами лакто- та біфідобактерій, який є новим, специфічним, патогенетично обґрунтованим, що впливає на кворумну сигналізацію між окремими бактеріями. Цей метод сприяє зниженню медикаментозного навантаження на організм та пов'язаних з нею ризиків виникнення побічних ефектів. Низькочастотна ультразвукова кавітація (НУОЗ) має виражену протизапальну та бактерицидну дію, а також стимулює репаративні процеси та покращує мікроциркуляцію в тканинах [4].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити клінічну та мікробіологічну ефективність застосування двоетапної схеми корекції дисбіозу піхви з використанням кавітованого низькочастотного ультразвуку (НУЗ) як альтернативного методу для прегравідарної підготовки у жінок з бактеріальним вагінозом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно з поставленою метою, обстежено 67 пацієнток з БВ віком від 19 до 35 років, які звернулися до лікаря акушера-гінеколога у зв'язку з плануванням вагітності. Дослідження проведено на базі Харківського центру клінічної медицини з червня 2020 по листопад 2021 р. Критеріями відбору пацієнток були: жінки із симптомами бактеріального вагінозу за наявності лабораторно підтвердженого діагнозу, які планували вагітність, відсутність іншої генітальної патології, поінформована згода на дослідження.

Вивчали клініко-лабораторні дані, які відповідають протоколам обстеження жінок під час планування вагітності. Оцінювали результати бактеріоскопічного та бактеріологічного дослідження, стан мікробіоценозу піхви методом ПЛР з детекцією результатів у реальному часі (ПЛР-РВ) до та після лікування. Статистична обробка даних проведена за допомогою комп'ютерних програм EXCEL, SPSS Statistics 17.0. Для порівняння кількісних ознак використовували середнє значення ознаки зі стандартною помилкою середнього. Для порівняння між групами використовували t-критерій Стюдента. Статистично значимими вважалися розбіжності при $p < 0,05$.

Усіх пацієнток за станом мікробіоценозу розділили на дві групи: I-помірний дисбіоз із вмістом *Lactobacillus* spp. від 20% до 80% (n=39) та II-виражений дисбіоз із вмістом *Lactobacillus* spp. менше 20% (n=28).

Для корекції дисбіозу піхви було застосовано двоетапну схему. На першому етапі всім жінкам проводили обробку піхви кавітованим НУЗ водним 0,05% розчином хлоргексидину за допомогою апарату АУЗГ-100 [4]. Час обробки - 4-5 хвилин, рівень ультразвукових коливань 60 -70 одиниць, об'єм розчину, що використовувався - 250-300 мл., середня кількість процедур - 8-10 (проводили щодня, один раз на добу). На другому етапі для нормалізації та поновлення вагінальної мікрофлори використовували ліофілізовану культуру лактобактерій *Lactobacillus casei* rhamnosus Doderleini 341 мг, 2 рази на добу протягом 7 днів.

Контрольне обстеження та оцінка ефективності проводилися через 17 днів після лікування на підставі скарг та клінічних проявів у динаміці, а також на підставі даних методів дослідження, які були перераховані вище.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При огляді клінічні ознаки вагінозу були присутні у 46 (68,6%) жінок, у тому числі 37 (55,2%) пацієнтки скаржилися на виділення з неприємним запахом, 9 (13,4%) скаржилися на дискомфорт після статевих контактів. Дослідження мікробіоценозу піхви було проведено у рамках прегравідарної підготовки.

У жінок I групи з помірним дисбіозом виявлено зниження вмісту лактофлори нижче значення 107/г і становило $6,3 \pm 0,25$ lg КУО/г. Серед облігатно-анаеробних мікроорганізмів у більшості випадків виявлялися *Gardnerella vaginalis* ($5,8 \pm 0,12$ lg КУО/г) та *Atopobium vaginae* ($4,6 \pm 0,13$ lg КУО/г), а також *Eubacterium* ($4,9 \pm 0,1$ lg КУО / г), *Megasphaera* ($4,1 \pm 0,25$ lg КУО / г), *Mobiluncus* spp. ($4,2 \pm 0,1$ lg КУО / г), *Peptostreptococcus* ($4,5 \pm 0,13$ lg КУО/г), *Snethia* spp. ($3,9 \pm 0,2$ lg КУО/г), *Lachnobacterium* spp. ($3,8 \pm 0,14$ lg КУО/г).

Частка *Gardnerella vaginalis* становила 35,9% (n=14), *Atopobium vaginae* 25,6% (n=10), *Eubacterium* 23,1% (n=9), *Megasphaera* 17,9%

(n=7), *Mobiluncus* spp. 20,5% (n=8), *Peptostreptococcus* 8% (n=3), *Snethia* spp. 20,5% (n=8), *Lachnobacterium* spp. 15,3 (n=6)

У II групі обстежених жінок з вираженим дисбіозом вміст лактофлори був меншим за 105/г і становив у середньому $4,2 \pm 0,25$ lg КУО/г, в більшості випадків лактобацили не були виявлені. Зміст *Gardnerella vaginalis* ($7,2 \pm 0,15$ lg КУО/г) та *Atopobium vaginae* ($5,2 \pm 0,12$ lg КУО/г), *Eubacterium* ($6,1 \pm 0,2$ lg КУО/г), *Megasphaera* ($4,9 \pm 0,2$ lg КУО/г), *Mobiluncus* spp. ($5,1 \pm 0,2$ lg КУО/г), *Peptostreptococcus* ($6,3 \pm 0,2$ lg КУО/г), *Snethia* spp. ($5,3 \pm 0,15$ lg КУО/г), *Lachnobacterium* spp. ($4,7 \pm 0,13$ lg КУО/г)

У більшості пацієнток виявлено мікробні асоціації *Gardnerella vaginalis* та *Atopobium vaginae* 67,8% (n=19), *Eubacterium* 17,8% (n=5), *Megasphaera* 14,2% (n=4), *Mobiluncus* spp. 25% (n=7), *Peptostreptococcus* 28,5% (n=8), *Snethia* spp. 32,1% (n=9), *Lachnobacterium* spp. 25% (n = 7).

Після проведення курсу лікування скарги на патологічні виділення чи дискомфорт у ділянці геніталій пред'являли лише 11 (16,4 %) жінок. Таким чином, запропонована двоетапна схема немедикаментозної корекції дисбіозу піхви без призначення загальноприйнятої антибактеріальної терапії дозволила досягти зникнення клінічних ознак БВ у більшості випадків.

Позитивна динаміка стану мікробіоценозу за даними ПЛР-РВ була відзначена після завершення курсу зрошень піхви. Частка жінок із вираженим анаеробним дисбіозом знизилася з 41,8% (n=28) до 13,4 % (n=9), з помірним дисбіозом – з 58,2 % (n=39) до 19,4 % (n=13) серед усіх обстежених жінок. При цьому у 61,2% (n=41) жінок відбулося відновлення мікробіоценозу до нормоценозу.

У I групі обстежених після проведеного лікування колонізація бактерій роду *Gardnerella vaginalis* знизилася до ($3,4 \pm 0,12$ lg КУО/г), *Atopobium vaginae* ($2,8 \pm 0,09$ lg КУО/г), а також *Eubacterium* ($3,1 \pm 0,2$ lg КУО / г), *Megasphaera* ($2,9 \pm 0,2$ lg КУО / г), *Mobiluncus* spp. ($2,6 \pm 0,06$ lg КУО / г), *Peptostreptococcus* ($2,9 \pm 0,15$ lg КУО/г), *Snethia* spp. ($2,4 \pm 0,13$ lg КУО/г), *Lachnobacterium* spp. ($2,7 \pm 0,06$ lg КУО/г) (рис. 1).



Рисунок 1. Структура умовно патогенної мікрофлори піхви у жінок з помірним дисбіозом на етапі прегравідарної підготовки до та після лікування

У II групі кількість патогенних анаеробів так само значно знизилася, так *Gardnerella vaginalis* знизилася до ($4,6 \pm 0,15$ lg КУО/г), *Atopobium vaginae* ($3,2 \pm 0,05$ lg КУО/г), *Eubacterium* ($3,4 \pm 0,12$ lg КУО / г), *Мегасфера* ($3,3 \pm 0,2$ lg КУО / г), *Mobiluncus spp.* ($2,8 \pm 0,16$ lg КУО / г), *Peptostreptococcus* ($3,4 \pm 0,12$ lg КУО/г), *Sneathia spp.* ($2,8 \pm 0,08$ lg КУО/г), *Lachnobacterium spp.* ($2,9 \pm 0,16$ lg КУО/г) (рис.2).

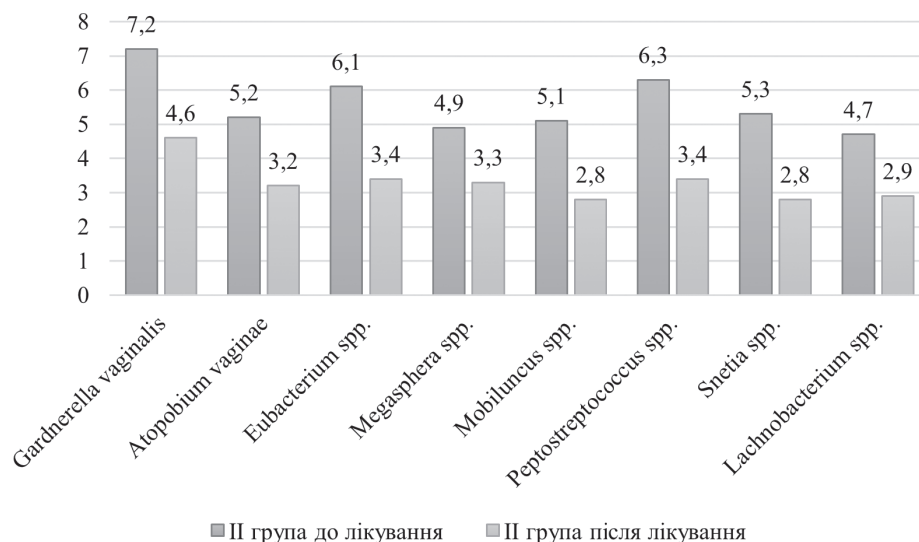


Рисунок 2. Структура умовно патогенної мікрофлори піхви у жінок з вираженим дисбіозом на етапі прегравідарної підготовки до та після лікування

Після проведення двоетапної схеми корекції мікробіоценозу відмічено підвищення частки лактофлори у I групі до 106-107 КУО/р. У II групі також спостерігалася позитивна динаміка оновлення біоценозу за рахунок посилення колонізації лактофлорою до 104-105 КУО/г у більшості випадків, що обґрунтовує доцільність призначення пробіотика на другому етапі терапії.

ВИСНОВКИ

Запропонована схема корекції дисбіо-

зу піхви демонструє високу ефективність методу: відновлення нормоценозу було досягнуто у кожної другої пацієнтки. Відзначено позитивну динаміку за рахунок збільшення частки вмісту лактофлори практично у всіх жінок, що спостерігалися.

ЛІТЕРАТУРА

1. Глухов У.Ю., Дикке Г.Б. Применение и клинические эффекты низкочастотной ультразвуковой кавитации в акушерстве и гинекологии. Аку-

- шерство и Гинекология. 2016. №1, С.109-116. URL:<https://dx.doi.org/10.18565/aig>.
2. Голяновський О.В., Мехедко В.В., Будченко М.А. Сучасні підходи до лікування бактеріального вагінозу та змішаних неспецифічних вагінітів. Здоров'я жінчини. 2017. № 8. С. URL: <http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh819> (дата звернення 10.07.2020)
 3. Кира Е.Ф., Халтурина Ю.В. Современные терапевтические возможности лечения бактериального вагиноза. Журнал акушерства и женских болезней. 2020. Т. 69. №3. С. 39-45. URL:<https://doi.org/10.17816/JOWD69339>
 4. Котенко Н.В., Борисевич О.О. Применение низкочастотной ультразвуковой кавитации как альтернативного метода лечения цервико-вагинальных антибиотикорезистентных микст-инфекций. Вестник восстановительной медицины. 2020. №6. С.130-137 DOI: <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-100-6-130-137>
 5. Bautista C.T., Wurapa E., Saterren W.B. et al. Bacterial vaginosis Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections Military Medical Research.2017. Vol.3.№4.P.342-359.DOI: 10.1186/s40779-016-0074-5
 6. Machado D., Castro J., Palmeira-de-Oliveira A., Martinez-de-Oliveira J., Cerca N. Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions. Frontiers in Microbiology. 2018. 6:1528. DOI:10.3389/fmicb.2015.01528.
 7. Martin D.H., Marrazzo J.M. The vaginal microbiome: current understanding and future directions. The Journal of Infectious Diseases. 2017; 214(1):36-41. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw184>.
 8. Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. Current Opinion in Infectious Diseases. 2019; 32(1): 38-42. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000516
 - frequency ultrasonic cavitation as an alternative treatment for cervicovaginal antibiotic-resistant mixed infections. Vestnik vosstanovitel'noj mediciny. 2020;6:130-137. (In Russian)
 5. Bautista C.T., Wurapa E., Saterren W.B. et al. Bacterial vaginosis Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections Military Medical Research. 2017; 3(4):342-359. DOI: 10.1186/s40779-016-0074-5
 6. Machado D., Castro J., Palmeira-de-Oliveira A., Martinez-de-Oliveira J., Cerca N. Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions. Frontiers in Microbiology. 2018; 6:1528. DOI:10.3389/fmicb.2015.01528.
 7. Martin D.H., Marrazzo J.M. The vaginal microbiome: current understanding and future directions. The Journal of Infectious Diseases. 2017; 214(1):36-41. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw184>.
 8. Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. Current Opinion in Infectious Diseases. 2019; 32(1): 38-42. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000516

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF NON-DRUG THERAPY FOR PRECONCEPTION PREPARATION OF WOMEN WITH BACTERIAL VAGINOSIS

SHCHERBINA M.O., PLAKHOTNAI.YU.,
SHCHERBINA I.M.

Bacterial vaginosis (BV) is one of the most common conditions in women of reproductive age. BV is detected in 80–87% of women with abnormal vaginal discharge, the incidence of the disease in pregnant women reaches 37–40% and is a risk factor for complications. The purpose of the research is to study the clinical and microbiological efficacy of a two-stage scheme for the correction of vaginal dysbiosis using cavitated low-frequency ultrasound (LUS) as an alternative method for preconception preparation in women with bacterial vaginosis. Materials and methods. The study involved 67 patients with BV aged 19 to 35 years who consulted an obstetrician-gynecologist in connection with pregnancy planning. The results of bacterioscopic and bacteriological studies, the state of vaginal microbiocenosis were evaluated by PCR with real-time detection of results (RT-PCR). All patients according to the state of microbiocenosis were divided into two groups: I-moderate dysbiosis with the content of Lactobacillus spp. from 20% to 80% (n=39) and II-pronounced dysbiosis with the content of Lactobacillus spp. less than 20% (n=28).

REFERENCES

1. Gluhov U.YU., Dikke G.B. Application and clinical effects of low-frequency ultrasonic cavitation in obstetrics and gynecology. Akusherstvo i Ginekologiya. 2016; 1:109-116. (In Russian)
2. Golyanovskij O.V., Mekhedko V.V., Budchenko M.A. Modern approaches to bacterial treatment vaginosis and mixed nonspecific vaginitis. Zdorov'e zhenshchiny. 2017; 8(124):89-95. (In Ukrainian)
3. Kira E.F., Halturina YU.V. Modern therapeutic options for the treatment of bacterial vaginosis. Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2020; 69(3): 39-45. (In Russian)
4. Kotenko N.V., Borisevich O.O. The use of low-

A two-stage scheme was applied to correct vaginal dysbiosis. At the first stage, all women underwent vaginal treatment with cavitated NUS aqueous 0.05% chlorhexidine solution. At the second stage, a lyophilized culture of lactobacilli was used to normalize and renew the vaginal microflora. **The results of the study.** In women of group I with moderate dysbiosis, a decrease in the content of lactoflora below the value of 107/g was revealed. The proportion of *Gardnerella vaginalis* was 35.9% (n=14), *Atopobium vaginae* 25.6% (n=10), *Eubacterium* 23.1% (n=9), *Megasphaera* 17.9% (n=7), *Mobiluncus* spp. 20.5% (n=8), *Peptostreptococcus* 8% (n=3), *Sneathia* spp. 20.5% (n=8), *Lachnobacterium* spp. 15.3% (n=6). In group II of examined women with severe dysbiosis, the content of lactoflora was less than 105/g; in most cases, lactobacilli were not detected. The majority of patients had microbial associations of *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* 67.8% (n=19), *Eubacterium* 17.8% (n=5), *Megasphaera* 14.2% (n=4), *Mobiluncus* spp. 25% (n=7), *Peptostreptococcus* 28.5% (n=8), *Sneathia* spp. 32.1% (n=9), *Lachnobacterium* spp. 25%

(n=7). After the course of treatment, the positive dynamics of the state of microbiocenosis according to real-time PCR was noted after the completion of the course of vaginal irrigation. The proportion of women with severe anaerobic dysbiosis decreased from 41.8% (n=28) to 13.4% (n=9), with moderate dysbiosis - from 58.2% (n=39) to 19.4% (n=13) among all examined women. At the same time, in 61.2% (n=41) of women, the microbiocenosis was restored to normocenosis. **Conclusions.** The proposed scheme for the correction of vaginal dysbiosis demonstrates the high efficiency of the method: restoration of normocenosis was achieved in every second patient. Positive dynamics was noted due to an increase in the proportion of lactoflora content in almost all observed women.

Key words: bacterial vaginosis, cavitated ultrasound, bacterial resistance, opportunistic microflora, lactoflora.

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації серія КВ № 24948 - 14888 ПР від 10.08.2021

Замовник:

Громадська організація «Асоціація акушерів-гінекологів України»

Адреса редакції: 04210 м. Київ, пр. Героїв Сталінграда 16

Телефон: (044)411-92-33, +38 050 389 55 20,

E-mail: assistant@aagu.com.ua,

сайт: <http://zbirnyk.aagu.com.ua/>

«Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України» приймає до публікації закінчені оригінальні статті, що висвітлюють власну точку зору та огляди літератури в галузі акушерства і гінекології та суміжних дисциплін. В редакції здійснюється відбір, спецредагування та літературне редагування статей. Рішення про можливість публікації статті приймається лише після її рецензування редакційною колегією.

Відповідальність за достовірність фактів та інших відомостей в публікаціях несуть автори. Відповідальність за зміст реклами та її відповідність вимогам законодавства несуть рекламодавці. Редакція і видавці не несуть відповідальності за достовірність інформації, опублікованої в рекламних матеріалах.

Висловлені у надрукованих статтях думки можуть не збігатися з поглядом редакційної колегії. Передрук матеріалів можливий тільки за письмового дозволу редакції. При передруці посилання на «Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України» обов'язкове.

Підписано до друку 07.10.2022.

Формат 60x84 1/8.

8,6 ум. др. арк.

Тираж 1000.

Замовлення № 07102022.



Друк: ПП «ЕСТЕРО»

Тел. 068 22 62 444, e-mail: esterorv@ukr.net

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до державного реєстру видавців, виготівників
і розповсюджувачів видавничої продукції
серія ДК №4787 від 28.10.2014 р.