

# Reproductive health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

№1 (72) '2024



# Репродуктивне здоров'я жінки

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2708-8723 (Print)

ISSN 2708-8731 (Online)

# of woman

ОНКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ  
ЕНДОМЕТРІОЗУ ЯЄЧНИКІВ 10

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОТОПУ  
ПІХВИ У ХВОРИХ  
НА АДЕНОМІОЗ 48

ПРЕГРАВІДАРНА ПІДГОТОВКА  
ЖІНОК ІЗ РАННІМИ ВТРАТАМИ  
ВАГІТНОСТІ ТА АДЕНОМІОЗОМ  
З УРАХУВАННЯМ  
ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ  
ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ 73

МЕТОДИКА ICG-МАРКУВАННЯ  
У СУЧАСНІЙ ТАЗОВІЙ ХІРУРГІЇ:  
ПРИКЛАДНІ АСПЕКТИ 78



PARthenoGEN  
EUROPE



Сприяє розвитку гамет та ембріонів,  
оптимізує метаболізм та окислювально-  
відновні процеси

# IMPRYL®



Швейцарська запатентована формула  
**РСТ/EP2016/073942**



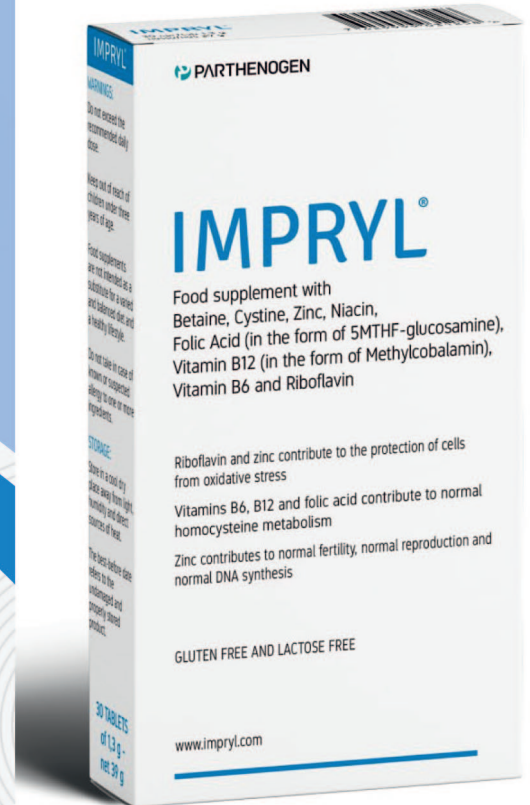
Кількісний та якісний склад ІМПРИЛ®  
відповідає Директивам та Рекомендаціям ЄС.



Зручний прийом - 1 таблетка на добу



[www.impryl.com.ua](http://www.impryl.com.ua)



Склад	На 1 таблетку
Бетаїн	200 мг
L-цистеїн	200 мг
Вітамін B3	16 мг
Цинк	10 мг
Вітамін B6	1,4 мг
Вітамін B2	1,4 мг
Фолієва кислота	400 мкг
Вітамін B12	2,5 мг

#### ПОКАЗАННЯ:

Рекомендовано включати до раціону харчування як додаткове джерело вітамінів та мікроелементів для забезпечення потреб життєдіяльності жіночого організму; жінкам з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ); жінкам в період менопаузи та менопаузи.

Рекомендовано вживати як дієтичну добавку перед зачаттям для обох партнерів та в якості добавки для жінок під час вагітності.

#### Спосіб застосування та рекомендована добова доза:

Вживати 1 таблетку на день, запиваючи великою кількістю води, по можливості, між прийомами їжі.

**Термін вживання:** 1-3 місяці. В подальшому термін застосування узгоджувати з лікарем.

#### Застереження при споживанні:

Не перевищуйте рекомендовану добову дозу.

Перед прийомом рекомендується проконсультуватись з лікарем.

**Форма випуску:** таблетки № 15 у блістері. Два блістери упаковані в картонну коробку.

Дієтична добавка. Не є лікарським засобом.

**Виробник:** Labomar Spa, IT- 31036 Istrana ( TV)- Via N/Sauro 35/1, на замовлення Parthenogen Sagi, di Via F.Filzi 55

**Імпортер:** ТОВ ЕР СІ ФАРМА, Україна, 33028, м.Київ, бульвар М.Приймаченко, 1/27

[info@rcpharma.com.ua](mailto:info@rcpharma.com.ua)

## REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

1 (72)/2024

### ЗАСНОВНИКИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА  
І ГІНЕКОЛОГІЇ імені АКАДЕМІКА  
О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ВСЕУКРАЇНСЬКА ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ  
«АСОЦІАЦІЯ ПЕРИНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ»

ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ  
«ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ  
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»

*Згідно з наказом Міністерства освіти і науки України  
25.10.2023 № 1309 науково-практичний журнал  
«Reproductive Health of Woman» включено до Категорії «А»  
Переліку наукових фахових видань України в яких можуть  
публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття  
наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня  
доктора філософії*

*Журнал «Reproductive Health of Woman» реферується  
Інститутом проблем реєстрації інформації  
НАН України*

*Журнал «Reproductive Health of Woman» включено у  
реферативну базу «Україніка наукова», «SCOPUS»,  
а також інші міжнародні наукові реферативні бази,  
електронні пошукові системи, інтернет каталоги та  
бібліотеки.*

*Статтям журналу «Reproductive Health of Woman»  
присвоюється DOI*

### РЕКОМЕНДОВАНО

Наказ від 15.02.2024 № 676 «Про введення в дію рішень вченої  
ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 14.02.2024»

Підписано до друку 29.02.2024.

Статті, що публікуються в журналі  
«REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN», – рецензовані.  
Відповідальність за достовірність фактів  
та інших відомостей у публікаціях несуть автори.  
Відповідальність за зміст реклами, а також за відповідність  
наведених у рекламі відомостей вимогам законодавства несуть  
рекламодавці.  
Редакція і видавці не несуть відповідальності за достовірність  
інформації, опублікованої в рекламних матеріалах.  
Думка редакції може не збігатися з думкою авторів публікації.  
Передрук матеріалів тільки з письмового дозволу редакції.  
При передруку посилання на журнал  
«REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN» обов'язкове.

### АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ ТЕЛЕФОНИ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦІВ

Україна, 03039, м. Київ, а/с 4  
Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.  
E-mail: alexandra@professional-event.com

### НАШ ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС: 01665

З питань передплати або придбання журналу звертатися до  
поштових відділень зв'язку або до редакції

Тираж – 4500 прим.

Періодичність видання – 8 номерів в рік.

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу  
масової інформації КВ №24949-14889 ПР від 10.08.2021

### Фотовид і друк

«Наша друкарня» ФОП Симоненко О.І.  
Київська обл., м. Бориспіль, вул. Київський шлях, 75, кв. 63.  
Тел. +38(067) 172-86-37

- © Національний університет охорони здоров'я України  
імені П.Л. Шупика, 2024
- © ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка  
О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук  
України», 2024
- © Всеукраїнська громадська організація «Асоціація  
перинатологів України», 2024
- © Громадська організація «Всеукраїнська асоціація безперервної  
професійної освіти лікарів та фармацевтів», 2024
- © Professional-Event, 2024

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА  
І ГІНЕКОЛОГІЇ імені АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

АСОЦІАЦІЯ ПЕРИНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ

ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ  
ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ

# REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

## РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Всеукраїнський науково-практичний журнал

### ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

**Ю. П. Вдовиченко,**  
член-кор. НАМН України,  
д. м. н., професор, перший  
проректор НУОЗ України  
імені П.Л. Шупика, президент  
Асоціації перинатологів  
України

### ЗАСТ. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

**Н.Ю. Педаченко,**  
д. м. н., професор,  
кафедра акушерства,  
гінекології та перинатології  
НУОЗ України  
імені П.Л. Шупика

### О.С. Щербінська,

д. м. н., доцент, професор  
кафедри акушерства,  
гінекології та медицини  
плода НУОЗ України імені  
П.Л. Шупика, президент  
Всеукраїнської Асоціації  
безперервної професійної  
освіти лікарів та фармацевтів

### НАУКОВИЙ РЕДАКТОР

**В.І. Пирогова**

### ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ

**О.С. Щербінська**

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

**З. Бен-Рафаель** (Ізраїль)  
**В.О. Бенюк**  
**В.І. Бойко**  
**Р.Г. Ботчоришвілі** (Франція)  
**М. Брінкат** (Мальта)  
**О.В. Булавенко**  
**І.Б. Венцківська**  
**А.Д. Вітюк**  
**Н.А. Володько**  
**Н.Г. Гойда**  
**В.М. Гончаренко**  
**О.В. Горбунова**  
**І.І. Горпинченко**  
**Ю.О. Дубоссарська**  
**Н.Я. Жилка**  
**С.І. Жук**  
**Д.Г. Коньков**  
**А.Г. Корнацька**  
**І.В. Лахно**  
**Л.Г. Назаренко**  
**М. Паулсон** (Швеція)  
**Л.В. Пахаренко**  
**В.О. Потапов**  
**В.С. Свінціцький**  
**Г.О. Слабкий**  
**В.Г. Сюсюка**  
**Т.Ф. Татарчук**  
**К.Г. Хажиленко**  
**Р. Хомбург** (Великобританія)  
**О.С. Шаповал**  
**С.О. Шурпяк**  
**О.М. Юзько**

### РЕДАКЦІЙНА РАДА

**Г. Бітман** (Ізраїль)  
**І.З. Гладчук**  
**Т.В. Лещева**  
**Н.Ф. Лигирда**  
**О.П. Манжура**  
**В.І. Медведь**  
**А.А. Суханова**  
**Р.О. Ткаченко**  
**Л.О. Турова**  
**М.Є. Яроцький**

### ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

**І.М. Лукавенко**

### ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

**О.О. Попільнюк**

### РЕКЛАМА

**О.М. Бондар, В.М. Коршук, К.О. Панова**

### ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

**Н.О. Вікторова**

### КОРЕКТОР

**Л.В. Сухих**

### ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

**А.О. Бондаренко**



## REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

1 (72)/2024

### FOUNDERS

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

STATE INSTITUTION «INSTITUTE OF PEDIATRICS OBSTETRICS AND GINECOLOGY NAMED ACADEMIC ELENA M. LUKYANOVA NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»

PUBLIC ORGANIZATION «ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE»

PUBLIC ORGANIZATION «ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION OF DOCTORS AND PHARMACISTS»

*According to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine 25.10.2023 № 1309 scientific and practical journal «Reproductive health of woman» is included in Category «A» of the List of scientific professional publications of Ukraine, in which the results of dissertations for the degree of Doctor of Sciences, Candidate of Sciences and Doctor of Philosophy can be published*

*Journal «Reproductive Health of Woman» is reviewed by the Institute of Information Recording of NAS of Ukraine*

*Journal «Reproductive Health of Woman» is included in the abstracts database «Ukrainika naukova», «SCOPUS», scientific abstracts, electronic search engines, online catalogs and libraries.*

*Articles of the journal «Reproductive Health of Woman» are assigned DOI*

### RECOMMENDED BY

Order dated February 15, 2024 No. 676» On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from February 14, 2024»

Passed for printing 29.02.2024.

Articles published in the journal «Reproductive Health of Woman» – reviewed. Authors are responsible for accuracy of the facts and other information in the publication. Advertisers are responsible for the content of advertising, as well as those appearing in the advertisement information requirements of the law. The editors and publishers are not responsible for the accuracy of the information published in promotional materials.

Editorial opinion may not coincide with the opinion of the authors of the publication.

Reprinting material only with the written permission of the publisher. When reprinting reference to the journal «Reproductive Health of Woman» is obligatory.

### EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND TELEPHONE OF PUBLISHERS

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 4  
Tel: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.  
E-mail: [alexandra@professional-event.com](mailto:alexandra@professional-event.com)

Circulation – 4500 copies.  
Periodicity – 8 issues per year.  
Certificate of registration  
KB №24949-14889 IIP from 10.08.2021

### Imagesetter and Printing

«OUR PRINTING» FOP Simonenko OI  
Kyiv region, Boryspil, street Kyivsky Shliakh, 75, apt. 63.  
Tel. +38 (067) 172-86-37

- © Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2024
- © SI «Institute of pediatrics obstetrics and gynecology named academic Elena M. Lukyanova National academy of medical sciences of Ukraine», 2024
- © Public organization «Association of perinatologists of Ukraine», 2024
- © Public organization «AllUkrainian Association of Continuing Professional Education of Doctors and Pharmacists», 2024
- © Professional-Event, 2024

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

STATE INSTITUTION «INSTITUTE OF PEDIATRICS OBSTETRICS AND GINECOLOGY NAMED ACADEMIC ELENA M. LUKYANOVA NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»

ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE

ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION OF DOCTORS AND PHARMACISTS

# REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Ukrainian scientific-practical journal

### EDITOR-IN-CHIEF

**Yu. P. Vdovychenko**,  
corresponding member  
of NAMS of Ukraine,  
Dr. med. Sciences, professor,  
First Vice rector of Shupyk  
National Healthcare University  
of Ukraine, president of the  
Association of perinatologists  
of Ukraine

### DEPUTY OF CHIEF EDITOR

**N. Yu. Pedachenko**,  
Dr. med. Sciences, professor,  
Department of Obstetrics,  
Gynaecology and Perinatology,  
Shupyk National  
Healthcare University of Ukraine

**O. S. Shcherbinska**,  
Dr. med. Sciences, professor of  
the Department of Obstetrics,  
Gynecology and Fetal Medicine  
of Shupyk National Healthcare  
University of Ukraine, President  
All-Ukrainian Association  
of Continuing Professional Edu-  
cation of Doctors  
and Pharmacists

### SCIENTIFIC EDITOR

V. I. Pyrohova

### PROJECT DIRECTOR

O. S. Shcherbinska

### EDITORIAL BOARD

Z. Ben-Rafael (Israel)  
V. O. Beniuk  
V. I. Boiko  
R. G. Botchorishvili (France)  
M. Brincat (Malta)  
O. V. Bulavenko  
I. B. Ventskivska  
A. D. Vitiuk  
N. A. Volodko  
N. G. Goyda  
V. M. Goncharenko  
O. V. Gorbunova  
I. I. Gorpynchenko  
R. Homburg (UK)  
Yu. O. Dubossarska  
N. Ya. Zhylka  
S. I. Zhuk  
K. H. Khazhlyenko  
D. H. Konkov  
A. H. Kornatska  
I. V. Lakhno  
L. G. Nazarenko  
L. V. Pakhareno  
M. Paulson (Sweden)  
V. O. Potapov  
V. S. Svintsitskiy  
G. O. Slabkiy  
V. G. Syusyuka  
T. F. Tatarchuk  
V. O. Tovstanovska  
O. S. Shapoval  
S. O. Shurpyak  
O. M. Yuzko

### EDITORIAL COUNCIL

G. Bitman (Israel)  
I. Z. Hladchuk  
T. V. Leshcheva  
N. F. Lygyrda  
O. P. Manzhura  
V. I. Medved  
A. A. Suhanova  
R. O. Tkachenko  
L. O. Turova  
M. Ye. Yarotskiy

### ADVERTISING DIRECTOR

I. M. Lukavenko

### RESPONSIBLE SECRETARY

O. O. Popilniuk

### ADVERTISING

O. M. Bondar, V. M. Korshuk, K. O. Panova

### LITERARY EDITOR

N. O. Viktorova

### CORRECTION

L. V. Sukhikh

### DESIGN AND LAYOUT

A. O. Bondarenko

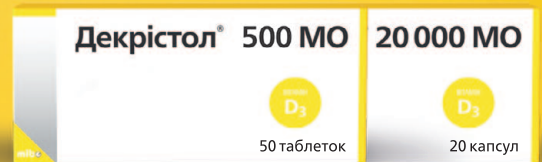


НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D  
ДЛЯ ВСІЇ РОДИНИ

# D<sub>3</sub> Декрістол®



**№1**  
У 2022 РОЦІ



**НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ**

Certificate of Free Sale Dekristol® D3 – 1000 MO, 18 грудня 2017 р.; 2000 MO – 14 серпня 2017 р.; 4000 MO – 4 грудня 2017 р.; 5600 MO – 14 серпня 2017 р.  
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Круглі, злегка опуклі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь-ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату [порошкова форма]) 12,5 мг, що відповідає 500 МО вітаміну D<sub>3</sub>. Показання. Профілактика рахіту та остеомаліції у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із виявленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали б змогу оцінити частоту, не проводились. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія відпуску. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.



\*Згідно даних Sale out системи дослідження «PharmKriegen» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринків лікарських засобів АТС S ринку АТТС С05 колекальциферол та дитячих добавок (джерела моновітамінів та вітамінподібних речовин) за підсумками 2022 року.  
\*\*Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзняються від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.  
Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина [www.dekristol.com.ua](http://www.dekristol.com.ua)  
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна» 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

Декрістол® 20000 MO. Круглі прозорі м'які капсули. Інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мг або 20 000 МО, вітаміну D<sub>3</sub>. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіпергематокритія. Гіпернатріємія. Д. Псевдогіпотироз. Нефролітаз. Ниркова недостатність. Сиркодоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтесь з повним текстом інструкції.

# ЗМІСТ 1 (72)/2024

## АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

---

Онкологічні аспекти ендометріозу яєчників О. О. Корчинська, І. І. Хаща, Д. Стрижак .....	10
------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

---

Прогнозування ефективності загоювання епізіотомних ран за використання гідрогелевих пов'язок із лідокаїном М. Б. Ляшко, Д. О. Говсєєв .....	15
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Bridging gaps: improving the access of primary health care in rural Ukraine through mobile health units V. V. Suzyma, T. P. Yurochko .....	25
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

What is in common between preeclampsia, HSP70 and medieval headwear? Part II. Serum HSP70 in superimposed preeclampsia: original study О. К. Popel, D. O. Govsiev .....	32
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Вплив вживання ацетилсаліцилової кислоти на адаптацію плода при плацентарній дисфункції С. С. Леуш, А. Г. Тер-Тумасова .....	42
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Features of the vagina microbiotope in patients with adenomyosis М. Е. Azizova, Н. F. Bagirova .....	48
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Клінічний досвід застосування методики емболізації маткових артерій під час лікування субмукозних міом матки у медичному центрі ПМП «Відар» міста Вінниці протягом 2008–2022 рр. В. В. Трегуб, В. А. Кондратюк, І. В. Альтман, О. К. Тарасюк, Ю. К. Сікало .....	53
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## ГІНЕКОЛОГІЯ

---

Можливості лікування стрес-індукованих порушень менструального циклу за допомогою фітотерапії Т. О. Козуб, В. В. Гнатюк .....	62
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## АКУШЕРСТВО

---

Прегравідарна підготовка жінок із ранніми втратами вагітності та аденоміозом з урахуванням поліморфізму генів фолатного циклу О. В. Трохимович, О. Ю. Борисюк, Г. В. Чубей, М. В. Зінченко .....	73
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

---

Методика ICG-маркування у сучасній тазовій хірургії: прикладні аспекти (Огляд літератури) І. З. Гладчук, Д. А. Кір'якова, О. Є. Сідак, В. Л. Кожаків .....	78
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----



# Lactofem®

## ДЛЯ ІНТИМНОГО ЗДОРОВ'Я



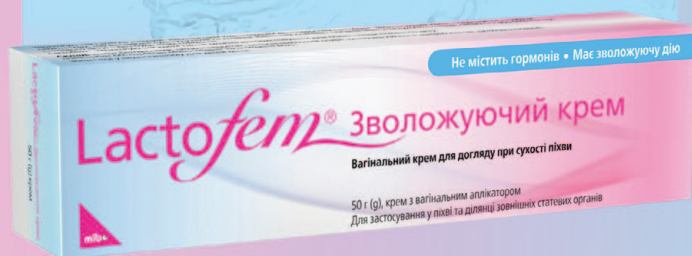
### Зволожуючий крем

БЕЗ ГОРМОНІВ

ДЛЯ ДОГЛЯДУ  
ТА УСУНЕННЯ  
СУХОСТІ ПІХВИ

3-Х компонентна основа:  
РОСЛИННИЙ СПЕРМАЦЕТ  
(АНАЛОГ КИТОВОГО ЖИРУ)

+ високий вміст води + молочна кислота



### Супозиторії

ДЛЯ ПІДТРИМКИ  
ТА ВІДНОВЛЕННЯ  
ПРИРОДНОГО РІВНЯ pH

2-Х компонентна основа:  
МОЛОЧНА КИСЛОТА  
+ натрію лактат



**mib**  
Company of the Dermapharm Group

Згідно сертифікату відповідності № PR.823-19 на медичний виріб Lactofem зволожуючий крем та Lactofem супозиторії вагінальні з молочною кислотою. Дата останнього перегляду інструкції для застосування – квітень 2021.  
Виробник: Антон Хобнер ГмБХ & Ко.КГ, Шлосш-трассе, 11-17, 79238 Еренкірхен, Німеччина.  
Уповноважений представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна» 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13.  
Тел./факс: (044) 254-39-36.

Перед застосуванням ознайомтеся з повним текстом інструкції. Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення.  
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.



# TABLE OF CONTENTS 1 (72)/2024

## TOPICAL ISSUES

---

### Oncological aspects of ovarian endometriosis

O. O. Korchynska, I. I. Khashcha,  
D. Stryzhak..... 10

## TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

---

### Prediction of the healing efficiency of episiotomy wounds using hydrogel dressings with lidocaine

M. B. Liashko, D. O. Govsiev..... 15

### Bridging gaps: improving the access of primary health care in rural Ukraine through mobile health units

V. V. Suzyma, T. P. Yurochko ..... 25

### What is in common between preeclampsia, HPS70 and medieval headwear?

#### Part II. Serum HSP70 in superimposed preeclampsia: original study

O. K. Popel, D. O. Govsiev..... 32

### The effect of acetylsalicylic acid intake on fetal adaptation in placental dysfunction

S. S. Leush, A. G. Ter-Tumasova ..... 42

### Features of the vagina microbiotope in patients with adenomyosis

M. E. Azizova, H. F. Bagirova..... 48

### Clinical experience of using the technique of uterine artery embolization in the treatment of submucous uterine fibroids in the Vidar Medical Center, Vinnytsia (2008–2022)

V. V. Tregub, V. A. Kondratyuk, I. V. Altman,  
O. K. Tarasiuk, Yu. K. Sikalo ..... 53

## GYNECOLOGY

---

### Possibilities of treatment of stress-induced disorders of the menstrual cycle with phytotherapy

T. O. Kozub, V. V. Hnatyuk ..... 62

## OBSTETRICS

---

### Pre-pregnancy training of women with early pregnancy loss and adenomyosis, taking into account folate cycle gene polymorphisms

O. V. Trokhymovych, O. Yu. Borysyuk,  
G. V. Chubei, M. V. Zinchenko ..... 73

## LECTURES AND REVIEWS

---

### Methodology of ICG marking technique in modern pelvic surgery, applied aspects (Literature review)

I. Z. Gladchuk, D. A. Kiriakova, O. E. Sidak,  
V. L. Kozhakov..... 78

 **Quatrefolic®**

ІННОАКТИВНИЙ фолат  
4-го покоління



**ОМЕГА-3**

ВЖЕ  
з етапу  
планування

# Сумавіт

## матерна



Сумавіт. 30 капсул. Склад: глюкозамінова сіль (6S)-5-метилтетрагідрофолату (Кватрефолік/Quatrefolic®), йод, вітамін В<sub>1</sub>, вітамін В<sub>2</sub>, вітамін В<sub>6</sub>, вітамін В<sub>12</sub>, вітамін Д<sub>3</sub>, вітамін Е, кальцій, ДГК, ЕПК. Не є лікарським засобом. Free Sale Certificate – Сумавіт матерна від 12.12.2019 р.  
\* Quatrefolic® – зареєстрована торговельна марка Gnosis, [www.quatrefolic.com](http://www.quatrefolic.com).

Інформація надається для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

**mib** 

Виробник: **mibe** GmbH Arzneimittel, Німеччина  
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13  
Тел./факс: (044) 254-39-36(38).

# ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

- це перша публікація
- стаття не передавалася для публікації в інші редакції
- оформлення виконано відповідно до *вимог щодо оформлення наукових статей* нашого видання.

Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

Стаття подається до редакції українською та англійською мовами як файл у форматі Microsoft Word .docx, доданий до електронного листа. Стаття англійською мовою публікується без перекладу на українську мову. Рукопис має бути набраний у Microsoft Word, формат листа А4, шрифт Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал 1,5.

Стаття повинна супроводжуватися листом-заявою у довільній формі з підписами автора/авторів.

**Стаття складається з наступних елементів: титул, основний текст, резюме українською, англійською мовами з ключовими словами, список літератури, відомості про автора/авторів.**

## Титул

1. УДК (Універсальна десятинна класифікація)
2. ПІБ автора
3. Назва статті
- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйнятні скорочення,
- у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовується неперекладний сленг.
4. Місце роботи автора/авторів.

## Основний текст

1. Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
2. У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
3. Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
4. У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

## Додатки до основного тексту

До статті повинні бути додані всі використовувані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури.

Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії, слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якісному рівні.

- Ілюстрації мають відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести у підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на окремому аркуші у кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Оригінальні ілюстрації слід передавати в окремому конверті із зазначенням назви статті та ПІБ автора.
- У статті слід зазначити місце, де, на думку автора, бажано було б помістити ілюстрацію.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

Таблиці повинні мати заголовок і порядковий номер. На всі таблиці повинні бути посилання в основному тексті. Їх слід пронумерувати послідовно у тому порядку, в якому вони зустрічаються в основному тексті.

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.
- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні переконатися, що дані у таблицях відповідають

тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.

- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розраховувати.
- Назви стовпців і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

## Резюме

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті (малими літерами, починаючи з великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організації (повні, без аббревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки і таблиці у резюме недопустимі.

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріали та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

## Список літератури

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. **Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.**
- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Ванкуверський) **англійською мовою.**
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У список літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації, на текст з онлайн-ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи», автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

Рекомендовано навести не менше: 25 літературних джерел в дослідницьких роботах, 40–50 – в теоретичних роботах/оглядах літератури. Автори несуть відповідальність за точність посилань.

## Відомості про авторів

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською та англійською мовами:

- Прізвища, імена, по-батькові (повністю).
- Науковий ступінь, вчене звання, посада в установі/установах (якщо автор працює у декількох організаціях, зазначаються дані за всіма організаціями).
- Робоча адреса з поштовим індексом, службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>).

Скорочення не допускаються.

На останній сторінці статті повинні бути підписи авторів та зазначено внесок кожного автора у підготовку рукопису.

Стаття, схвалена редакційною колегією, може бути опублікована у термін до трьох місяців, включаючи період рецензування.

## Контакти:

Електронна адреса [alexandra@professional-event.com](mailto:alexandra@professional-event.com)

Адреса для листування: 03039, м. Київ, а/с № 4, Видавничий Дім «Професіонал-Івент». <http://repro-health.com.ua/>

Тел.: (044) 257-27-27



# ОЛІДЕТРИМ® Д<sub>3</sub> ФОРТЕ 10000

ЄДИНИЙ ВІТАМІН Д<sub>3</sub>  
З ДОЗУВАННЯМ 10 000 МО  
НА РИНКУ УКРАЇНИ



НОВИНКА



Повна відповідність Консенсусу українських експертів (2023) терапевтичного дозування для пацієнтів груп ризику з дефіцитом вітаміну Д



Швидке досягнення оптимального рівня 25(OH)D



Упаковка розрахована на місяць лікування пацієнтів груп ризику з дефіцитом вітаміну Д та\або на 15 тижнів профілактики у пацієнтів з низьким комплаєнсом



Може використовуватися в різних режимах дозування (щоденно або 1-2 рази на тиждень)



Містить сафлорову олію у якості розчинника

# Онкологічні аспекти ендометріозу яєчників

О. О. Корчинська, І. І. Хаща, Д. Стрижак

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Рак яєчників посідає друге місце у світі за кількістю смертей від гінекологічних злоякісних захворювань, а в Україні він є найбільш тяжким видом гінекологічного раку. Ендометріоз яєчників значно збільшують ризик появи раку яєчників, проте їх злоякісна трансформація відбувається приблизно в 1% випадків.

У статті представлено огляд літератури на основі наукометричних баз даних PubMed та Scopus за 2013–2023 рр. про випадки і частоту появи злоякісних пухлин яєчників та тлі ендометріозу яєчників, про канцерогенні мутації, імунологічні та гормональні порушення при ендометріозі яєчників, які можуть спричинити його прогресування у рак яєчників. На підставі проаналізованих наукових праць висвітлено зв'язок між ендометріозом яєчників і раком яєчників та визначено всі можливі патогенетичні шляхи, через які ендометріоз яєчників може призводити до утворення раку яєчників.

За даними наукової літератури, ендометріоз яєчників дійсно може призводити до утворення ендометріоїдної та світлоклітинної карциноми, а також інших підтипів злоякісних пухлин яєчників. Ризик розвитку злоякісних змін у пацієнок з ендометріозом яєчників зростає з віком, при цьому у пацієнок віком понад 50 років спостерігається найвищий ризик. Попри це деякі дослідники вважають, що немає жодних часових меж у виникненні злоякісної трансформації ендометріоїдних кіст яєчників.

Сьогодні вважається, що саме атипичний ендометріоз яєчників, який характеризується цитологічною атипією та архітектурною проліферацією, є попередником раку яєчників, і саме при ньому спостерігається найбільший ризик розвитку злоякісного процесу. В ендометріозах яєчників міститься величезна кількість гемату та вільного заліза, що зумовлює появу надлишку вільного заліза, і внаслідок цього виникають окисно-відновні порушення, які спричинюють канцерогенні мутації та руйнування клітинних структур.

У виникненні злоякісних змін в ендометріозах яєчників задіяні мутації у таких генах, як ARID1A, PIK3CA, AKT1, ERBB2 і PIK3R1, CTNNB1, KRAS, BRAF, PPP2R1A і зрідка – TP53. Однакові мутації виявляють в ендометріоїдних вогнищах яєчників і в ендометріоїдних та світлоклітинних карциномах, що підтверджує виникнення раку внаслідок ендометріозу. Порушення в імунній системі при ендометріоїдному ураженні яєчників відіграють значну роль у можливій злоякісній трансформації. Посилюється продукування фактора некрозу пухлин, інтерлейкіну-1 $\beta$ , інтерлейкіну-6, знижується функція натуральних кілерів, посилюється імуносупресія.

Відбувається надмірна експресія естрадіолу за наявності ендометріоїдних кіст яєчників, оскільки у них збільшена кількість ферменту ароматази та відсутній фермент 17 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогеназа II типу, який потрібен для перетворення естрадіолу в естрон. Такі зміни призводять до посилення проліферативних процесів, що також можуть зумовлювати активацію онкогенних мутацій.

Отже, ендометріоз яєчників значно збільшує ризик розвитку раку яєчників, особливо появу ендометріоїдних та світлоклітинних карцином. Механізм злоякісної трансформації відбувається саме за появи атипичного ендометріозу яєчників. Основні патогенетичні шляхи, через які в ендометріозах яєчників може розвинути злоякісний процес, включають в себе: окисно-відновний дисбаланс, який запускає цілий спектр онкогенних мутацій, а також імунні порушення та вплив високих рівнів естрогенів. Але якщо дотримуватися правильного ведення пацієнок з ендометріозом яєчників, то ймовірність виникнення раку яєчників є низькою.

**Ключові слова:** ендометріоз яєчників, атипичний ендометріоз, рак яєчників, мутації, патогенез.

## Oncological aspects of ovarian endometriosis

О. О. Korchyńska, I. I. Khashcha, D. Stryzhak

Ovarian cancer is the second most common cause of death from gynaecological malignancies in the world, and in Ukraine it is the most serious type of gynecological cancer. Ovarian endometriomas significantly increase the risk of ovarian cancer, but their malignant transformation occurs in approximately 1% of cases.

The article presents a literature review based on the scientific databases PubMed and Scopus for 2013–2023 on the incidence and frequency of ovarian malignant tumors on the background of ovarian endometriosis, carcinogenic mutations, immunological and hormonal disorders in ovarian endometriosis, which can cause its progression to ovarian cancer.

Based on the analyzed scientific data, the connection between ovarian endometriosis and ovarian cancer is presented and all possible pathogenetic pathways through which ovarian endometriosis can lead to the formation of ovarian cancer are determined.

According to the scientific literature, ovarian endometriosis can indeed lead to the formation of endometrioid and clear cell carcinomas, as well as other subtypes of malignant ovarian tumors. The risk of malignant changes in patients with ovarian endometriomas increases with age, the highest risk is observed in patients over 50 years of age. Despite this, some researchers believe that there are no time limits in the occurrence of malignant transformation of endometrioid ovarian cysts.

Today, it is believed that atypical ovarian endometriosis, which is characterized by cytological atypia and architectural proliferation, is a precursor to ovarian cancer, and this condition that has the greatest risk for malignant process development is observed. Ovarian endometriomas contain a huge amount of heme and free iron, which leads to the appearance of an excess of free iron, and as a result, redox disorders occur, which cause carcinogenic mutations and destruction of cellular structures.

Mutations in such genes as ARID1A, PIK3CA, AKT1, ERBB2 and PIK3R1, CTNNB1, KRAS, BRAF, PPP2R1A and occasionally in TP53 gene are involved in the occurrence of malignant changes in ovarian endometriomas. The same mutations are found in endometrioid foci of the ovaries and in endometrioid and clear cell carcinomas, which confirms the cancer development due to endometriosis. Disorders in the immune system in endometrioid lesions of the ovaries play a significant role in possible malignant transformation. The production of tumor necrosis factor, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6 increases, the function of natural killers decreases, and immunosuppression increases.

Ovarian endometrioid cysts overexpress estradiol because they have increased amounts of the enzyme aromatase and lack the enzyme 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type II, which is required to convert estradiol to estrone. Such changes lead to increased proliferative processes, which can also lead to the activation of oncogenic mutations.

Thus, ovarian endometriosis significantly increases the risk of developing ovarian cancer, especially endometrioid and clear cell carcinomas. The mechanism of malignant transformation occurs precisely with the appearance of atypical endometriosis of the ovaries. The main pathogenetic pathways through which a malignant process can develop in ovarian endometriomas include: redox imbalance, which triggers a whole spectrum of oncogenic mutations, as well as immune disorders and exposure to high levels of estrogens. However, if patients with ovarian endometriomas are properly managed, the likelihood of ovarian cancer development is low.

**Keywords:** *ovarian endometriosis, atypical endometriosis, ovarian cancer, mutations, pathogenesis.*

Рак яєчників посідає друге місце за поширеністю серед усіх гінекологічних злоякісних захворювань [1, 2]. В Україні на рак яєчників припадає найбільша кількість смертельних випадків, ніж від інших злоякісних новоутворень статевої системи, що робить його найбільш тяжким видом гінекологічного раку. У 2021 р. загальна кількість випадків захворювання на рак яєчників у нашій країні становила 3172, а загальна кількість померлих пацієнток – 1555 [3].

За даними світової статистики рак яєчників є другим злоякісним захворюванням за кількістю смертельних випадків у сфері онкогінекології, поступаючись лише раку шийки матки. У 2020 р. кількість смертей у світі від раку яєчників становила 207 252 випадки [1, 4]. Повідомляють, що п'ятирічна виживаність пацієнток із раком яєчників становить приблизно 47% [4].

Надважливо завжди звертати увагу на виявлення факторів ризику розвитку раку яєчників, щоб бути обачними та запобігти появі цього агресивного виду раку. Ендометріоз – один із факторів ризику виникнення раку яєчників. Оскільки, досить часто спостерігається безсимптомний перебіг ендометріозу, остаточно поширеність цього хронічного захворювання залишається невідомою.

Але припускають, що у пацієнток з ендометріозом у 17–44% випадків наявний саме ендометріоз яєчників [5]. Приблизно у 1% випадків ендометріоз асоціюється зі злоякісним ураженням яєчників [6]. І хоча таке явище, як трансформація ендометріозу у злоякісний процес відбувається нечасто, це потрібно брати до уваги [7].

**Мета роботи:** на основі аналізу наукових праць висвітлення зв'язку між ендометріозом яєчників і раком яєчників та визначення усіх можливих патогенетичних шляхів, через які ендометріоз яєчників може призводити до утворення раку яєчників.

Здійснено огляд літератури у наукометричних базах даних PubMed та Scopus за 2013–2023 рр. про випадки і частоту появи злоякісних пухлин яєчників на тлі ендометріозу яєчників, про канцерогенні мутації, імунологічні та гормональні порушення при ендометріозі яєчників, які можуть спричинити його прогресування у рак яєчників.

На сьогодні встановлено тісний причинно-наслідковий зв'язок між ендометріюідним ураженням яєчників та появою епітеліального типу раку яєчників, а

саме – ендометріюідної карциноми та світлоклітинної карциноми [8–14]. Ендометріюідну та світлоклітинну карциноми прийнято об'єднувати у термін «ендометріоз-асоційований рак яєчників», бо ендометріоз є їхнім попередником [7, 15]. M. Hermens et al. зазначають, що при ендометріозі яєчників існує ризик появи не тільки ендометріюідних та світлоклітинних карцином, а взагалі всіх підтипів злоякісного ураження яєчників [10].

Щодо частоти прогресування ендометріозу яєчників у рак яєчників, думки дослідників розходяться. В одних випадках повідомляють, що у 5–10% випадків при ендометріюідному ураженні яєчників виникає рак яєчників, в інших зазначають, що ця межа коливається від 0,7 до 1,6% [8]. У пацієнток з ендометріозом зі збільшенням віку зростає ризик розвитку епітеліального раку яєчників, особливо найбільший ризик у жінок віком понад 50 років. Чим старша пацієнтка із супутнім ендометріозом, тим більший ризик.

Інші вчені зазначають, що у пацієнток ризик виникнення раку яєчників виникає вже через 5–10 років з моменту клінічно діагностованого ендометріозу. Проте тайванське дослідження не засвідчило, що є якийсь певний часовий проміжок між наявністю ендометріозу і загрозою виникнення раку яєчників. Пацієнтки з ендометріозом, які не народжували, мають у 3 рази вищий ризик розвитку раку яєчників порівняно з тими пацієнтками з ендометріозом, які народжували [16].

Ендометріюіми яєчників найчастіше можуть призводити до появи ендометріоз-асоційованого раку яєчників [16–19]. Вважають, що цей канцерогенез відбувається внаслідок трансформації ендометріозу до атипових змін [20, 21]. Саме атиповому ендометріюізу надають увагу як попереднику раку яєчників. Під терміном «атиповий ендометріюіоз» слід розуміти наявність цитологічної атипії та/або появи скупчення залоз, що нагадують інтраепітеліальну неоплазію [22].

Ризик розвитку злоякісного процесу набагато більше зростає на тлі попереднього атипового ендометріюізу яєчників [5]. Повідомляють, що цитологічна атипія та архітектурна проліферація, якими характеризується атиповий ендометріюіоз, є проміжним станом між доброякісним та злоякісним процесом в ендометріюіах яєчників, і саме в ньому відбуваються всі ті тригерні механізми, внаслідок яких виникає рак яєчників [23]. Рецидив ендометріюіа яєчників та розмір їх понад 7 см



становить значний ризик розвитку їхньої клітинної атипії [24].

Патогенез злоякісної трансформації ендометріом яєчників є складним процесом. Найкоротший шлях до виникнення раку яєчників спостерігається саме при ендометріомах яєчників, тому що в них відбувається безперервний окисно-відновний дисбаланс [19, 25, 26]. Ендометріоми яєчників багаті на гем та вільне залізо, внаслідок цього утворюються активні форми кисню. В ендометріюїдних кістах яєчників активних форм кисню і вільного заліза знаходиться значно більше, ніж у кістах яєчників іншого генезу.

Оскільки антиоксидантні механізми не можуть упоратися з їхнім надлишком, виникає окисно-відновний дисбаланс, який призводить до пошкодження структурних компонентів клітини, особливо дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), а також до активації генних мутацій [27]. Як зазначають, структура яєчника є більш сприятливою для прогресування мутацій в ектопічному ендометрії, який туди потрапив завдяки ретроградному ендометріальному рефлюксу [19].

Мутації, які відбуваються в ендометріюїдних вогнищах, відіграють вагомий роль у виникненні злоякісних змін [7]. Стверджують, що мутації спостерігаються як при ендометріомах яєчників без атипових змін, так і при атиповому ураженні [16]. Але за появи атипового ендометріозу яєчників значно посилюються онкогенні мутації [5, 28, 29].

Щоб краще зрозуміти мутаційні зміни, які призводять до утворення карцином при ендометріозі, у першу чергу слід зазначити, що у жінок з ендометріозом наявні мутації у таких генах, як PIK3CA, AKT1, ERBB2 і PIK3R1 [18, 30, 31]. За виникнення ендометріюїдних вогнищ у яєчниках у них утворюються додаткові мутації у PIK3CA та PTEN, активуються мутації в ARID1A, що відповідальні за появу ранніх канцерогенних змін [28].

Основну увагу приділяють саме мутації гена-супресора пухлини ARID1A [5, 28, 29, 32, 33]. Мутація ARID1A спостерігається у 80% випадків при ендометріозі без атипії та у всіх випадках атипового ендометріозу яєчників [18]. Зміни у генах CTNNB1, KRAS, BRAF, PPP2R1A і зрідка – у TP53 також можуть спричинити злоякісну трансформацію ендометріозу [5, 34].

Припускають, що між мутаціями відбувається синергізм, а також поява одних мутацій зумовлює появу інших [18]. Позаяк наявність ідентичних мутацій при ендометріозі яєчників та у ендометріюїдних і світлоклітинних карциномах дає можливість вважати, що ендометріоз є їхнім попередником. Спостерігається ще більше підвищення частоти онкогенних мутацій в ендометріюїдному вогнищі, яке межує з новоутвореннями. Деякі автори повідомляють, що ендометріоз ніяк не впливає на прогноз злоякісного захворювання [5].

Крім мутацій, іншими рушійними силами, які відіграють величезну роль у злоякісній трансформації ендометріозу яєчників, є імунологічні та гормональні порушення [6]. При ендометріомах яєчників збільшуються рівні фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-1 $\beta$ , інтерлейкіну-6, відбувається посилення імуносупресії, знижується функція натуральних кілерів. Усе це запускає канцерогенні механізми, що у подальшому

призводять до появи ендометріоз-асоційованого раку яєчників [6].

Інтерлейкін-6 разом із мутацією ARID1A та посиленням активації PIK3CA задіяний у канцерогенезі ендометріюїдних та світлоклітинних карцином [18]. Як відомо, ендометріюїдні вогнища містять величезну кількість фермента ароматази, під впливом якого здійснюється синтез естрогенів із андрогенів. У цих самих вогнищах відсутня 17 $\beta$ -гидроксистероїддегідрогеназа II типу, яка потрібна для перетворення естрадіолу в естрон, внаслідок чого також буде відбуватися збільшення рівнів естрадіолу.

Своєю чергою надлишок естрадіолу призводить до утворення інтерлейкіну-8, а також простагландину E2, що стимулює активність ароматази, яка каталізує процес синтезу естрогенів. Тому за такої посиленої експресії естрадіолу відбуваються гіперпроліферативні процеси в ендометріомах яєчників, що робить більш ймовірним виникнення канцерогенних мутацій і руйнування структури ДНК [27].

Попередні дослідження підтверджують, що у пацієнток з ендометріюїдною і світлоклітинною карциномами був наявний ендометріоз яєчників, який і зумовив їхнє утворення [8–14, 35]. Вважають, що приблизно 60–80% ендометріоз-асоційованих карцином яєчників виникає на тлі попереднього ендометріозу яєчників [36]. Існують певні критерії для встановлення діагнозу ендометріоз-асоційованого раку яєчників:

- 1) ознаки ендометріозу визначають одразу біля пухлини, тобто яєчник уражений одночасно ендометріозом і раком,
- 2) гістологічно злоякісна пухлина повинна мати такі ознаки, за якими було б точно визначити її походження від ендометріозу,
- 3) не має бути іншого первинного місця злоякісного процесу [37].

Не завжди беруть до уваги всі критерії виявлення злоякісних пухлин яєчників на тлі попереднього ендометріюїдного ураження яєчників, тому через це можуть помилково вважати, що дуже рідко ендометріоз призводить до раку [23].

Припускають, що 1 жінка з 76 протягом життя за наявності ендометріозу яєчників може мати рак яєчників [35]. Тому потрібно уникати такої дії, як проведення необґрунтованого скринінгу на рак яєчників тільки через можливе занепокоєння та виконання двобічної сальпінгофоректомії тільки через можливий страх пацієнтки захворіти на рак [35].

Визначення рівнів заліза у вмісті ендометріюїдних кіст яєчників за допомогою імуногістохімічного методу є чутливим на 90,9% для диференціальної діагностики доброякісного стану від злоякісного, а специфічність становить 100%. Рівень заліза набагато вищий при ендометріомах яєчників, ніж при ендометріюїдних та світлоклітинних карциномах [7, 38].

Добре зарекомендував себе такий новий неінвазивний метод, як магнітно-резонансна релаксометрія (МР-релаксометрія), яка дозволяє визначати концентрацію заліза у рідині ендометріюїдних кіст яєчників [7, 39, 40]. МР-релаксометрія є аналітичним методом для кількісного визначення метаболітів і хімічного складу тканин та рідин організму.

Під час МР-релаксометрії визначають швидкість поперечної релаксації – R2 за допомогою одновоксельної мультиехо-магнітно-резонансної послідовності з використанням пристрою MR-system у 3 Tesla. Визначені за допомогою МР-релаксометрії рівні заліза у рідині ендометрію яєчників без злоякісних змін будуть значно вищі, а за наявності злоякісних змін концентрація заліза буде меншою [39].

Чутливість даного методу для диференціальної діагностики ендометріодних кіст яєчників від ендометріоз-асоційованих карцином яєчників становить 86%, а специфічність коливається у межах 94%. Але попри це рутинно МР-релаксометрію не застосовують у клінічній практиці, а тільки для наукових досліджень [7]. Вважають, що МР-релаксометрія у майбутньому може слугувати новим методом для ранньої діагностики злоякісної трансформації ендометрію яєчників [39].

Визначення сироваткового онкомаркера СА-125 є низькочутливим методом для діагностики ранніх злоякісних змін при ендометріозі яєчників. Кращим варіантом є визначення онкомаркера HE4, який є більш чутливим, ніж СА-125, оскільки його рівень не збільшується у крові при ендометріозі, як це відбувається при визначенні СА-125, що дає хибнопозитивні результати [7].

Також повідомляють, що HE4 виявляють саме при світлоклітинних карциномах на тлі ендометріозу. Та навіть попри це визначення HE4 набагато частіше дає позитивні результати при типах раку яєчників, не пов'язаних з ендометріозом, а саме – серозної кар-

циноми високого ступеня злоякісності. Визначення рівнів інгібітора тканинного шляху 2 – TFPI2 є також більш доцільним варіантом, ніж визначення СА-125 для ранньої діагностики ендометріоз-асоційованих світлоклітинних карцином [7].

Візуалізаційні методи дослідження дуже часто не виявляють жодних змін на ранніх стадіях раку яєчників. За допомогою трансвагінального УЗД запідозрити злоякісну трансформацію ендометріозу на ранніх етапах можна за такими ехо-ознаками ендометрію яєчників: наявність пристінкових вузликів, розмір ендометрію більше 7–8 см, швидке збільшення розмірів кісти у динаміці, потовщена стінка [41].

## ВИСНОВКИ

Отже, ендометріоз яєчників значно збільшує ризик розвитку раку яєчників, особливо появу ендометріодних та світлоклітинних карцином. Механізм злоякісної трансформації відбувається саме за появи атипового ендометріозу яєчників. Основні патогенетичні шляхи, через які в ендометріомах яєчників може відбутися злоякісний процес, включають: окисно-відновний дисбаланс, який запускає цілий спектр онкогенних мутацій, а також імунні порушення та вплив високих рівнів естрогенів. Але якщо дотримуватися правильного ведення пацієток з ендометріомами яєчників, то ймовірність виникнення раку яєчників є низькою.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Відомості про авторів

**Корчинська Оксана Олександрівна** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, медичний факультет, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 290-97-58. *E-mail: xena.0474@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7265-4829

**Хаша Іван Іванович** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, медичний факультет, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 516-64-46. *E-mail: ivan.khascha@uzhnu.edu.ua*  
ORCID: 0009-0005-5588-6253

**Стрижак Діана** – лікар-інтерн, фах «Загальна практика–сімейна медицина», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (066) 504-90-56. *E-mail: diana.strizhak.79@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-3210-0853

## Information about the authors

**Korchynska Oksana O.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, SHEI «Uzhhorod National University»; tel.: (050) 290-97-58. *E-mail: xena.0474@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7265-4829

**Khashcha Ivan I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, SHEI «Uzhhorod National University»; tel.: (050) 516-64-46. *E-mail: ivan.khascha@uzhnu.edu.ua*  
ORCID: 0009-0005-5588-6253

**Strizhak Diana** – Clinical Resident, Specialty “General practice–family medicine”, Faculty of Postgraduate Education and Pre-University Training, SHEI «Uzhhorod National University»; tel.: (066) 504-90-56. *Email: diana.strizhak.79@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-3210-0853

## ПОСИЛАННЯ

1. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
2. Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ*. 2020;371:m3773. doi:10.1136/bmj.m3773.
3. National Cancer Institute. Cancer in Ukraine 2021–2022. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service [Internet]. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine No. 24. Kyiv: National Cancer Institute; 2023. Available from: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_24/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm).
4. Yang C, Xia BR, Zhang ZC, Zhang YJ, Lou G, Jin WL. Immunotherapy for Ovarian Cancer: Adjuvant, Combination, and Neoadjuvant. *Front Immunol*. 2020;11:577869. doi:10.3389/fimmu.2020.577869.
5. Gaia-Oltean AI, Braicu C, Gulei D, Ciortea R, Miha D, Roman H, et al. Ovarian endometriosis, a precursor of ovarian cancer: Histological aspects, gene expression and microRNA alterations (Review). *Exp Ther Med*. 2021;21(3):243. doi: 10.3892/etm.2021.9674.
6. Suryawanshi S, Huang X, Elishaev E, Budiu RA, Zhang L, Kim S, et al. Complement pathway is frequently altered in endometriosis and endometriosis-

- associated ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):6163-74. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1338.
7. Kobayashi H. Clinicopathological characteristics, molecular features and novel diagnostic strategies for the detection of malignant transformation of endometriosis (Review). *Exp Ther Med.* 2023;25(6):279. doi:10.3892/etm.2023.11978.
8. Brillhante AV, Augusto KL, Portela MC, Sucupira LC, Oliveira LA, Pouchaim AJ, et al. Endometriosis and Ovarian Cancer: an Integrative Review (Endometriosis and Ovarian Cancer). *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(1):11-6. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.1.11.
9. Hermens M, van Altena AM, Bulten J, van Vliet HAAM, Siebers AG, Bekkers RLM. Increased incidence of ovarian cancer in both endometriosis and adenomyosis. *Gynecol Oncol.* 2021;162(3):735-40. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.07.006.
10. Hermens M, van Altena AM, Nieboer TE, Schoot BC, van Vliet HAAM, Siebers AG, et al. Incidence of endometrioid and clear-cell ovarian cancer in histological proven endometriosis: the ENOCA population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):107.e1-107.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.01.041.
11. Bas-Estevé E, Pérez-Arguedas M, Guarda-Muratori GA, Acién M, Acién P. Endometriosis and ovarian cancer: Their association and relationship. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019;3:100053. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100053.
12. Li Q, Sun Y, Zhang X, Wang L, Wu W, Wu M, et al. Endometriosis-associated ovarian cancer is a single entity with distinct clinicopathological characteristics. *Cancer Biol Ther.* 2019;20(7):1029-34. doi: 10.1080/15384047.2019.1595278.
13. Trifan C, Pasat S, Hutanu D, Timovanu SD, Mucilenita C, Timovanu MC, et al. P151 Endometriosis and the risk for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29:A149.
14. Wang L, Li X, Wang Y, Li G, Dai S, Cao M, Meng Z, Ren S. Endometriosis and epithelial ovarian cancer: a two-sample Mendelian randomization analysis. *Sci Rep.* 2023;13(1):21992. doi: 10.1038/s41598-023-49276-x.
15. Yachida N, Yoshihara K, Yamaguchi M, Suda K, Tamura R, Enomoto T. How Does Endometriosis Lead to Ovarian Cancer? The Molecular Mechanism of Endometriosis-Associated Ovarian Cancer Development. *Cancers (Basel).* 2021;13(6):1439. doi: 10.3390/cancers13061439.
16. Torng PL. Clinical implication for endometriosis associated with ovarian cancer. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2017;6(4):152-6. doi: 10.1016/j.gmit.2017.08.003.
17. Murakami K, Kotani Y, Shiro R, Takaya H, Nakai H, Matsumura N. Endometriosis-associated ovarian cancer occurs early during follow-up of endometrial cysts. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(1):51-8. doi: 10.1007/s10147-019-01536-5.
18. Driva TS, Schatz C, Haybaeck J. Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas: How PI3K/AKT/mTOR Pathway Affects Their Pathogenesis. *Biomolecules.* 2023;13(8):1253. doi: 10.3390/biom13081253.
19. Varga J, Reviczka A, Hakova H, Svajdl P, Rabajdova M, Ostro A. Predictive factors of endometriosis progression into ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2022;15(1):5. doi: 10.1186/s13048-021-00940-8.
20. Tanase Y, Kawaguchi R, Uchiyama T, Kobayashi H. Long-Term Follow-Up after Surgical Management for Atypical Endometriosis: A Series of Nine Cases. *Case Rep Oncol.* 2019;12(1):76-83. doi: 10.1159/000496178.
21. So KA, Hong SR, Kim NR, Yang EJ, Shim SH, Lee SJ, et al. Association between atypical endometriosis and ovarian malignancies in the real world. *J Ovarian Res.* 2021;14(1):110. doi: 10.1186/s13048-021-00865-2.
22. Wepy C, Nucci MR, Parra-Herran C. Atypical Endometriosis: Comprehensive Characterization of Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Features. *Int J Gynecol Pathol.* 2024;43(1):70-7. doi: 10.1097/GGP.0000000000000952.
23. Kajiyama H, Suzuki S, Yoshihara M, Tamauchi S, Yoshikawa N, Niimi K, et al. Endometriosis and cancer. *Free Radic Biol Med.* 2019;133:186-92. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.015.
24. Maier IM, Maier AC, Crişan A, Puscasu L. Clinical and Pathological Significance of Cellular Atypia in Endometriosis. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(5):453. doi: 10.3390/medicina57050453.
25. Murakami K, Kotani Y, Nakai H, Matsumura N. Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: The Origin and Targeted Therapy. *Cancers (Basel).* 2020;12(6):1676. doi: 10.3390/cancers12061676.
26. Ruderman R, Pavone ME. Ovarian cancer in endometriosis: an update on the clinical and molecular aspects. *Minerva Ginecol.* 2017;69(3):286-94. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04042-4.
27. Worley MJ, Welch WR, Berkowitz RS, Ng SW. Endometriosis-associated ovarian cancer: a review of pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2013;14(3):5367-79. doi: 10.3390/ijms14035367.
28. Anglesio MS, Bashashati A, Wang YK, Senz J, Ha G, Yang W, et al. Multifocal endometriotic lesions associated with cancer are clonal and carry a high mutation burden. *J Pathol.* 2015;236(2):201-9. doi: 10.1002/path.4516.
29. Yachida N, Yoshihara K, Suda K, Nakaoka H, Ueda H, Sugino K, et al. ARID1A protein expression is retained in ovarian endometriosis with ARID1A loss-of-function mutations: implication for the two-hit hypothesis. *Sci Rep.* 2020;10(1):14260. doi: 10.1038/s41598-020-71273-7.
30. Moore L, Leongamornlert D, Coorens THH, Sanders MA, Ellis P, Dentro SC, et al. The mutational landscape of normal human endometrial epithelium. *Nature.* 2020;580(7805):640-6. doi: 10.1038/s41586-020-2214-z.
31. Suda K, Nakaoka H, Yoshihara K, Ishiguro T, Tamura R, Mori Y, et al. Clonal Expansion and Diversification of Cancer-Associated Mutations in Endometriosis and Normal Endometrium. *Cell Rep.* 2018;24(7):1777-89. doi: 10.1016/j.celrep.2018.07.037.
32. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, Nazeran TM, No M, Horlings HM, et al. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1835-48. doi: 10.1056/NEJMoa1614814.
33. Lac V, Verhoef L, Aguirre-Hernandez R, Nazeran TM, Tessier-Cloutier B, Praetorius T, et al. Iatrogenic endometriosis harbors somatic cancer-driver mutations. *Hum Reprod.* 2019;34(1):69-78. doi: 10.1093/humrep/dey332.
34. Krawczyk N, Banys-Paluchowski M, Schmidt D, Ulrich U, Fehm T. Endometriosis-associated Malignancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(2):176-81. doi: 10.1055/s-0035-1558239.
35. Kvaskoff M, Horne AW, Missmer SA. Informing women with endometriosis about ovarian cancer risk. *Lancet.* 2017;390(10111):2433-34. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33049-0.
36. Suryawanshi S, Vlad AM, Lin HM, Mantia-SmalDONE G, Laskey R, Lee M, et al. Plasma microRNAs as novel biomarkers for endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(5):1213-24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2726.
37. Kuo HH, Huang CY, Ueng SH, Huang KG, Lee CL, Yen CF. Unexpected epithelial ovarian cancers arising from presumed endometrioma: A 10-year retrospective analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56(1):55-61. doi: 10.1016/j.tjog.2015.09.009.
38. Akashi K, Nagashima Y, Tabata T, Oda H. Immunohistochemical analysis of iron transporters and M2 macrophages in ovarian endometrioma and clear cell adenocarcinoma. *Mol Clin Oncol.* 2021;15(2):159. doi: 10.3892/mco.2021.2321.
39. Yoshimoto C, Takahama J, Iwabuchi T, Uchikoshi M, Shigetomi H, Kobayashi H. Transverse Relaxation Rate of Cyst Fluid Can Predict Malignant Transformation of Ovarian Endometriosis. *Magn Reson Med Sci.* 2017;16(2):137-45. doi: 10.2463/mrms.mp.2016-0028.
40. Kawahara N, Miyake R, Yamanaka S, Kobayashi H. A Novel Predictive Tool for Discriminating Endometriosis Associated Ovarian Cancer from Ovarian Endometrioma: The R2 Predictive Index. *Cancers (Basel).* 2021;13(15):3829. doi: 10.3390/cancers13153829.
41. Kobayashi H, Yamada Y, Kawahara N, Ogawa K, Yoshimoto C. Modern approaches to noninvasive diagnosis of malignant transformation of endometriosis. *Oncol Lett.* 2019;17(1):1196-02. doi: 10.3892/ol.2018.9721.

Стаття надійшла до редакції 11.12.2023. – Дата першого рішення 14.12.2023. – Стаття подана до друку 19.01.2024



# Прогнозування ефективності загоювання епізіотомних ран за використання гідрогелевих пов'язок із лідокаїном

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

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>КНП «Перинатальний центр м. Києва»

**Мета дослідження:** вивчення факторів, що впливають на процес загоєння епізіотомної рани, та ефективності використання гідрогелевих пов'язок із лідокаїном для її загоєння.

**Матеріали та методи.** Проспективне рандомізоване дослідження охоплює аналіз анамнестичних даних з медичної документації 123 першороділець з епізіотомними ранами, які народили у Київському міському пологовому будинку №5 протягом 2021–2022 рр. Жінок розподілено на дві групи: групу порівняння – 63 пацієнтки, які отримували стандартне лікування, та групу дослідження – 60 пацієнток, яким додатково призначали гідрогелеві пов'язки із лідокаїном на рану. Оцінювання загоєння епізіотомних ран проводили за шкалою REEDA. У пацієнток обох груп вивчали фактори, які можуть мати вплив на загоєння епізіотомної рани: антропометричні показники (вік, зріст, індекс маси тіла), втручання під час пологів та показники акушерсько-гінекологічного анамнезу (термін гестації, об'єм крововтрати під час пологів, маса тіла новонародженого та ін). Статистичний аналіз було здійснено за допомогою критеріїв Фішера, Манна–Уїтні, Стюдента та хі-квадрат статистичного пакета EZR v. 1.54.

**Результати.** Вік ( $p=0,689$ ) та індекс маси тіла ( $p=0,974$ ) пацієнток в обох групах не продемонстрували статистично значущих відмінностей. Тривалість періоду потуг у середньому становила 72 хв (57,6–86,4) у групі порівняння проти 43,2 хв (28,8–57,6) у групі дослідження зі статистично значущою відмінністю ( $p<0,001$ ). Статистично значущих відмінностей між обома групами не виявлено стосовно терміну пологів, об'єму крововтрати, маси тіла новонародженого, ризику втрат вагітності, частоти індукції пологів, слабкості пологової діяльності, ручної ревізії порожнини матки, вакуум-екстракції плода. Частота застосування різних видів анестезії під час пологів також не відрізнялася ( $p=0,396$ ). Оцінювання загоєння за шкалою REEDA виявило зниження ризику високої суми балів у групі дослідження (відношення шансів (ВШ) = 0,16, 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,07–0,38), що підтверджує ефективність гідрогелевих пов'язок із лідокаїном. Аналіз тривалості потуг та терміну гестації також виявив зв'язок із ризиком високої суми балів за шкалою REEDA (ВШ = 1,22, 95% ДІ: 1,02 – 1,45 на 0,01 доби; ВШ = 1,65, 95% ДІ: 1,16–2,35 на тиждень вагітності).

Багатофакторна модель, що включала групу дослідження, індекс маси тіла, тривалість потуг, термін гестації, підтвердила зниження ризику за шкалою REEDA у цій групі (ВШ = 0,19, 95% ДІ: 0,08–0,47). Чотирифакторна модель мала високу точність (AUC = 0,81, 95% ДІ: 0,73–0,88), що свідчить про сильний зв'язок між вибраними факторами і ризиком ускладнень після епізіотомії.

**Висновки.** Використання гідрогелевих пов'язок із лідокаїном та урахування деяких аспектів пологів, а саме – тривалості пологів та терміну гестації, може сприяти покращенню перебігу загоєння епізіотомних ран. Такий комплексний підхід підтримує ефективність та значущість використання гідрогелевих пов'язок із лідокаїном у практиці сучасного акушерства для поліпшення результатів лікування пацієнток з епізіотомною ранною.

У подальшому необхідні дослідження ефективності використання гідрогелевих пов'язок для лікування епізіотомної рани.

**Ключові слова:** вагітність, пологи, післяпологовий період, епізіотомія, гідрогелеві пов'язки з лідокаїном, шкала REEDA.

## Prediction of the healing efficiency of episiotomy wounds using hydrogel dressings with lidocaine

M. B. Liashko, D. O. Govsieiev

**The objective:** to study the factors affecting the healing process of an episiotomy wound and the effectiveness of using hydrogel dressings with lidocaine for its healing.

**Materials and methods.** The prospective randomized study includes the analysis of anamnestic data from the medical cards of 123 primiparous women with episiotomy wounds who gave birth in the Kyiv City Maternity Hospital No. 5 during 2021–2022. The women were divided into two groups: a comparison group – 63 patients who received standard treatment, and a research group – 60 patients who additionally used hydrogel dressings with lidocaine on the wound.

The healing of episiotomy wounds was evaluated according to the REEDA scale. Factors that may influence episiotomy wound healing were studied in patients of both groups: anthropometric indicators (age, height, body mass index), interventions during childbirth, and indicators of obstetric and gynecological history (term of gestation, volume of blood loss during childbirth, body weight of the newborn, etc.). Statistical analysis was performed using the Fisher, Mann–Whitney, Student and chi-square tests of the statistical package EZR v. 1.54.

**Results.** Age ( $p=0.689$ ) and body mass index ( $p=0.974$ ) of patients in both groups did not show statistically significant differences. The duration of the second period of labor on average was 72 min (57.6–86.4) in the comparison group versus 43.2 min (28.8–57.6) in the research group with a statistically significant difference ( $p<0.001$ ). No statistically significant differences were found between the two groups regarding the term of delivery, the volume of blood loss, the weight of the newborn, the risk of pregnancy loss, the frequency of labor induction, the weakness of labor activity, manual revision of the uterine cavity, and vacuum extraction of the fetus. The frequency of use of different types of anesthesia during childbirth also did not differ ( $p=0.396$ ).

REEDA scale assessment revealed a reduced risk of high sum scores in the research group (odds ratio (OR) = 0.16, 95% confidence interval (CI): 0.07–0.38), that supports the efficacy of hydrogel dressings with lidocaine. Analysis of the duration of the second labor period and gestational term also revealed an association with the risk of a high sum of points on the REEDA scale (OR = 1.22, 95% CI: 1.02–1.45 per 0.01 days; OR = 1.65, 95% CI: 1.16–2.35 per week of pregnancy).

A multivariate model which included research group, body mass index, duration of the second labor period, gestational term confirmed a reduced risk according to the REEDA scale in this group (OR = 0.19, 95% CI: 0.08–0.47). The four-factor model had a high accuracy (AUC = 0.81, 95% CI: 0.73–0.88), indicating a strong relationship between the selected factors and the risk of complications after episiotomy.

**Conclusions.** The use of hydrogel dressings with lidocaine and taking into account some aspects of childbirth, namely, the duration of childbirth and gestational period, can contribute to the improvement of the course of healing of episiotomy wounds. Such a comprehensive approach supports the effectiveness and significance of using hydrogel dressings with lidocaine in the practice of modern obstetrics to improve the results of treatment of patients with an episiotomy wound.

In the future, studies on the effectiveness of using hydrogel dressings for the treatment of episiotomy wounds are necessary.

**Keywords:** pregnancy, childbirth, postpartum period, episiotomy, hydrogel dressings with lidocaine, REEDA scale.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила, що мета допомоги під час пологів – це збереження здоров'я матері та дитини з використанням найменшої можливої кількості втручань, які відповідають вимогам безпеки [1]. Останні дослідження виявили, що лише менше ніж третина всіх жінок, які народжують вагінально (28,7%), мають фізіологічні пологи [2].

Звичайно, втручання в пологи може бути життєво важливим, забезпечуючи безпеку як для матері, так і для дитини. Однак цей процес також небезпечний через можливі ускладнення, які можуть виникнути у результаті медичних втручань. У глобальному розумінні можна зробити висновок, що більш ніж у 100 млн пологів зі 140 млн вони відбуваються з втручаннями [4].

Однією з найпоширеніших медичних інтервенцій під час вагінальних пологів є епізіотомія, яка полягає у хірургічному розрізанні промежини для розширення піхвового отвору під час другого періоду пологів [3]. Дослідження свідчать, що близько 70% жінок, які народили вагінально, можуть зазнати травм піхви або промежини. У деяких випадках ці травми можуть бути настільки тяжкими, що вимагатимуть хірургічного втручання для відновлення.

Ураховуючи ці статистичні дані, епізіотомія може бути важливою медичною опцією для забезпечення безпеки матері та дитини під час пологів [4, 5]. Однак рутинне використання епізіотомії не рекомендується через недостатню кількість об'єктивних доказових даних, які демонструють користь або визначають критерії її застосування [6, 7]. Відповідно до рекомендацій ВООЗ, загальна частота використання епізіотомії не повинна перевищувати 10% вагінальних пологів [8].

Своєю чергою, вибіркоче використання епізіотомії порівняно з її рутинним застосуванням приводить до зменшення кількості випадків тяжких розривів промежини або піхви на 30% [6]. Зважаючи на значний клінічний досвід використання епізіотомії, ця процедура може негативно впливати на процес відновлення після пологів, зумовлювати післяпологові ускладнення та впливати на наступні пологи.

До поширених ускладнень епізіотомії належать розширення розрізу глибше у промежину, травма сфінктера, інфікування, післяпологовий біль і диспареунія. У довгостроковій перспективі акушерські пошкодження анального сфінктера були пов'язані з відстроченим початком післяпологового статевого життя та диспареунією через рік після пологів [9]. Хоча у 2017 р. Кокранівська бібліотека опублікувала великий огляд і дійшла висновку, що немає різниці у наявності або відсутності епізіотомії у жінок (6177 респонденток), які повідомляють про болісний статевий акт через 6 міс або більше після пологів.

Отже, проведені дослідження на сьогодні не визначили епізіотомію як фактор ризику зниження статевої функції [6]. Однак у короткостроковій перспективі наявність епізіотомії була незалежним фактором ризику порушення репарації промежини [9]. Рана після епізіотомії, як і інші хірургічні рани, характеризується ускладненнями загоєння, такими, як крововилив, утворення гематом, інфекція, розходження її країв та біль [10].

Крім того, уповільнений процес загоєння ран пов'язаний із підвищеним ризиком інфікування і навпаки [11]. Хоча частота інфікування епізіотомної рани здається відносно низькою, вона може бути пов'язана з післяпологовим сепсисом і навіть материнською смертністю [3, 12]. Однак, зважаючи на значні досягнення, що відображені у публікаціях, присвячених вивченню проблем епізіотомії, існує необхідність у пошуку оптимального підходу до ведення, прогнозування успішності та факторів ризику, що впливають на загоєння епізіотомної рани.

**Мета дослідження:** вивчення факторів, що впливають на процес загоєння епізіотомної рани, та ефективності використання гідрогелевих пов'язок із лідокаїном для її загоєння.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено проспективне рандомізоване дослідження клініко-лабораторних та анамнестичних даних 123 першороділей із епізіотомними ранами, які народжували у комунальному некомерційному під-

приємстві «Київський міський пологовий будинок № 5» у 2021–2022 рр. Проведення епізіотомії відбувалось згідно з показаннями та методиками, встановленими чинним Клінічним протоколом з акушерської допомоги «Нормальні пологи» МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р., а згодом – Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи», Наказ МОЗ України №170 від 26.01.2022 р.

Було проведено рандомізоване розподілення пацієнток на дві групи:

- група порівняння – 63 пацієнтки, у яких застосовували стандартні методи ведення епізіотомної рани, такі, як оброблення швів повідон-йодом (за наявності алергії на йод-хлоргексидин), дотримання туалету рани, обмеження фізичного навантаження на ділянку промежини;
- група дослідження – 60 пацієнток, у яких застосовували стандартні методи ведення епізіотомної рани та додатково проводили лікувально-профілактичні заходи із використанням гідрогелевих пов'язок із лідокаїном.

*Критерії включення до дослідження:*

- проведена епізіотомія;
- наявність інформованої згоди жінки на включення у дослідження.

*Критерії виключення з дослідження:*

- наявність інших травм пологових шляхів;
- пацієнтки з діагностованим цукровим діабетом 1-го та 2-го типу;
- пацієнтки, які мали злоякісні новоутворення або проходили курс терапії онкологічних процесів;
- пацієнтки з алкогольною та ніотиною залежністю, когнітивними порушеннями;
- пацієнтки з хворобами інших органів та систем, які могли б вплинути на результат дослідження;
- наявність тяжких інфекційних захворювань (н.п. вірус імунодефіциту людини, туберкульоз, сифіліс, вірусні гепатити В та С) та гострого інфекційного захворювання протягом дослідження.

У цьому дослідженні основна увага була приділена вивченню факторів, які впливають на процес загоювання епізіотомної рани у жінок після пологів. Аналіз заснований на детальному вивченні медичної документації, яка включала важливі аспекти анамнезу пацієнток. Визначали вплив факторів на оцінку за шкалою REEDA [13].

#### **Антропометричні показники та дані анамнезу пологів**

У контексті антропометричних показників брали до уваги вік, масу тіла та зріст жінок, на підставі яких було розраховано індекс маси тіла (ІМТ). Ці показники відіграють ключову роль у визначенні фізичного стану пацієнток, який впливає на швидкість та якість загоювання епізіотомних ран. Тривалість пологів і потуг, термін гестації, обсяг крововтрати та маса тіла новонародженого були також включені в аналіз. Розгляд цих даних дозволив зрозуміти, як особливості пологового процесу можуть впливати на загоювання епізіо-

томної рани.

#### **Аналіз акушерського анамнезу та втручань під час пологів**

У дослідженні акушерського анамнезу та медичних втручань під час пологів акцент був зроблений на ключових факторах: гравідитет, історія втрат вагітності, необхідність індукції пологів, а також проблеми з пологовою активністю. Важливу роль в аналізі відіграли медичні процедури, включаючи ручну ревізію порожнини матки, вакуум-екстракцію плода та застосування анестезії під час пологів. Вивчення цих аспектів сприяло виявленню потенційних ризиків та ускладнень, які можуть вплинути на процеси загоєння епізіотомної рани.

#### **Оцінювання загоєння за шкалою REEDA**

Для оцінювання загоєння використовували інтегральну оцінку за шкалою REEDA для порівняльного аналізу динаміки відновлення епізіотомних ран в обох групах на 1, 2, 3-ю та 10-у добу після пологів. Термін REEDA є аббревіатурою, що позначає п'ять ключових елементів, які оцінюють за шкалою у процесі загоєння: ступінь почервоніння, набряку та екхімозів у промежині, наявність будь-яких виділень із епізіотомної рани та закриття країв шкіри епізіотомії.

Оцінка 0 присвоюється за відсутності почервоніння, набряку чи синців у промежині, виділень і шкірні краї рани закриті. До кожного конкретного елемента поступово додається один бал у разі збільшення тяжкості симптомів, пов'язаних із запаленням. Так, кожен з п'яти показників оцінюється від 0 до 3 балів:

- ступінь почервоніння (0 балів – відсутнє почервоніння, 1 бал – почервоніння у межах 0,25 см білатерально шва, 2 бали – почервоніння у межах 0,5 см білатерально шва, 3 бали – почервоніння більше 0,5 см білатерально шва);
- набряк (0 балів – відсутній набряк, 1 бал – набряк промежини менше 1 см біля шва, 2 бали – набряк промежини і/або вульви від 1 до 2 см біля шва, 3 бали – набряк промежини і/або вульви більше 2 см біля шва);
- екхімоз (0 балів – відсутній екхімоз, 1 бал – екхімоз у межах 0,25 см білатерально / 0,5 см унілатерально, 2 бали – екхімоз у межах від 0,25 см до 1 см білатерально / від 0,5 до 2 см унілатерально, 3 бали – екхімоз більше 1 см білатерально / 2 см унілатерально);
- виділення (0 балів – відсутні, 1 бал – серозні, 2 бали – серозно-кров'яністі, 3 бали – кров'яністі, гнійні);
- розходження швів (0 балів – відсутнє, 1 бал – розходження країв шкіри 3 мм і менше, 2 бали – розходження шкіри і підшкірної жирової клітковини, 3 бали – розходження шкіри, підшкірної жирової клітковини та фасціального шару).

Максимальна оцінка за шкалою REEDA становить 15 балів [13]. Ефективність загоєння епізіотомної рани оцінювали за допомогою шкали REEDA на різних етапах після пологів. Перше оцінювання проводили на 1-у добу після пологів, коли пацієнтки перебували у стаціонарі. Друге оцінювання здійснювали на 3-ю добу перебування у стаціонарі, а третє оцінювання – на 10-у добу після пологів під час контрольного візиту з метою визначення ефективності загоєння.

Дослідження виконано відповідно до принципів



Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної у цьому дослідженні установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Було виконано статистичне порівняння показників за критеріями Манна–Уїтні, Стьюдента, хі-квадрат, Фішера. Також проведено аналіз однофакторної та багатофакторної логістичної регресії для визначення впливу факторів.

Під час проведення аналізу результатів було використано статистичний пакет EZR v. 1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v. 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Оброблення результатів здійснювали за загальноприйнятими методиками. Критичний рівень значущості дорівнював 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Сучасна медицина та акушерство і гінекологія сьогодні висувають вимоги до глибокого та комплексного аналізу факторів, які впливають на стан здоров'я жінок та якість репродуктивної функції. Цей підхід дозволяє отримати більш глибоке розуміння патологічних та фізіологічних процесів, що відбуваються у жінок різного віку та на різних етапах репродуктивного циклу.

Антропометричні показники, такі, як зріст, маса тіла, ІМТ, є ключовими факторами для оцінювання фізичного стану вагітних та дозволяють визначити наявність або ризик розвитку ожиріння, недоїдання, а також виявити порушення гормонального фону. Отримана інформація допомагає вирішити питання щодо стратегій діагностики та лікування супутніх захворювань, а також розробленню індивідуального плану допомоги пацієнткам.

З метою виявлення впливових факторів, а саме – антропометричних та даних акушерсько-гінекологічного анамнезу, проведено оцінювання і аналіз виконання епізіотомії у жінок з групи спостереження та групи дослідження.

У табл. 1 представлено значення показників: віку, зросту, ІМТ, тривалості пологів та потуг, терміну гестації на момент народження, крововтрати під час пологів та маси тіла дитини при народженні.

Вік матері є суттєвим фактором, який може впли-

вати на ризик ускладнень під час вагітності та пологів. Це пов'язано з різними факторами, які змінюються з віком жінки. Вагітні старшого віку мають більший ризик виникнення медичних ускладнень під час вагітності, таких, як прееклампсія, гестаційний цукровий діабет та плацентарні розлади.

Вік матері може вплинути на ризик епізіотомії [14], а з віком може знижуватись еластичність і загальний стан тканин промежини, що ускладнює її розтягування під час пологів. Своєю чергою знижена еластичність іноді може спонукати медичних працівників до епізіотомії, щоб полегшити пологи та запобігти великим розривам.

Так, після проведення порівняльного аналізу отриманих результатів із даними літератури [15] слід зауважити, що вік пацієнток обох груп не мав статистично значущої відмінності та не мав суттєвого впливу на ризик виникнення епізіотомії ( $p=0,689$ ).

В акушерстві та гінекології зв'язок між ІМТ і ризиком епізіотомії під час пологів є важливим фактором. Високий ІМТ може призводити до збільшення тиску на тканини промежини під час пологів, потенційно ускладнюючи розтягування тканин і проходження дитини через пологові шляхи.

Ожиріння інколи ускладнює для медичних працівників візуалізацію ділянки промежини та оцінювання її стану під час пологів, що може призвести до більшої ймовірності використання епізіотомії для забезпечення контрольованих і безпечних пологів. Жінки з ожирінням також більш схильні до певних захворювань, таких, як гестаційний цукровий діабет або гіпертонічні розлади, які можуть вплинути на рішення про виконання епізіотомії в окремих випадках.

Однак проведені раніше дослідження [16] свідчать, що зі збільшенням ІМТ та ступеня ожиріння ризик епізіотомії зменшується. Так, після проведення аналізу отриманих результатів встановлено, що ІМТ не мав статистично значущої відмінності між пацієнтками двох груп та у середньому був у межах норми ( $p=0,974$ ).

Відомим фактором ризику проведення епізіотомії є тривалість потуг у другий період пологів [17]. Так, під час просування головки дитини через пологові шляхи у разі затяжного другого періоду пологів спостерігається стійкий і підвищений тиск на тканини

Таблиця 1

Антропометричні показники та дані анамнезу пологів

Показник	Група порівняння, n=63	Група дослідження, n=60	Рівень значущості відмінності, p
Вік, роки	28,00 (23,25–31,00)	28,50 (24,50–30,00)	0,689
Маса тіла, кг	74,57±10,54	75,12±11,58	0,785
Зріст, м	1,66 (1,61–1,71)	1,67 (1,62–1,70)	0,769
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	27,20±3,76	27,23±4,15	0,974
Тривалість пологів*	0,45 (0,28–0,635)	0,43 (0,31–0,66)	0,919
Тривалість потуг*	0,05 (0,03–0,06)	0,03 (0,02–0,04)	<0,001
Термін гестації, тиж	40,00 (40,00–41,00)	40,00 (39,00–41,00)	0,168
Крововтрата, мл	250,00 (250,00–337,50)	250,00 (250,00–300,00)	0,108
Маса тіла дитини, г	3650,00 (2975,00–3990,00)	3600,00 (3060,00–3820,00)	0,702

Примітки: порівняння проводили за критерієм Стьюдента у випадку нормального закону розподілу, Манна–Уїтні – у випадку закону розподілу, відмінного від нормального; \* – для аналізу тривалості пологів та потуг використовували добу, а саме – 24 год, як 1 – одиницю вимірювання.

промежини. Тиск на промежину може бути результатом положення та розміру плода, а також сили та частоти скорочень матки. Відповідно зі збільшенням тривалості дії підвищеного тиску зростає напруження тканин промежини.

Окрім впливу на тканини промежини матері, тривалий другий етап пологів може викликати занепокоєння щодо стану плода. Тривалі пологи можуть призвести до дистресу плода, що вимагає втручання для прискорення пологів, відповідно збільшуючи ризик використання епізіотомії.

Іншим важливим аспектом затяжного другого періоду є виснаження роділлі, а саме – фізична та емоційна втома. Виснаження матері може перешкоджати ефективним зусиллям, пов'язаним із потугами, і сприяти необхідності використання епізіотомії, щоб полегшити народження дитини.

Так, аналізуючи тривалість періоду потуг у пацієнток двох груп, слід зауважити, що у середньому його тривалість знаходилась у межах норми – 72 хв (57,6–86,4) для групи порівняння проти 43,2 хв (28,8–57,6) для групи дослідження, хоча відмінність між групами є значущою ( $p < 0,001$ ).

Термін пологів також впливає на ризик застосування епізіотомії: пізня доношена вагітність  $>41$  тиж та переносна вагітність  $>42$  тиж мають підвищений ризик епізіотомії під час пологів [18]. Зростання ризику пов'язано з тим, що новонароджені у разі переносної вагітності, як правило, мають більшу масу тіла, ніж ті, що народилися на 40-у тижні вагітності або раніше. Великі плоди можуть створювати проблеми під час пологів, потенційно вимагаючи таких втручань, як епізіотомія, щоб допомогти їм у проходженні через пологові шляхи.

Так, аналізуючи дані щодо терміну пологів між двома групами пацієнток, зафіксовано, що термін пологів не мав статистично значущої відмінності та був у межах норми ( $p = 0,168$ ).

Епізіотомія може бути доцільним втручанням у певних ситуаціях, однак вона може підвищувати ризик більшої крововтрати, оскільки пряме пошкодження кровоносних судини може призвести до кровотечі. Використання епізіотомії у поєднанні із затяжними пологами, інструментальним втручанням та/або великим плодом може ще більше підвищити ризик кровотечі [19]. Так, аналізуючи отримані дані щодо крововтрати під час пологів, між пацієнтками двох груп не було знайдено статистично значущих відмінностей, у середньому крововтрата під час пологів була у межах фізіологічної норми ( $p = 0,108$ ).

Маса тіла плода може впливати на різні аспекти процесу пологів, включаючи потенційний ризик епізіотомії. Хоча визначення макросомії може відрізнятися, зазвичай її вираховують як масу тіла при народженні 4000 г або більше. Головним занепокоєнням при народженні дітей з великою масою тіла є ймовірність травми промежини у матері, що включає її розриви та епізіотомію [15]. Аналізуючи дані щодо маси тіла новонароджених, слід зауважити, що не було знайдено статистично значущих відмінностей між двома групами ( $p = 0,702$ ).

Наступним було проведення аналізу та оцінювання акушерського анамнезу і втручань під час пологів у пацієнток двох груп. Оцінено такі показники: гравідитет, втрата вагітності (до 22 тиж) в анамнезі, індукція пологової діяльності (цервікальний гель з простагландином  $E_2$  або балонна дилатація шийки матки), наявність слабкості пологової діяльності, ручна ревізія порожнини матки, вакуум-екстракція плода та знеболювання під час пологів (епідуральна, загальна чи місцева анестезія).

Результати порівняльного аналізу наведені у табл. 2.

Жінки, особливо ті, які раніше народжували, можуть мати перевагу щодо уникнення епізіотомії [14]. У вагітних з пологами в анамнезі спостерігається більша еластичність промежини та вищий тонус м'язів тазового дна. Підвищена еластичність може сприяти

Таблиця 2

Аналіз акушерського анамнезу та втручань під час пологів

Показник		Група порівняння, n=63	Група дослідження, n=60
		Абс. число (%)	Абс. число (%)
Гравідитет	1	44 (69,8)	40 (66,7)
	2	14 (22,2)	15 (25,0)
	3	3 (4,8)	0 (0)
	4	2 (3,2)	3 (5,0)
	5	0 (0)	2 (3,3)
Утрата вагітності	0	44 (69,8)	42 (70,0)
	1	15 (23,8)	13 (21,7)
	2	2 (3,2)	0 (0)
	3	2 (3,2)	3 (5,0)
Індукція пологів	0	40 (63,5)	38 (63,3)
	Балон*	12 (19,0)	10 (16,7)
	Гель**	11 (17,5)	12 (20,0)
Слабкість пологової діяльності	Ні	51 (81,0)	47 (78,3)
	Так	12 (19,0)	13 (21,7)
Ручна ревізія порожнини матки	Ні	54 (85,7)	53 (88,3)
	Так	9 (14,3)	7 (11,7)
Вакуум-екстракція плода	Ні	52 (82,5)	50 (83,3)
	Так	11 (17,5)	10 (16,7)
Знеболювання під час пологів	Епідуральна анестезія	30 (47,6)	22 (36,7)
	Загальна анестезія	5 (7,9)	4 (6,7)
	Місцева анестезія	28 (44,5)	34 (56,6)

Примітки: порівняння проводили за критерієм  $\chi^2$ -квдрат або точним критерієм Фішера; \* – балон – балонна дилатація шийки матки, \*\* – гель – цервікальний гель з простагландином  $E_2$ .

кращому розтягуванню промежини під час пологів, зменшуючи ризик загрози її розриву, яка вимагала б проведення епізіотомії.

Важливо зазначити, що потреба в епізіотомії може значно відрізнятись у різних жінок. Деякі жінки можуть бути схильні до розривів промежини незалежно від паритету, та навпаки, інші можуть мати більш пружну ділянку промежини, що зменшує ризик розривів та епізіотомії [20]. Так, оскільки вагітні в обох групах не мали в анамнезі пологів, усі вони були першороділлями, а відтак мали більш високий ризик проведення епізіотомії.

Аналіз гравідитету між пацієнтками двох груп не виявив статистично значущої відмінності ( $p=0,253$ ).

Утрата вагітності, також відома як викидень, є жахливим досвідом для жінок і пар, що може призвести до різноманітних емоційних і психологічних проблем. Емоційні наслідки попередньої втрати вагітності іноді можуть впливати на перебіг майбутніх вагітностей. Жінки можуть відчувати більшу тривожність або виявляти підвищену пильність під час наступних вагітностей, що може вплинути на їхнє загальне самопочуття [21].

Утрата вагітності іноді може бути пов'язана з основними захворюваннями, такими, як хвороби щитоподібної залози, порушення згортання крові або репродуктивні аномалії [22, 23]. Аналізуючи втрати вагітності у пацієнток обох груп, зафіксовано, що 19 (30,2%) пацієнток групи порівняння та 18 (30%) пацієнток групи дослідження мали в анамнезі втрати вагітності. Аналіз кількості втрат вагітності у пацієнток двох груп не виявив статистично значущої відмінності ( $p=0,365$ ).

Індукція пологової діяльності, а саме – підготовка шийки матки до пологів, є цінним інструментом в акушерстві. Мета індукції пологової діяльності – створення умов для розм'якшення, стоншення та розкриття шийки матки, що робить її більш сприятливою для пологів. Хоча дозрівання шийки матки зазвичай вважається безпечним, щоразу, коли використовують маніпуляції з шийкою матки, існує невеликий ризик інфікування, що своєю чергою може впливати на репаративні властивості тканин у післяпологовий період [24].

Індукція пологів іноді може призводити до появи більш сильних і частих скорочень матки. Значні скорочення матки можуть створювати підвищений тиск і напруження тканин промежини, потенційно збільшуючи ризик розриву або необхідності епізіотомії. В інших випадках індукція пологів може призвести до швидкого прогресування пологів. Коли пологи швидко прогресують, тканини промежини можуть не мати достатньо часу, щоб розтягнутися та вмістити головку дитини, що збільшує ймовірність розриву або необхідності епізіотомії [25].

Порівнюючи показники індукції пологової діяльності між респондентками двох груп, не було знайдено статистично значущих відмінностей. Аналіз причин до проведення індукції пологової діяльності виявив, що у всіх випадках показанням був термін гестації  $>41$  тиж ( $p=0,903$ ).

Слабкість пологової діяльності стосується стану під час пологів, коли прогресування пологів сповільнюється або повністю припиняється. Це може статись під час активної фази пологів, коли є значна затримка у розкритті шийки матки, яка часто триває 2 год або більше. Випадки слабкості пологової діяльності можна коригувати шляхом уведення окситоцину та амніотомії. Слабкість пологової діяльності може призвести до різноманітних ускладнень як для матері, так і для дитини, і це вимагає медичного втручання або зміни плану пологів.

Результати останніх досліджень засвідчили, що при застосуванні окситоцину під час пологів спостерігається помітна різниця у частоті використання епізіотомії порівняно зі станом, коли окситоцин не застосовується. Використання окситоцину збільшує силу та частоту переймів, що може зумовлювати невідповідність між еластичністю тканин промежини та тиском головки на неї. Зокрема, відносний ризик проведення епізіотомії при уведенні окситоцину під час пологів становив 1,58 порівняно з пологами, при яких не використовували окситоцин [25].

Порівнюючи показники слабкості пологової діяльності між пацієнтками двох груп не було знайдено статистично значущих відмінностей, хоча, ймовірно, такі пацієнтки мали більш високий ризик використання епізіотомії ( $p=0,824$ ).

Ручна ревізія порожнини матки, також відома як ручне видалення плаценти, – це медична процедура, яка використовується в акушерстві та гінекології за наявності дефекту посліду та/або кровотечі. Однак, незважаючи на дотримання суворої стерильності, під час будь-якої хірургічної процедури завжди існує ризик інфікування.

Інфекції можуть виникнути у місці мануального втручання або у порожнині матки, що у випадку застосування епізіотомії впливає на репаративні властивості епізіотомної рани. З іншого боку, після процедури пацієнтки можуть відчувати біль і дискомфорт у ділянці таза, що ускладнює суб'єктивні відчуття та, як наслідок, призводить до більшого дискомфорту при відновленні та загоєнні епізіотомної рани [26].

Порівнюючи показники ручної ревізії порожнини матки між пацієнтками двох груп, не було знайдено статистично значущих відмінностей. Аналізуючи дані щодо проведення ручної ревізії порожнини матки, було встановлено, що у 8 (12,7%) пацієнток групи порівняння та у 7 (11,7%) пацієнток групи дослідження показанням до неї були дефект посліду та 1 випадок гіпотонічної кровотечі у групі порівняння ( $p=0,791$ ).

Інструментальні пологи, які включають використання шпичів або вакуум-екстракцію, є медичними втручаннями, які зазвичай застосовують в акушерстві для допомоги під час пологів. Інструментальні вагінальні пологи – це втручання, що проводять у 10–25% жінок у країнах високого доходу, які народжують вперше [27]. Рішення про використання інструментів під час пологів часто ґрунтується на клінічних показаннях.

Інструментальні пологи часто виконують, коли є підозра щодо благополуччя плода, про що свідчить



аномальна частота серцевих скорочень плода або інші ознаки дистресу плода. У таких випадках може знадобитися швидке народження дитини, щоб мінімізувати ризики для її здоров'я [28]. Інструментальні пологи також застосовують за наявності слабкості пологової діяльності, а саме – у пролонгований другий період пологів, що також може призвести до виснаження матері.

З іншого боку, певні захворювання матері, такі, як захворювання серця або прееклампсія, можуть бути протипоказанням до тривалих навантажень, що робить необхідною інструментальну допомогу. Також інструментальні пологи можуть бути цінними для допомоги за неправильного положення головки плода, коли вона не оптимально вирівняна для безпечних вагінальних пологів. Наприклад, якщо дитина знаходиться у задньому виді, інструменти можуть допомогти полегшити пологи [27].

Під час проведення інструментальних пологів медичні працівники іноді стикаються з вибором виконання епізіотомії. Концепція, що покладена в основу використання епізіотомії під час інструментальних пологів, – це розширення площини виходу з малого таза та профілактика розриву промежини 3-го ступеня. Зв'язок між інструментальними пологами та використанням епізіотомії складний і вимагає продуманого та індивідуального підходу [27].

Порівнюючи показники застосування вакуум-екстракції плода у пацієток двох груп, не було знайдено статистично значущих відмінностей ( $p > 0,999$ ).

Епідуральна анестезія (ЕА) – широко використовуваний метод знеболювання під час пологів. Крім того, ЕА часто приводить до розслаблення м'язів тазового дна та промежини, що може бути корисним під час другого періоду пологів, коли голова плода опускається [29].

Однак використання ЕА збільшує ймовірність епізіотомії. Вона може зменшити відчуття тиску та розтягування промежини під час другого періоду пологів, що збільшує ризик застосування епізіотомії [30]. Також ЕА може уповільнювати прогресування пологів, тим самим зумовлюючи слабкість пологової діяльності та, як наслідок, збільшуючи ризик використання епізіотомії [31].

З іншого боку, у випадках застосування інструментального розродження (щипці або вакуум-екстракція) перевагою може слугувати ЕА. Розслаблення м'язів тазового дна полегшує медичникам виконання інструментальних маневрів та застосування загальної чи місцевої анестезії. Важливо відзначити, що вплив ЕА на ризик застосування епізіотомії є індивідуальним. Такі фактори, як анатомічні особливості жінки, конкретні обставини пологів і клінічне судження

Таблиця 3

**Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику балів згідно зі шкалою REEDA**

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності відношення шансів від 1, $p$	Показник відношення шансів моделі (95% довірчий інтервал)
Група	порівняння		Референтний	
	дослідження	-1,80±0,43	<0,001	0,16 (0,07–0,38)
Вік		0,051±0,038	0,184	–
Індекс маси тіла		0,067±0,050	0,182	–
Гравідитет		0,04±0,22	0,859	–
Утрата вагітності		0,09±0,23	0,690	–
Індукція пологів	Відсутня		Референтний	
	Балон*	0,18±0,51	0,723	–
	Гель**	0,25±0,51	0,629	–
Тривалість пологів		0,06±0,96	0,954	–
Тривалість потуг, на 0,01***		0,20±0,09	0,024	1,22 (1,02–1,45)
Термін гестації		0,50±0,18	0,006	1,65 (1,16–2,35)
Крововтрата		0,003±0,002	0,175	–
Маса тіла дитини, на 100 г		0,024±0,035	0,495	–
Слабкість пологової діяльності		-0,10±0,47	0,827	–
Ручна ревізія порожнини матки		-0,16±0,56	0,762	–
Вакуум-екстракція плода		0,04±0,51	0,931	–
Знеболювання під час пологів	Місцева анестезія		Референтний	
	Епідуральна анестезія	0,14±0,40	0,75	–
	Загальна анестезія	-0,89±0,72	0,217	–

Примітки: \* – балон – балонна дилатація шийки матки, \*\* – гель – цервікальний гель з простагландином E<sub>2</sub>; \*\*\* – для аналізу тривалості пологів та потуг використовували добу, а саме – 24 год, як 1 – одиницю вимірювання.

медичного працівника, відіграють важливу роль у визначенні необхідності доцільності проведення епізіотомії [32].

Порівнюючи показники застосування ЕА, загальної та локальної анестезії у пацієток обох груп, не було виявлено статистично значущих відмінностей ( $p=0,396$ ).

Рани – це поширена медична проблема, яка турбує як пацієнтів, так і лікарів, які їм надають допомогу. Однак існує дуже мало загальноприйнятих методів лікування для пришвидшення процесу загоєння ран [33]. Ураховуючи важливість останнього, особливо у контексті прогнозування успішності загоєння епізіотомної рани, наступним для аналізу зв'язку ризику високого значення суми балів згідно зі шкалою REEDA (Sum) використано метод побудови моделей логістичної регресії.

Під час узагальненого оцінювання суми балів на 10-у добу (Sum10) більше 3 вважали, що лікування не було ефективним (результуюча ознака  $Y=1-81$  пацієнтка), в іншому випадку ефект використання вважали досягнутим (результуюча ознака  $Y=0-42$  пацієнтки).

У табл. 3 наведені результати однофакторного аналізу для показників, що розраховані на початок застосування гідрогелевих пов'язок із лідокаїном.

Динаміка загоєння епізіотомних ран згідно зі шкалою REEDA свідчить про важливі відмінності між групами дослідження та порівняння на різних етапах спостереження.

На 1-у добу пацієнтки з групи дослідження мали середній показник 4 (3–6), тоді як у групі порівняння він становив 5 (3,25–6). Ця різниця хоч і не досягла статистичної значущості ( $p=0,589$ ), свідчить про тенденцію до більш швидкого загоєння ран у пацієток, які використовували гідрогелеві пов'язки з лідокаїном.

На 2-у добу після пологів спостерігалася значуща різниця у динаміці загоєння між групами ( $p=0,001$ ). Пацієнтки з групи дослідження мали середній показник REEDA 6 (4–7,5), тоді як у групі порівняння він становив 7 (6–8). Це вказує на більш швидке відновлення тканин у пацієток, які використовували гідрогелеві пов'язки з лідокаїном.

На 3-ю добу не було виявлено статистично значущої різниці між групами ( $p=0,014$ ). Обидві групи мали середній показник REEDA на рівні 6, але медіани були трошки вищі у групі порівняння (3–6,5) стосовно групи дослідження (5–7).

На 10-у добу спостерігалася найбільш виражена різниця між групами ( $p<0,001$ ). У групі дослідження середній показник REEDA становив 3 (3–4), тоді як у групі порівняння він був на один пункт вище – 4 (4–5). Це свідчить про більш швидке та ефективне загоєння епізіотомних ран у пацієток, у яких використовували гідрогелеві пов'язки з лідокаїном.

Порівняльний аналіз виявив, що у групі дослідження, яка використовувала гідрогелеві пов'язки із лідокаїном, спостерігався значно менший відсоток пацієток із високими балами згідно зі шкалою REEDA на 10-у добу стосовно показників групи порівняння. Так, у групі дослідження 28 (46,67%) з 60 пацієток мали бали більше 3, тоді як у групі порівняння цей показник був вищий і становив 53 (84,13%) з 63 пацієток.

Виявлено зниження ( $p<0,001$ ) ризику високої суми балів згідно зі шкалою REEDA у пацієток групи дослідження, відношення шансів (ВШ) = 0,16 (95% довірчий інтервал (ДІ): 0,07–0,38), стосовно показників групи порівняння. Фіксували ріст ( $p=0,024$ ) ризику високої суми балів згідно зі шкалою REEDA при зростанні тривалості потуг, ВШ = 1,22 (95% ДІ: 1,02–1,45) на кожні 0,01 доби (для аналізу тривалості пологів та потуг використовували добу, а саме 24 год, як 1), та показника терміну гестації ( $p=0,006$ ), ВШ = 1,65 (95% ДІ: 1,16–2,35) на кожен тиждень вагітності.

На другому етапі аналізу для виявлення набору ознак, пов'язаних із ризиком високої (>3) суми балів згідно зі шкалою REEDA, було проведено відбір показників, пов'язаних із результуючою ознакою. Для відбору використано метод покрокового включення/виключення факторних ознак (із порогом включення  $p<0,1$  та порогом виключення  $p>0,2$ ).

Було відібрано 4 незалежні факторні ознаки, а саме: група дослідження, ІМТ, тривалість потуг, термін гестації, для яких побудовано чотирифакторну модель логістичної регресії (табл. 4).

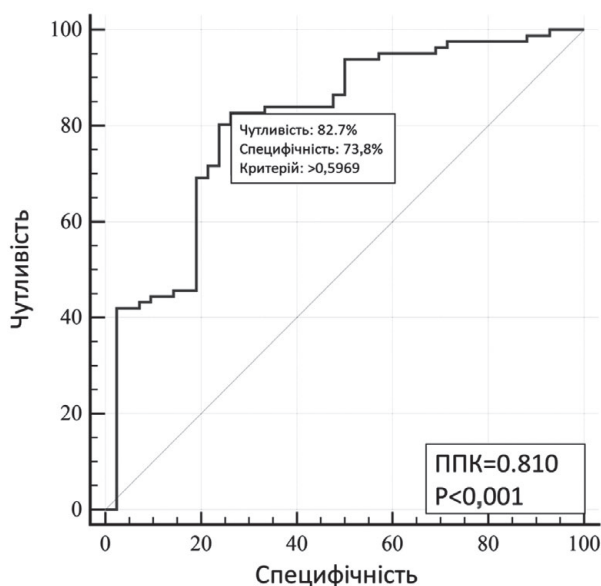
Слід зазначити, що у багатфакторній моделі виявлено зниження ( $p<0,001$ ) ризику високої суми балів згідно зі шкалою REEDA для пацієток групи дослідження, ВШ = 0,19 (95% ДІ: 0,08–0,47), стосовно показника групи порівняння (при урахуванні впливу інших значущих факторів ризику). Ураховуючи результати багатфакторної моделі, які зафіксували статистично значуще зниження ризику високої суми балів за шкалою REEDA у пацієток групи дослідження, відзначено важливість використання гідрогелевих пов'язок із лідокаїном для покращення процесу заго-

Таблиця 4

**Аналіз чотирифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику високої суми балів згідно зі шкалою REEDA**

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності ВШ від 1, $p$	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ДІ)
Група	порівняння			Референтний
	дослідження	-1,65±0,46	<0,001	
Індекс маси тіла		0,10±0,06	0,084	–
Тривалість потуг, на 0,01*		0,20±0,09	0,025	1,22 (1,02–1,45)
Термін гестації		0,57±0,22	0,007	1,78 (1,16–2,71)

Примітка. Для аналізу тривалості потуг використовували добу, а саме – 24 год, як 1 – одиницю вимірювання.



### Крива операційних характеристик чотирифакторної моделі прогнозування ризику високих балів згідно зі шкалою REEDA

ення епізіотомної рани, який залишається стійким і при урахуванні інших можливих впливових чинників.

У ході дослідження з метою виявлення сукупності факторних ознак, пов'язаних із ризиком високих балів згідно зі шкалою REEDA, використано метод побудови та аналізу багатфакторних моделей логістичної регресії. Основні ознаки виділені методом покрокового включення/виключення.

Було виділено 4 основні ознаки: застосування гідрогелевих пов'язок із лідокаїном, ІМТ, тривалість потуг, термін гестації. Чотирифакторна модель, побудована на виділених ознаках, адекватна площі під кривою (ППК) операційних характеристик моделі: ППК=0,81 (95% ДІ: 0,73–0,88). Це свідчить про наявність сильного зв'язку ризику із застосуванням гідрогелевих пов'язок із лідокаїном, ІМТ, тривалістю потуг, терміном гестації (рисунок).

Під час вибору оптимального (за Youden Index) порогу чутливість моделі становить 82,3% (95% ДІ:

72,7–90,2), специфічність – 73,8% (95% ДІ: 58,0–86,1). Обраний оптимальний поріг гармонійно забезпечує баланс між чутливістю та специфічністю, що робить модель ефективним інструментом для ідентифікації пацієнток, які стикаються з високим ризиком у зв'язку із загоєнням ран після епізіотомії.

Ураховуючи описані фізичні властивості, можливим поясненням впливу гідрогелевих пов'язок із лідокаїном порівняно з традиційними методами перев'язування є сумісність з біологічними тканинами, здатність утримувати вологу та поглинати ексудат. Крім того, своєчасна біодеградація гідрогелевих пов'язок дозволяє уникнути вторинного пошкодження під час заміни пов'язки, що робить їх ідеальним матеріалом для перев'язування ран [34–37].

Порівняно з іншими пов'язками, такими, як піна та плівки, гідрогелі мають тривимірну пористу мережеву структуру, схожу на структуру природного ендоплазматичного клітинного матриксу, забезпечуючи основу для проліферації та міграції клітин. Що ще важливіше, гідрогелеві пов'язки можуть бути структурно і біохімічно розроблені та функціонально інтегровані для набуття різноманітних переваг, з яких протизапальні гідрогелеві пов'язки є головними представниками.

Іншим важливим аспектом вивчення є те, що останніми роками активні форми кисню, хемокіни та фенотипи макрофагів були у центрі досліджень щодо боротьби з надмірним запаленням у ранах [38, 39].

### ВИСНОВКИ

Використання гідрогелевих пов'язок із лідокаїном та урахування деяких аспектів пологів, а саме – їхньої тривалості і терміну гестації, може сприяти покращенню перебігу загоєння епізіотомних ран. Такий комплексний підхід забезпечує ефективність та значущість використання гідрогелевих пов'язок із лідокаїном у практиці сучасного акушерства для поліпшення результатів лікування пацієнток з епізіотомною ранною.

У подальшому необхідні дослідження щодо ефективності використання гідрогелевих пов'язок при веденні епізіотомної рани.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

### Відомості про авторів

**Ляшко Мар'яна Богданівна** – аспірантка, кафедра акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 331-36-90

ORCID: 0000-0002-8652-0378

**Говсєєв Дмитро Олександрович** – д-р мед. наук, проф., директор, КНП «Перинатальний центр м. Києва»; тел.: (044) 331-36-90

ORCID: 0000-0001-9669-0218

### Information about the authors

**Liashko Mariana B.** – MD, PhD-student, Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 331-36-90

ORCID: 0000-0002-8652-0378

**Govsiev Dmytro O.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Communal Non-Commercial Enterprise «Kyiv Perinatal Center»; tel.: (044) 331-36-90

ORCID: 0000-0001-9669-0218



## ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. WHO recommendations on intrapartum care for a positive childbirth experience [Internet]. Geneva: WHO; 2018. 238 p. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241550215>.
- Prosser SJ, Barnett AG, Miller YD. Factors promoting or inhibiting normal birth. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):241. doi: 10.1186/s12884-018-1871-5.
- Carroli G, Mignini L. Episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD000081. doi: 10.1002/14651858.CD000081.pub2.
- Rogers RG, Leeman LM, Borders N, Qualls C, Fullilove AM, Teaf D, et al. Contribution of the second stage of labour to pelvic floor dysfunction: a prospective cohort comparison of nulliparous women. *BJOG*. 2014;121(9):1145-53. doi: 10.1111/1471-0528.12571.
- Vale de Castro Monteiro M, Pereira GM, Aguiar RA, Azevedo RL, Correia-Junior MD, Reis ZS. Risk factors for severe obstetric perineal lacerations. *Int Urogynecol J*. 2016;27(1):61-7. doi: 10.1007/s00192-015-2795-5.
- Jiang H, Qian X, Carroli G, Garner P. Selective versus routine use of episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD000081. doi: 10.1002/14651858.CD000081.pub3.
- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 198: Prevention and Management of Obstetric Lacerations at Vaginal Delivery. *Obstet Gynecol*. 2018;132(3):e87-e102. doi: 10.1097/AOG.0000000000002841.
- World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections [Internet]. Geneva: WHO; 2016. 70 p. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241549363>.
- Jallad K, Steele SE, Barber MD. Breakdown of Perineal Laceration Repair After Vaginal Delivery: A Case-Control Study. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2016;22(4):276-9. doi: 10.1097/SPV.0000000000000274.
- Gün İ, Doğan B, Özdamar Ö. Long- and short-term complications of episiotomy. *Turk J Obstet Gynecol*. 2016;13(3):144-8. doi: 10.4274/tjod.00087.
- Lavaf M, Simbar M, Mojab F, Alavi MH, Samimi M. Comparison of honey and phenytoin (PHT) cream effects on intensity of pain and episiotomy wound healing in nulliparous women. *J Complement Integr Med*. 2017;15(1):/jcim.2018.15.issue-1/jcim-2016-0139/jcim-2016-0139.xml. doi: 10.1515/jcim-2016-0139.
- Gravett CA, Gravett MG, Martin ET, Bernson JD, Khan S, Boyle DS, et al. Serious and life-threatening pregnancy-related infections: opportunities to reduce the global burden. *PLoS Med*. 2012;9(10):e1001324. doi: 10.1371/journal.pmed.1001324.
- Hill PD. Psychometric properties of the REEDA. *J Nurse Midwifery*. 1990;35(3):162-5. doi: 10.1016/0091-2182(90)90166-3.
- Shmueli A, Gabbay Benziv R, Hirsch L, Ashwal E, Aviram R, Yorgev Y, et al. Episiotomy – risk factors and outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(3):251-6. doi: 10.3109/14767058.2016.1169527.
- Gerdin E, Sverrisdottir G, Badi A, Carlsson B, Graf W. The role of maternal age and episiotomy in the risk of anal sphincter tears during childbirth. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007;47(4):286-90. doi: 10.1111/j.1479-828X.2007.00739.x.
- Dalbye R, Gunnes N, Blix E, Zhang J, Eggebø T, Nistov Tokheim L, et al. Maternal body mass index and risk of obstetric, maternal and neonatal outcomes: A cohort study of nulliparous women with spontaneous onset of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(3):521-30. doi: 10.1111/aogs.14017.
- Bączek G, Rychlewicz S, Sys D, Rzońca P, Teliga-Czajkowska J. Episiotomy for Medical Indications during Vaginal Birth-Retrospective Analysis of Risk Factors Determining the Performance of This Procedure. *J Clin Med*. 2022;11(15):4334. doi: 10.3390/jcm11154334.
- Thangarajah F, Scheufen P, Kirn V, Mallmann P. Induction of Labour in Late and Postterm Pregnancies and its Impact on Maternal and Neonatal Outcome. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016;76(7):793-8. doi: 10.1055/s-0042-107672.
- Sosa CG, Althabe F, Belizán JM, Buekens P. Risk factors for postpartum hemorrhage in vaginal deliveries in a Latin-American population. *Obstet Gynecol*. 2009;113(6):1313-19. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181a66b05.
- Al Ghamdi DS. A retrospective study of the incidence and predisposing factors of third- and fourth-degree perineal tears. *Saudi Med J*. 2020;41(11):1241-44. doi: 10.15537/smj.2020.11.25498.
- Issakhanova A, Issanov A, Ukybassova T, Kaldyulova L, Marat A, Imankulova B, et al. Depression, Anxiety, and Stress in Kazakhstani Women with Recurrent Pregnancy Loss: A Case-Control Study. *J Clin Med*. 2023;12(2):658. doi: 10.3390/jcm12020658.
- Terzic M, Aimagambetova G. Prothrombotic gene polymorphisms and adverse reproductive outcomes in assisted reproductive technology. *Management of Infertility: Elsevier*; 2023, p. 55-63.
- La X, Wang W, Zhang M, Liang L. Definition and Multiple Factors of Recurrent Spontaneous Abortion. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1300:231-57. doi: 10.1007/978-981-33-4187-6\_11.
- Carlson N, Ellis J, Page K, Dunn AA, Phillippi J. Review of Evidence-Based Methods for Successful Labour Induction. *J Midwifery Womens Health*. 2021;66(4):459-69. doi: 10.1111/jmwh.13238.
- Ballesteros-Meseguer C, Carrillo-García C, Meseguer-de-Pedro M, Canteras-Jordana M, Martínez-Roche ME. Episiotomy and its relationship to various clinical variables that influence its performance. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24:e2793. doi: 10.1590/1518-8345.0334.2686.
- Favilli A, Tosto V, Ceccobelli M, Parazzini F, Franchi M, Bini V, Gerli S. Risk factors for non-adherent retained placenta after vaginal delivery: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):268. doi: 10.1186/s12884-021-03721-9.
- Sullivan C, Hayman R. Instrumental vaginal delivery. *Obstet, Gynaecol & Reprod Med*. 2008;18(4):99-105.
- Thies-Lagergren L, Kvist LJ, Christensson K, Hildingsson I. No reduction in instrumental vaginal births and no increased risk for adverse perineal outcome in nulliparous women giving birth on a birth seat: results of a Swedish randomized controlled trial. *BMC Preg Child*. 2011;11(1):1-9.
- Shields SG, Ratcliffe SD, Fontaine P, Leeman L. Dystocia in nulliparous women. *Am Fam Physician*. 2007;75(11):1671-8.
- Penuela I, Isasi-Nebreda P, Almeida H, López M, Gomez-Sanchez E, Tamayo E. Epidural analgesia and its implications in the maternal health in a low parity community. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):52. doi: 10.1186/s12884-019-2191-0.
- Antonakou A, Papoutsis D. The Effect of Epidural Analgesia on the Delivery Outcome of Induced Labour: A Retrospective Case Series. *Obstet Gynecol Int*. 2016;2016:5740534. doi: 10.1155/2016/5740534.
- Jiang Q, Jin Z, Wang W, Ji Q, Qi C. Retrospective study to assess the effect of epidural analgesia on labor progress and women's pelvic floor muscle from the perspective of electromyography. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):2211198. doi: 10.1080/14767058.2023.2211198.
- Mori H-M, Kawanami H, Kawahata H, Aoki M. Wound healing potential of lavender oil by acceleration of granulation and wound contraction through induction of TGF- $\beta$  in a rat model. *BMC*. 2016;16(1):1-11.
- Hu H, Xu FJ. Rational design and latest advances of polysaccharide-based hydrogels for wound healing. *Biomater Sci*. 2020;8(8):2084-101. doi: 10.1039/d0bm00055h.
- Liang Y, He J, Guo B. Functional Hydrogels as Wound Dressing to Enhance Wound Healing. *ACS Nano*. 2021;15(8):12687-722. doi: 10.1021/acsnano.1c04206.
- Kamoun EA, Kenawy ES, Chen X. A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. *J Adv Res*. 2017;8(3):217-33. doi: 10.1016/j.jare.2017.01.005.
- Chen J, He J, Yang Y, Qiao L, Hu J, Zhang J, et al. Antibacterial adhesive self-healing hydrogels to promote diabetic wound healing. *Acta Biomater*. 2022;146:119-30.
- Wang H, Xu Z, Zhao M, Liu G, Wu J. Advances of hydrogel dressings in diabetic wounds. *Biomater Sci*. 2021;9(5):1530-46. doi: 10.1039/d0bm01747g.
- Firlar I, Altunbek M, McCarthy C, Ramalingam M, Camci-Unal G. Functional Hydrogels for Treatment of Chronic Wounds. *Gels*. 2022;8(2):127. doi: 10.3390/gels8020127.

Стаття надійшла до редакції 10.01.2024. – Дата першого рішення 16.01.2024. – Стаття подана до друку 19.02.2024

# Bridging gaps: improving the access of primary health care in rural Ukraine through mobile health units

V. V. Suzyma, T. P. Yurochko

National University of Kyiv-Mohyla Academy, Kyiv

Rural healthcare is an integral part of the Ukrainian healthcare system. However, access to healthcare for the rural population is uneven due to poor development of medical infrastructure and staffing. The problem of access to medical care in rural areas has been exacerbated by the full-scale war.

**The objective:** to study and analyze the current state of accessibility of primary health care in rural areas in Ukraine, followed by a discussion of promising areas for the introduction of mobile health units as a tool for implementing the “Medical Guarantees” program in hard-to-reach regions of Ukraine.

**Materials and methods.** The study included data from official statistical reports, regulatory documents and scientific sources. The methodology includes bibliosemantic, medical and statistical methods and the method of structural logical analysis.

**Results.** It has been established that the low level of access to primary health care for the rural population of Ukraine has been significantly exacerbated by the devastating impact of the war on medical and transport infrastructure, especially in the frontline and recently de-occupied rural areas, and by migration processes.

The situation is complicated by the fact that most patients in rural areas are elderly people who are physically unable to use public transportation, even if it is available. The analysis of international practice has shown that mobile health units can be introduced into the public healthcare system as a temporary measure to meet the urgent needs of the Ukrainian population, especially in rural areas.

Integration of mobile health units into the state program “Medical Guarantees” can effectively address the urgent health care needs to increase access to health care for the rural population of Ukraine. State regulation of the division of these units will eliminate problems such as duplication and uneven service delivery and will create a transparent system of remuneration for the staff included in these units.

**Conclusions.** The results of the study suggest that the practice of mobile medical units should be introduced as a tool for implementing the “Medical Guarantees” program for regions/locations of Ukraine with low access to medical infrastructure, namely remote rural areas and areas that have been devastated by the war. Mobile medical units will ensure the stability of access to primary health care services and contribute to improving the health of the population.

**Keywords:** rural population, access to health care, primary health care, rural medicine, medical infrastructure, mobile health units.

## Заповнюючи прогалини: покращення доступності первинної медичної допомоги сільському населенню України з використанням мобільних медичних бригад

V. V. Suzyma, T. P. Yurochko

Охорона здоров'я у сільській місцевості є невід'ємною частиною української системи охорони здоров'я. Однак доступність медичної допомоги для сільського населення неоднакова з причини нерівномірності розвитку медичної інфраструктури та забезпечення кадрами. Проблема доступності медичної допомоги у сільській місцевості посилилась внаслідок повномасштабної війни.

**Мета дослідження:** вивчення і аналіз сучасного стану доступності первинної медичної допомоги у сільській місцевості в Україні з подальшим розглядом перспективних напрямів впровадження мобільних медичних бригад як інструменту реалізації програми «Медичні гарантії» у важкодоступних регіонах України.

**Матеріали та методи.** У ході дослідження використані дані офіційної статистичної звітності, нормативно-правові документи та наукові джерела. Методика включає бібліосемантичний, медико-статистичний методи та метод структурного логічного аналізу.

**Результати.** Установлено, що низький рівень доступності первинної медичної допомоги для сільського населення України значно поглибився руйнівним впливом війни на медичну та транспортну інфраструктуру, особливо у прифронтовій та нещодавно деокупованій сільській місцевості, міграційними процесами.

Ситуація ускладнюється тим, що більшість хворих у сільській місцевості – люди літнього віку, які фізично не можуть користуватися громадським транспортом, навіть якщо останній доступний. Аналіз міжнародної практики продемонстрував, що мобільні медичні пункти можуть бути введені у державну систему охорони здоров'я як тимчасовий захід для задоволення нагальних потреб українського населення, особливо у сільській місцевості.

Інтеграція мобільних медичних пунктів у державну програму «Медичні гарантії» може ефективно задовольнити нагальні потреби охорони здоров'я щодо підвищення доступності медичної допомоги сільському населенню України. Державне регулювання діяльності цих підрозділів знівелює такі проблеми, як дублювання та нерівномірність надання послуг, а також створить прозору систему оплати праці для персоналу, що входить до складу цих підрозділів.

**Висновки.** Результати дослідження дають підставу рекомендувати впровадити практику мобільних медичних пунктів як інструмент реалізації програми «Медичні гарантії» для регіонів/місцевості України з низьким рівнем доступності медичної інфраструктури, а саме – віддалені сільські регіони та місцевості, які зазнали руйнівного впливу війни. Мобільні медичні пункти зможуть забезпечити стабільність доступності послуг первинної медичної допомоги та сприяти-муть покращенню здоров'я населення.

**Ключові слова:** сільське населення, доступність медичної допомоги, первинна медична допомога, сільська медицина, медична інфраструктура, мобільні медичні бригади.

In the Ukrainian healthcare system, rural health comprises an integral component; however, inhabitants of rural areas manifest deleterious health outcomes [1]. These outcomes can, in part, be ascribed to impediments in the accessibility of primary healthcare services. Despite continuous attention to rural healthcare in healthcare reform initiatives, particularly with regard to enhancing accessibility for the populace, the challenges obstructing rural healthcare have been exacerbated by the extensive Russian invasion. This invasion has led to considerable damage to healthcare infrastructure, persistent shelling, and the displacement of civilians [2].

Because of the hostilities and population displacement, the conventional primary healthcare infrastructure has proved insufficient in meeting healthcare requirements in certain rural areas [3]. Although we do not advocate for the complete abandonment of reforming traditional primary healthcare delivery methods, the implementation of mobile health units within the government-funded program «Medical guarantees» could expeditiously address the most pressing healthcare needs of the rural population.

While the post-war reconstruction of the Ukrainian healthcare system has received considerable attention from policymakers and academics [4, 5], the satisfaction of current healthcare needs among the rural population has been relatively neglected. There are only a limited number of publications that offer insights into the management of specific aspects of the primary health care system during the war [6–8], and comprehensive research on this topic is lacking.

Consequently, this study takes guidance and inspiration primarily from the practices employed in other countries regarding mobile health units. We supplemented our theoretical framework with up-to-date data on the current state of rural healthcare in Ukraine, reports from international organizations detailing their own initiatives on the implementation of mobile health units in Ukraine, relevant publications from governmental authorities and legislation, as well as our own professional expertise.

**The objective:** the present work is focused on the examination and analysis of the existing accessibility status of primary healthcare services in rural regions of Ukraine. Subsequently, a deliberation on prospective avenues for the deployment of mobile health units is undertaken as a strategic measure to facilitate the implementation of the Medical Guarantees program within remote areas of Ukraine.

## MATERIALS AND METHODS

This study utilized a diverse set of research materials, including data sourced from scientific literature, statistical databases, legislative documents, and insights gained

from personal practical experience. The research methodology employed a systematic approach, incorporating the bibliosemantic method to analyze and extract meaningful information from the literature. Additionally, the study applied the method of structural and logical analysis to systematically organize and evaluate the collected data. These methods collectively provided a comprehensive framework for the investigation, ensuring a thorough examination of the subject matter.

## RESULTS AND DISCUSSION

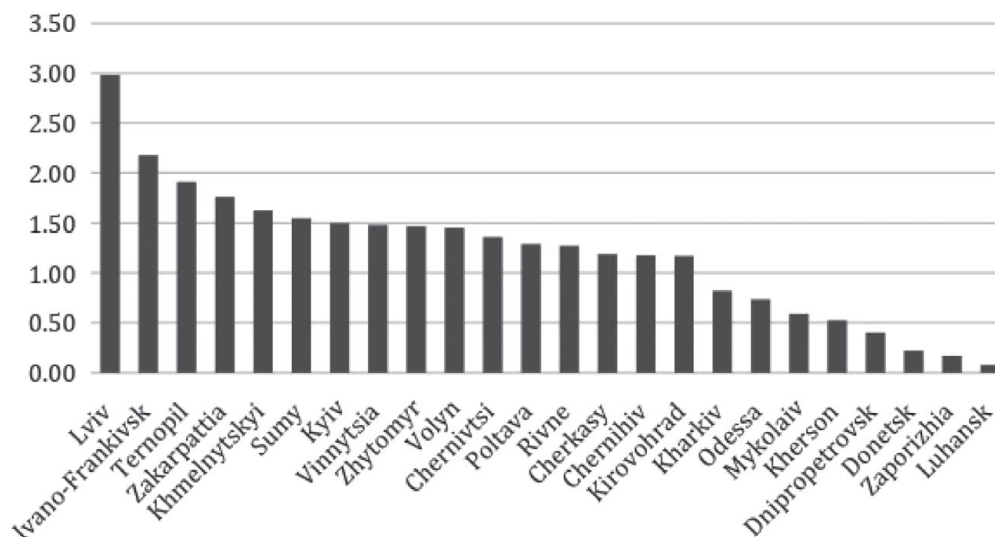
Given that almost  $\frac{1}{3}$  of the Ukrainian population resides in rural locales [1], it is imperative to prioritize the provision of healthcare access to this demographic as a crucial consideration in the evolution of the national healthcare infrastructure. Nevertheless, an examination of statistical metrics pertaining to parameters such as life expectancy, infant mortality, and the prevalence of infectious diseases reveals inferior outcomes within the rural populace when juxtaposed with their urban counterparts [1].

The aforementioned adverse health outcomes could be partly attributed to the lack of access to the qualified and available primary healthcare services. 23,000 Ukrainian villages have 4,000 dispensaries and 12,700 Paramedic and Midwifery Point (further PMP) [9]. Those facilities are in poor condition: 71% of PMP have no water supply, 75% of PMP lack drainage and there is no lavatory in the 82% of dispensaries [9]. Furthermore, a significant number of rural healthcare facilities, especially in the frontline and recently unoccupied rural regions, have been damaged by Russian troops [2].

The provision of high-quality primary healthcare services in rural areas is further complicated by the lack of the medical personnel. While the World Health Organisation (further WHO) recommended density of the medical personnel is 2,5 per 1000 individuals [10], as could be seen from the Figures 1,2 [11] the current number in almost all rural regions of Ukraine is far from the required threshold.

The lack of the medical personnel is expected to aggravate in the following years, since many of them are of the retirement age (Figure 3) [11]. Young professionals tend to work in the urban areas due to the higher prestige, better remuneration and career growth opportunities [12]. As a result, the recruitment of the general practitioner is an ongoing challenge for the rural self-government. Consequently, many rural localities have a single physician per number of villages [13]. In remote communities the situation is further exacerbated, due to the absence of the local medical specialist, local patients could obtain needed services only in the nearby villages [13].





**Fig. 1. Physicians' density in the rural regions per 1000 populations (2022)**

Due to the inadequate and unreliable public transport connection and poverty, the majority of the rural patients tend not to refer for the needed primary healthcare that is not accessible within their vicinity [14]. This is compounded by the fact that most of the patients in the rural areas are elderly, who are physically unable to use the public transport, even if the latter was available [15].

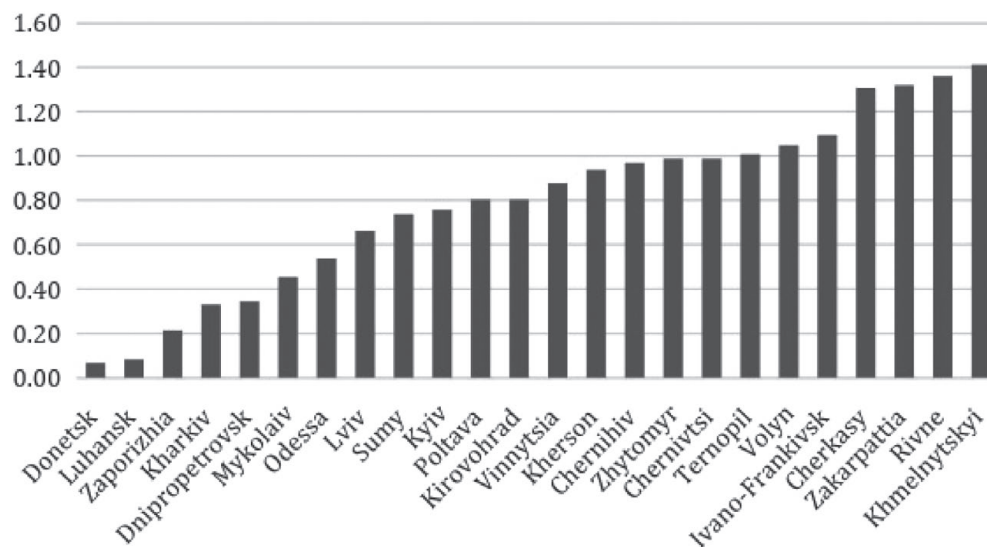
The Russian full-scale invasion exacerbated the situation even more, a significant number of medical professionals, especially from the occupied and frontline areas, migrated to the safer areas [16]. Destruction of the roads and bridges, coupled with the constant shelling impeded the access of the remaining physicians to the rural regions, thereby leaving

the local population without access to the primary healthcare services [17].

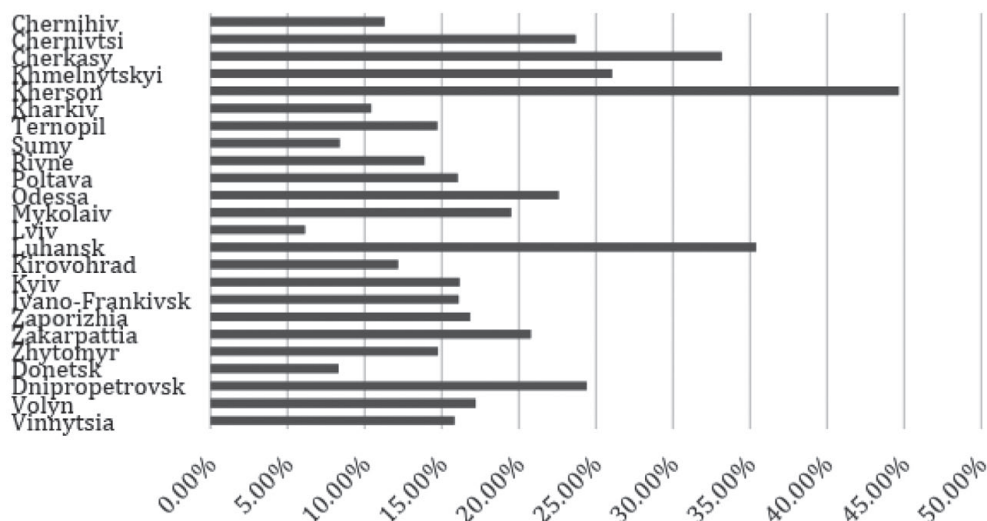
Furthermore, a mass war related exodus of Ukrainians to rural areas in Central and Western, caused significant pressure on the local primary healthcare infrastructure, which proved insufficient to cope with the overwhelming patient load [18, 19].

Accordingly, we can summarize the unique characteristics of access to the primary healthcare in the rural regions as follows (Figure 4):

- 1) Low density of medical personnel
- 2) Lack of healthcare facility and/or their inadequate conditions
- 3) Inability of patients to seek primary healthcare outside their locality.



**Fig. 2. Mid-level medical professional density in the rural regions per 1000 populations (2022)**



**Fig. 3. Percentage of the Rural physicians at the retirement age (2022)**

**Policy landscape analysis**

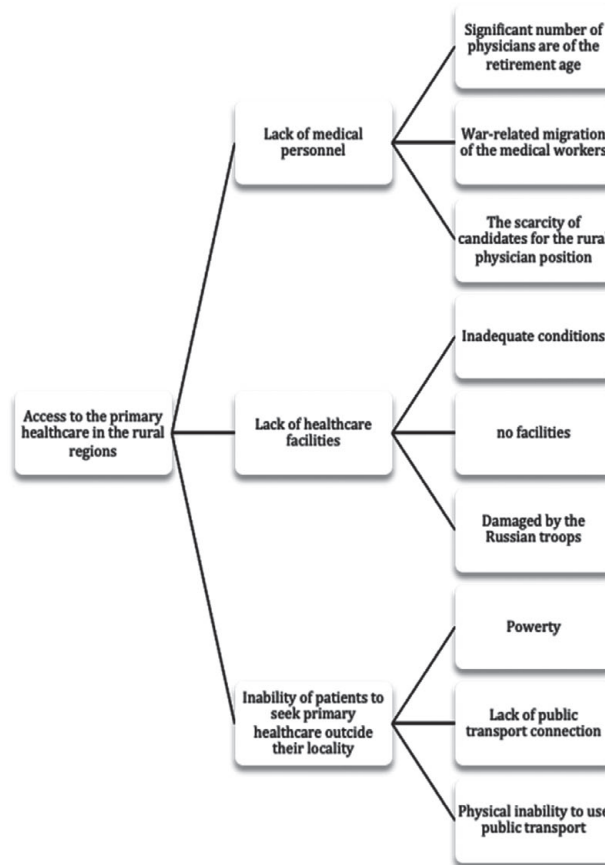
The issue of rural health has always been a challenge for the Ukrainian stakeholders, who tried to resolve it among others by the development of the rural primary healthcare facilities and increasing the number of medical staff. Notably, in 1990 the Government stipulated that *“the village should be favored over the city (per capita) in the construction of healthcare facilities”* [20]. In the following years, numerous attempts were undertaken to implement that proclamation.

In 2000 the Concept of health care development was adopted for reforming primary healthcare in line with the family care principle [21]. As part of this initiative, it was ordered to establish family medicine dispensaries in the rural settlements with more than 1 thousand people [22]. Subsequently, this system was expanded to include the paramedics and obstetricians' points [23]. In 2013 Ministry of health of Ukraine set the minimum number of 3,3 outpatients per 10 thousand rural population [24], which was significantly lower than in other European states (4.9) [25].

In terms of the medical personnel, it was attempted to encourage the young professionals to work in the rural localities by providing them with the one-time financial assistance [26]. Nevertheless, the aforementioned clauses were fragmented, underfunded and inconsistent with the Semashko system of the planned economy, thereby most of them did not bring the desired results and remained mostly on the paper.

The health care financing reform in 2017 was expected to improve primary healthcare provision in the rural regions. As part of this reform, the rural primary healthcare facilities network was reorganized based on the number of residents [27]. In addition, numerous rural health units were planned to be modernized and motivational packages for the rural practitioners were declared, including loans for construction or purchase of housing and abilities for promotion of professional knowledge [28].

Remuneration of the family doctors is based on the number of contracted patients and may be supplemented by the local authorities' financial support. Despite these



**Fig. 4. Attributes of Primary Healthcare Access in Rural Regions**

measures, the salary of the rural practitioner remains inadequate, which among other reasons causes a shortage of the latter.

Although there was some progress in the implementation of the aforementioned reform, especially in part of the

modernization of healthcare facilities, before the Russian full-scale invasion in 2022, majority rural localities still experienced the shortage of the family doctors and lack of the healthcare facilities. That problem has been further aggravated by the ongoing hostilities, attacks on the healthcare infrastructure and migration of the medical practitioners. Due to the lack of the physicians, destruction of the roads and bridges and unavailability of public transport connection many rural residents, especially in the frontline and unoccupied territories, remained without access to healthcare.

### ***Cross-country analysis***

While it is generally acknowledged that mobile health units cannot replace the conventional primary healthcare infrastructure, they could be a valuable interim solution until the stable primary healthcare network could be established [29]. Besides, there is a long-standing practice of successful application of this instrument in humanitarian settings [30].

As an illustration, the deployment of mobile health units in the conflict-affected areas of Democratic Republic of Congo in 2004 was instrumental in addressing the dire needs of the local population in primary healthcare. The aforementioned project was employed by the local non-governmental organization and aimed at provision of survivors and their families with such services as health education, hygiene promotion, laboratory testing and consultations on the most common diseases [31].

Besides, the project exhibited some deficiencies pertaining to infrequent visits of the mobile health units, lack of psychosocial services and inadequate coordination with the local authorities. Nevertheless, the project was successful in enhancing healthcare services accessibility to the target audience, improving the quality of health education, and ensuring continuity in healthcare provision.

Mobile health unit projects implemented in northern Afghanistan in 2008 proved to be beneficial in primary healthcare provision to the internally displaced persons and patients in the remote rural areas, where stable access to the primary healthcare services was hindered by ongoing hostilities [32, 33]. Those units were equipped with the physician, midwife, and nurse, who delivered basic primary healthcare services to the given population and facilitated the transportation of critically ill patients to the referral facilities. Despite the common deficiencies of the mobile health units, such as limited coverage and lack of sustainability for chronic illnesses management, the analysis of the effectiveness of this project in Afghanistan demonstrated that they better addressed the access to the remote villages, particularly during the winter month, when compared to the regular clinics [32].

The project on the utilization of mobile health units in the conflict-affected rural areas of South Sudan in 2017-2020, can be used as an additional illustration of this method of primary health care delivery [33]. Notably, the local office of WHO established their mobile health units that provided such primary healthcare services as immunization, screening, health education and treatment of common morbidities. Despite the deficiencies within team composition, the scope of services provided and the

degree of collaboration with the local authorities, mobile health units were able to satisfy the most urgent needs of the local population [30].

Thus, research conducted on the effectiveness of the aforementioned projects identified that due to the insufficiently defined schedules and geographic coverage, mobile health units have difficulties in ensuring the continuity of care and providing ongoing treatment to the respective patients [19, 30]. Nonetheless, these challenges relate to the defective management of the project, rather than inherent limitations of the instrument as such. Consequently, with appropriate implementation strategies, mobile health units could be an effective means of satisfying the dire needs of the Ukrainian rural population.

The lack of medical professionals and healthcare infrastructure, deficiencies in public transport connections and overloading of physicians in Central and Western Ukraine resulting from internal migration during the war, have posed significant challenges to the existing traditional primary healthcare system, rendering it incapable of effectively addressing the situation. While not replacing the conventional primary healthcare facilities, the mobile health units could be introduced into the public healthcare system as a provisional measure to fulfill the urgent needs of the Ukrainian populations.

Although no formalized state initiative in the field of primary healthcare existed in Ukraine, the country has already witnessed the successful operation of mobile health units for the provision of psychosocial support [34] and addressing Covid-19-related needs [35]. Moreover, volunteers, local authorities, and international organizations have already implemented various projects on primary healthcare services provision through the mobile health units.

An illustrative example can be found in the project initiated by the authorities of the Odessa region aimed at dispatching to remote villages mobile health units consisting of general practitioners equipped with diagnostic tools and physicians of other specializations (cardiologist, endocrinologist, etc.) [36]. Furthermore, noteworthy efforts are being made by WHO and the Red Cross, currently implementing their mobile health units' programs [37]. These initiatives focus on offering primary healthcare services and delivering humanitarian medicines to populations residing in frontline areas, recently unoccupied and remote localities [38].

Although contributing to the overall enhancement of primary healthcare service accessibility, the dispatch of the aforementioned mobile health units faced certain obstacles [38]. It is noteworthy that the absence of inter-organizational coordination occasionally resulted in the overlapping coverage in certain locations [39]. There were also instances, where inadequate dialog with the local authorities led to duplication of efforts in regions already enjoying stable access to primary health services [38]. Another challenge arises from the infrequent departures of those mobile health units, thereby impeding the ability to dynamically monitor the health of patients and make necessary adjustments to their treatment plans [37].

In any case, non-governmental initiatives offer distinct advantages in comparison to governmental initia-



tives. Particularly, international organizations possess significant expertise in deploying mobile health units within conflict-affected nations and consequently have developed pertinent strategies to address potential shortcomings associated with this approach [30]. Furthermore, despite having their own bureaucratic procedures, international organizations exhibit a swifter implementation of such projects compared to governmental endeavors operating within conventional protocols [40]. Lastly, international organizations enjoy superior funding resources relative to the war-impacted economy of Ukraine.

Even though mobile health units funded by international organizations have certain benefits in comparison to the state-funded projects, the latter are preferred considering the protracted war in Ukraine. Typically, initiatives of international organizations tend to be temporary and serve as pilot projects to pave the way for subsequent implementation of state-based programs [40]. Consequently, the present system of primary health care should be immediately modified in case of the possible recurrence of such a situation.

Therefore, it is recommended to incorporate mobile health units into the state-funded program of "Medical Guarantees". By implementing regulatory measures and exercising supervision over the range of services and frequency of provision of mobile health units, the state authorities can effectively address the urgent healthcare needs of the Ukrainian population. Significantly, the implementation of centralized regulation for mobile health

units would serve to mitigate the issues of duplicative coverage, inconsistent and unreliable provision of medical services, and establish a transparent remuneration framework for the personnel comprising these units.

Furthermore, it is advisable to cover with the mobile health units' program specific geographical areas, namely remote rural regions, conflict-affected localities, and areas characterized by a significant influx of internal migrants, where the local primary healthcare infrastructure is insufficient to handle the high volume of patients. Those rural areas in question presently encounter the most urgent requirements that the conventional primary healthcare system has been unable to adequately meet.

## CONCLUSION

The results of this study indicate that the implementation of a state-funded project involving mobile health units would have a notable impact on enhancing primary healthcare accessibility for the rural population residing in remote villages, conflict-affected areas, and regions experiencing a significant influx of internal migrants. Although this initiative may entail high costs and require substantial time investment, it has the potential to serve as an efficacious measure that complements the existing healthcare infrastructure. Notably, if under state control, mobile health units would be able to deliver consistent primary healthcare services and ensure ongoing care for the rural population, thereby leading to improved health outcomes.

## Information about the authors

**Suzyma Valentyna V.** – Master's Student, Specialty «Public Health», National University of Kyiv-Mohyla Academy, Kyiv, tel.: (099) 160-10-27. *E-mail:* v.khomenko@ukma.edu.ua  
ORCID: 0000-0003-4673-371

**Yurochko Tetiana P.** – PhD, Associate Professor, Head of the Department of School of Public Health, National University of Kyiv-Mohyla Academy, Kyiv, tel.: (099) 160-10-27. *E-mail:* t.yurochko@ukma.edu.ua  
ORCID: 0000-0002-9455-9141

## Відомості про авторів

**Сузима Валентина Віталіївна** – студентка магістратури, спеціальність «Громадське здоров'я», Національний університет «Києво-Могилянська академія», м. Київ; тел.: (099) 160-10-27. *E-mail:* v.khomenko@ukma.edu.ua  
ORCID: 0000-0003-4673-371

**Юрочко Тетяна Петрівна** – канд. держ. упр., доц., завідувачка, кафедра «Школа громадського здоров'я», Національний університет «Києво-Могилянська академія», м. Київ; тел.: (099) 160-10-27. *E-mail:* t.yurochko@ukma.edu.ua  
ORCID: 0000-0002-9455-9141

## REFERENCES

1. State Statistics Service of Ukraine. Demographic and social statistics / Population and migration [Internet]. Available from: [https://ukrstat.gov.ua/operativ/menu/menu\\_u/ds.htm](https://ukrstat.gov.ua/operativ/menu/menu_u/ds.htm).
2. Shushkevich A. Inside the war: life in Ukraine. *Inter J Gynecol Cancer.* 2022;32(5):686-7. doi: 10.1136/ijgc-2022-003556.
3. Quirke E, Klymchuk V, Gusak N, Gorbunova V, Sukhovii O. Applying the national mental health policy in conflict-affected regions: towards better social inclusion. *Mental Health and Social Inclusion.* 2022;26(3):242-56. doi: 10.1108/mhsi-01-2022-0002.
4. World Health Organization. Principles to guide health system recovery and transformation in Ukraine [Internet]. Geneva: WHO; 2022. 62 p. Available from: <https://www.who.int/andorra/publications/m/item/principles-to-guide-health-system-recovery-and-transformation-in-ukraine>.
5. Müller W, Khrystoforova OM, Lyashenko V. Post-War Reconstruction of Ukraine – Parallels of the Post-War Reconstruction of Germany. *Int J Acad Management Sci Res.* 2022; 6(10):267-71.
6. Dzhus M, Golovach I. Impact of Ukrainian- Russian War on Health Care and Humanitarian Crisis. *Disaster Med Public Health Prep.* 2022;17:e340. doi: 10.1017/dmp.2022.265.
7. Khanik N, Hromovik B, Levytska O, Agh T, Wettermark B, Kardas P. The impact of the war on maintenance of long-term therapies in Ukraine. *Front Pharmacol.* 2022;13:1024046. doi: 10.3389/fphar.2022.1024046.
8. Mamonova N. Food sovereignty and solidarity initiatives in rural Ukraine during the war. *J Peasant Stud.* 2022;50(1):47-66. doi: 10.1080/03066150.2022.2143351.
9. Government Portal. Ministry of Health: The draft law on rural medicine has been adopted. [Internet]. 2017. Available from: <https://www.kmu.gov.ua/news/250421782>.
10. Boniol M, Kunjumen T, Nair TS, Siyam A, Campbell J, Diallo K. The global health workforce stock and distribution in 2020 and 2030: a threat to equity and 'universal' health coverage? *BMJ Glob Health.* 2022;7(6):e009316. doi: 10.1136/bmjgh-2022-009316.
11. Center of Medical Statistics of Ukraine. Medical personnel and the network of healthcare institutions of the Ministry of Health of Ukraine for 2021-2022 [Internet]. 2023. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXXII.html>.

12. Bulakh T. The sphere of health security for life: country, problems, development prospects. *Bus Inform.* 2013;3:235-8.
13. LB. ua. Doctors without patients, patients without doctors. How medicine works in villages [Internet]. 2019. Available from: [https://rus.lb.ua/society/2019/05/23/427679\\_likari\\_bez\\_patsientiv\\_patsienti\\_bez.html](https://rus.lb.ua/society/2019/05/23/427679_likari_bez_patsientiv_patsienti_bez.html).
14. Sava er S, Kara B. Mobile healthcare services in rural areas: an application with periodic location routing problem. *OR Spectrum.* 2022;44(3):875-910. doi: 10.1007/s00291-022-00670-3.
15. Stelmashchuk A. Evaluation of the effectiveness of the transport and logistics potential of rural areas. *Sustainable Econom Dev.* 2015;1:42-50.
16. Epstein A, Lim R, Johanningman J, Fox CJ, Inaba K, Vercruysee GA, Thomas RW, Martin MJ, Konstantyn G, Schwaizberg SD; MD, FACS, MAMSE. Putting Medical Boots on the Ground: Lessons from the War in Ukraine and Applications for Future Conflict with Near-Peer Adversaries. *J Am Coll Surg.* 2023;237(2):364-73. doi: 10.1097/XCS.0000000000000707.
17. World Health Organization. Accessing health care in Ukraine after 8 months of War: The health system remains resilient, but key health services and medicine are increasingly unaffordable [Internet]. Geneva: WHO; 2022. Available from: <https://www.who.int/europe/news/item/24-10-2022-accessing-health-care-in-ukraine-after-8-months-of-war-the-health-system-remains-resilient-but-key-health-services-and-medicine-are-increasingly-unaffordable>.
18. World Health Organization. Health needs assessment of the adult population in Ukraine: survey report September 2022 [Internet]. Geneva: WHO; 2023. 36 p. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365564/WHO-EURO-2023-6904-46670-67870-eng.pdf?sequence=1>.
19. World Health Organization. Outreach Services as a Strategy to Increase Access to Health Workers in Remote and Rural Areas: Increasing Access to Health Workers in Rural and Remote Areas [Internet]. Geneva: WHO; 2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310729/>.
20. Law of Ukraine. About the priority of the social development of the village and agro-industrial complex in the national economy [Internet]. 1990. Law No. 400-XII; 1990 Oct 17. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/400-12#Text>.
21. Decree of the President of Ukraine. On the concept of development of health care of the population of Ukraine [Internet]. 2000. Decree No. 1313/2000; 2000 Dec 7. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1313/2000#Text>.
22. Decree of the President of Ukraine. On Comprehensive measures to improve medical care for the rural population for 2002-2005 [Internet]. 2002. Decree No. 8/2002; 2002 Jan 3. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/8/2002#Text>.
23. Cabinet of Ministers of Ukraine. On the approval of the State target program for the development of the Ukrainian countryside for the period up to 2015 [Internet]. 2007. Resolution No. 1158; 2007 Sept 19. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1158-2007-n#Text>.
24. Ministry of Health of Ukraine. On the approval of the Normatives for providing a network of dispensaries - units of first medical (sanitary) aid centers [Internet]. 2013. Order No. 793; 2013 September 10. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1587-13#Text>.
25. Avchukhova AM, Kochemirovska OO. Regarding the problem of development of social infrastructure of rural settlements [Internet]. 2013. Available from: <http://www.niss.gov.ua/articles/1132>.
26. Cabinet of Minister of Ukraine. On the provision of one-time targeted cash assistance to certain categories of graduates of higher education institutions [Internet]. 2006. Resolution No. 1361; 2006 Sept 26. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1361-2006-n#Text>.
27. Ministry of Health of Ukraine. On the approval of the Procedure for the formation of possible networks for the provision of first aid [Internet]. 2018. Order No. 178/24 Feb 2018. Available from: [https://zakononline.com.ua/documents/show/374959\\_375024](https://zakononline.com.ua/documents/show/374959_375024).
28. Law of Ukraine. On increasing the availability and quality of medical care in agriculture [Internet]. 2017. Law No. 2206-VIII; 2017 Nov 14. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2206-19#Text>.
29. Kar GC, Sarangi SriL, Nanda SmtA. Mobile health unit and primary health delivery system under RLTA in KBK Districts [Internet]. Orissa: Agricultural and Rural Development Consultancy Society (ARDCOS); 2007. 78 p. Available from: [https://pc.odisha.gov.in/sites/default/files/2020-03/MHU\\_Final\\_Report.pdf](https://pc.odisha.gov.in/sites/default/files/2020-03/MHU_Final_Report.pdf).
30. McGowan CR, Baxter L, Deola C, Gayford M, Marston C, Cummings R, et al. Mobile clinics in humanitarian emergencies: a systematic review. *Confl Health.* 2020;14:4. doi: 10.1186/s13031-020-0251-8.
31. Kohli A, Makambo MT, Ramazani P, Zahiga I, Mbika B, Safari O, et al. A Congolese community-based health program for survivors of sexual violence. *Conflict and Health* [Internet]. 2012;6(1):6. doi: 10.1186/1752-1505-6-6.
32. Morikawa M, Schneider S, Becker S, Lipovac S. Primary care in post-conflict rural northern Afghanistan. *Public Health* [Internet]. 2011;125(1):55-9. doi: 10.1016/j.puhe.2010.08.021.
33. Dulacha D, Ramadan OPC, Guyo AG, Maleghemi S, Wamala JF, Gimba WGW, et al. Use of mobile medical teams to fill critical gaps in health service delivery in complex humanitarian settings, 2017-2020: a case study of South Sudan. *Pan Afr Med J.* [Internet]. 2022;42(1):8. doi: 10.11604/pamj.supp.2022.42.1.33865.
34. United Nations Population Fund. Mobilni bryhady sotsialno-psykholohichnoyi dopomohy [Internet]. 2022. Available from: [https://ukraine.unfpa.org/uk/PSS\\_mobile\\_teams](https://ukraine.unfpa.org/uk/PSS_mobile_teams).
35. Government portal. A pilot project of mobile vaccination teams against COVID-19 has been launched in eight regions of Ukraine [Internet]. 2023. Available from: <https://www.kmu.gov.ua/news/zapushcheno-pilotnyi-proekt-mobilnykh-bryhad-vaktsynatsii-proty-covid-19-u-vosmy-oblastiakh-ukrainy>.
36. Glavcom. Doctors of mobile polyclinics examined residents of 15 districts of Odesa [Internet]. 2019. Available from: <https://glavcom.ua/odesa/news/likari-mobilnih-poliklinik-oglyanuli-meshkanciv-15-rayoniv-odeshchini-567599.html>.
37. Medychnyi portal ITMED. How «primary» doctors in mobile teams increase credibility [Internet]. 2023 Jan 27. Available from: <https://itmed.org/news/yak-likari-pervynky-v-mobilnykh-brygadakh-pidvyshchuyut-dostupnist-meddopomogy/>.
38. Dzerkalo weekly. De-occupied territories: medical mobile brigades [Internet]. 2022. Available from: <https://zn.ua/ukr/HEALTH/deokupovani-teritoriji-medichni-mobilni-brihadi.html>.
39. LB.ua. Residents of the affected districts of Kyiv region will be served by mobile medical teams [Internet]. 2022. Available from: [https://lb.ua/society/2022/06/11/519741\\_zhiteliv\\_postrazhdalih\\_rayoniv.html](https://lb.ua/society/2022/06/11/519741_zhiteliv_postrazhdalih_rayoniv.html).
40. Sarriot G, Winch J, Ryan J, Edison J, Bowie J, Swedberg E, et al. Qualitative research to make practical sense of sustainability in primary health care projects implemented by non-governmental organizations. *Int J Health Planning Manag.* 2004;19(1):3-22. doi: 10.1002/hpm.743.

*Стаття надійшла до редакції 10.01.2024. – Дата першого рішення 15.01.2024. – Стаття подана до друку 21.02.2024*

# What is in common between preeclampsia, HSP70 and medieval headwear?

## Part II. Serum HSP70 in superimposed preeclampsia: original study

O. K. Popel, D. O. Govsiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv

*The objective:* to investigate serum heat shock protein 70 (HSP70) concentration in pregnant women with chronic hypertension and superimposed preeclampsia. To assess the prospects of using HSP70 as a superimposed preeclampsia predictor.

*Materials and methods.* The original prospective cohort single-center observational study included 105 pregnant women with chronic hypertension and 34 healthy pregnant women as a control group. Serum HSP70 was measured via enzyme-linked immunosorbent assay.

The first measurement point of serum HSP70 was at 28 weeks of gestation, the second measurement point was at 36 weeks in case of absence of preeclampsia or at 29-35 weeks in case of preeclampsia. If signs of preeclampsia appeared later than 36 weeks, additional HSP70 measurement was not performed.

Statistical analysis was conducted using EZR 1.55 software.

*Results.* In the study group (105 pregnant women with chronic hypertension), after delivery 30 patients had signs of superimposed preeclampsia (superimposed preeclampsia subgroup) and 75 persons had no signs of superimposed preeclampsia (chronic hypertension subgroup). In the control group (34 healthy pregnant women) 3 patients after delivery had preeclampsia signs (preeclampsia subgroup) and another 31 had no signs of preeclampsia (healthy subgroup).

Serum HSP70 levels, obtained at the first measurement point (28 weeks) was statistically significantly different between three subgroups: patients with chronic hypertension vs. patients with superimposed preeclampsia ( $p < 0.01$ ), healthy pregnant women vs. chronic hypertension women ( $p < 0.0001$ ), healthy persons vs. superimposed preeclampsia persons ( $p < 0.0001$ ).

Serum HSP70 concentrations at the second measurement point (36 weeks, or 29-35 weeks in case of preeclampsia) also had a statistically significant difference for each pair of subgroups ( $p < 0.001$ ). Given the small number of persons in the preeclampsia subgroup (3 women), it was not included in the calculations.

No statistically significant difference between serum HSP70 levels in the first and second measurement points was found in healthy pregnant women subgroup. In the subgroup of pregnant women with chronic hypertension without superimposed preeclampsia complications, a statistically significant increased serum HSP70 concentration was found at 36 weeks compared to 28 weeks ( $p < 0.0001$ ). Even bigger growth of HSP70 levels compared to 28 weeks occurred in case of joining preeclampsia to chronic hypertension ( $p < 0.0001$ ).

*Conclusions.* The data suggest an increased concentration of HSP70 in pregnant women with superimposed preeclampsia compared to pregnant women with chronic hypertension of the corresponding term. Thus, it is possible to assume that HSP70 plays a role in superimposed preeclampsia pathogenesis.

The increased serum HSP70 levels in pregnant women with chronic hypertension, compared to healthy pregnant women of the corresponding gestational age was determined. Therefore, it can be argued that HSP70 has an influence on the course of chronic hypertension during pregnancy.

No statistically significant dependence of serum HSP70 level in healthy pregnant women on gestational age was found. The increase in the level of HSP70 in pregnant women with chronic hypertension with increasing gestational age is most likely due to the progression of hypertensive disorders and/or related conditions. The highest HSP70 increase was observed in pregnant women with chronic hypertension with the addition of preeclampsia.

The use of HSP70 as the only predictor of superimposed preeclampsia is not effective, given its non-specificity, but the use of this indicator in combination with other markers is promising and requires further study.

*Keywords:* HSP70, heat-shock protein 70, preeclampsia, superimposed preeclampsia, chronic hypertension, pregnancy.

### Що спільного між преєклампсією, HSP70 та середньовічним капелюхом?

#### Частина II. Сироватковий HSP70 при накладеній преєклампсії: оригінальне дослідження

O. K. Popel, D. O. Govsiev

*Мета дослідження:* вивчення концентрації heat shock protein 70 (HSP70) у сироватці крові вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією. Оцінювання перспективи використання HSP70 в якості предиктора накладеної преєклампсії.



**Матеріали та методи.** Проведено оригінальне проспективне когортне одноцентрове обсерваційне дослідження, що включало 105 вагітних із хронічною гіпертензією та 34 здорові вагітні у якості контрольної групи. Вміст HSP70 у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу.

Перша точка дослідження сироваткового HSP70 була обрана у 28 тиж, друга точка – у 36 тиж у разі відсутності преєклампсії або у 29–35 тиж у разі приєднання преєклампсії. Якщо ознаки преєклампсії з'являлись пізніше 36 тиж гестації, додаткове визначення вмісту HSP70 не проводили.

Для статистичного аналізу застосовували програмне забезпечення EZR 1.55.

**Результати.** З групи дослідження (105 вагітних із хронічною гіпертензією) після пологів 30 породіль мали ознаки накладеної преєклампсії (підгрупа накладеної преєклампсії), 75 породіль не мали ознак накладеної преєклампсії (підгрупа хронічної гіпертензії). З контрольної групи (34 здорові вагітні) після пологів 3 породіллі мали ознаки преєклампсії (підгрупа преєклампсії), 31 породіллі не мала ознак преєклампсії (підгрупа здорових).

У першій точці дослідження (28 тиж) сироваткові рівні HSP70 продемонстрували статистично значущу різницю між трьома підгрупами: при порівнянні вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією – на рівні  $p < 0,01$ , здорових вагітних із вагітними з хронічною гіпертензією – на рівні  $p < 0,0001$ , здорових вагітних із вагітними з накладеною преєклампсією – на рівні  $p < 0,0001$ .

Сироваткові концентрації HSP70 у другій точці дослідження (36 тиж, або у 29–35 тиж у разі приєднання преєклампсії) також мали статистично значущу різницю для кожної пари підгруп на рівні  $p < 0,001$ . Підгрупу преєклампсії, ураховуючи малу чисельність (3 породіллі), не включали у розрахунки.

У підгрупі здорових вагітних не виявлено статистично значущих змін сироваткових рівнів HSP70 у першій та другій точках дослідження. У підгрупі вагітних з існуючою раніше гіпертензією, яка не ускладнилась накладеною преєклампсією, було виявлено статистично значуще зростання сироваткового рівня HSP70 у терміні 36 тиж порівняно з 28 тиж ( $p < 0,0001$ ). Ще більше підвищення рівня HSP70 порівняно з 28 тиж фіксували у разі приєднання преєклампсії до хронічної гіпертензії ( $p < 0,0001$ ).

**Висновки.** Отримані результати свідчать про підвищену концентрацію HSP70 у вагітних із накладеною преєклампсією порівняно з вагітними у відповідному терміні з хронічною гіпертензією. Отже, можна припустити участь HSP70 у патогенезі накладеної преєклампсії.

Установлено зростання у сироватці крові рівня HSP70 у вагітних із хронічною гіпертензією порівняно із сироватковими рівнями у здорових вагітних у відповідний гестаційний термін. Отже, можна стверджувати, що HSP70 має значення у перебігу хронічної гіпертензії під час вагітності.

Не було виявлено статистично значущої залежності рівня HSP70 у здорових жінок від гестаційного терміну. Зростання рівня HSP70 у вагітних із хронічною гіпертензією при збільшенні терміну гестації зумовлено, скоріш за все, прогресуванням гіпертензивних розладів та/або станів, з цим пов'язаних. Найбільш виражене підвищення вмісту HSP70 спостерігалось у вагітних із хронічною гіпертензією при приєднанні преєклампсії.

Використання HSP70 як єдиного предиктора накладеної преєклампсії не є ефективним, ураховуючи його неспецифічність, однак застосування даного показника у комплексі з іншими маркерами перспективне та потребує подальшого вивчення.

**Ключові слова:** HSP70, heat shock protein 70, преєклампсія, накладена преєклампсія, хронічна гіпертензія, вагітність.

Chronic hypertension during pregnancy has become more common in recent decades. For example, in the United States of America (USA) in 1996, only 0.97% of pregnant women had chronic hypertension, in 2008 – 1.76% [1], in 2017 – 2.0%, in 2019 – 2.3% [2]. Today chronic hypertension prevalence among pregnant women varies from 1% to 5% depending on the region [3–6], it is higher in low- and middle-income countries [6, 7].

Pregnant women with chronic hypertension have an increased risk of preeclampsia development. 17–50% of pregnant women with chronic hypertension are diagnosed with superimposed preeclampsia, this number varies significantly in different populations [1, 6, 8, 9, 10]. According to the results of a meta-analysis, which combined 795 221 pregnant women from 55 studies in the USA up to 2013 year, 25.9% developed superimposed preeclampsia (95%CI 21.0% - 31.5%) [5]. According to retrospective study of the World Health Organization (WHO) database, conducted in 2014 year, chronic hypertension was significantly increasing preeclampsia risk, the adjusted odds ratio was 8.32 (95%CI 7.13–9.72) [11]. Women in whom hypertension progresses and secondary organ damage occurs, have an increased frequency of preeclampsia development, with secondary hypertension reaching 75% [1].

Superimposed preeclampsia is associated with a greater number of complications for the mother, fetus, and newborn [1, 3, 5, 9–12]. A further study of superimposed

preeclampsia pathogenesis and search for its predictors is required [13, 14].

Currently, the following processes are considered to be part of preeclampsia pathogenesis: placental ischemia due to disruption of cytotrophoblast invasion and spiral artery remodeling leads to an imbalance of pro- and anti-angiogenic factors, generalized endothelial dysfunction, excessive inflammatory response and oxidant stress [14]. These conditions, as well as hemodynamic stress, are triggers of heat shock protein 70 (HSP70) overexpression [15].

Our meta-analysis, which included 16 studies regarding serum HSP70 levels, having a total of 751 patients with preeclampsia and 719 healthy patients in the control group (part I of the article), allowed us to conclude that the HSP70 concentration in women with preeclampsia is higher than in healthy pregnant women of corresponding gestational age [15]. Studies of serum HSP70 in pregnant women with chronic hypertension and superimposed preeclampsia are scarce.

A. Molvarec et al. (2006) studied serum HSP70 levels in pregnant women with hypertensive disorders during pregnancy, including 20 patients with superimposed preeclampsia [16]. A statistically significant difference was obtained between serum HSP70 concentrations in pregnant women with superimposed preeclampsia compared to corresponding values in the group of healthy pregnant women. Serum HSP70 levels in pregnant women with superimposed

preeclampsia had no statistically significant difference compared to corresponding levels in the preeclampsia and gestational hypertension groups. The study had limitations due to its power and case-control design.

However, a large number of scientists have paid much attention to study of HSP70 role in hypertension [15, 17–23] and related cardiovascular diseases [24], including atherosclerosis [25, 26], heart failure and ischemic heart disease [27–30], vascular disease [31].

HSP70 performs both chaperone functions and has cytokine activity, leading to either immunogenic tolerance or immunogenic reactivity depending on the context [18, 19]. Therefore, HSP70 either enables the body to adapt to hemodynamic stress or becomes involved in the progression of hypertensive disorders.

Some works consider the possibility of immune therapy during hypertension [23, 29–33]. This is interesting because up to 15–19% of arterial hypertension cases are cases of resistant hypertension – patients do not reach arterial pressure target values despite medication composed of three drugs of certain groups in maximum or near-maximum doses [34–36]. Given the high frequency of preeclampsia in pregnant women with chronic hypertension and lack of treatment options for superimposed preeclampsia other than delivery, even the appearance of works in such direction looks perspective.

A prospective cohort single-center observational study of pregnant women with chronic hypertension and superimposed preeclampsia was designed and conducted in Kyiv City Maternity Hospital No. 5 (KCMH No. 5) in Kyiv (Ukraine). The initial hypothesis was that HSP70 levels in blood serum increase both in superimposed preeclampsia and in pregnant women with chronic hypertension.

**Purpose of the study:** investigation of serum heat shock protein 70 (HSP70) concentration in pregnant women with chronic hypertension and superimposed preeclampsia. Assessment of the prospects of using HSP70 as a superimposed preeclampsia predictor.

## MATERIALS AND METHODS

The study was conducted and presented based on CONSolidated Standards Of Reporting Trials (CONSORT-Outcomes 2022) guidelines – part of Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research (EQUATOR) system [37].

The study included pregnant women who were observed and gave birth in KCMH No. 5 from March 1, 2021 to March 15, 2023.

Sample size estimation was based on the data of previous authors [16, 38–40], assuming a statistical power of 80% and a significance level of  $p = 0.05$ , as well as considering data on the prevalence of superimposed preeclampsia and preeclampsia in the population [1–9]. In addition to HSP70, the study investigated the ratio of fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) to placental growth factor (PlGF), so the sample size was calculated for each variable, the maximum of them was chosen as the required size samples for research. Another 10% was added to the required sample size to compensate for possible losses during the study.

Therefore, the research group (chronic hypertension) included 119 patients with essential chronic hypertension, singleton pregnancies, without fetal malformations, at 24–28 weeks. Exclusion criteria were type 1 and type 2 diabetes, autoimmune diseases with potential vascular complications, cancer, human immunodeficiency viruses (HIV) or syphilis infection. The control group (healthy) consisted of 38 pregnant women, enrolled in the study at 24–28 weeks, with a singleton pregnancy without extragenital diseases and obstetric complications at the beginning of the study.

The main outcome in the chronic hypertension group was the occurrence of superimposed preeclampsia. The patient was diagnosed with chronic hypertension if arterial hypertension existed before pregnancy or was recorded at least twice before 20 weeks of gestation. The criteria for arterial hypertension during pregnancy were systolic blood pressure (SBP) of 140 mmHg and/or diastolic blood pressure (DBP) of 90 mmHg. The same values of SBP and DBP were chosen as arterial hypertension criteria before pregnancy for the following reasons.

In 2017, the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA) began implementing lower blood pressure targets in order to reduce cardiovascular events and deaths [41]. The blood pressure threshold for arterial hypertension diagnosis was lowered: stage 1 arterial hypertension (stage 1 AH) in case of 130–139 mmHg SBP, 80–89 mmHg DBP, whereas the traditional definition of arterial hypertension (SBP  $\geq$  140 mm Hg, DBP  $\geq$  90 mmHg) became stage 2 arterial hypertension (stage 2 AH) [41]. But currently, the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) guidelines for hypertension during pregnancy do not use the ACC/AHA criteria [1, 42]. There is still no evidence that arterial hypertension treatment and aspirin prophylaxis reduces perinatal and maternal risk in pregnant women with chronic hypertension who meet the current ACC/ANA criteria for stage 1 AH, although studies are being conducted [43–50]. Current guidelines in Ukraine also still use the traditional classification of arterial hypertension, and women were diagnosed according to it before pregnancy [51, 52]. Therefore, in our study, the term «chronic hypertension» was used for pregnant women who meet the current ACC/ANA criteria for stage 2 AH.

Pregnant women with chronic hypertension were diagnosed with superimposed preeclampsia according to ACOG recommendations either in the event of sudden increase of initial blood pressure, which was previously well controlled, need for antihypertensive therapy rapid increase; the sudden proteinuria onset or an increase in proteinuria present before pregnancy and/or in the first trimester, or the occurrence of organ disorders [42].

The first measurement point of serum HSP70 was chosen at 28 weeks. The second measurement point – at 36 weeks in the absence of preeclampsia or at 29–35 weeks in case of preeclampsia signs. If preeclampsia signs appeared at 37 weeks or later, additional blood sampling was not performed. Participants were excluded from the study if 2 blood samples of serum HSP70 were not obtained according to the study protocol, or if before obtaining both samples,

the pregnant woman had spontaneous labor, premature rupture of the amniotic membranes, or premature delivery for reasons unrelated to preeclampsia onset.

During the observation before the second serum HSP70 sample was obtained, 14 pregnant women were excluded from the study group due to premature rupture of membranes (PROM), premature spontaneous delivery, or delivery not associated with preeclampsia (8 patients), or residence change as a result of the war (6 patients). Losses were less than 5% of the calculated sample, which is statistically insignificant. From control group 4 pregnant women were excluded before the second blood sampling (preterm delivery, premature birth not related to preeclampsia, change of residence). The schematic representation of the study is presented in Figure 1.

Women refrained from eating for 8 hours before blood sampling. Maternal venous blood from the medial cubital vein was collected in standard tubes, centrifuged at room temperature (10 minutes at 3000 rpm to separate serum), serum was collected and stored in Eppendorf-type microtubes at -40°C until analysis.

Serum HSP70 analysis was performed the day after delivery of all women who participated in the study, the obtained results had no influence on the choice of management plan for pregnancy and delivery.

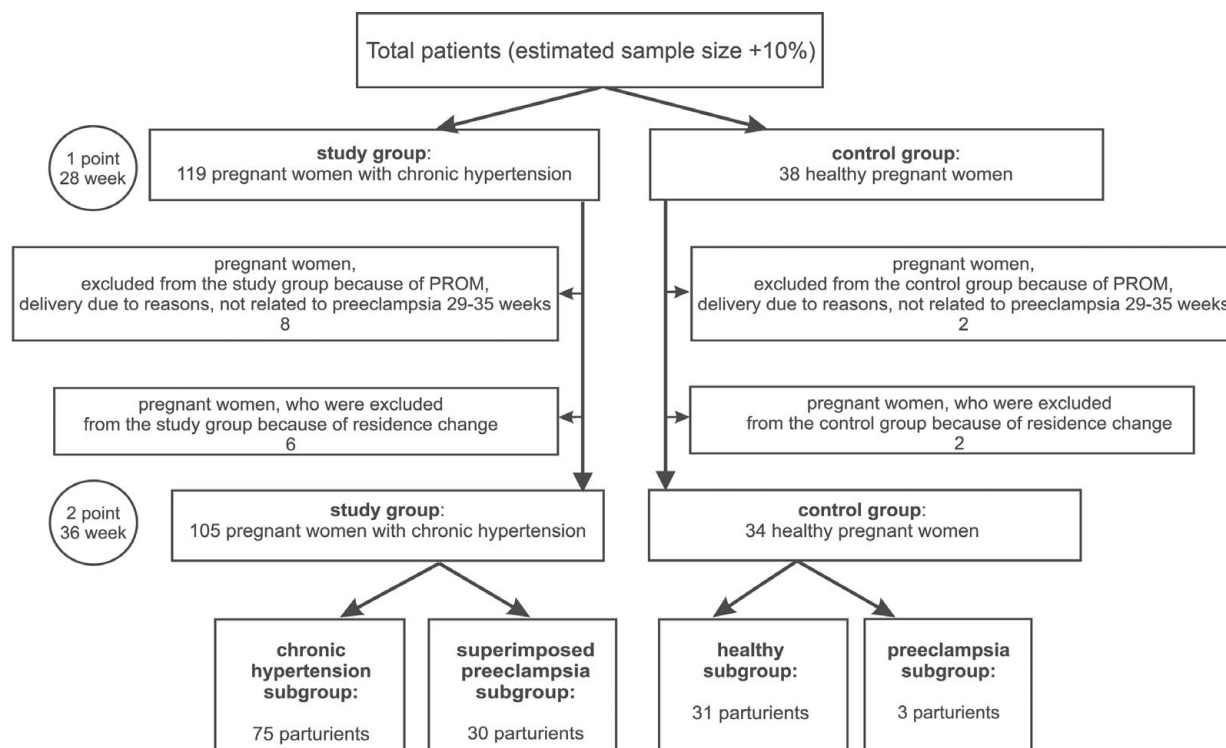
Serum HSP70 levels were measured by an enzyme-linked immunosorbent assay ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., China, catalog number EH3242) according to the manufacturer's instructions. The standard curve was 31.25 - 2000 pg/ml, sensitivity was 18.75 pg/ml. The optical density was measured at  $\lambda=450$  nm.

The research protocol was approved by the bioethics committee of the Bogomolets National Medical University (18.10.2021, № 150). Each pregnant woman, who participated in the study, signed an informed consent.

*Statistical analysis*

The normality of continuous variables was checked via Shapiro-Wilk's W test. The normal distribution hypothesis of HSP70 was rejected ( $p<0.01$  at both measurement points for the superimposed preeclampsia subgroup;  $p=0.016$  and  $p<0.01$  at 1 and 2 measurement points, respectively, for the chronic hypertension subgroup;  $p<0.01$  and  $p<0.001$  at 1 and 2 points, respectively, for the healthy subgroup), so that, non-parametric statistical tests were used. The Kruskal-Wallis test (non-parametric ANOVA) was used to compare medians in several groups and Mann-Whitney test was used for multiple pairwise comparisons. For categorial variables comparison Chi-square test was applied. Multivariate logistic regression model was built with adjustment for the following variables: maternal age, body mass index (BMI), first birth, smoking status, newborn weight. Statistical analysis was carried out in the EZR 1.55 programs [53].

Normally distributed data was presented as mean and standard deviation, non-normally distributed data was presented as median and interquartile range (Q1-Q3). If the distribution of parameter differed from normal for at least one subgroup, data for this parameter was considered as non-normal. Categorical variables were presented as numbers and percentages.



**Fig. 1. Schematic representation of the study**



**RESULTS AND DISCUSSION**

After observation, the study group consisted of 105 pregnant women with chronic hypertension and the control group of 34 healthy pregnant women. The study group (105 pregnant women with chronic hypertension) at the time of delivery, had 30 parturients (28.6%) with superimposed preeclampsia signs (superimposed preeclampsia subgroup), 75 parturients (71.4%) without superimposed preeclampsia signs (chronic hypertension subgroup). As for control group (34 pregnant women), at the time of delivery, 3 patients (8.8%) developed preeclampsia (preeclampsia subgroup), 31 patients (91.2%) had no signs of preeclampsia (healthy subgroup). Characteristics of patients in the study and control groups are presented in Table.

A statistically significant difference in means of maternal age at delivery was found between certain subgroups: healthy vs. chronic hypertension ( $p < 0.01$ ), healthy vs. superimposed preeclampsia ( $p = 0.03$ ). No statistically significant difference in maternal age at delivery between chronic hypertension subgroup and superimposed preeclampsia subgroup was found.

The medians of BMI, recorded at the first visit during pregnancy, in subgroups with chronic hypertension and superimposed preeclampsia were higher than in the healthy subgroup ( $p < 0.0001$ ). No statistically significant difference in BMI median between chronic hypertension and superimposed preeclampsia subgroups was found.

There was almost no difference between the relative number of primiparas in the subgroups of chronic hypertension and superimposed preeclampsia (48% vs. 50% respectively); the healthy control subgroup had 74.2% of primiparous women. Comparison of three subgroups together gave a statistically significant difference ( $p = 0.04$ ). Nevertheless,

subsequent multiple comparisons did not find any statistically significant difference. This suggests that sample of bigger size must be used for investigation of primiparas proportions.

Childbirth in the superimposed preeclampsia subgroup occurred earlier than in both chronic hypertension ( $p < 0.01$ ) and healthy subgroups ( $p < 0.0001$ ), and chronic hypertension subgroup had early labor than healthy subgroup ( $p < 0.01$ ).

During the evaluation of newborns weight, a statistically significant difference was found in the average weight between superimposed preeclampsia and healthy subgroup ( $p = 0.046$ ).

Pregnant smokers were more common in the superimposed preeclampsia subgroup (16.7%) than in chronic hypertension (4%) and healthy subgroups (3%). Three subgroups comparison found a statistically significant difference ( $p = 0.04$ ), however, multiple comparisons afterwards gave no statistically significant difference.

The subgroup of preeclampsia was not analyzed due to a small size (3 pregnant women).

For all pregnant women the assessed HSP70 concentration was above the sensitivity limit of the laboratory test. Median levels of HSP70 at 1 measurement point differed in three subgroups: chronic hypertension 0.347 (0.293–0.382) ng/ml, superimposed preeclampsia 0.390 (0.355–0.455) ng/ml, healthy 0.213 (0.194–0.295) ng/ml (chronic hypertension vs. superimposed preeclampsia  $p < 0.01$ , chronic hypertension vs. healthy  $p < 0.0001$ , superimposed preeclampsia vs. healthy  $p < 0.0001$ ).

Median levels of HSP70 at the second measurement point also had a statistically significant difference between all pairs of subgroups at the  $p < 0.001$  level: chronic hypertension 0.367 (0.316–0.410) ng/ml, superimposed preeclampsia 0.429 (0.392–0.518) ng/ml, healthy 0.236 (0.192–0.313) ng/ml.

**Clinical characteristics and serum HSP70 concentrations, study group (chronic hypertension subgroup and superimposed preeclampsia subgroup) and control group (healthy subgroup and preeclampsia subgroup)**

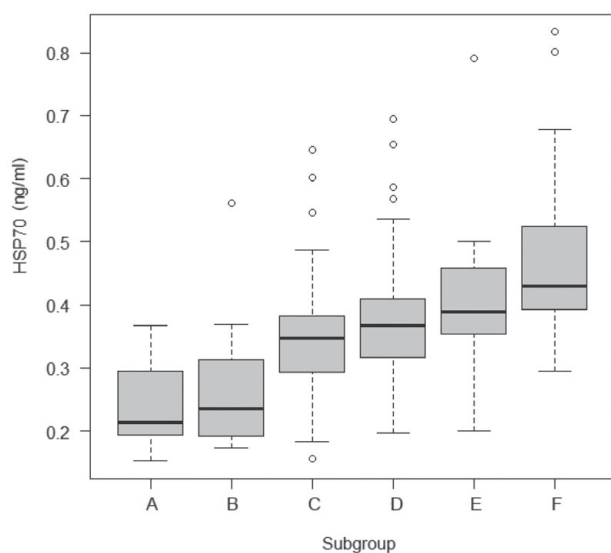
Subgroups	Study group – 105 parturients		Control group - 34 parturients		Upper value of p		
	Chronic hypertension subgroup n=75	Superimposed preeclampsia subgroup n=30	Healthy subgroup n=31	Preeclampsia subgroup n=3	a	b	c
Relative number of parturients	71.4%	28.6%	91.2%	8.8%			
Age (years)*	35.0 (31.0–38.0)	33.0 (31.0–38.8)	30.0 (26.0–34.0)	35.0 (34.0–36.5)	<0.01	=0.03	NS
BMI (kg/m2)*	33.0 (29.3–35.9)	33.7 (30.5–37.0)	25.5 (23.4–27.1)	26.6 (25.7–26.9)	<0.0001	<0.0001	NS
Primiparas	36 (48%)	15 (50%)	23 (74.2%)	3 (100%)	NS	NS	NS
Smokers	3 (4.0%)	5 (16.7%)	1 (3.3%)	0 (0%)	NS	NS	NS
Gestational age at delivery (weeks)*	39.0 (38.0–39.0)	37.5 (36.0–38.8)	40.0 (39.0–40.0)	39.0 (35.0–39.5)	<0.01	<0.0001	<0.01
Fetal birth weight (grams)*	3400 (3025–3650)	3170 (2340–3645)	3540 (3195–3705)	2960 (2220–3205)	NS	=0.046	NS
HSP70, 1 point (ng/ml)*	0.347 (0.293–0.382)	0.390 (0.355–0.455)	0.213 (0.194–0.295)	0.366 (0.327–0.394)	<0.0001	<0.0001	<0.01
HSP70, 2 point (ng/ml)*	0.367 (0.316–0.410)	0.429 (0.392–0.518)	0.236 (0.192–0.313)	0.467 (0.407–0.496)	<0.0001	<0.0001	<0.001

Notes: \* median, Q1 – Q3; NS - not significant.

a – Statistically significant difference between subgroups: healthy vs. chronic hypertension.

b – Statistically significant difference between subgroups: healthy vs. superimposed preeclampsia.

c – Statistically significant difference between subgroups: chronic hypertension vs. superimposed preeclampsia.



A – healthy subgroup, 28 weeks  
 B – healthy subgroup, 36 weeks  
 C – chronic hypertension subgroup, 28 weeks  
 D – chronic hypertension subgroup, 36 weeks  
 E – superimposed preeclampsia subgroup, 28 weeks  
 F – superimposed preeclampsia subgroup, time when preeclampsia signs occurred.

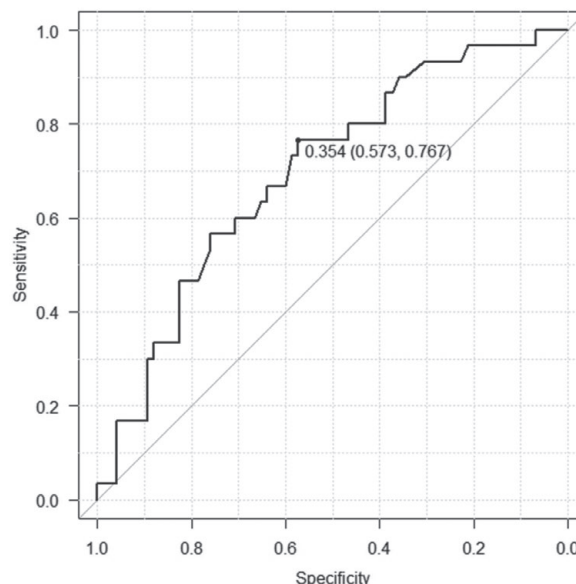
Middle line: median; box: interquartile range; whiskers: 1.5×interquartile range (1.5×IQR); points: outliers.

**Fig. 2. HSP70 (ng/ml) in healthy subgroup (A, B), chronic hypertension subgroup (C, D), superimposed preeclampsia subgroup (E, F)**

No statistically significant difference in HSP70 levels between two related samples in the healthy subgroup at 28 weeks and 36 weeks was found ( $p=0.0502$ ). In chronic hypertension subgroup, the corresponding HSP70 levels had a statistically significant increase in the period of 36 weeks compared to 28 weeks ( $p<0.0001$ ). Superimposed preeclampsia subgroup had even greater growth in HSP70 levels in compared to 28 weeks ( $p<0.0001$ ).

A graphic representation of HSP70 levels in three subgroups for control points 1 and 2 is presented in Figure 2. Medians, 25th and 75th percentiles (Q1 and Q3) of HSP70 in ng/m, as well as whiskers, which determine non-outliers range, and outliers. For healthy and chronic hypertension subgroups, HSP70 concentrations are shown for 28 and 36 weeks. For the superimposed preeclampsia subgroup, HSP70 levels depicted at 28 weeks and at the time of preeclampsia signs occurrence are given.

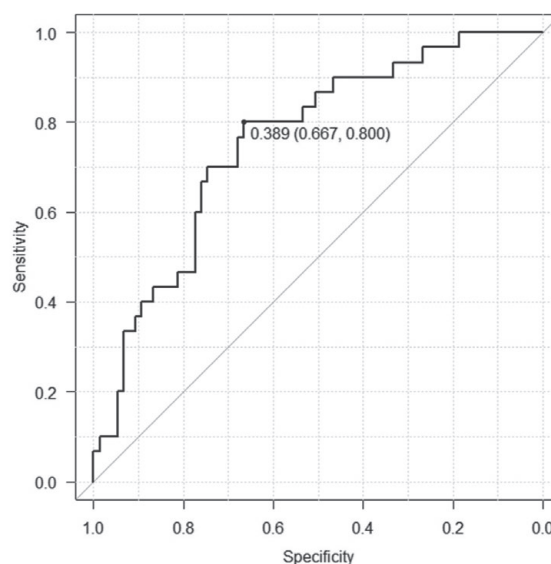
Different models for superimposed preeclampsia prediction in study group were built. ROC curve for prediction of superimposed preeclampsia development in pregnant women with chronic hypertension based only on the HSP70 level at 28 weeks (Figure 3) had the area under the curve (AUC) 0.696 (95% CI 0.587–0.806), with optimal cut-off 0.354 ng/ml. This threshold had 76.7% sensitivity and



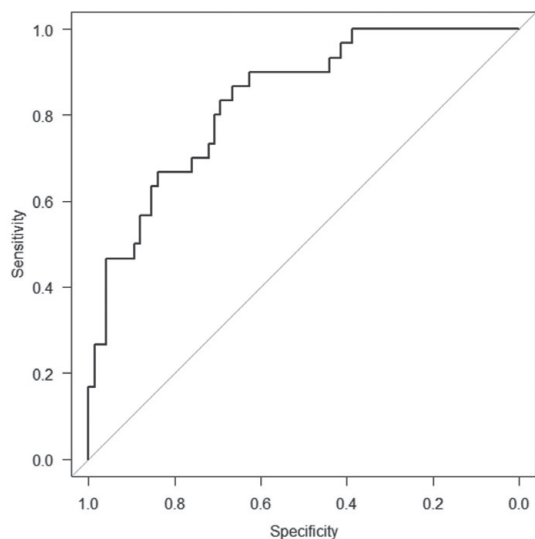
**Fig. 3. ROC curve for prediction of superimposed preeclampsia in pregnant women with chronic hypertension via HSP70 levels at 28 weeks**

57.3% specificity. This suggests that the use of HSP70 only as a predictor of superimposed preeclampsia at 28 weeks in pregnant women with chronic hypertension is not enough accurate. However, the results improve if used at 36 weeks.

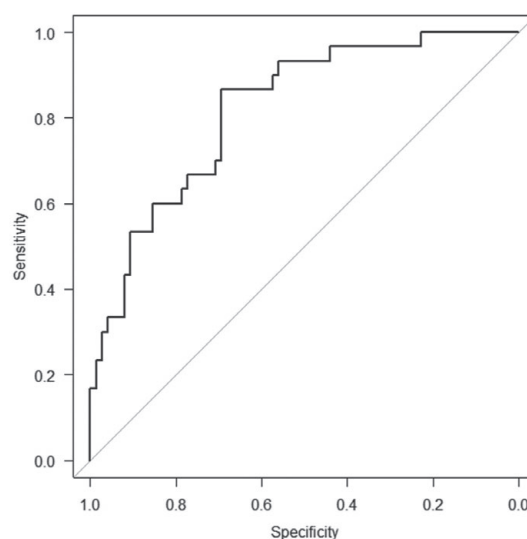
The ROC curve for superimposed preeclampsia prediction in pregnant women with chronic hypertension based only on HSP70 levels in 29-35 weeks (Figure 4) had an optimal cut-off 0.389 ng/ml with 80% sensitivity and 66.7% specificity. The AUC for this model is 0.757 (95% CI 0.658–0.856). If the HSP70 concentration exceeded 0.389 ng/ml after 28 weeks in pregnant women



**Fig. 4. ROC curve for prediction of superimposed preeclampsia in pregnant women with chronic hypertension via HSP70 levels at 28–35 weeks**



**Fig. 5. Multivariate logistic regression model for superimposed preeclampsia prediction based on HSP70 (includes following variables: maternal age, BMI, giving a second or more birth, birth weight and smoking status)**



**Fig. 6. Multivariate logistic regression model for superimposed preeclampsia prediction based on HSP70 (includes following variables: smoking status, birth weight)**

with chronic hypertension, the probability of preeclampsia development increased 4.24 times.

Next, a multivariate logistic regression model for superimposed preeclampsia prediction based on HSP70 was built, taking into account maternal age, BMI, giving a second or more birth, birth weight and smoking status (Figure 5). The AUC is 0.835 (95% CI 0.754 – 0.916), model has 86.4% sensitivity and 67.3% specificity. The following variables were not statistically significant: maternal age (0.053), BMI (0.067), status of giving a second or more birth (-0.59). However, HSP70 level (10.03), smoking status (2.75) and birth weight (-1.39, in kilograms) variables were statistically significant in this model. Therefore, another model was built which includes only statistically significant variables.

The multivariate logistic regression model for prediction of superimposed preeclampsia with adjustment for only statistically significant factors (HSP70, smoking status, birth weight) is shown in Figure 6. The AUC was 0.820 (95% CI 0.735–0.905) with 85.3% sensitivity and 68.9% specificity. Taking into account additional factors allows for increase in prediction accuracy compared to models based only on HSP70.

In our study, serum HSP70 concentrations were higher in patients with superimposed preeclampsia compared to healthy pregnant women and pregnant women with chronic hypertension.

Researchers have repeatedly explored HSP70 level increase in pregnant women with preeclampsia, however, they considered patients without previous hypertensive disorders [15]. Higher HSP70 production in preeclampsia is explained by the response to hemodynamic stress and its participation in the processes of generalized endothelial dysfunction, excessive inflammatory response, and oxidant stress [54, 55].

HSP70 was detected both in intracellular and extracellular space [54]. HSP70 act inside cells as chaperones and work as part of an integrated network that maintains the stability of proteostasis [56, 57]. Under various factors' influence,

cells secrete HSP70 into extracellular space. Living cells, in particular endothelial cells, leukocytes, monocytes, neutrophils, release HSP70 through exosomes [54]. Mechanisms of exocytosis through an increase of intracellular  $Ca^{2+}$  have been described [58]. Also, HSP70 is being released from necrotic or apoptotic cells [59, 60]. Some fraction of HSP70 molecules are integrated into cell membrane, which ensures a quick reaction of HSP70 if necessary; also, these molecules can act as targets for autoimmunity [24, 60]. In extracellular space, HSP70 stimulates the innate and adaptive immune system and works as an active mediator of the inflammatory process [60–62].

Preeclampsia and superimposed preeclampsia have similar pathophysiological mechanisms, preeclampsia is associated with serum HSP70 levels increase [15]. Our study provides evidence that serum HSP70 increases in pregnant women with preeclampsia, joined to chronic hypertension, suggesting the involvement of HSP70 both in the pathogenesis of preeclampsia and in the pathogenesis of superimposed preeclampsia.

Also, this study found an increase in HSP70 levels in pregnant women with chronic hypertension compared to healthy pregnant women.

HSP70 role in chronic hypertension is being studied and discussed in scientific community. An increase in HSP70 concentration was found in the serum and kidneys of patients with hypertension [17–20, 63]. In experimental models HSP70 injection induced hypertension and kidney damage [19]. There is data that patients with arterial hypertension who have increased levels of HSP70 face are at higher risk of cardiovascular complications and atherosclerosis [60, 61]. The results of certain works allow to link HSP70 gene polymorphism with essential hypertension [19]. The pathogenesis of these processes is still being studied. Chronic arterial hypertension is accompanied by hemodynamic disturbances, endothelial dysfunction, proatherogenic, proinflammatory and prothrombotic



reactions, which close the circle and contribute to hypertension increase [63, 64]. Therefore, the presence of mentioned disorders in pregnant women with chronic hypertension can explain an increase of HSP70 level.

Our study found no statistically significant changes in HSP70 levels with the gestational age increases in healthy women, which is consistent with previous authors' results [15].

Our study suggests that HSP70 levels grow in pregnant women with chronic hypertension as gestational age increases from 28 weeks to 36 weeks. This is, most likely, due to peculiarities of pregnancy course on the background of chronic hypertensive disorders and conditions related to them.

During normal pregnancy, changes in the cardiovascular system functioning take place: heart rate increase, volume of circulating blood increase, cardiac output increase and decrease in peripheral resistance, changes in blood pressure [65, 66]. These changes do not occur simultaneously. Heart rate increase has a maximum at 34.1 weeks [67]. Mean arterial pressure decreases at 12-18 weeks, then returns to its initial value at 24-28 weeks with subsequent consistent growth in its level until delivery [67]. The values of cardiac output, heart rate, peripheral resistance and mean arterial pressure showed an association with the presence of chronic arterial hypertension in pregnant women [68, 69].

The endothelium tries to support the barrier function with selective permeability, proper vascular tone, inflammatory response level and maintenance of blood rheological properties state [70, 71]. On the background of several universal disorders in the endothelium in pregnant women with chronic hypertension, there is probably a hemodynamic stress progression as gestational age increases, which intensifies the primary changes. This could explain serum HSP70 growth with gestational age in pregnant women with chronic hypertension.

The similarity of processes in the endothelium in hypertensive disorders determines the response in the form of HSP70 production. The highest HSP70 increase have pregnant women with chronic hypertension in case of joined preeclampsia.

The difference between cells response to chronic and acute stress, the stress of different intensity is still yet to be investigated [55, 72, 73]. There is a need to study magnificent molecules that have a duality of localizations, functions, and actions. Molecules with a wonderful figurative name – chaperon – a medieval headdress, almost a

thousand years old hat, which is depicted in ancient paintings, pages of old books and fairy tales. Chaperones are one of the most ancient universal molecules that have not revealed all their secrets to us yet.

Research on HSP70 in chronic hypertension during pregnancy and superimposed preeclampsia is quite rare. The strengths of this study was its planning as prospective cohort type and sufficient number of patients. A limitation of the study was the number of measurement points of serum HSP70 during pregnancy. It would also be interesting to study HSP70 levels at first trimester of pregnancy and at full term in this cohort. We believe that work in this direction will help clarify role of HSP70 in chronic hypertension course during pregnancy and the superimposed preeclampsia development.

## CONCLUSIONS

The data suggest that HSP70 is increased in pregnant women with superimposed preeclampsia compared to pregnant women with chronic hypertension of the corresponding term, also demonstrate increased serum HSP70 levels in pregnant women with chronic hypertension compared to healthy pregnant women of the corresponding gestational age. Thus, it is possible to assume that HSP70 plays a role in superimposed preeclampsia pathogenesis, and also that HSP70 has an influence on chronic hypertension course during pregnancy.

HSP70 levels growth as gestational age increases among pregnant women with chronic hypertension is most likely due to the progression of hypertensive disorders and/or conditions associated with them. The highest HSP70 increase was observed in pregnant women with chronic hypertension with the addition of preeclampsia.

The universality of reactions in the body could explain the similarity of pathoanatomical processes in the endothelium in preeclampsia, hypertension, diabetic angiopathy, autoimmune diseases with blood vessel damage, cardiovascular diseases.

The use of HSP70 as a single predictor of superimposed preeclampsia is not efficient given its non-specificity, but its use in combination with other markers is promising and requires further study.

*The authors declare no conflict of interest.*

## Information about the authors

**Popel Olga K.** – MD, PhD-student, Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 331-36-90, (050) 560-35-48. *E-mail: olgakpopel@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3518-9814

**Govsiev Dmytro O.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology N 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 331-36-90. *E-mail: kmpb5@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-9669-0218

## Відомості про авторів

**Попель Ольга Казимирівна** – аспірантка, кафедра акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 331-36-90, (050) 560-35-48. *E-mail: olgakpopel@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3518-9814

**Говсєєв Дмитро Олександрович** – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 331-36-90. *E-mail: kmpb5@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-9669-0218

## REFERENCES

- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e26-e50. doi: 10.1097/AOG.0000000000003020.
- Ford ND, Cox S, Ko JY, Ouyang L, Romero L, Colarusso T, et al. Hypertensive Disorders in Pregnancy and Mortality at Delivery Hospitalization - United States, 2017-2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(17):585-91. doi: 10.15585/mmwr.mm7117a1.
- Guedes-Martins L. Chronic Hypertension and Pregnancy. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:395-407. doi: 10.1007/5584\_2016\_81.
- Jiang L, Tang K, Magee LA. A global view of hypertensive disorders and diabetes mellitus during pregnancy. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18:760-75. doi: 10.1038/s41574-022-00734-y.
- 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;348:g2301. doi: 10.1136/bmj.g2301.
- Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens Res.* 2017;40(3):213-20. doi: 10.1038/hr.2016.126.
- Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:223-37. doi: 10.1038/s41581-019-0244-2.
- Olié V, Moutengou E, Grave C, De-neux-Tharoux C, Regnault N, Kretz S, et al. Prevalence of hypertensive disorders during pregnancy in France (2010-2018): The Nationwide CONCEPTION Study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021;23(7):1344-53. doi: 10.1111/jch.14254.
- Noubiap JJ, Bigna JJ, Nyaga UF, Jingi AM, Kaze AD, Nansseu JR, et al. The burden of hypertensive disorders of pregnancy in Africa: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(4):479-88. doi: 10.1111/jch.13514.
- Li F, Qin J, Zhang S, Chen L. Prevalence of hypertensive disorders in pregnancy in China: A systematic review and meta-analysis. *Pregnancy Hypertens.* 2021;24:13-21. doi: 10.1016/j.preghy.2021.02.001.
- Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG.* 2014;121(1):14-24. doi: 10.1111/1471-0528.12629.
- Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation.* 2014;129(11):1254-61. doi: 10.1161/circulationaha.113.003904.
- Fu R, Li Y, Li X, Jiang W. Hypertensive Disorders in Pregnancy: Global Burden From 1990 to 2019, Current Research Hotspots and Emerging Trends. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(12):101982. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101982.
- Redman CWG, Staff AC, Roberts JM. Syncytiotrophoblast stress in pre-eclampsia: the convergence point for multiple pathways. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):907-27. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.047.
- Popel O, Govsievie D. What is in common between preeclampsia, HSP70 and medieval headwear? Part I. Serum HSP70 in preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Reprod Health Woman.* 2023;(7):34-48. doi: 10.30841/2708-8731.7.2023.292599.
- Molvarec A, Proházska Z, Nagy B, Kalabay L, Szalay J, Füst G, et al. Association of increased serum heat shock protein 70 and C-reactive protein concentrations and decreased serum alpha(2)-HS glycoprotein concentration with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *J Reprod Immunol.* 2007;73(2):172-9. doi: 10.1016/j.jri.2006.07.002.
- Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Lanaspá MA, Johnson RJ. Autoimmunity in the pathogenesis of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(1):56-62. doi: 10.1038/nrneph.2013.248.
- Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev.* 2017;97(3):1127-64. doi: 10.1152/physrev.00031.2016.
- Rodríguez-Iturbe B, Lanaspá MA, Johnson RJ. The role of autoimmune reactivity induced by heat shock protein 70 in the pathogenesis of essential hypertension. *Br J Pharmacol.* 2019;176(12):1829-38. doi: 10.1111/bph.14334.
- Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Sanchez-Lozada LG, Pons H. HSP70 and Primary Arterial Hypertension. *Biomolecules.* 2023;13(2):272. doi: 10.3390/biom13020272.
- Srivastava K, Narang R, Bhatia J, Saluja D. Expression of Heat Shock Protein 70 Gene and Its Correlation with Inflammatory Markers in Essential Hypertension. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151060. doi: 10.1371/journal.pone.0151060.
- Srivastava KCS, Chandra S, Narang R, Bhatia J, Saluja D. Haplotype Analysis of Heat Shock Protein70 Gene and Their Association with Essential Hypertension. *Ann. Clin. Exp. Hypertens.* 2016;4:1041. doi: 10.47739/2373-9258/1041.
- Pons H, Ferrebuz A, Quiroz Y, Romero-Vasquez F, Parra G, Johnson RJ, et al. Immune reactivity to heat shock protein 70 expressed in the kidney is cause of salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304(3):289-99. doi: 10.1152/ajprenal.00517.2012.
- Patnaik S, Nathan S, Kar B, Gregoric ID, Li YP. The Role of Extracellular Heat Shock Proteins in Cardiovascular Diseases. *Biomedicines.* 2023;11(6):1557. doi: 10.3390/biomedicines11061557.
- Nagai M, Kaji H. Thermal Effect on Heat Shock Protein 70 Family to Prevent Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Biomolecules.* 2023;13(5):867. doi: 10.3390/biom13050867.
- Khandia R, Munjal AK, Iqbal HMN, Dhama K. Heat Shock Proteins: Therapeutic Perspectives in Inflammatory Disorders. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2017;10(2):94-104. doi: 10.2174/1872213X10666161213163301.
- Wan J, Zhang Z, Tian S, Huang S, Jin H, Liu X, et al. Single cell study of cellular diversity and mutual communication in chronic heart failure and drug repositioning. *Genomics.* 2022;114(3):110322. doi: 10.1016/j.ygeno.2022.110322.
- Zhang Y, Wu J, Dong E, Wang Z, Xiao H. Toll-like receptors in cardiac hypertrophy. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1143583. doi: 10.3389/fcvm.2023.1143583.
- Wang Y, Wu J, Wang D, Yang R, Liu Q. Traditional Chinese Medicine Targeting Heat Shock Proteins as Therapeutic Strategy for Heart Failure. *Front Pharmacol.* 2022;12:814243. doi: 10.3389/fphar.2021.814243.
- Rane MJ, Stachowski MJ, Kirk JA, Willis MS. The role of heat shock proteins and co-chaperones in heart failure. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373(1738):20160530. doi: 10.1098/rstb.2016.0530.
- de Oliveira AA, Nunes KP. An additional physiological role for HSP70: Assistance of vascular reactivity. *Life Sci.* 2020;256:117986. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117986.
- Nunes KP, de Oliveira AA. HSP70: From Signaling Mechanisms to Therapeutics. *Biomolecules.* 2023;13(7):1141. doi: 10.3390/biom13071141.
- Liu MQ, Chen Z, Chen LX. Endoplasmic reticulum stress: a novel mechanism and therapeutic target for cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2016;37(4):425-43. doi: 10.1038/aps.2015.145.
- Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens.* 2014;28(8):463-8. doi: 10.1038/jhh.2013.140.
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2018;72(5):53-90. doi: 10.1161/HYP.0000000000000084.
- Grassi G, Calhoun DA, Mancia G, Carey RM. Resistant Hypertension Management: Comparison of the 2017 American and 2018 European High Blood Pressure Guidelines. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(9):67. doi: 10.1007/s11906-019-0974-3.
- Butcher NJ, Monsour A, Mew EJ, Chan AW, Moher D, Mayo-Wilson EM, et al. Guidelines for Reporting Outcomes in Trial Reports: The CONSORT-Extension 2022 Extension. *JAMA.* 2022;328(22):2252-64. doi: 10.1001/jama.2022.21022.
- Hernández-Pacheco JA, Rosales-Zamudio CI, Borboa-Olivares H, Espejel-Núñez A, Parra-Hernández S, Estrada-Gutiérrez G, et al. The sFlt-1/PlGF ratio as a triage tool to identify superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension in emergency rooms. *Pregnancy Hypertens.* 2020;21:38-42. doi: 10.1016/j.preghy.2020.04.014.
- Perni U, Sison C, Sharma V, Helseeth G, Hawfield A, Suthanthiran M, et al. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension.* 2012;59(3):740-6. doi: 10.1161/hypertensionaha.111.181735.
- Lou WZ, Jiang F, Hu J, Chen XX, Song YN, Zhou XY, et al. Maternal Serum Angiogenic Factor sFlt-1 to PlGF Ratio in Preeclampsia: A Useful Marker for Differential Diagnosis and Prognosis Evaluation in Chinese Women. *Dis Markers.* 2019;2019:6270187. doi: 10.1155/2019/6270187.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison-Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):13-115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065.
- Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):237-60. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.
- McLaren RA, Atallah F, Persad WD, Narayanamoorthy S, Gougol N, Silver M, et al. Pregnancy outcomes among women with American College of Cardiology American Heart Association defined hypertension. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(24):4097-102. doi: 10.1080/14767058.2019.1704250.
- Slade LJ, Wilson M, Mistry HD, Bone JN, Bello NA, Blackman M, et al. The

- 2017 American College of Cardiology and American Heart Association blood pressure categories in the second half of pregnancy—a systematic review of their association with adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(2):101-17. doi: 10.1016/j.ajog.2023.01.013.
45. Darwin KC, Federspiel JJ, Schuh BL, Baschat AA, Vaught AJ. ACC-AHA Diagnostic Criteria for Hypertension in Pregnancy Identifies Patients at Intermediate Risk of Adverse Outcomes. *Am J Perinatol.* 2021;38(01):249-55. doi: 10.1055/s-0040-1709465.
46. Bello NA, Zhou H, Cheetham TC, Miller E, Getahun DT, Fassett MJ, Reynolds et al. Prevalence of Hypertension Among Pregnant Women When Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guidelines and Association With Maternal and Fetal Outcomes. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):e213808. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3808.
47. Greenberg VR, Silasi M, Lundsberg LS, Culhane JF, Reddy UM, Partridge C, et al. Perinatal outcomes in women with elevated blood pressure and stage 1 hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(5):521.e1-e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.049.
48. Sisti G, Fochesato C, Elkafrawi D, Marcus B, Schiattarella A. Is blood pressure 120-139/80-89 mmHg before 20 weeks a risk factor for hypertensive disorders of pregnancy? A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023;284:66-75. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.03.011.
49. Porcelli BA, Diveley E, Meyenburg K, Woolfolk C, Rosenbloom JL, Raghuraman N, et al. A new definition of gestational hypertension? New-onset blood pressures of 130 to 139/80 to 89 mm Hg after 20 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(3):442.e1-e7. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.019.
50. Banala C, Moreno S, Cruz Y, Boelig RC, Saccone G, Berghella V, et al. Impact of the ACOG guideline regarding low-dose aspirin for prevention of superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(3):419.e1-e16. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.004.
51. Sadov'yak ID, Artyomenko VV, Dubossarska YO, Zhilka NY, Zhuk SI, Kaminsky W, et al. Evidence-based clinical guideline. Hypertensive disorders in pregnant women. State expert center Ministry of health of Ukraine [Internet]. 2021. Available from: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2022\\_151\\_kn\\_giprozlvagitrn.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2022_151_kn_giprozlvagitrn.pdf).
52. Netyazhenko VZ, Bozhko LI, Gidzinska IM, Volobueva ZV, Klymenko LV, Korzh OM, et al. Evidence-based clinical guideline Arterial hypertension. State expert center Ministry of health of Ukraine [Internet]. 2017. Available from: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn\\_artergipert.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_artergipert.pdf).
53. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
54. Jee B, Dhar R, Singh S, Karmakar S. Heat Shock Proteins and Their Role in Pregnancy: Redefining the Function of «Old Rum in a New Bottle». *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:648463. doi: 10.3389/fcell.2021.648463.
55. Nakashima A, Cheng SB, Kusabiraki T, Motomura K, Aoki A, Ushijima A, et al. Endoplasmic reticulum stress disrupts lysosomal homeostasis and induces blockade of autophagic flux in human trophoblasts. *Sci Rep.* 2019;9(1):11466. doi: 10.1038/s41598-019-47607-5.
56. Hu C, Yang J, Qi Z, Wu H, Wang B, Zou F, et al. Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities. *MedComm (2020).* 2022;3(3):e161. doi: 10.1002/mco2.161.
57. Rosenzweig R, Nillegoda NB, Mayer MP, Bukau B. The Hsp70 chaperone network. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(11):665-80. doi: 10.1038/s41580-019-0133-3.
58. Mo YQ, Nakamura H, Tanaka T, Odani T, Perez P, Ji Y, French BN, et al. Lysosomal exocytosis of HSP70 stimulates monocytic BMP6 expression in Sjögren's syndrome. *J Clin Invest.* 2022;132(6):e152780. doi: 10.1172/JCI152780.
59. Balogi Z, Multhoff G, Jensen TK, Lloyd-Evans E, Yamashita T, Jäättelä M, et al. Hsp70 interactions with membrane lipids regulate cellular functions in health and disease. *Prog Lipid Res.* 2019;74:18-30. doi: 10.1016/j.plipres.2019.01.004.
60. Radons J. The human HSP70 family of chaperones: where do we stand? *Cell Stress Chaperones.* 2016;21(3):379-404. doi: 10.1007/s12192-016-0676-6.
61. Costa-Beber LC, Hirsch GE, Heck TG, Ludwig MS. Chaperone duality: the role of extracellular and intracellular HSP70 as a biomarker of endothelial dysfunction in the development of atherosclerosis. *Arch Physiol Biochem.* 2022;128(4):1016-23. doi: 10.1080/13813455.2020.1745850.
62. Costantino W, Gil Lorenzo AF, Bocanegra V, Vallés PG. Molecular Mechanisms of Hypertensive Nephropathy: Renoprotective Effect of Losartan through Hsp70. *Cells.* 2021;10(11):3146. doi: 10.3390/cells10113146.
63. Poznyak AV, Orekhova VA, Sukhorukov VN, Khotina VA, Popov MA, Orekhov AN. Atheroprotective Aspects of Heat Shock Proteins. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14):11750. doi: 10.3390/ijms241411750.
64. Katoh K. Effects of Mechanical Stress on Endothelial Cells In Situ and In Vitro. *Int J Mol Sci.* 2023;24(22):16518. doi: 10.3390/ijms242216518.
65. Morton A. Physiological Changes and Cardiovascular Investigations in Pregnancy. *Heart Lung Circ.* 2021;30(1):6-15. doi: 10.1016/j.hlc.2020.10.001.
66. Macdonald-Wallis C, Silverwood RJ, Fraser A, Nelson SM, Tilling K, Lawlor DA, et al. Gestational-age-specific reference ranges for blood pressure in pregnancy: findings from a prospective cohort. *J Hypertens.* 2015;33(1):96-105. doi: 10.1097/HJH.0000000000000368.
67. Green LJ, Mackillop LH, Salvi D, Pullon R, Loerup L, Tarassenko L, et al. Gestation-Specific Vital Sign Reference Ranges in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):653-64. doi: 10.1097/AOG.0000000000003721
68. Guy GP, Ling HZ, Garcia P, Poon LC, Nicolaides KH. Maternal cardiovascular function at 35-37 weeks' gestation: relation to maternal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(1):39-45. doi: 10.1002/uog.17311.
69. Wright A, Wright D, Ispas CA, Poon LC, Nicolaides KH. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(6):698-706. doi: 10.1002/uog.14783
70. Peng Z, Shu B, Zhang Y, Wang M. Endothelial Response to Pathophysiological Stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(11):233-43. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312580.
71. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis.* 2016;248:97-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007.
72. Somero GN. The cellular stress response and temperature: Function, regulation, and evolution. *J Exp Zool A Ecol Integr Physiol.* 2020;333(6):379-97. doi: 10.1002/jez.2344.
73. Maiti S, Bhattacharya K, Wider D, Hany D, Panasenko O, Bernasconi L, et al. Hsf1 and the molecular chaperone Hsp90 support a 'rewiring stress response' leading to an adaptive cell size increase in chronic stress. *Elife.* 2023;12:RP88658. doi: 10.7554/eLife.88658.

*Стаття надійшла до редакції 18.01.2024. – Дата першого рішення 23.01.2024. – Стаття подана до друку 26.02.2024*



# Вплив вживання ацетилсаліцилової кислоти на адаптацію плода при плацентарній дисфункції

С. С. Леуш<sup>1</sup>, А. Г. Тер-Тумасова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>КНП «Перинатальний центр м. Києва»

Плацентарна дисфункція (ПД) є однією з актуальних тем дослідження сучасного наукового світу. Затримка росту плода (ЗРП) є провідним клінічним проявом хронічної ПД. Оцінювання росту плода є одним з ключових завдань пренатального догляду. ЗРП асоціюється з підвищеним ризиком перинатальної захворюваності та смертності, з довгостроковими несприятливими наслідками для дитини.

Пренатальне розпізнавання ЗРП є важливим завданням, що спрямоване на запобігання мертвонародженню, за якого до 30% випадків пов'язані саме з цією патологією або малим для гестаційного віку плодом наприкінці III триместра.

**Мета дослідження:** вивчення впливу ацетилсаліцилової кислоти на розвиток компенсаторних можливостей плода при ПД. **Матеріали та методи.** Проаналізовано 118 випадків перебігу вагітностей з ЗРП та/або ПД. Жінки були розподілені на дві групи: I група (67 осіб) – пацієнтки з ЗРП та/або ПД, які під час вагітності вживали ацетилсаліцилову кислоту; II група (51 жінка) – вагітні з ЗРП та/або ПД, які під час вагітності не вживали ацетилсаліцилової кислоти. У всіх випадках методом розродження був кесарів розтин з приводу дистресу плода.

Дистрес плода був діагностований за допомогою ультразвукових методів дослідження на підставі таких критеріїв: патологічний кровотік за даними доплерометрії (апарат ультразвукового дослідження (УЗД) Voluson S10), показниками біофізичного профілю плода (апарат УЗД Voluson S10, фетальний монітор Sonicaid Team) та кардіотокографічне оцінювання короткочасної варіабельності серцевого ритму плода (short-term variation – STV);  $STV > 4,5$  за даними фетального монітора Sonicaid Team. Критерії виключення: багатоплідна вагітність, антенатально підтверджені вади розвитку плода.

**Результати.** Вживання ацетилсаліцилової кислоти через плацентарну регуляцію дозволяє досягнути більшого гестаційного терміну до розвитку дистресу плода. Середній гестаційний вік (до виникнення цієї патології) у 50,75% пацієнток I групи (34 особи) був більший – 33–36 тиж. Натомість у II групі у 54,9% жінок (28 породіль) дистрес плода виникав раніше – у терміні гестації 28–32 тиж ( $p < 0,05$ ).

Патологічний кровотік в артерії пуповини або біофізичний профіль плода  $< 4$  балів фіксували у 83,6% випадків у I групі (56 вагітних) і у 23,5% випадків у II групі (12 жінок). У жінок, які вживали ацетилсаліцилову кислоту (I група), гострий дистрес плода, діагностований за допомогою STV, виявили в 11 (16,4%) випадках. У жінок, які не вживали ацетилсаліцилової кислоти (II група), дистрес проявлявся різко – за рахунок ацидозу – у 39 (76,5%) випадках ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** 1. У жінок, які не вживали ацетилсаліцилової кислоти, дистрес плода проявлявся різко – за рахунок ацидозу ( $STV < 4,5$  був зафіксований у 39 (76,5%) пацієнток II групи, тоді як у жінок, які вживали ацетилсаліцилову кислоту, – в 11 вагітних I групи (16,4%;  $p < 0,05$ ). 2. Профілактичне застосування ацетилсаліцилової кислоти дозволяє сповільнити наростання плацентарної дисфункції, що своєю чергою дає можливість розвитку компенсаторних механізмів та адаптації. 3. На тлі вживання ацетилсаліцилової кислоти гестаційний термін розродження ближче до доношеного. У жінок, які вживали ацетилсаліцилову кислоту, у більшості випадків дистрес плода виникав у терміні 33–36 тиж – 50,75%, тоді як у групі, у якій не використовували ацетилсаліцилової кислоти, у більшості випадків дистрес плода виникав у терміні гестації 28–32 тиж – у 54,9% ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** плацентарна дисфункція, затримка росту плода, малий для гестаційного віку плід, дистрес плода, доплерометрія, біофізичний профіль плода, комп'ютерна кардіотокографія.

## The effect of acetylsalicylic acid intake on fetal adaptation in placental dysfunction

S. S. Leush, A. G. Ter-Tumasova

Placental dysfunction (PD) is one of the actual topics of research in the modern scientific world. Fetal growth retardation (FGR) is the leading clinical manifestation of chronic PD. Assessment of fetal growth is one of the key tasks in prenatal care. FGR is associated with an increased risk of perinatal morbidity and mortality, with long-term adverse outcomes for the child. Prenatal diagnosis of FGR is an important task for stillbirth prevention, up to 30% of cases of which are associated with this pathology or with a small-for-gestational-age fetus at the end of the III trimester.

**The objective:** to study the influence of acetylsalicylic acid on the development of compensatory abilities of the fetus by PD.

**Materials and methods.** 118 pregnancies with FGR and/or PD were analyzed. The women were divided into two groups: I group (67 persons) – patients with FGR and/or PD who used acetylsalicylic acid during pregnancy; II group (51 women) – pregnant women with FGR and/or PD who did not use acetylsalicylic acid during pregnancy. In all cases, the method of delivery was cesarean section due to fetal distress.

Fetal distress was diagnosed using ultrasound examinations based on the following criteria: abnormal blood flow according to Doppler data (Voluson S10 ultrasound device), fetal biophysical profile indicators (Voluson S10 ultrasound device, Sonicaid

Team fetal monitor) and cardiotocographic assessment of short-term variability (STV) fetal heart rate; STV > 4.5 according to the Sonicaid Team fetal monitor. Exclusion criteria: multiple pregnancy, antenatally confirmed fetal malformations.

**Results.** The use of acetylsalicylic acid through placental regulation allows to achieve a longer gestation period before the development of fetal distress. The average gestational age before the appearance of this pathology in 50.75% of patients of the I group (34 persons) was larger – 33–36 weeks. On the other hand, 54.9% of women (28 individuals) in the II group had fetal distress earlier – at 28–32 weeks of gestation ( $p < 0.05$ ).

Pathological blood flow in the umbilical artery or fetal biophysical profile < 4 points was determined in 83.6% of cases in the I group (56 pregnant women) and in 23.5% in the II group (12 women). In women who used acetylsalicylic acid (I group) acute fetal distress diagnosed by STV was detected in 11 (16.4%) cases. In women who did not use acetylsalicylic acid (II group), distress manifested itself sharply – due to acidosis – in 39 (76.5%) cases ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** 1. In women who did not use acetylsalicylic acid, fetal distress manifested itself sharply – due to acidosis (STV < 4.5 was recorded in 39 (76.5%) patients of the II group, while in women who used acetylsalicylic acid – in 11 pregnant women of the I group (16.4%;  $p < 0.05$ ). 2. Prophylactic use of acetylsalicylic acid allows to slow down the growth of placental dysfunction, which lets to the development of compensatory mechanisms and adaptation. 3. By use of acetylsalicylic acid the gestational period delivery closer to full term pregnancy. In women who used acetylsalicylic acid, most cases of fetal distress occurred at 33–36 weeks – 50.75%, while in the group that did not use acetylsalicylic acid most cases of fetal distress occurred at 28–32 weeks – in 54.9% ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** placental dysfunction, fetal growth retardation, small-for-gestational-age fetus, fetal distress, Doppler study, fetal biophysical profile, computer cardiotocography.

Плацентарна дисфункція (ПД) є однією з актуальних тем дослідження у сучасному науковому світі. ПД – це клінічний синдром, який зумовлений морфологічними та функціональними змінами, внаслідок чого порушуються компенсаторно-приспосувальні реакції, які забезпечують повноцінність плаценти як органа, що призводить до порушення всіх її функцій (трофічної, транспортної, ендокринної, метаболічної тощо). ПД – одне з найбільш поширених ускладнень вагітності [1].

Причини розвитку ПД розподіляють на ендогенні (генетичні, інфекційні, ендокринні фактори, які спричинюють порушення плацентації, ангиогенезу та васкуляризації, диференціювання ворсин хоріона, що призводить до формування первинної ПД) та екзогенні (харчування матері, тютюнопаління, вживання алкогольних напоїв та наркотичних речовин, деяких лікарських препаратів – протиепілептичних, протипухлинних, антидепресантів, екстрагенітальні захворювання, ускладнення вагітності, які призводять до порушення матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу, у результаті чого формується вторинна ПД) [2].

Затримка росту плода (ЗРП) є основним клінічним проявом хронічної ПД. Оцінювання росту плода є одним з ключових завдань пренатального догляду. Зростання плода – динамічний процес. Розмір плода визначають шляхом біометричного оцінювання окружності голови, біпаріетального розміру (БПР), окружності живота (ОЖ), довжини стегнової кістки та розрахунком передбачуваної маси плода. Рекомендації Міжнародного товариства ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології описує методологію, референтні діапазони, стандарти росту та процеси контролю якості для належного оцінювання біометрії плода та діагностики порушень росту плода [3].

ЗРП асоціюється з підвищеним ризиком перинатальної смертності та захворюваності, з довгостроковими несприятливими наслідками для дитини. Загалом у плодів із затримкою росту частіше виникають стани, пов'язані з недоношеністю, вони мають підвищений ризик неврологічних порушень та неінфекційних захворювань у дорослому віці, таких, як артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, інсулінорезис-

тентність, цукровий діабет 2-го типу, ішемічна хвороба серця та інсульт. Пренатальне розпізнавання ЗРП є важливим завданням, спрямованим на запобігання мертворожденню, за якого до 30% випадків пов'язані із ЗРП або малим для гестаційного віку (МГВ) плодом наприкінці III триместра [4].

ЗРП – це стан, який часто, але безрезультатно, визначають як нездатність плода досягти свого генетично визначеного потенціалу росту. Ідентифікація ЗРП часто непроста, оскільки ріст плода не може бути визначений за допомогою єдиного біометричного оцінювання розміру плода, а потенціал росту є гіпотетичним [5].

Основна відмінність між МГВ і ЗРП полягає у тому, що плід при МГВ може бути малим, але не мати підвищеного ризику несприятливих перинатальних наслідків, тоді як плід із ЗРП має підвищений ризик несприятливих перинатальних і довгострокових наслідків [6].

ЗРП асоціюється з материнською судинною мальперфузією плаценти, що характеризується аномальною трансформацією спіральних артерій, патологічними особливостями ворсин плаценти та мультифокальним інфарктом; ці компоненти захворювання призводять до ПД і формують основу для плацентарно-опосередкованої ЗРП [7].

Підвищений пульсаційний індекс (ПІ) артерії пуповини (АП) передуює каскаду змін: частоти серцевих скорочень плода та модифікацій біофізичного профілю плода (БПП) із серцево-судинними порушеннями, спричиненими тяжкою гіпоксемією, що супроводжується ацидозом [8].

Аномалії доплерометрії маткових артерій (МА), АП та середньомозкової артерії (СМА) є першими змінами на ранніх стадіях ЗРП і можуть бути наявні протягом багатьох тижнів до виникнення тяжких серцево-судинних та метаболічних порушень [9].

Новонароджені з масою тіла при народженні нижче 10-го перцентилля мають підвищений ризик перинатальної смерті, причому найбільшому ризику піддаються плоди з масою тіла при народженні нижче 3-го перцентилля [10].

Для того, щоб відрізнити МГВ від ЗРП у випадках, коли розмір плода нижче 10-го перцентилля, необхідні

додаткові біофізичні параметри. Для цього використовують такі методи: оцінювання швидкості росту плода, використання спеціальних графіків росту, доплерометричне визначення плацентарного та плодового кровообігу. Деякі з цих біофізичних параметрів також використовують для моніторингу стану плода та/або як критерії для прийняття рішення про розродження. Такі інструменти, як доплерометрія АП, оцінювання БПП та кардіотокографічне оцінювання короткочасної варіабельності серцевого ритму плода – short-term variation (STV), можна використовувати з метою встановлення діагнозу дистресу плода на тлі ЗРП, а також для спостереження та ведення вагітностей з діагнозом ЗРП та визначення термінів розродження [11].

Застосування доплерометрії дозволяє визначити матково-плацентарну функцію шляхом оцінювання маткової та пуповинної артерій. Матково-плацентарна дисфункція опосередкована дезадаптацією спіральних артерій та змінами ворсин хоріона. З боку плода доплерометрія дозволяє оцінити стан СМА та венозної протоки (ВП), оскільки серцево-судинна адаптація плода прогресує від гіпоксії до ацидемії [12].

Відсутність фізіологічної трансформації МА з судин з високим опором у судини з низьким опором відображає неадекватну трофобластичну інвазію спіральних артерій, що призводить до формування високорезистентного кровообігу. Збереження високого середнього ПІ МА (вище 95-го перцентилля) асоціюється з плацентарною недостатністю та материнською судинною мальперфузією плаценти [13].

Прогресуюче зростання ПІ при ЗРП відповідає прогресуючому зменшенню площі поверхні плаценти, доступної для газо- та поживного обміну, та підвищенню резистентності плода до постнавантаження, а також асоціюється з плацентарною судинною дисфункцією, що відображається у відсутності, а на кінцевій стадії – у зворотному напрямку кінцевого діастолічного кровотоку [14].

Зниження ПІ СМА плода є наслідком вазодилатації – «мозкозберігального» ефекту. Це є гемодинамічною реакцією на гіпоксію плода через виснаження можливостей мозкового кровообігу, а в інших судинних руслах відбувається подальше перерозподілення серцевого викиду плода переважно на коронарні артерії та надниркові залози [15].

Зміни у формі хвилі швидкості кровотоку у ВП, особливо відсутність або реверс а-хвилі, спричинені прогресуючою дилатацією перешийка ВП з метою збільшення притоку крові до серця, намагаючись компенсувати гіпоксію. Також існує думка, що відсутність або реверсія а-хвилі у ВП є наслідком підвищеного внутрішньопередсердного тиску через високе серцеве післянавантаження (підвищений судинно-плацентарний опір) та/або прямого впливу ацидемії плода на функцію клітин міокарда [16].

Допплерометрія відіграє центральну роль у виявленні, спостереженні та лікуванні ЗРП, оскільки вона дозволяє ідентифікувати матково-плацентарну дисфункцію та/або адаптацію серцево-судинної системи плода до гіпоксії.

Оцінка БПП складається з комбінованої оцінки тону плода, рухів тіла, дихальних рухів, об'єму на-

вколоплідних вод та реактивності серцевого ритму. Показник БПП можна прогнозувати як рН плода [17].

Реактивна кардіотокограма (КТГ) практично виключає гіпоксію плода. STV частоти серцевих скорочень плода – це біофізичний параметр, отриманий за допомогою комп'ютерної КТГ, який відображає функцію вегетативної нервової системи. В умовах ЗРП і супутньої гіпоксії симпатична і парасимпатична активність плода змінюється, що призводить до зниження варіабельності серцевого ритму плода і, отже, до зниження STV [18].

Візуальний огляд звичайної КТГ не дає такої самої інформації, як комп'ютерна КТГ, оскільки оцінювання результатів КТГ є значною мірою суб'єктивним.

Отже, для діагностики ЗРП:

- Недостатньо лише розміру плода, якщо тільки ОЖ або куприково-тім'яний розмір (КТР) не нижче 3-го перцентилля.
- Зниження швидкості росту плода, тобто зниження ОЖ або КТР, на > 2 квартилі або > 50 перцентилів (наприклад, з 70-го перцентилля до або нижче 20-го перцентилля), повинно насторожити лікаря щодо можливої ЗРП.
- Допплерометрія матково-плацентарного та фетоплацентарного кровообігу може бути використана для диференціації МГВ та ЗРП.
- Для визначення вагітності з підозрою на ЗРП рекомендується мультимодальне оцінювання. Комп'ютерну КТГ або БПП слід використовувати у поєднанні з доплерометрією [19].

Взаємозв'язок між зміненою оцінкою за шкалою БПП та рН плода є послідовним на всіх термінах гестації. Оцінка ≤ 4 балів асоціюється з рН плода ≤ 7,20, тоді як оцінка < 2 балів має чутливість 100% щодо ацидемії. Ця кореляція залишається дуже значущою навіть за використання спрощеної БПП, яка базується на оцінці лише частоти серцевих скорочень плода та об'єму амніотичної рідини [20].

**Мета дослідження:** вивчення впливу вживання ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у дозі 150 мг перорально, розпочатою з 12–16 тиж вагітності, на розвиток компенсаторних можливостей плода.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ретроспективне когортне дослідження, яке проводили на базі Комунального некомерційного підприємства «Перинатальний центр м. Києва» з 2021 р. по 2023 р. Було проаналізовано 118 випадків розродження шляхом кесарева розтину з причини дистресу плода на тлі ЗРП та/або ПД.

Роділлі були розподілені на дві групи:

I група – роділлі з ЗРП та/або ПД, які під час вагітності вживали АСК, – 67 роділь,

II група – роділлі із ЗРП та/або ПД, які під час вагітності не вживали АСК, – 51 роділь.

АСК була призначена перорально у профілактичній дозі 150 мг вагітним 1 раз на добу з 12-го по 16-й тиждень, урахувавши фактори ризику розвитку преєклампсії згідно з Наказом МОЗ «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» від 15.07.2011 р. № 417 та Наказу МОЗ «Нормальна вагітність» від 09.08.2022 р. № 1437 [21, 22].



Таблиця 1

## Розподіл роділь за проявом ПД, n (%)

Показник	I група, n=67	II група, n=51
Ізольована ПД	9 (13,4)*	1 (1,9)
ЗРП I ст.	31 (46,3)*	10 (19,6)
ЗРП II ст.	22 (32,8)	17 (33,4)
ЗРП III ст.	5 (7,5)*	23 (45,1)

Примітка. \* –  $p < 0,05$  при порівнянні групи I з групою II.

Таблиця 2

## Розподіл по групах методів діагностики дистресу плода, n (%)

Показник	I група, n=67	II група, n=51
Патологічний кровотік (доплерометрія АП) + БПП < 4 балів	56 (83,6)*	12 (23,5)
STV < 4,5	11 (16,4)*	39 (76,5)

Примітка. \* –  $p < 0,05$  при порівнянні групи I з групою II.

Діагнози ПД, ЗРП та дистресу плода були встановлені відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології «Діагностика та лікування малого плода для гестаційного віку та затримки росту плода» (2020) [23].

У всіх випадках методом розродження був кесарів розтин з приводу дистресу плода. Дистрес плода був діагностований за допомогою ультразвукових методів дослідження. Групи розподілені за такими критеріями встановлення дистресу плода: патологічний кровотік за даними доплерометрії (апарат УЗД Voluson S10), БПП (апарат УЗД Voluson S10, фетальний монітор Sonicaid Team), STV < 4,5 (за даними фетального монітора Sonicaid Team).

Критерії виключення:

- багатоплідна вагітність,
- антенатально підтверджені вади розвитку плода.

У дослідженні були використані такі статистичні критерії: хі-квадрат, коефіцієнт асоціації Крамера, кутове перетворення Фішера. Обрахунки проводили у програмі «Медстат», версія 2.6.11, на базі операційної системи Windows XP.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Наразі не існує жодного ефективного методу медикаментозного або немедикаментозного лікування ЗРП та/або ПД. Ключовим моментом у веденні таких вагітних є чітке оцінювання стану плода та їхнє своєчасне розродження [24].

Середній вік вагітних у даному дослідженні у I групі становив 34,5 ( $\pm 6,3$ ) року, коли у II групі середній вік становив 28,3 ( $\pm 2,8$ ) року, відмінність є статистично значущою ( $p < 0,05$ ). Цю відмінність можна пояснити тим, що вік понад 35 років є фактором, що визначає призначення АСК, а також накопиченням соматичної патології у такому віці.

У породіль з досліджуваних груп не було виявлено тяжких соматичних захворювань. Частота соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи у I групі становила – 22,4% (15 роділь), у II групі – 35,3% (18 роділь). Хронічний пієлонефрит у стадії ремісії було виявлено у I групі у 25,4% (17 роділь), у II групі – у 17,6% (9 роділь). Захворювання травного тракту, такі, як рефлюкс-езофагіт, гастродуоденопатія, дискінезія жовчовивідних шляхів, діагностували у I групі у 23,9% (16 роділь), у II групі – у 23,5% (12 роділь).

В обстежуваних групах частота обтяженого гінекологічного анамнезу (мимовільні викидні або завмерлі вагітності у ранніх термінах) становила 38,8% (26 роділь) та 17,6% (9 роділь) по групах відповідно. Вагітність настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій у 34,3% (23 роділлі) у I групі та у 9,8% (5 роділь) у II групі. У I групі фіксували один випадок мертвородження в анамнезі (1,5%). У I групі частота гіпертензивних розладів під час попередніх вагітностей становила 41,7% (28 роділь), у II групі – 15,6% (8 роділь).

Роділлі у досліджуваних групах також були розподілені за проявом ПД (табл. 1).

У роділь, які вживали АСК, ЗРП III ступеня було діагностовано лише у 7,5% (5 випадків), натомість у роділь, які не вживали АСК, ЗРП III ступеня було діагностовано у 45,1% (23 випадки). Відмінність є статистично значущою на рівні  $p < 0,05$ .

У даному дослідженні були використані такі діагностичні критерії дистресу плода: реверсний кровотік АП, нульовий кровотік в АП, БПП < 4 балів та STV < 4,5.

У табл. 2 наведено розподіл груп за методом діагностики дистресу плода.

Патологічний кровотік в АП або БПП < 4 балів був у 83,6% випадків у I групі (56 роділь) і у 23,5% випадків у II групі (12 роділь).

У даному дослідженні у жінок, які вживали АСК (I група), гострий дистрес плода, діагностований за допомогою STV, фіксували у 11 випадках, що становило – 16,4%. У жінок, які не вживали АСК (II група), дистрес проявлявся різко – за рахунок ацидозу у 39 випадках, що становило 76,5% (відмінність є статистично значущою на рівні  $p < 0,05$ ). STV – єдиний критерій, який корелює з рН крові плода.

У табл. 3 представлений розподіл роділь за гестаційним віком на час розродження.

Таблиця 3

## Розподіл роділь за терміном гестації на час розродження, n (%)

Гестаційний термін	I група, n=67	II група, n=51
< 28 тиж	2 (2,98)*	12 (23,5)
28-32 тиж	16 (23,88)*	28 (54,9)
33-36 тиж	34 (50,75)*	7 (13,73)
>37 тиж	15 (22,39)*	4 (7,84)

Примітка. \* –  $p < 0,05$  при порівнянні групи I з групою II.

Вживання АСК за рахунок плацентарної регуляції дозволяє досягнути більшого гестаційного терміну до виникнення дистресу плода. Середній гестаційний вік у І групі був вищий – 33–36 тиж, що становило 50,75% всіх обстежених, які вживали АСК (34 роділлі). Натомисть у ІІ групі дистрес плода виникав раніше, у терміні гестації 28–32 тиж у 54,9% випадків (28 роділь). Відмінність є статистично значущою на рівні  $p < 0,05$ .

Велика кількість досліджень підтверджує профілактичний вплив вживання АСК на розвиток пре-еклампсії, ПД та ЗРП. На сьогодні існує багато суперечок з приводу доз АСК (від 75 мг до 150 мг), однак усі дослідження сходяться на думці, що розпочинати вживати АСК потрібно у терміні від 12 до 16 тиж гестації [25].

Більшість рандомізованих досліджень з приводу застосування АСК зосереджені на профілактиці пре-еклампсії, при цьому вплив на ЗРП розглядали як вторинний результат. Однак саме результати досліджень дозволяють інтерпретувати та використовувати отримані результати. За результатами двох досліджень за 2017 р., у яких взяли участь 20 909 та 32 217 вагітних відповідно, було виявлено, що вживання АСК забезпечує помірне зменшення кількості випадків ЗРП та МГВ [26].

У дослідженні ASPRE, опублікованому у квітні 2023 р., було встановлено, що вживання АСК у дозі 150 мг, розпочате у І триместрі, не вплинуло на показники систолічного артеріального тиску, однак було пов'язано зі значним зниженням ПІ МА, особливо до 20 тиж вагітності [27].

У дослідженні StopPRE, опублікованому у серпні 2023 р., проводили аналіз доплерометрії МА у середині триместра за відміни АСК у вагітних з високим ризиком ТЕЛА. Згідно з даними цього дослідження, припинення вживання АСК вагітними у терміні 24–28 тиж з високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії не поступалося продовженню вживання АСК

до 36 тиж. Отже, ПІ у МА <90-го перцентилля може ізолювано використовуватися для виявлення пацієток, яким краще припинити вживання АСК з метою зниження ризику ятрогенних ускладнень [28].

Протягом тривалого часу вважали, що АСК впливає на судини внаслідок пригнічення вироблення простагландинів та тромбоксану А2 за рахунок незворотної інактивації циклооксигенази. Унаслідок блокування вироблення тромбоксану А2 у тромбоцитах відбувається інгібіція агрегації тромбоцитів.

Нові дослідження виявляють цитопротекторні властивості АСК, які розвиваються внаслідок ацетилювання ендотеліальної синтази оксиду азоту, що приводить до визволення оксиду азоту з ендотелію судин. Отже, відбувається попередження ендотеліальної дисфункції, яка лежить в основі ПД [29].

Можна зробити висновок, що на тлі вживання АСК плацентарна регуляція порушується поступово, і це, ймовірно, дає можливість розвинути пристосувальним механізмам, що проявляється процесами компенсації.

## ВИСНОВКИ

1. У жінок, які не вживали АСК, дистрес проявлявся різко – за рахунок ацидозу ( $STV < 4,5$  був зафіксований у 39 роділь, що становило 76,5% випадків), тоді як у жінок, які вживали АСК,  $STV < 4,5$  був зафіксований у 11 роділь, що становило 16,4% випадків ( $p < 0,05$ ).

2. Профілактичне вживання АСК дозволяє сповільнити наростання плацентарної дисфункції, що своєю чергою дає можливість розвитку компенсаторних механізмів та адаптації.

3. На тлі вживання АСК гестаційний термін розродження ближче до доношеного. У жінок, які вживали АСК, у більшості випадків дистрес виникав у терміні 33–36 тиж – у 50,75%, тоді як у групі жінок, які не вживали АСК, у більшості випадків дистрес плода виникав у терміні гестації 28–32 тиж – у 54,9% ( $p < 0,05$ ).

## Відомості про авторів

**Леуш Сергій Станіславович** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-1293-3305

**Тер-Тумасова Анна Григорівна** – акушер-гінеколог, КНП «Перинатальний центр м. Києва». *E-mail: anna.tumasova95@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5860-4136

## Information about the authors

**Leush Sergiy S.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, National Medical University named by O. O. Bogomolets, Kyiv

ORCID: 0000-0002-1293-3305

**Ter-Tumasova Anna G.** – MD, Obstetrician-Gynecologist, Communal Non-Commercial Enterprise “Kyiv perinatal center”. *E-mail: anna.tumasova95@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5860-4136

## ПОСИЛАННЯ

1. Pasiessvili NM, Lupoyad VS, Ilchenko VA, Moshko YA. Placental dysfunction and fetal growth retardation. *Inter Med J.* 2019;(1):43-51.
2. Ventskivskiy BM, editor. Extreme conditions in obstetrics. Author team: IB Ventskivskaya, LA Zhabicka, OS Zagorodnia, TT Narytnyk, SS Leush, IV Poladich, OM Proshchenko. Kyiv; 2017, p. 116-30.
3. Kravchenko OV. Placental dysfunction as a basic pathology of perinatal complications. *Reprod Endocrinol.* 2021;2(58):107-12. doi: 10.18370/2309-4117.2021.58.107-112.
4. Poon LC, Tan MY, Yerlikaya G, Syngelaki A, Nicolaides KH. Birth weight in live births and stillbirths. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(5):602-06. doi: 10.1002/uog.17287.
5. Bligh LN, Flatley CJ, Kumar S. Reduced growth velocity at term is associated with
- adverse neonatal outcomes in non-small for gestational age infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;240:125-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.06.026.
6. Morales-Roselló J, Khalil A, Morlando M, Papageorgiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Changes in fetal Dop-

- pler indices as a marker of failure to reach growth potential at term. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(3):303-10. doi: 10.1002/uog.13319.
7. Prior T, Paramasivam G, Bennett P, Kumar S. Are fetuses that fail to achieve their growth potential at increased risk of intrapartum compromise? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(4):460-4. doi: 10.1002/uog.14758.
8. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet.* 2015;386(10008):2089-97. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00131-2.
9. Caradeu J, Martinez-Portilla RJ, Peguero A, Sotiriadis A, Figueras F. Diagnostic performance of third-trimester ultrasound for the prediction of late-onset fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(5):449-59.e19. doi: 10.1016/j.ajog.2018.09.043.
10. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta.* 2009;30(6):473-82. doi: 10.1016/j.placenta.2009.02.009.
11. Kiserud T, Kessler J, Ebbing C, Rasmussen S. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(2):143-9. doi: 10.1002/uog.2784.
12. Ferrazzi E, Lees C, Lees C, Acharya G. The controversial role of the ductus venosus in hypoxic human fetuses. *Acta Obst Gynecol Scand.* 2019;98(7):823-9. doi: 10.1111/aogs.13572.
13. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, et al. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):750-6. doi: 10.1002/uog.4101.
14. Oros D, Ruiz-Martinez S, Staines-Urias E, Conde-Agudelo A, Villar J, Fabre E, et al. Reference ranges for Doppler indices of umbilical and fetal middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(4):454-64. doi: 10.1002/uog.20102.
15. Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;49:53-65. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.009.
16. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of pre-eclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):110-20.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.076.
17. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of pre-eclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):110-20.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.076.
18. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing pre-eclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):121-8.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2016.10.016.
19. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):855-68. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.004.
20. Rolnik DL, Syngelaki A, O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Nicolaides KH. ASPRE trial: effects of aspirin on mean arterial blood pressure and uterine artery pulsatility index trajectories in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(6):691-7. doi: 10.1002/uog.26222.
21. Ministry of Health of Ukraine. About the organization of ambulatory obstetric and gynecological care in Ukraine [Internet]. 2011. Order No. 417; 2011 June 15. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11#Text>.
22. Ministry of Health of Ukraine. Normal pregnancy [Internet]. 2022. Order No. 1437. 2022 Aug 09. Available from: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022\\_1437\\_smd\\_nv.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022_1437_smd_nv.pdf).
23. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56:298-312. doi: 10.1002/uog.22134.
24. Bonacina E, Garcia-Manau P, López M, Caamiña S, Vives À, Lopez-Quesada E, et al. Mid-trimester uterine artery Doppler for aspirin discontinuation in pregnancies at high risk for preterm pre-eclampsia: Post-hoc analysis of StopPRE trial. *BJOG.* 2024;131(3):334-42. doi: 10.1111/1471-0528.17631.
25. Ayala DE, Uciada R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int.* 2013;30(1-2):260-79. doi: 10.3109/07420528.2012.717455.
26. Spencer R, Ambler G, Brodzki J, Diemert A, Figueras F, Gratacós E, et al. EVERREST prospective study: a 6-year prospective study to define the clinical and biological characteristics of pregnancies affected by severe early onset fetal growth restriction. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):43. doi: 10.1186/s12884-017-1226-7.
27. Henriques AC, Carvalho FH, Feitosa HN, Macena RH, Mota RM, Alencar JC. Endothelial dysfunction after pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124(3):230-4. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.08.016.
28. Yarotska JuO, Zagorodnia OS. Morphology of the placenta - from theory to practice. *Reprod Health Woman.* 2021;(9-10):67-72.
29. Leush SS, Protsyuk MV, Antonyuk MI. Peculiarities of gas exchange and acid-alkaline balance between fetal and maternal blood circulation in premature birth. *Reprod Health Woman.* 2023;(5):58-62.

*Стаття надійшла до редакції 15.01.2024. – Дата першого рішення 19.01.2024. – Стаття подана до друку 20.02.2024*

# Features of the vagina microbiotope in patients with adenomyosis

M. E. Azizova, H. F. Bagirova

Azerbaijan Medical University, Baku

**The objective:** to assess the composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age with adenomyosis.

**Materials and methods.** A comprehensive clinical-laboratory and instrumental prospective examination of 224 patients aged 30 to 50 years (average age –  $42.0 \pm 1.8$  years) with adenomyosis, who were included in the main study group, was conducted. The patients of the main group were divided into 2 subgroups depending on the form of adenomyosis – I group (diffuse form) included 106 women, II group (nodular form) – 118 persons. The control group included 84 healthy women of reproductive age with a regular ovulatory menstrual cycle and no history of gynecological diseases.

Patients underwent microscopic examination of vaginal secretions, bacterioscopic examination of vaginal smears, stained according to Gram. Lactobacillus cultures were identified by polymerase chain reaction (PCR) and 16S ribosomal ribonucleic acid analysis.

**Results.** During the microscopic examination of the vaginal secretion, more than 15 leukocytes in the field of view were detected in 84 ( $37.5 \pm 3.2\%$ ) patients of both groups: in 40 ( $47.9 \pm 3.3\%$ ) patients of the I group and in 44 ( $52.1 \pm 3.3\%$ ) – II group. During the bacterioscopic examination of vaginal swabs, stained according to Gram, no gonococci and trichomonads were found in the main group. Candida fungi were detected microscopically in 158 patients ( $70.5 \pm 3.1\%$ ) of the main group: in 71 ( $66.9 \pm 4.6\%$ ) of the I group and in 87 ( $33.1 \pm 4.3\%$ ) of II group.

Genotyping results showed that lactobacilli isolated from women with adenomyosis belonged to seven species: *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus amnionii*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus crispatus*, and *Lactobacillus delbrueskii*. The majority of lactobacilli strains have high inhibitory activity against all test strains, except for *Candida albicans* (39 cases, 46.4%). High adhesion to human erythrocytes was determined by 54.7% (46 cases) of the studied cultures.

All lactobacilli strains were resistant to metronidazole, 83.3% (70 cases) to kanamycin, 57.1% (48 cases) to vancomycin, all strains were sensitive to roxithromycin, amoxiclav, and ampicillin. Moderate sensitivity to gentamicin and cefazolin was found in 51.9% (43 cases) of cultures, peroxide-forming activity in 80.9% (68 cases).

The use of quantitative diagnostic thresholds has led to significant improvements in diagnostic performance. PCR showed 88% sensitivity and 95% specificity for *Gardnerella vaginalis* and 96% sensitivity and 97% specificity for *Atopobium vaginae*.

**Conclusions.** It has been established that bacterial vaginosis and microorganisms associated with bacterial vaginosis are independently associated with adenomyosis. The results of the study confirmed that vaginal microorganisms, which are usually diagnosed in women with adenomyosis, ascend to the endometrium from the vagina vertically, which leads to infection of the upper parts of the genital tract.

**Keywords:** adenomyosis, microflora, diagnosis, uterus, differential diagnosis.

## Особливості мікробіотопу піхви у хворих на аденоміоз

M. E. Азізова, Х. Ф. Багірова

**Мета дослідження:** оцінювання складу мікробіоти піхви у жінок репродуктивного віку з аденоміозом.

**Матеріали та методи.** Проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне проспективне обстеження 224 пацієнток віком від 30 до 50 років (середній вік –  $42,0 \pm 1,8$  року) з аденоміозом, які увійшли до основної групи дослідження. Пацієнтки основної групи були розподілені на 2 підгрупи залежно від форми аденоміозу – до I групи (дифузна форма) увійшли 106 жінок, до II групи (вузлова форма) – 118 осіб. До контрольної групи включено 84 здорові жінки репродуктивного віку з регулярним овуляторним менструальним циклом, без гінекологічних захворювань в анамнезі.

Пацієнткам проводили мікроскопічне дослідження виділень з піхви, бактеріоскопічне дослідження вагінальних мазків, зафарбованих за Грамом. Ідентифікацію культур *Lactobacillus* виконували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та аналізу 16S-рибосомальної рибонуклеїнової кислоти.

**Результати.** Під час мікроскопічного дослідження вагінального секрету у полі зору виявлено більше 15 лейкоцитів у 84 ( $37,5 \pm 3,2\%$ ) пацієнток обох груп: у 40 ( $47,9 \pm 3,3\%$ ) пацієнток I групи та у 44 ( $52,1 \pm 3,3\%$ ) – II групи. Під час бактеріоскопічного дослідження вагінальних мазків, зафарбованих за Грамом, в основній групі гонококів і трихомонад не виявлено. Гриби роду *Candida* мікроскопічно виявлені у 158 пацієнток ( $70,5 \pm 3,1\%$ ) основної групи: у 71 ( $66,9 \pm 4,6\%$ ) – I групи та у 87 ( $33,1 \pm 4,3\%$ ) – II групи.

Результати генотипування продемонстрували, що виділені лактобактерії у жінок з аденоміозом належали до семи видів: *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus amnionii*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus crispatus* і *Lactobacillus delbrueskii*. Більшість штамів лактоацил мають високу інгібіторну активність щодо всіх тест-штамів, крім *Candida albicans* (39 випадків, 46,4%). Високу адгезію до еритроцитів людини продемонстрували 54,7% (46 випадків) досліджених культур.



Усі штами лактобацил були резистентними до метронідазолу, 83,3% (70 випадків) – до канаміцину, 57,1% (48 випадків) – до ванкоміцину, у всіх штамів фіксували чутливість до рокситроміцину, амоксицилаву, ампіциліну. У 51,9% (43 випадки) посівів виявили помірну чутливість до гентаміцину та цефазоліну, у 80,9% (68 випадків) культур – пероксидотворювальну активність.

Використання кількісних діагностичних порогів привело до значних поліпшень діагностичних характеристик. ПЛР показала 88% чутливість і 95% специфічність для *Gardnerella vaginalis* і 96% чутливість і 97% специфічність для *Atorobium vaginae*.

**Висновки.** Установлено, що бактеріальний вагіноз і мікроорганізми, асоційовані з бактеріальним вагінозом, незалежно асоціюються з аденоміозом. Результати дослідження підтвердили, що вагінальні мікроорганізми, які зазвичай діагностують у жінок з аденоміозом, потрапляють в ендометрій з піхви вертикальним шляхом, що призводить до інфікування верхніх відділів статевих шляхів.

**Ключові слова:** аденоміоз, мікрофлора, діагностика, матка, диференціальна діагностика.

Adenomyosis is a common gynecological disease characterized by diffuse or local proliferation of endometrial glandular tissue, penetrating into the muscular layer of the uterus [1–3]. This condition is most often observed in women aged 30 to 50 years and is usually a consequence of an intrauterine procedure [4–7]. Characteristic symptoms of adenomyosis are menorrhagia, dysmenorrhea, uterine enlargement and infertility [8, 9]. The prevalence rate of adenomyosis ranges from 5% to 70%, depending on differences in ethnicity, case selection, and diagnostic criteria [10–13]. To improve the quality of life of patients, various therapeutic approaches are widely used, such as conservative treatment, surgery, hormonal therapy and interventional radiology or minimally invasive therapy [14–16].

Adenomyosis is the actual clinical problem in gynecology and health economics, since hysterectomy is most often used to treat premenopausal and perimenopausal women [17, 18]. Women with characteristic symptoms of adenomyosis and in most cases receiving treatment for adenomyosis are between the ages of 40 and 50 and are multiparous. However, the diagnosis is increasingly being made in young women who want to preserve their fertility [19, 20]. Thus, the development of minimally invasive and uterine-sparing treatments and the demand for these treatments requires a better understanding of the disease [21, 22].

In modern gynecology, one of the most relevant problems remains the problem of treating adenomyosis, a pathological condition disrupting menstrual and reproductive functions. The changes of microbiome and increasing of microbial richness was associated with adenomyosis [23]. The widespread uncontrolled use of antibacterial drugs leads to the selection of antibiotic-resistant strains of various pathogens of infectious diseases, which ultimately reduces the effectiveness of the main treatment [24–26]. The situation is complicated by the fact that the population also often uses these drugs unjustifiably.

In this regard, the **purpose of our study** was to assess the composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age with adenomyosis.

## MATERIAL AND METHODS

The study was conducted on the basis of Educational Surgery Clinics of Azerbaijan Medical University and Baku Health Center in the period from 2021 till 2023. The research was approved by Ethical Committee of Azerbaijan Medical University (protocol No 3; 04/03/2021)

In the course of this study, a comprehensive clinical, laboratory and instrumental prospective examination was carried out on 224 patients aged 30 to 50 years (average age – 42.0±1.8 years) with adenomyosis.

These patients constituted the main study group. Patients of the main group were divided into 2 subgroups depending on the form of adenomyosis (Group I – diffuse form – 106 women, Group II – nodular form – 118 women).

The control group consisted of 84 women of relatively healthy reproductive age (average age – 44.5±1.3 years), with a regular ovulatory menstrual cycle and without a history of gynecological diseases. Cohort studies are prospective. Inclusion criteria for the study: patient diagnosed with adenomyosis; patient age from 30 to 50 years; obtaining written consent from the patient to participate in examinations.

Exclusion criteria from the study: detection of a malignant pathological process in the organs of the reproductive system or other localization; the presence of hormone-synthesizing ovarian tumors; pregnancy and lactation; patients under 30 years of age and over 50 years of age; refusal to participate in the study.

The clinical characteristics of the examined women were based on the study of complaints, obstetric-gynecological and somatic anamnesis. All patients were examined for general and gynecological anamnesis and features of menstrual function. Particular attention was paid to previous inflammatory diseases of the genital organs, a history of spontaneous abortions, premature pregnancies, antenatal fetal death, the course of pregnancy, as well as their results. Patients in both groups underwent microscopic examinations of vaginal discharge and bacterioscopic examinations of Gram-stained vaginal smears. Vaginal smears were Gram stained for bacterial vaginosis using the standardized method described by Nugent et al. 54 *Lactobacillus* cultures were isolated from the vaginal epithelium of women with diagnosed adenomyosis and healthy women of reproductive age. Identification of cultures was carried out using PCR (Polymerase chain reaction) analysis of 16S ribosomal RNA (ribonucleic acid). Statistical analysis of the data was carried out using data from Microsoft Excel spreadsheet programs, generated in accordance with the requests of the ongoing research.

## RESULTS AND DISCUSSION

Studies have found that the largest group consists of patients aged 36–40 years. There were 92 women (41.1±3.3%) of this age in the main group, and 37 (44.0±5.4%) in the control group.

When dividing patients into the main group, it was found that in the Group I there were 45 women (42.5±4.8%), in the Group II – 47 (39.8±4.5%) in the age group 36–40 years. The smallest group consisted of patients aged 30–35 years; the main group included 60 women of this age (26.8±2.9%). The age characteristics of the patients are presented in Table 1.

Table 1

Age characteristics of the examined patients

Age Groups	30–35 years old		36–40 years old		41–50 years old		χ <sup>2</sup> I-II	p
	Abs	%	Abs	%	Abs	%		
Group I (n=106)	28	26.4±4.3	45	42.5±4.8	33	31.1±4.5	0.01	0.9055
Group II (n=118)	32	27.1±4.1	47	39.8±4.5	39	33.1±4.3	0.58	0.4481
Total (n=224)	60	26.8±2.9	92	41.1±3.3	72	32.1±3.1	-	-
Control group (n=84)	21	25.0±4.7	37	44.0±5.4	26	31.0±5.0	2.92	0.0874

When dividing patients into the main group, it was found that in the age group of 30–35 years, 28 women of the Group I were identified, which is 26.4±4.3%, and 32 women of the Group II (27.1±4.1%). When dividing patients into main groups, it was found that in Group I there were 60 women of reproductive age, which is 26.8±2.9%, in group 2 – 92 women (41.1±3.3%). A total of 152 patients (67.9±3.1%) of the main group were of reproductive age, and 72 patients (32.1±3.1%) were of perimenopausal age.

A regular, ovulatory, adequately hormonally supported menstrual cycle is considered an indicator of the normal functioning of the reproductive system.

Therefore, the study of menstrual history in the study groups determines the possible difference between the groups in the duration of menstruation and the duration of the menstrual cycle (MC). At p<0.0001, there was a statistically significant difference in the age of menarche between the groups, while in Group I, the first menstruation begins at 9–11 years; in Group II – 10–13 years old (Table 2).

The data obtained established a significant difference in the duration of the menstrual cycle between patients with and without adenomyosis, which, undoubtedly, can serve as a criterion for choosing the severity of the stage of development of adenomyosis and its spread. Thus, the clearer the stage of adenomyosis, confirmed by histological examination, the earlier (9 years) menstruation begins, which can be noted as an unfavorable factor for determining the severity of the spread of adenomyosis and the time of its manifestation.

In patients with adenomyosis, menstrual irregularities such as hyperpolymenorrhea occur in almost every third patient, and algomenorrhea - in almost every second patient (Table 3).

From the above data it is clear that hyperpolymenorrhea occurred in 34.9±4.6% of patients in the Group I (37 women), in the Group II (28 women) – in 23.7±3.9%, and in the control group (9 women) was detected in 10.7±3.4%. Algodysmenorrhea was observed in groups accordingly: 49.1±4.8% (52 women), 27.9±4.1% (33 women) and 7.1±2.8% (6 women).

Table 2

Characteristics of menstrual function in groups

Indicators	M±m, Me, [25-75%] Group I (n=106)	M±m, Me, [25-75%] Group II (n=118)	M±m, Me, [25-75%] Control group (n=84)
Onset of menarche/age	10.63±2.07 10.0 [9-11]	11.40±1.14 11.0 [10-12]	13.12±1.02 13.0 [12-14] *,**
Duration of menstruation/day	5.97±2.17 6.0 [5-6.4]	5.48±2.33 5.0 [5-6]	5.15±1.44 5.0 [5-6]
Duration of menstrual cycle/day	24.45±1.53 24.0 [23.0-25]	25.35±1.49 25.0 [24-26]	29.72±1.63 30.0 [28-30] *,**

Notes: \* – p<sub>I-II</sub><0.0001; \*\* – p<sub>III</sub><0.0001.

The duration of the disease is of great importance when conducting research on a particular nosology. From the moment of diagnosis of adenomyosis in our study, it took from 3 to 8 years, the average period of diagnosis was 6.2±1.4 years. It should be noted that, as a rule, the duration of diagnosis increases in parallel with the prevalence of adenomyosis. It has also been found that the lack of criteria for early diagnosis of adenomyosis also leads to delays and difficulties in diagnosis.

The laboratory method generally accepted as the gold standard for diagnosing bacterial vaginosis (BV) is microscopy of Gram-stained vaginal smears. Because both the Nugent scoring system and the Amsel criteria used in clinical practice have their limitations, DNA-based (deoxyribonucleic acid-based) assays targeting bacteria associated with the condition of BV are required for objective, reproducible, and accurate diagnosis of BV.

The diagnosis of BV was also determined by the clinician and included the mandatory presence of three Amsel criteria (increased pH, clue cells, and discharge with a fishy odor).

Table 3

Type of menstrual irregularities in the examined patients

Groups Indicators	Group I (n=106)		Group II (n=118)		Control group (n=84)		Statistical indicators	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	χ <sup>2</sup> I-II	p
Hyperpolymenorrhea	37	34.9±4.6	28	23.7±3.9	9	10.7±3.4	3.39	0.0657
Algodysmenorrhea	52	49.1±4.8	33	27.9±4.1	6	7.1±2.8	10.55	0.0012

The studies found that more than 15 leukocytes in the field of view during microscopic examination of vaginal secretions were detected in 84 (37.5±3.2%) patients of both groups: in 40 (47.9±3.3%) patients of Group I and in 44 (52.1±3.3%) women of Group II. Bacterioscopic examinations of Gram-stained vaginal smears carried out in the study groups did not reveal gonococci and trichomonas. Fungi of the genus *Candida* were microscopically detected in 158 patients (70.5±3.1%) of both groups: in 71 (66.9±4.6%) of Group II and in 87 (33.1±4.3%) of Group I.

Genotyping results showed that in women without adenomyosis *Lactobacillus* spp., *Lactobacillus gasseri* and *Lactobacillus jensenii* are the dominant species of vaginal microbiome. In women with adenomyosis seven species of lactobacilli were revealed: *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus amnionii*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus crispatus* and *Lactobacillus delbrueskii*. Most strains of lactobacilli have high inhibitory activity against all test strains, except *Candida albicans* (39 cases, 46.4%). 54.7% (46 cases) of the studied cultures showed high adhesion to human erythrocytes. All strains of lactobacilli were resistant to metronidazole, 83.3% (70 cases) – to kanamycin, 57.1% (48 cases) – to vancomycin, all strains were diagnosed with sensitivity to roxithromycin, amoxiclav, ampicillin. 51.9% (43 cases) of cultures showed moderate sensitivity to gentamicin and cefazolin. 80.9% (68 cases) of cultures exhibited peroxide-producing activity.

The test performed gave positive or negative results for the following three diagnoses:

- 1) bacterial vaginosis (BV) by algorithmic analysis of molecular DNA detecting lactobacilli, as well as bacteria associated with BV, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* sp.;
- 2) vaginal candidiasis by detecting molecular DNA of the *Candida* group (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* and *Candida dubliniensis*), *Candida glabrata* or *Candida krusei*.
- 3) trichomoniasis using molecular DNA detection of *Trichomonas* protozoa.

The most studied vaginal anaerobe, *Gardnerella vaginalis*, has been recovered from vaginal specimens of almost all women with BV.

Qualitative indicators for bacterial detection using species/genus-specific PCR assays are presented as follows: *Lactobacillus iners* was the most frequently detected bacterium in women with adenomyosis (86.9%, 73 cases), followed by *Gardnerella vaginalis* (80.9%, 68 cases), *Atopobium vaginae* (73%, 61 cases), *Prevotella* spp. (73.8%, 62 cases), *Mobiluncus mulieris*, (70.2%, 59 cases), *Fingoldia magna* (57.1%, 48 cases), *Lactobacillus amnionii* (51.2%, 43 cases), *Eggerthella* spp. (46.4%, 39 cases) and *Sneathia sanguinegens* (42.9%, 36 cases). *Mycoplasma* bacteria, including *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*, have also been isolated from the upper genital tract of women with adenomyosis. In BV, the number of lactobacilli decreases with an increase in the number of microorganisms such as *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus mulieris*, *Prevotella* spp. and *Megasphaera* sp.

The use of quantitative diagnostic thresholds has led to improvements in diagnostic performance. PCR showed 88%

sensitivity and 95% specificity for *Gardnerella vaginalis* and 96% sensitivity and 97% specificity for *Atopobium vaginae*. Bacterial vaginosis, diagnosed using Nugent's criteria, has been associated with adenomyosis in women. We found that bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated microorganisms are independently associated with adenomyosis.

The results of our research demonstrated that there are differences in the composition of the microbiota of the vagina in women with and without adenomyosis.

In the other study there were found out the similar data. Kunaseth J, et al (2022), using linear discriminant analysis effect size technique indicated an elevated abundance of several vaginal microorganisms in the women with adenomyosis (*Allocardovia*, *Oscillospirales*, *Ruminococcaceae*, *Oscillospiraceae*, *Enhydrobacter*, *Megamonas*, *Moraxellaceae*, *Subdoligranulum*, *Selenomonadaceae*, and *Faecalibacterium*). At the same time, the authors revealed an increase in the abundance of *Megasphaera*, *Fastidiosipila*, *Hungateiclostridiaceae*, and *Clostridia* in the control group without adenomyosis [23].

L. V. Pakharenko et al. (2023) revealed the different composition of the microbiota in the women with and without endometriosis not only in vagina, but in the cervical mucus, uterine cavity and peritoneal fluid. According of their data, in women with endometriosis the microflora composition of the vagina manifested by a decreased concentration of *Lactobacillus* and the presence of a variety of other microorganisms in relation to healthy women. Despite the fact that pathology of the study was different, this research supports the theory of importance of vagina microbiome in development of various gynecological diseases [27].

R. J. Joseph et al. (2021) in their review summarized the latest findings about features of vaginal microbiome from several researches noted that there are advanced molecular tools to monitor and evaluate the extent of dysbiotic changes compared to a healthy state. They emphasized the high effectiveness of DNA-based methods to detect the composition of vagina microbiome [26]. We used the methods mention above that supports the significance of our data.

## CONCLUSIONS

1. The results of our study support molecular studies showing that BV is associated with significant changes in the composition of the vaginal microbiota. Bacteria associated with BV, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Eggerthella*, *Prevotella*, *Megasphaera*, detected at diagnostic levels, expressed as the relative abundance or absolute quantity of the bacterial genome/gene (the number of genomes/copies of the 16S rRNA gene), were highly predictable.

2. Reduction of *Lactobacillus* species in combination with the presence of *Gardnerella vaginalis* or *Atopobium vaginae* at the diagnostic level was a very accurate predictor of BV. Measuring the amount of normal vaginal microbiota relative to the total number of bacteria in vaginal secretions may provide more accurate tools for diagnosing BV.

3. Our results indicate that vaginal microorganisms, commonly found in women with adenomyosis, ascend from the vagina to the endometrium, leading to upper genital tract infection.

## Information about the authors

**Azizova Mahbuba Eldar** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology II, Azerbaijan Medical University, Baku; tel: (+99412) 597-38-98. *E-mail:* mic\_amu@mail.ru

**Bagirova Hijran Firudin** – MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist, Head of Department of Obstetrics and Gynecology II, Azerbaijan Medical University, Baku; tel.: (+99412) 597-38-98. *E-mail:* mic\_amu@mail.ru

## Відомості про авторів

**Азізова Махбуба Ельдар** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології II, Азербайджанський медичний університет, м. Баку; тел.: (+99412) 597-38-98. *E-mail:* mic\_amu@mail.ru

**Багірова Хіджран Фірудін** – д-р мед. наук, проф., засл. діяч науки і техніки, завідувачка, кафедра акушерства і гінекології II, Азербайджанський медичний університет, м. Баку; тел.: (+99412) 597-38-98. *E-mail:* mic\_amu@mail.ru

## REFERENCES

- Aarestrup J, Jensen BW, Ulrich LG, Hartwell D, Trabert B, Baker JL. Birth weight, childhood body mass index and height and risks of endometriosis and adenomyosis. *Ann Hum Biol.* 2020;47(2):173-80. doi: 10.1080/03014460.2020.1727011.
- Ajao MO, Oliveira Brito LG, Wang KC, Cox MKB, Meurs E, Goggins ER, et al. Persistence of Symptoms After Total vs Supracervical Hysterectomy in Women with Histopathological Diagnosis of Adenomyosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(5):891-6. doi: 10.1016/j.jmig.2018.09.002.
- García-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertil Steril.* 2018;109(3):371-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.030.
- Andersson JK, Khan Z, Weaver AL, Vaughan LE, Gemzell-Danielsson K, Stewart EA. Vaginal bromocriptine improves pain, menstrual bleeding and quality of life in women with adenomyosis: A pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(10):1341-50. doi: 10.1111/aogs.13632.
- Choi EJ, Cho SB, Lee SR, Lim YM, Jeong K, Moon HS, et al. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis. *Obstet Gynecol Sci.* 2017;60(6):579-86. doi: 10.5468/ogs.2017.60.6.579.
- Cope AG, Ainsworth AJ, Stewart EA. Current and Future Medical Therapies for Adenomyosis. *Semin Reprod Med.* 2020;38(2-03):151-6. doi: 10.1055/s-0040-1719016.
- Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2016;71:557-68. doi: 10.1097/OGX.0000000000000346.
- Eisenberg VH, Arbib N, Schiff E, Goldenberg M, Seidman DS, Soriano D. Sonographic Signs of Adenomyosis Are Prevalent in Women Undergoing Surgery for Endometriosis and May Suggest a Higher Risk of Infertility. *Biomed Res Int.* 2017;2017:8967803. doi: 10.1155/2017/8967803.
- Bourdon M, Santulli P, Marcellin L, Maignien C, Maitrot-Mantelet L, Bordonne C, et al. Adenomyosis: An update regarding its diagnosis and clinical features. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(10):102228. doi: 10.1016/j.jogh.2021.102228.
- Dessouky R, Gamil SA, Nada MG, Mousa R, Libda Y. Management of uterine adenomyosis: current trends and uterine artery embolization as a potential alternative to hysterectomy. *Insights Imaging.* 2019;10(1):48. doi: 10.1186/s13244-019-0732-8.
- Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril.* 2018;109(3):380-8.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006.
- Magalov I, Poluxova A, Aliyeva A. Laparoscopic approach for surgical correction of obstetric complications in postpartum. In: Abstracts of the 26th Annual Congress of the European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE); 2017 Oct 18-21; Turkey. Turkey: ESGE; 2017, p. 26-39.
- Graziano A, Lo Monte G, Piva I, Caserta D, Karner M, Engl B, et al. Diagnostic findings in adenomyosis: a pictorial review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(7):1146-54.
- Khalifa MA, Atri M, Klein ME, Ghatak S, Murugan P. Adenomyosis As a Contributor to Accurate Endometrial Cancer Staging. *Semin Ultrasound CT MR.* 2019;40(4):358-63. doi: 10.1053/j.sult.2019.04.004.
- Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. *Fertil Steril.* 2018;109(3):406-17. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.032.
- Chu Z, Jia L, Dai J, Wu Q, Tian F, Bai S. Effects of different treatment methods on clinical efficacy and fertility outcomes of patients with adenomyosis. *J Ovarian Res.* 2024;17(1):16. doi: 10.1186/s13048-023-01320-0.
- Xu C, Tang Y, Zhao Y, Li Y, Feng Q. Use of contrast-enhanced ultrasound in evaluating the efficacy and application value of microwave ablation for adenomyosis. *J Cancer Res Ther.* 2020;16(2):365-71. doi: 10.4103/jcrt.JCRT\_769\_18.
- Liu L, Wang T, Lei B. Image-guided thermal ablation in the management of symptomatic adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia.* 2021;38(1):948-62. doi: 10.1080/02656736.2021.1939443.
- Munro MG. Classification and Reporting Systems for Adenomyosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(2):296-308. doi: 10.1016/j.jmig.2019.11.013.
- Szubert M, Koziróg E, Olszak O, Krygier-Kurz K, Kazmierczak J, Wilczynski J. Adenomyosis and Infertility-Review of Medical and Surgical Approaches. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(3):1235. doi: 10.3390/ijerph18031235.
- Rocha TP, Andres MP, Borrelli GM, Abrão MS. Fertility-Sparing Treatment of Adenomyosis in Patients With Infertility: A Systematic Review of Current Opinions. *Reprod Sci.* 2018;25(4):480-6. doi: 10.1177/1933719118756754.
- Moawad G, Kheil MH, Ayoubi JM, Klebanoff JS, Rahman S, Sharara FI. Adenomyosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(5):1027-31. doi: 10.1007/s10815-022-02476-2.
- Kunath J, Waiyaput W, Chanchaem P, Sawasong V, Permpech R, Pa-yungporn S, et al. Vaginal microbiome of women with adenomyosis: A case-control study. *PLoS One.* 2022;17(2):e0263283. doi: 10.1371/journal.pone.0263283.
- Ahrens P, Andersen LO, Lilje B, Johannesen TB, Dahl EG, Baig S, et al. Changes in the vaginal microbiota following antibiotic treatment for Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis and bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2020;15(7):e0236036. doi: 10.1371/journal.pone.0236036.
- Karpinets TV, Solley TN, Mikkelsen MD, Dorta-Estremera S, Nookala SS, Medrano AYD, et al. Effect of Antibiotics on Gut and Vaginal Microbiomes Associated with Cervical Cancer Development in Mice. *Cancer Prev Res (Phila).* 2020;13(12):997-1006. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0103.
- Joseph RJ, Ser H-L, Kuai Y-H, Tan LT-H, Arasoo VJT, Letchumanan V, et al. Finding a Balance in the Vaginal Microbiome: How Do We Treat and Prevent the Occurrence of Bacterial Vaginosis? *Antibiotics.* 2021;10(6):719. doi: 10.3390/antibiotics10060719.
- Pakharenko LV, Basiuha IO, Zhurakivskiy VM, Lasytchuk OM, Kurtash NYa. The importance of the genital tract microflora in the endometriosis development. *Reprod Health Woman.* 2023;2(65):21-5. doi: 10.30841/2708-8731.2.2023.278155.

*Стаття надійшла до редакції 17.01.2024. – Дата першого рішення 22.01.2024. – Стаття подана до друку 22.02.2024*



# Клінічний досвід застосування методики емболізації маткових артерій під час лікування субмукозних міом матки у медичному центрі ПМП «Відар» міста Вінниці протягом 2008–2022 рр.

**В. В. Трегу́б<sup>1</sup>, В. А. Кондратюк<sup>2</sup>, І. В. Альтман<sup>3</sup>, О. К. Тарасюк<sup>4</sup>, Ю. К. Сікало<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Медичний центр ПМП «Відар», м. Вінниця

<sup>2</sup>Національний інститут хірургії та трансплантології НАМН України імені О. О. Шалімова, м. Київ

<sup>3</sup>НПЦ ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України, м. Київ

<sup>4</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

<sup>5</sup>Харківський національний медичний університет

Міома матки – доброякісне новоутворення. Методика емболізації маткових артерій (ЕМА) використовується для лікування міоми матки і є високоефективною. Принцип емболізації заснований на тому, що всі судини, які кровопостачають матку, закінчуються в ендометрії.

При ЕМА вводять маленькі частини – емболи, які з током крові розносяться по цих судинах. Потрапивши у судини міоми, емболи не можуть пройти крізь капсулу міоми, тому блокують судини, що кровопостачають її. Це приводить до припинення кровопостачання міоматозних вузлів, і у подальшому відбувається зменшення розмірів цих вузлів, у середньому на 50–60% протягом року, з поступовим зменшенням протягом наступних років життя.

Дану малоінвазивну процедуру проводять під місцевим знеболюванням – після пункції феморальної артерії, з рентгенологічним контролем проведення ангіографії та інтраопераційним оцінюванням кровотоку у вузлах міоми з використанням ультразвукового дослідження (УЗД).

За 15 років роботи виконано 1400 операцій ЕМА міом матки, з них більше 70 випадків – ЕМА субмукозних міом. У подальшому, за виникнення клінічної картини експульсії даних субмукозних вузлів, проводили трансвагінальну міомектомію. Така комбінована методика продемонструвала високу ефективність.

У статті описані клінічні випадки хворих, які отримали лікування субмукозної міоми великих розмірів методом ЕМА з наступною трансвагінальною міомектомією вузла, що народжувався. Загалом описано 5 клінічних випадків, представлено результати УЗД, макропрепарати, кольпоскопічні зображення. Описано клінічний випадок міоми матки, розміри якої відповідали 21 тиж вагітності та об'єму 1500 см<sup>3</sup>; після наведеної вище комплексної методики лікування об'єм матки зменшився, за даними УЗД, до 122 см<sup>3</sup>. Також представлено клінічний випадок хворої з міомою матки, масивною кровотечею, у якій рівень гемоглобіну становив 67 г/л. Пацієнтці виконано ЕМА з наступною трансвагінальною міомектомією з приводу експульсії субмукозного вузла.

Отже, описана комплексна методика лікування субмукозних міом матки продемонструвала високу ефективність клінічних результатів.

**Ключові слова:** міома матки, емболізація маткових артерій, субмукозна міома, міомектомія трансвагінальна, народження вузла.

## Clinical experience of using the technique of uterine artery embolization in the treatment of submucous uterine fibroids in the Vidar Medical Center, Vinnytsia (2008–2022)

**V. V. Tregub, V. A. Kondratyuk, I. V. Altman, O. K. Tarasiuk, Yu. K. Sikalo**

Myoma of the uterus is a benign neoplasm. The technique of uterine artery embolization (UAE) is used to treat uterine fibroids and is highly effective. The principle of embolization is based on the fact that all blood vessels that supply the uterus end in the endometrium.

During UAE small parts are injected – emboli, which are spread along these vessels with the blood flow. In the vessels of the myoma the emboli cannot pass through the capsule of the myoma, so they block the vessels that supply it with blood. This leads to the cessation of blood supply to myomatous nodes, and subsequently there is a decrease in the size of these nodes, on average by 50–60% during the year, with a gradual decrease during the following years of life.

This minimally invasive procedure is performed under local anesthesia – after femoral artery puncture, with X-ray control of angiography and intraoperative assessment of blood flow in fibroid nodes using ultrasound (US).

Over 15 years of work, 1,400 UAE operations of uterine fibroids have been performed, of which more than 70 cases are UAE of submucosal myomas. Later, when the clinical picture of expulsion of these submucosal nodes appeared, transvaginal myomectomy was performed. Such a combined technique demonstrated high efficiency.

The article describes clinical cases of patients who received treatment of large submucosal myoma by the UAE method followed by transvaginal myomectomy of the nascent node. In total, 5 clinical cases are described, the results of ultrasound,

macropreparations, and colposcopic images are presented. A clinical case of a uterine myoma, the size of which corresponded to 21 weeks of pregnancy and a volume of 1500 cm<sup>3</sup>, is presented: after the above complex treatment method the volume of the uterus decreased according to ultrasound examination to 122 cm<sup>3</sup>. Also, a clinical case of a patient with uterine myoma, massive bleeding, whose hemoglobin level was 67 g/l is described. The patient was performed by UAE followed by transvaginal myomectomy for expulsion of the submucosal node.

So, the described complex method of treatment of submucous uterine fibroids demonstrated high efficiency of clinical results.

**Keywords:** uterine myoma, uterine artery embolization, submucosal myoma, transvaginal myomectomy, node birth.

**М**іома матки є доброякісним новоутворенням та доброякісним захворюванням – лейоматозом [1, 6, 9]. Онкогенність міоми становить близько 0,004% і прирівнюється за онкогенністю до фіброми, ліпому і нормального ендометрія [11, 14, 22]. На сьогодні доведено, що походження міоми абсолютно не пов'язане з силовим міометрієм, який не здатний до ділення, і кількість міоцитів у матці залишається постійною за весь період функціонування матки [2, 5, 15]. Це доводить і досвід спроможності рубців після кесарева розтину, міомектомії, травм матки [8, 18, 20].

Відзначено, що у рубцях практично відсутні клітини силового міометрія. І рубець, який не спроможний, складається з рубцевої тканини і може призвести до механічного розриву матки у допологовий період та під час пологів. Частіше розрив відбувається не по рубцю, а у місці стику рубця з силовим міометрієм [21, 23, 26].

Фіброміома за своїм походженням належить до гладком'язових міоцитів м'язової стінки артерій матки. Ці міоцити здатні до ділення при збільшенні матки у процесі вікового росту, вагітності, коли матка збільшується за рахунок гіпертрофії міометрія у 20 разів, а судинна сітка збільшується за рахунок ділення клітин міоцитів судинної стінки (рис. 1).

Отже, зберігається достатність кровопостачання матки. Унаслідок хромосомного дефекту міоцитів судинної стінки артерій і локальної гіперестрадіолемії відбувається зрив контролю ділення міоцитів судинної стінки і починається бурхливе ділення з утворенням зародка міоми, у процесі якого формується ангіоміофіброзне утворення.

Кровопостачають дане утворення розширені кінцеві судини. Тобто міому потрібно було б кваліфікувати як ангіоміому за гістологічною та морфологічною структурою і філогенезом.



**Рис. 1. Будова судинної стінки**  
(<https://dovidka.biz.ua/budova-arterii/>)

Гладком'язові міоцити судинної стінки артерії матки, що не мають відношення до силового міометрія з патологічною проліферацією, є зачатками міоми внаслідок локальної гіперестрадіолемії (40 разів естрадіол – 10 – прогестерон) [6, 15, 22].

Тому справедливо міому називати ангіофіброміою, що має псевдокапсулу і фіброзно-м'язову масу. Тут судини завжди кінцеві, що дуже важливо розуміти під час використання методики емболізації маткових артерій (ЕМА) [17, 19, 24].

ЕМА широко застосовують 22 роки, за цей час у всьому світі виконано близько 25 млн операцій, і загальний успіх цієї операції становить 95–98% [3, 10, 12].

Розглянемо питання лікування субмукозної міоми, яка клінічно проявляється ясными менструаціями, збільшенням матки, анемізацією пацієнтки, тиском на органи малого таза, безпліддям [9, 13, 16].

1. Резектоскопічна міомектомія: можлива при субмукозних вузлах 0 типу за FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) і розмірах не більше 3 см. Через обмежені інструментальні можливості у процесі виконання даного втручання можливі розвиток кровотечі, ТУР-синдрому, прободіння матки, тромбоемболія за рахунок зяяння судин, рецидиви – від 10 до 50% протягом року. Наслідки можуть призвести до гістеротомії, зниження якості і тривалості життя, втрати фертильності жінки [10, 25, 26].

2. На жаль, методи консервативної терапії не ефективні (прогестини, комбіновані оральні контрацептиви, агоністи гонадотропін-рилізінг-гормонів, уліпристалу ацетат, епігалокатехін-3-галлат, індол-3-карбінол); спроби встановлення гормонівмісної внутрішньоматкової системи, яка безпосередньо постачає у міому прогестерон, посилює її ріст. Деякі із методів не дають бажаних стійких результатів, а то й провокують бурхливий ріст міоми.

3. Відомо, що міома – гормонозалежний проліферат, де естрогени відповідають за гіпертрофію міоцитів міоми, а прогестерон впливає на мітотичну активність міоцитів судинної стінки артерій. Доведено, що міома має гормоночутливі рецептори, які на 60% залежні від прогестерону, і спроба лікування прогестинами може призвести до різкого росту міоми. Так, у процесі вагітності вміст естрогену збільшується у 40 разів, а прогестерону – у 10 разів, що провокує збільшення міом у I, II триместрах вагітності.

Гонадотропін-рилізінг-гормони здатні зменшити міому до 30% за рахунок гормонального голодування, але, на жаль, застосування більше ніж 6 міс заборонено через різке зменшення кісткової тканини і розвиток остеопорозу. Утрата кісткової тканини збільшується у 15 разів і може призвести до переломів [9, 21, 23].

4. Лікування народними методами (чистотіл, боровя матка, червона щітка) не може використовуватися, урахувавши загальнотоксичну дію, що здатна призвести до тяжкого ураження печінки та нирок. Вплив на міому слабкий і не дає бажаного результату.

5. Препарати індол-3-карбінолу не можуть діяти на наявні міоми, а рекомендовані для профілактики аденоміозу.

6. Консервативне лікування за методикою «Фузабляції» чи «Хай-фу», на жаль, не виправдало себе через часті рецидиви за рік, загрозу ураження кишечника та судинно-нервового сплетення таза. Може бути рекомендований в астенічних жінок із одиноким вузлом на передній стінці, розмір якого не перевищує 2–3 см. Також методика має цілу низку протипоказань та можливих ускладнень, хоча лікарі у рекомендаціях зазначають можливість лікування вузлів великих розмірів.

Лікування субмукозних фіброміом найчастіше закінчується гістеректомією [5, 20, 21].

Протягом 15 років на базі приватного медичного центру виконано 1400 операцій ЕМА, з них 76 випадків – ЕМА субмукозних міом. При експульсії субмукозних вузлів після ЕМА проводили трансвагінальну міомектомію. За роки впровадження органозберігальної методики ЕМА досягнуто позитивні результати у лікуванні з використанням ЕМА та подальшою трансвагінальною міомектомією при субмукозних міомах [7].

Виключення спостерігалось лише в одному випадку: у пацієнтки 40 років з симптомною міомою матки, трансмуральним вузлом, за даними ультразвукового дослідження (УЗД), розміром 150 мм, який після ЕМА зменшився до 100 мм за 1 міс. Після цього у жінки з'явилися клінічні симптоми народження вузла (біль, виділення зі статевих шляхів, підвищення температури тіла, згладження шийки матки при вагінальному огляді, на УЗД – вузол у порожнині матки). При спробі трансвагінального видалення вузла через анатомічні особливості у формі загину матки, неможливість розширення шийки матки без травматизації довелося використати надпівову гістеректомію зі збереженням яєчників. В усіх інших випадках успішно була проведена трансвагінальна міомектомія.

Схема ЕМА наведена на рис. 2.

Принцип емболізації заснований на тому, що всі судини, які кровопостачають матку, закінчуються в

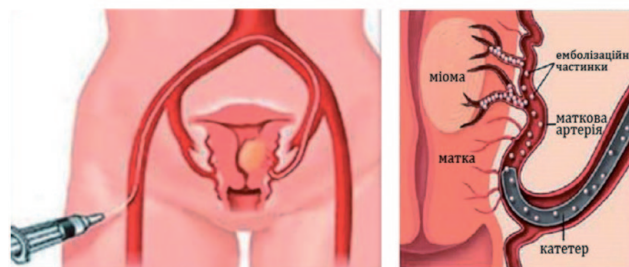


Рис. 2. ЕМА міоми матки– схема Smitch (1970), J. Ravina (1995)

ендометрії. При ЕМА через стегнову артерію катетер проводять у маткові артерії під контролем рентгеноскопії. Після цього вводять дрібні частини – емболи, які з током крові розносяться по всіх судинах, що кровопостачають матку, і через кінцеві судини, спіральні артерії, потрапляють в ендометрій. Вони скупчуються в ендометрії та з найближчою менструацією залишають порожнину матки, не спричинюючи ніякої шкоди міометрію та його фізіологічним функціям.

А лейоміоми мають псевдокапсулу зі сполучної тканини і розширені кінцеві судини, що широко кровопостачають міому. Потрапивши у судини міоми, емболи не можуть пройти крізь неї, «запаковують» судини, що кровопостачають міому, зумовлюють ішемію, червоний склероз, інфаркт тканин з розвитком фіброзу і кальцифікації у міоматозному вузлі. При цьому спричинюється асептичний некроз міом будь-якого розміру та локалізації, у тому числі й субмукозних. Усе це призводить до зменшення розмірів вузлів у середньому на 50–60% протягом року з поступовим зменшенням протягом наступних років життя.

Протипоказання до ЕМА: рак шийки матки, яєчника, ендометрія, саркома тіла матки, гострі запальні захворювання у малому тазі, вагітність, гіпертиреоз у стадії загострення, тяжка ниркова та печінкова недостатність.

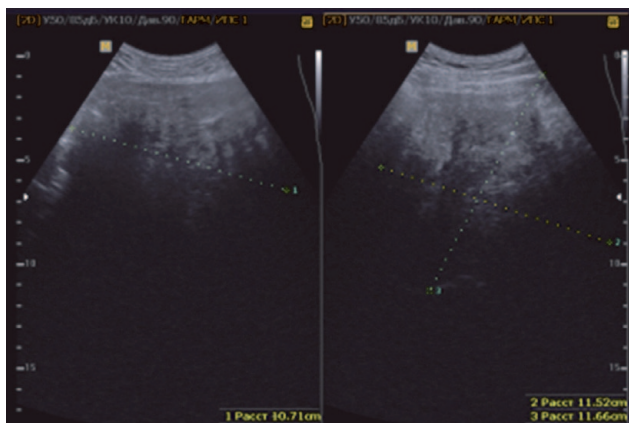
Про ефективність ЕМА при субмукозній міомі свідчить клінічний випадок, який наведений нижче.

Методом ЕМА було проліковано жінку з інтрамурально-субмукозним розташуванням вузла, яку в анамнезі лікували методом «Фузабляції», але він не

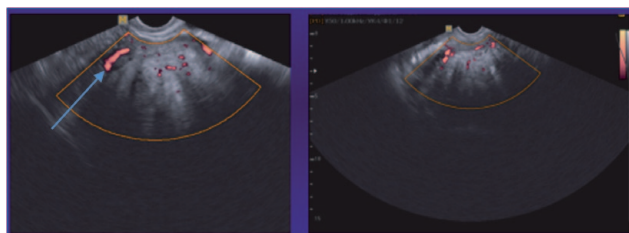


Рис. 3. Видя живота пацієнтки Т., 36 років, до операції ЕМА (діагноз: Лейоміома матки розміром 21 тиж вагітності)

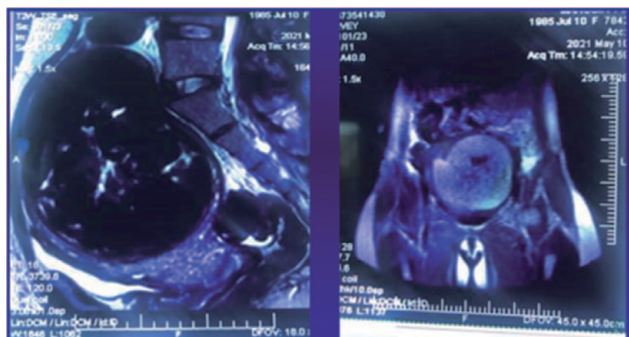




**Рис. 4. УЗД пацієнтки Т., 36 років, перед операцією ЕМА: розміри міоми матки 115×116×107 мм (діагноз: Лейоміома матки розміром 21 тиж вагітності)**



**Рис. 5. УЗД пацієнтки Т., 36 років, перед операцією ЕМА. Кровотік у міоматозному вузлі. Стрілкою позначено місця кровотоку**



**Рис. 6. МРТ органів малого тазу пацієнтки Т., 36 років, з міомою матки**



**Рис. 7. Згладжування контуру черевної стінки пацієнтки Т., 36 років, з лейоміомою матки одразу після виконаної ЕМА**

мав успіху, і пацієнтці було запропоновано гістеректомію. Жінка звернулася до медичного центру приватного медичного підприємства «Відар» (м. Вінниця), де після ретельного обстеження була виконана ЕМА з подальшою трансвагінальною міомектомією.

Клінічні дані: пацієнтка Т., 36 років, діагноз: Лейоміома матки розміром 21 тиж вагітності. Скарги на дискомфорт унизу живота, порушення сечовипускання, збільшення живота (рис. 3).

В анамнезі: 1 вагітність, 1 пологи (кесарів розтин).

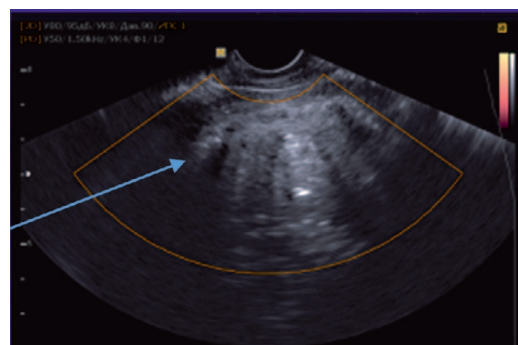
За даними УЗД від 15.02.2021 р. – матка об'ємом більше 1500 см<sup>3</sup> з інтра- та перинодулярним кровотоком (рис. 4, 5). У зв'язку з великим розміром міоми також проведено магнітно-резонансну томографію – МРТ (рис. 6).

20.02.2021 р. пацієнтці Т. проведена ЕМА (мал. 7).

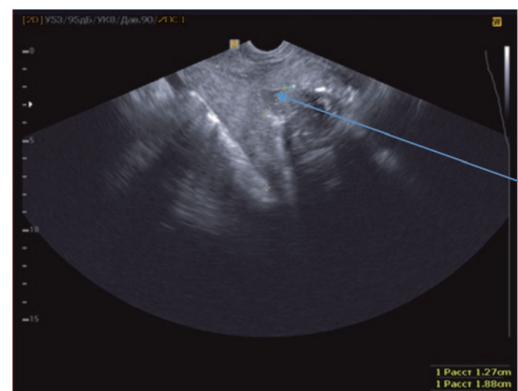
У ході операції проводили УЗД-контроль кровотоку у міомі, який продемонстрував його відсутність (рис. 8).

Виписана на третій день у задовільному стані.

Через 9 тиж пацієнтка Т. знову звернулася до центру зі скаргами на темно-кров'яні виділення зі статевих шляхів, біль у нижній частині живота, підвищення температури тіла до 37,5 °С.

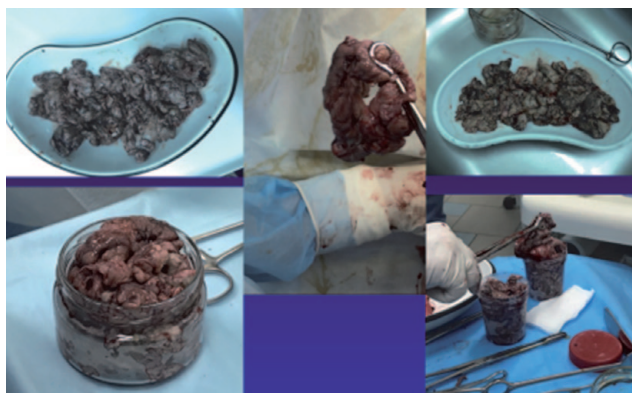


**Рис. 8. Пацієнтка Т., 36 років. Інтраопераційне УЗД – відсутність кровотоку у міомі після ЕМА. Стрілкою позначено місця з відсутністю кровотоку**



**Рис. 9. Пацієнтка Т., 36 років. УЗД-картина народження субмукозного вузла (діагноз: Міома матки. Стан після ЕМА. Народження субмукозного фіброматозного вузла). Стрілкою показано вклинення субмукозного вузла у шийку матки**





**Рис. 10. Пацієнтка Т., 36 років. Макропрепарат вилущеної тканини міоматозного вузла (800 г)**

Під час вагінального обстеження – згладжування шийки матки, відкриття каналу шийки матки до 2 см.

За даними УЗД – вклинення фіброматозного вузла у шийку матки (рис. 9).

Трьома епізодами з різницею у 7 днів шляхом трансвагінальної міомектомії вилущено до 800 г міоматозної тканини (рис. 10).

За даними УЗД – зменшення розміру матки до 122 см<sup>3</sup> та відсутність у матці вузла, що народжувався, лише залишок вузла розмірами 28×25 мм у стінці матки (рис. 11, 12).

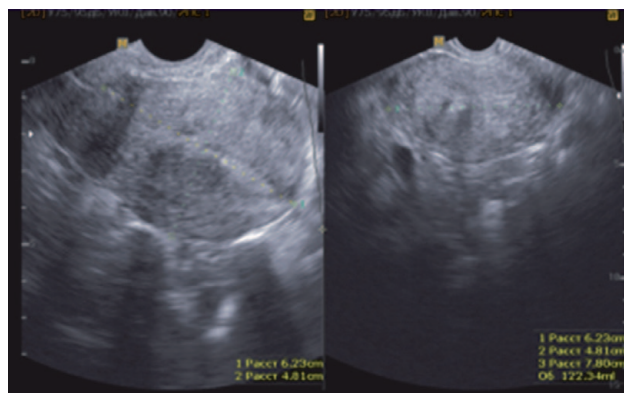
Стан пацієнтки у процесі лікування був задовільний. Схема лікування протягом 3 днів під час перебування у медичному центрі з приводу операції ЕМА включала:

- моксифлоксацин – 400 мг/250 мл 1 раз на добу внутрішньовенно крапельно,
- орнідазол 0,5% – 100 мл 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно,
- супозиторії з комплексом – орнідазол 500 мг, неомицин 100 мг, ністатин 100 000 МО, преднізолон 3 мг вагінально 1 раз на добу,
- диклофенак – 0,05 г ректальні супозиторії 2 рази на добу,
- парацетамол внутрішньовенно крапельно 10 мг/мл 1 раз на добу 1 флакон 100 мл,
- еноксапарин – 0,2 мл підшкірно за 2 год до операції, через 12 год повторювали 2 рази,
- пробіотик – 1 капсула 2 рази на добу.

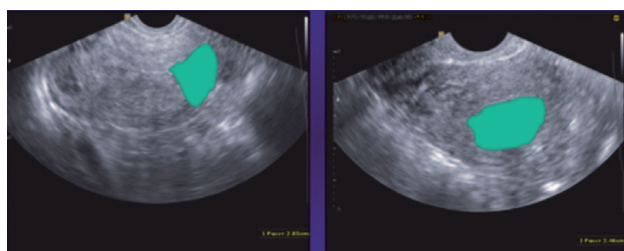
Після виписки жінки у задовільному стані амбулаторно призначали комбінований засіб офлоксацину 200 мг та орнідазолу 500 мг по 1 таблетці 2 рази на добу – 5 днів, вагінальні супозиторії з комплексом орнідазол, неомицин, ністатин, преднізолон (див. вище) 1 раз на добу – 5 днів, пробіотик по 1 капсулі 2 рази на добу – 10 днів. За необхідності у разі наявності болю – німесулід 100 мг або диклофенак ректальні супозиторії по 50 мг на ніч.

Під час проведення ЕМА використовували місцеву анестезію місця пункції феморальної артерії – пахової ділянки із застосуванням лідокаїну 0,2%.

Рентгеноваскулярну операцію проводили ангиографом Siemens Arcadis Varic. Ультразвукову інтраопера-



**Рис. 11. Пацієнтка Т., 36 років. УЗД матки після проведеної міомектомії. Розмір матки 122 см<sup>3</sup> і відсутність у ній вузла, що народжувався**



**Рис. 12. Пацієнтка Т., 36 років. УЗД матки після трансвагінальної міомектомії. Залишок міоматозного вузла розмірами 28×25 мм (виділено зеленим кольором)**

ційну діагностику якості емболізації виконували апаратом Філіпс НХ-11 за допомогою абдомінального та вагінального датчиків.

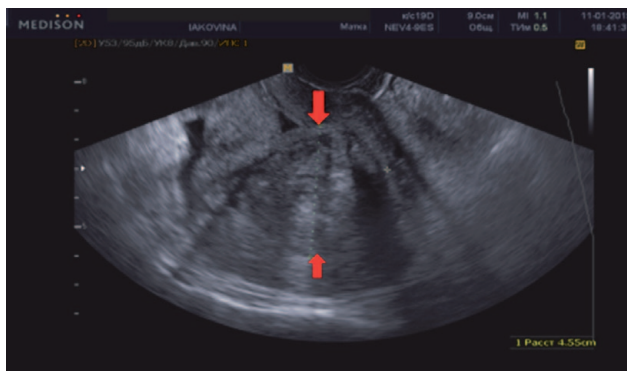
Використовували емболи – мікросфери Ембокюр 500–700 мк (Balton, Польща), емболізували маткові артерії діагностичним катетером 2 мм (6 Fr) Biometrix (Голландія) – у всіх наведених випадках.

Дану схему використовували в усіх пацієнток, які були госпіталізовані з міомою матки для проведення ЕМА.

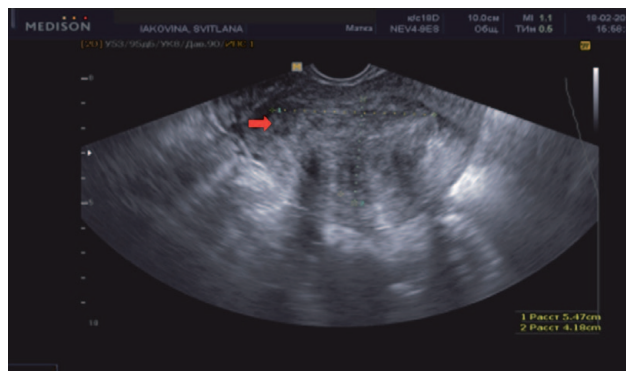
Клінічний результат лікування пацієнтки Т. – позитивний. Об'єм матки зменшився з 1500 см<sup>3</sup> до 122 см<sup>3</sup>, розмір залишку вузла у стінці становить 28×25 мм. Жінка уникла гістеректомії у репродуктивному віці і, за бажання, здатна у подальшому до дітонародження. Наразі, за даними УЗД пацієнтки Т., залишок міоми видалився самостійно, і навіть відсутні сліди його прикріплення, тобто настало повне одужання.

Це вдалося завдяки використанню нашої методики – комплексного лікування, яке включає ЕМА і трансвагінальну міомектомію субмукозних міом великих розмірів.

Усім 1400 пацієнткам з діагнозом симптомної міоми матки різної локалізації, з діаметрами вузлів від 3 см до 15 см, множинними вузлами, конгломератами вузлів, що проявлялися об'ємно-стискальним синдромом, кровотечами, диспареунією, виконували ЕМА. При цьому досягнуто такі результати: одразу



**Рис. 13. УЗД пацієнтки С., 32 роки, із субмукозним вузлом діаметром 5 см до операції ЕМА**



**Рис. 14. УЗД пацієнтки С., 32 роки. Експульсія вузла з вклиненням у внутрішнє вічко шийки матки – через 1 міс після ЕМА**

після ЕМА спиняється кровотеча, зменшуються розміри вузлів на 50%. Ці жінки уникли гістеректомії, народилося 82 дитини у жінок з безпліддям, зумовленим міомою матки, після лікування з використанням ЕМА.

Експульсія субмукозних вузлів як наслідок використання ЕМА настає у жінок як через три доби, так і через 1 міс, і через рік після цієї операції.

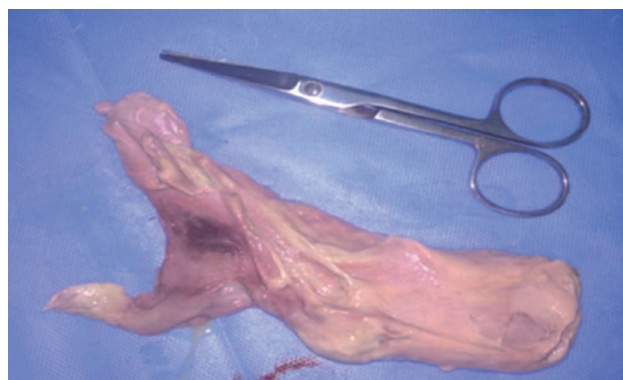
Нижче наведені клінічні випадки з експульсіями субмукозних вузлів міоми після ЕМА і їхнім видаленням шляхом трансвагінальної міомектомії.

Так, пацієнтка С., 32 роки, із субмукозною міомою матки, вузлом діаметром 5 см (рис. 13), зі скаргами на масивні кровотечі під час менструації госпіталізована з показником гемоглобіну 67 г/л. Лікування до госпіталізації не проводилося. Даній пацієнтці проведена ЕМА і через 1 міс у зв'язку з появою симптомів народження міоматозного вузла (на УЗД – вклинення вузла у шийку маки; рис. 14) виконана успішна трансвагінальна міомектомія – видалення субмукозного вузла одним блоком після попередньої ЕМА (рис. 15).

Під час операції та після неї проводили медикаментозне лікування за схемою, наведеною вище. Додатково призначали препарат тривалентного заліза внутрішньовенно (20 мг/мл) по 10 мл у день операції, через 2 доби та на п'ятий день після операції – усього 3 ін'єкції. В амбулаторному лікуванні використовували стандартну схему і додатково препарат заліза (двовалентного) 60 мг 2 рази на день протягом 1 міс.

Через 3 міс після міомектомії цій пацієнтці проведено повторне УЗД піхвовим датчиком. Відзначено повне відновлення архітекτονіки матки і відсутність ознак субмукозної міоми (рис. 16). Пацієнтку перестали турбувати рясні менструальні кровотечі. Гемоглобін підвищився до 118 г/л.

Інший клінічний випадок – пацієнтка О., 32 роки, діагноз: Міома матки великих розмірів (МРТ – вузол діаметром 10 см), госпіталізована для проведення



**Рис. 15. Макропрепарат: субмукозний вузол 5×10 см після міомектомії**

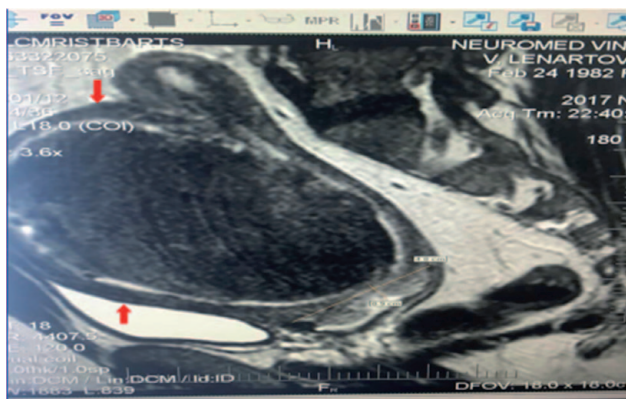


**Рис. 16. УЗД матки пацієнтки С., 32 роки, через 3 міс після міомектомії. Відновлення архітекτονіки матки**

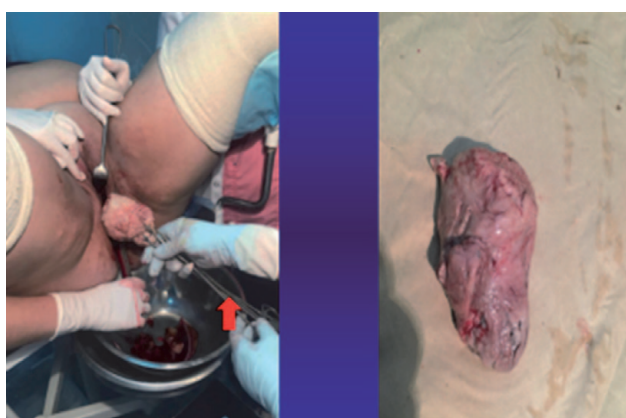
ЕМА (рис. 17). Через 9 міс після ЕМА з'явилися симптоми народження вузла, у зв'язку з чим проведено міомектомію трансвагінально в НДІ педіатрії, акушерства та гінекології, м. Київ (рис. 18).

Ще один клінічний випадок: пацієнтка Б., 34 роки, діагноз: Субмукозна міома матки. Госпіталізована з матковою кровотечею, була проведена ЕМА і через 1 міс, з появою клінічних ознак народження вузла, виконана міомектомія (рис. 19).

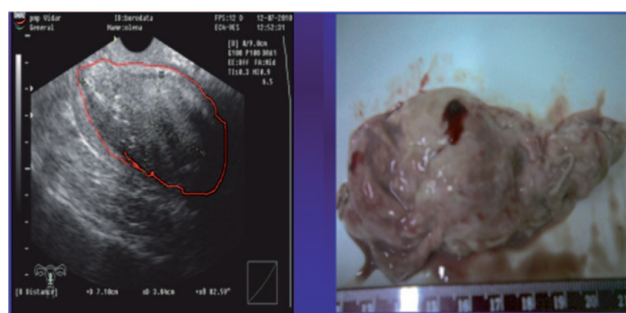




**Рис. 17. Пацієнтка О., 32 роки, діагноз: Міома матки. МРТ міоми у шийці матки з діаметром вузла 10 см**



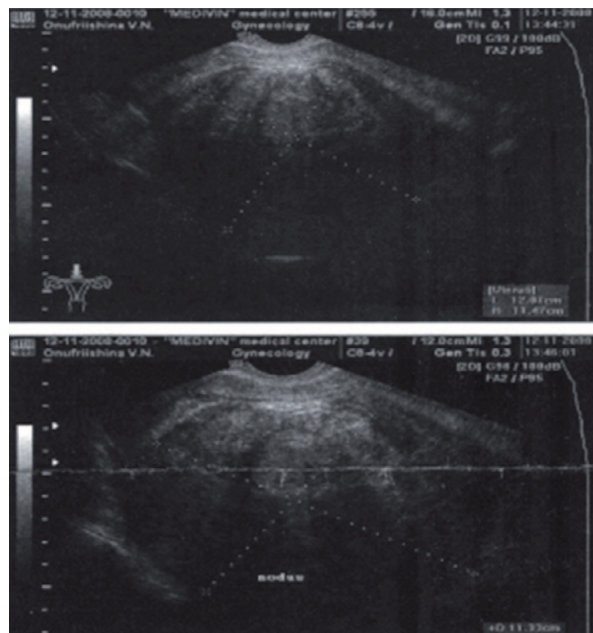
**Рис. 18. Пацієнтка О., 32 роки. Трансвагінальна міомектомія через 9 міс після ЕМА. Макропрепарат – видалений міоматозний вузол розмірами 10×5 см**



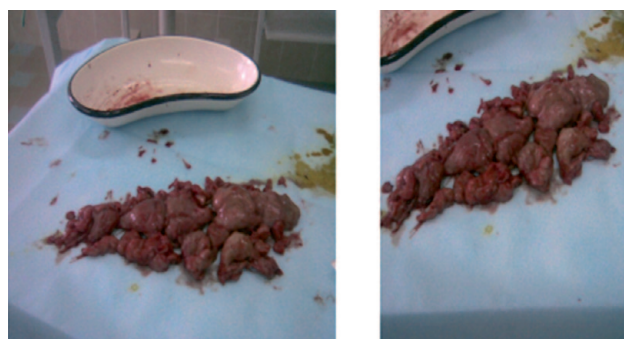
**Рис. 19. Пацієнтка Б., 34 роки, діагноз: Субмукозна міома матки (до ЕМА) УЗД матки. Розмір вузла 6×10 см. Праворуч – макропрепарат видаленого субмукозного вузла, його розмір – 6×11 см**

Черговий епізод клінічного випадку: пацієнтка В., 35 років, діагноз: Субмукозна міома. Госпіталізована з матковою кровотечею, у зв'язку з чим була проведена ЕМА. Через 1 міс, з появою клінічних симптомів народження субмукозного вузла, виконана міомектомія (рис. 20, 21).

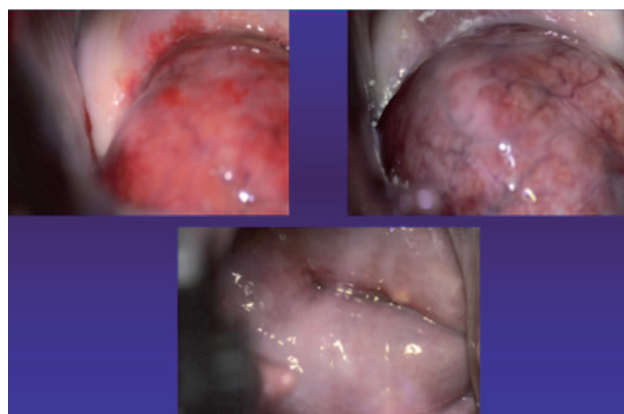
Застосоване медикаментозне лікування – за наведеною вище схемою.



**Рис. 20. Пацієнтка В., 35 років, з субмукозною міомою (до ЕМА). УЗД матки. Інтрамуральний вузол розмірами 113×93 мм**



**Рис. 21. Пацієнтка В., 35 років. Макропрепарат після міомектомії – вилущений вузол масою до 0,75 кг тканини**



**Рис. 22. Пацієнтка О., 51 рік. Кольпоскопія. Шийковий субмукозний вузол: до та після ЕМА. Нижнє зображення – шийка матки після вилущення вузла**

У наступному прикладі – пацієнтка О., 51 рік, діагноз: Міома матки з шийковим вузлом. Безсимптомна. Проведена ЕМА і через 1 місяць у плановому порядку цей вузол розмірами 2×3 см вилучено (рис. 22).

Застосовували медикаментозне лікування за стандартною схемою, яке є загальним для усіх пацієнток.

### ВИСНОВКИ

Виходячи з нашого досвіду та запропонованої вище методики лікування субмукозних міом матки, рекомендовано:

- при народженні вузла ні в якому випадку не можна проводити вишкрібання порожнини матки і намагатися таким чином видалити його, позаяк завжди існують явища ендометриту і є загроза генералізації інфекції з ознаками перитоніту у малому тазі після такої процедури;
- вузол видаляють за допомогою затискачів (прямого та зігнутого) Форестера, методом викручування за та проти годинникової стрілки (прийом «крокодила») з призначенням масивної і раціональної антибіотикотерапії, під контролем УЗД, лабораторних показників і ретельного щоденного клінічного спостереження.

**Перспективи.** Ця публікація і досягнуті клінічні результати допоможуть гінекологам зробити правильний вибір, заробивши у своїх пацієнток визнання, повагу та вдячність за збережене здоров'я. За методикою емболізації маткових артерій (ЕМА) можна успішно лікувати міоматозні вузли будь-якого розміру та локалізації, що дозволяє уникнути гістер- і міомектомії.

На жаль, науковці не поспішають ввести ЕМА у практику, що прирікає тисячі жінок на гістеректомію. Було вкрай мало згадок про ЕМА з 2003 р. Короткі методичні рекомендації МОЗ України у 2012 р., 4 кандидатські дисертації у січні 2023 р. – і ЕМА нарешті уведена у клінічний протокол лікування міом як самостійний метод. Усе ще відсутній метод ЕМА у протоколах лікування акушерських кровотеч, хімеболізації і паліативної терапії в онкогінекології, лікуванні тяжкого аденоміозу і артеріовенозних мальформацій.

*Ведення пацієнток проводили згідно з Наказом МОЗ України № 147 від 25.01.2023 р. «Стандарти медичної допомоги «Лейоміома матки» [4].*

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### Відомості про авторів

**Трегуб Віктор Васильович** – директор, медичний центр ПМП «Відар», м. Вінниця; тел.: (067) 837-40-56. *E-mail: valiktr@ua.fm*

**Кондратюк Вадим Анатолійович** – д-р мед. наук, ст. наук. співроб., Національний інститут хірургії та трансплантології НАМН України імені О. О. Шалімова, м. Київ; тел.: (067) 959-43-62. *E-mail: vkondr@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2131-4427

**Альтман Ігор Володимирович** – канд. мед. наук, Науково-практичний центр ендovasкулярної рентгенохірургії НАМН України, м. Київ; тел.: (050) 358-82-15. *E-mail: altmanigor2007@gmail.com*

**Тарасюк Олена Костянтинівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (097) 690-24-48. *E-mail: o.k.tarasiuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7936-5381

**Сікало Юлія Костянтинівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра внутрішньої медицини № 3 та ендокринології, Харківський національний медичний університет; тел.: (068) 888-65-94. *E-mail: julia.sikalo@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6740-9378

### Information about the authors

**Tregub Viktor V.** – Director, Medical Center “Vidar”, Vinnytsia; tel.: (067) 837-40-56. *E-mail: valiktr@ua.fm*

**Kondratyuk Vadim A.** – MD, PhD, DSc, Senior Researcher, National Institute of Surgery and Transplantology of National Academy of Sciences of Ukraine named after O.O. Shalimov, Kyiv; tel.: (067) 959-43-62. *E-mail: vkondr@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2131-4427

**Altman Ihor V.** – MD, PhD, Scientific and Practical Center of Endovascular X-Ray Surgery of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 358-82-15. *E-mail: altmanigor2007@gmail.com*

**Tarasiuk Olena K.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia; tel.: (097) 690-24-48. *E-mail: o.k.tarasiuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7936-5381

**Sikalo Yuliya K.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine N 3 and Endocrinology, Kharkiv National Medical University; tel.: (068) 888-65-94. *E-mail: julia.sikalo@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6740-9378

### ПОСИЛАННЯ

1. Vdovichenko YuP, Golyanovskiy OV, Lopushan IV. Leiomyoma of the uterus: etiopathogenesis, prevention, diagnosis and treatment. *Women's Health*. 2012;(3):52-61.
2. Zaliznyak VO, Barkovsky DE. Modern views on the treatment of uterine fibroids: education. *Zaporizhzhia*; 2010. 115 p.
3. Zaporozhchenko MB. Uterine leiomyoma – treatment algorithms for women of reproductive age. *Women's Health*. 2015;(5):55-8.
4. Ministry of Health of Ukraine. About the approval of the Standards of medical care «Leiomyoma of the uterus» [Internet]. 2023. Order No. 147. 2023 Jan 25. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0147282-23#Text>.
5. Oleinyk NS. A differentiated approach to the use of innovative technologies in the treatment of uterine fibroids [dissertation]. *Zaporizhzhia: Zaporizhzhia medical academy of postgraduate education*; 2016. 155 p.
6. Oleinik NS. Modern ideas about the morpho – and pathogenesis of uterine fibroids (literature review).
7. Krokmal MS, Tarasyuk OK, Tregub W, Biblyak ZhM. Organ-saving treatment of submucous uterine fibroids using uterine artery embolization. *Curr Nutr Pediatr, Obstet Gynecol*. 2019;(1):94-100.
8. Markin LB, Zimenkovskiy AB, Shatyllovych KL, Kunynets GY. Preventive and therapeutic measures for benign tumors of the uterus in pregnant women. *Wom-*



- en's Health. 2016;108(2):75-8.
9. Plaksieva KD, Tatarchuk TF, Kosei NV, Melnyk KE. Uterine myoma: a synthesis of modern knowledge. *Reprod Endocrinol.* 2021;(1-2):8-18.
10. Serdyuk VM, Chekhanov YuO. Results of organ-sparing surgical treatment of submucous uterine myoma with a rational choice of diagnostic criteria. *Med Transport Ukr.* 2012;(2):41.
11. Akhter S, Jahan K, Afrose R, Jahan R, Fatema S, Dey S. Risk Association, Clinical Presentation and Management of Uterine Leiomyoma. *Mymensingh Med J.* 2021;30(4):907-12.
12. Arthur R, Kachura J, Liu G, Chan C, Shapiro H. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact on markers of ovarian reserve. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(3):240-7. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30632-0.
13. Bian ML, Huang ML, Zhang ZY, Liu SM, Sun J, Fang F, et al. Preoperative treatment of uterine fibroids with low-dose mifepristone: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2021;56(5):317-27. doi: 10.3760/cma.j.cn112141-20210411-00192.
14. Borah BJ, Nicholson WK, Bradley L, Stewart EA. The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(4):319.e1-e20. doi: 10.1016/j.ajog.2013.07.017.
15. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1344-55. doi: 10.1056/NEJMr1209993
16. Chen Y, Xiong N, Xiao J, Huang X, Chen R, Ye S, Tan X. Association of uterine fibroids with increased blood pressure: a cross-sectional study and meta-analysis. *Hypertens Res.* 2022;45(4):715-21. doi: 10.1038/s41440-022-00856-w.
17. Ravina JH. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet.* 1995;346(8976):671-2.
18. Pisco JM. Spontaneous Pregnancy with a Live Birth after Conventional and Partial Uterine Fibroid Embolization. *Radiol.* 2017;285(1):302-10.
19. Uterine Artery Embolisation in the Management of Fibroids. Clinical recommendations on the use of uterine artery embolisation (UAE) in the management of fibroids. RCOG; 2013. Available from: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/other-guidelines-and-reports/uterine-artery-embolisation-in-the-management-of-fibroids/>.
20. Kitao K, Makihara N, Morita H, Yamasaki M, Matsuoka S, Ohara N, Maruo T. The development of placenta increta following pelvic transcatheter artery embolization for postpartum hemorrhage. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2009;36(1):53-4.
21. Ingelsson E, Lundholm C, Johansson AL, Altman D. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Eur Heart J.* 2011;32(6):745-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehq477.
22. Vitagliano A, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Gizzo S, Borgato S, et al. Uterine fibroid size modifications during pregnancy and puerperium: evidence from the first systematic review of literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(4):823-35. doi: 10.1007/s00404-017-4621-4.
23. Wise LA, Thomas L, Anderson S, Baird DD, Anchan RM, Terry KL, et al. Route of myomectomy and fertility: a prospective cohort study. *Fertil Steril.* 2022;117(5):1083-93. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.01.013.
24. Xu F, Deng L, Zhang L, Hu H, Shi Q. The comparison of myomectomy, UAE and MRgFUS in the treatment of uterine fibroids: a meta-analysis. *Int J Hyperthermia.* 2021;38(2):24-9. doi: 10.1080/02656736.2021.1933216.
25. Yan L, Huang H, Lin J, Yu R. High-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia.* 2022;39(1):230-8.
26. Zhang J, Go VA, Blanck JF, Singh B. A Systematic Review of Minimally Invasive Treatments for Uterine Fibroid-Related Bleeding. *Reprod Sci.* 2022;29(10):2786-809. doi: 10.1007/s43032-021-00722-z.

*Стаття надійшла до редакції 13.12.2023. – Дата першого рішення 18.12.2023. – Стаття подана до друку 24.01.2024*

# Можливості лікування стрес-індукованих порушень менструального циклу за допомогою фітотерапії

Т. О. Козуб, В. В. Гнатюк

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Репродуктивна система жінки є одним із чутливих індикаторів стану здоров'я організму. Її порушення свідчать про розвиток в організмі будь-якого патологічного процесу, що часто проявляється змінами специфічних функцій. Особливої актуальності сьогодні набуває вплив постійного стресу під час війни на жінок, які перебувають на прифронтових територіях. За сучасних умов, коли психоемоційний стрес є частиною щоденного існування, це призводить до формування патологій, які знижують якість життя і фертильність жінки.

**Мета дослідження:** вивчення впливу стресу на організм жінки і формування стрес-індукованих порушень менструального циклу та аналіз впливу фітотерапії у комплексному лікуванні таких станів у жінок.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходилися 50 жінок репродуктивного віку (18–45 років) з різними формами стрес-індукованих порушень менструального циклу, які розвинулися під час перебування на прифронтових територіях. Пацієнткам діагностовано такі розлади менструального циклу: відсутня, мізерна та нечаста менструація, надмірні, часті та нерегулярні менструації, біль та інші стани, пов'язані із жіночими статевими органами та менструальним циклом.

Усім пацієнткам проводили клініко-лабораторні, гормональні та інструментальні обстеження для визначення форми порушення менструального циклу. На тлі основної терапії зазначених патологій усім пацієнткам призначали дієтичну добавку, у складі якої купаж рослинних порошкоподібних екстрактів: плодів прутняку звичайного – 43,87 мг, коренів дуднику китайського – 43,87 мг, коренів лабазнику шестипелюсткового – 43,87 мг, коренів петрушки кучерявої (свіжих) – 18,06 мг, коренів селери пахучої (свіжих) – 18,06 мг, трави підмареннику справжнього – 16,13 мг, квіток нагідок лікарських – 16,13 мг, протягом 3 міс по 2 капсули 2 рази на добу з метою досягнення гормонокоригувального, заспокійливого, знеболювального, сечогінного ефектів. Контрольні клініко-гормональні та інструментальні дослідження проводили через 3 міс.

**Результати.** У дослідженні виявлено відсутність або зменшення скарг (емоційна лабільність – на 68%, періодичний головний біль – на 36%, порушення сну – на 48%, тривожність – на 50%, стомлюваність – на 60%), нормалізацію гормонального фону – зниження рівня пролактину у 2 рази, кортизолу та фолікулостимулювального гормону – в 1,5 рази, лютеїнізуючого гормону – в 1,7 рази, естрадіолу – в 1,3 рази та підвищення вмісту прогестерону у 7 разів. Відзначено зменшення або зникнення клінічних симптомів, які свідчили про порушення менструального циклу, а саме – нормалізацію частоти, тривалості і регулярності менструального циклу, зменшення обсягу крововтрати та проявів дисменореї.

**Висновки.** Фітотерапія, у складі якої наявний препарат з купажем рослинних порошкоподібних екстрактів: плодів прутняку звичайного – 43,87 мг, коренів дуднику китайського – 43,87 мг, коренів лабазнику шестипелюсткового – 43,87 мг, коренів петрушки кучерявої (свіжих) – 18,06 мг, коренів селери пахучої (свіжих) – 18,06 мг, трави підмареннику справжнього – 16,13 мг, квіток нагідок лікарських – 16,13 мг, є ефективною у комплексному лікуванні різних форм стрес-індукованих порушень менструального циклу.

**Ключові слова:** стрес, порушення менструального циклу, фітотерапія.

## Possibilities of treatment of stress-induced disorders of the menstrual cycle with phytotherapy

Т. О. Kozub, V. V. Hnatyuk

A woman's reproductive system is one of the sensitive indicators of the female health. Its disorders indicate the development of any pathological process in the organism, which is often manifested by changes in specific functions. The impact of constant stress during the war on women who are in the frontline territories is becoming especially relevant today. In modern conditions, when psycho-emotional stress is a part of daily existence, it leads to the formation of pathologies that reduce the quality of life and fertility of a woman.

**The objective:** to study the impact of stress on the female organism and the formation of stress-induced disorders of the menstrual cycle and to analyze the effect of phytotherapy in the complex treatment of such conditions in women.

**Materials and methods.** 50 women of reproductive age (18–45 years old) with various forms of stress-induced menstrual cycle disorders, which developed during their stay in the front-line territories, were under observed. The patients were diagnosed with the following disorders of the menstrual cycle: absent of menstruation, light and infrequent menstruation, heavy, frequent and irregular menstruations, pain and other conditions related to female sexual organs and menstrual cycle.

All patients had clinical and laboratory, hormonal and instrumental examinations to determine the form of menstrual cycle disorder. Together with the basic therapy of the specified pathologies, all patients were prescribed a dietary supplement, which

included a mixture of plant powder extracts: Vitex agnus-castus – 43,87 mg, Angelica sinensis – 43,87 mg, Filipendula vulgaris – 43,87 mg, Petroselinum crispum – 18,06 mg, Apium graveolens – 18,06 mg, Galium verum – 16,13 mg, Calendula officinalis – 16,13 mg, for 3 months, 2 capsules 2 times a day with the aim of achieving hormone-correcting, sedative, analgesic, diuretic effects. Control clinical-hormonal and instrumental studies were conducted after 3 months.

**Results.** During the study reduction of complaints was observed (emotional lability – by 68%, periodic headache – by 36%, sleep disturbances – by 48%, anxiety – by 50%, fatigue – by 60%), as well as the normalization of the hormonal level – a decrease of prolactin concentration in 2 times, cortisol and follicle-stimulating hormone – 1.5 times, luteinizing hormone – 1.7 times, estradiol – 1.3 times, and an increase of progesterone level – in 7 times.

A decrease or disappearance of clinical symptoms the menstrual cycle disorders, namely, a normalization of the frequency, duration and regularity of the menstrual cycle, a decrease in the amount of blood loss and manifestations of dysmenorrhea were determined.

**Conclusions.** Phytotherapy, the composition of which contains a preparation with a blend of plant powder extracts: Vitex agnus-castus – 43,87 mg, Angelica sinensis – 43,87 mg, Filipendula vulgaris – 43,87 mg, Petroselinum crispum – 18,06 mg, Apium graveolens – 18,06 mg, Galium verum – 16,13 mg, Calendula officinalis – 16,13 mg, is effective in complex treatment of various forms of stress-induced menstrual cycle disorders.

**Keywords:** stress, menstrual cycle disorders, phytotherapy.

Репродуктивна система жінки є одним із чутливих індикаторів стану здоров'я організму. Сукупні дії різноманітних зовнішніх травмувальних факторів можуть значною мірою впливати на репродуктивну систему жінки [1].

Особливої актуальності набули ці впливи під час війни, особливо для жінок, які перебувають на прифронтових територіях під впливом постійного стресу.

Стрес активує симпатoadреналову систему, вироблення адаптивних гормонів, за допомогою яких впливає на обмін речовин, стан імунної та серцево-судинної систем. За теорією Г. Сельє, до стресу належать реакції організму на будь-які значні впливи навколишнього середовища, якщо вони запускають низку загальних процесів за участю кори надниркових залоз. Разом з цим сам засновник вчення про неспецифічний адаптивний синдром виділяв дві його форми: стрес корисний – еустрес і шкідливий – дистрес.

За значної сили негативної дії на організм первинний корисний стрес переходить у його негативну форму – дистрес. Цьому може сприяти низка факторів як об'єктивного, так і суб'єктивного характеру: емоційно-когнітивні чинники (нестача потрібної інформації, негативний прогноз ситуації, відчуття безпорадності перед проблемою, що виникла), надмірна сила стресу, яка перевищує адаптаційні можливості організму, значна тривалість стресової дії, що призводить до виснаження адаптаційного ресурсу.

За високого рівня резервних компенсацій стрес спричиняє тимчасову зміну обміну речовин. Упродовж стресової реакції може відбуватися адаптація до пошкоджувального агента або втрата резистентності, що завершується розвитком хвороби [2, 3].

Адаптацією можна назвати сукупність особливостей, які забезпечують можливість специфічного способу життя у певних умовах навколишнього середовища. Стрес реалізують адаптивні гормони – адренкортикотропний гормон (АКТГ), соматотропний гормон (СТГ), тиреотропний гормон (ТТГ), глюкокортикостероїди і тиреоїдні гормони. АКТГ запускає синтез глюкокортикостероїдів у надниркових залозах.

Водночас збільшується синтез бета-ендорфіну, який є нейропептидом групи ендорфінів. Він утворюється у багатьох клітинах центральної нервової системи (ЦНС) і є ендogenous лигандом опіоїдних рецепторів. Бета-ендорфін чинить знеболювальну, протишо-

кову, антистресову дію і пригнічує функцію гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі на всіх її рівнях, а також знижує тонус симпатичної нервової системи.

Стрес спричиняє гіперактивацію системи гіпоталамус–гіпофіз–надниркові залози. Напруження адаптивних систем супроводжується порушеннями кровообігу, мікроциркуляції, ацидозом, пошкодженням клітинних мембран, активацією катаболізму та імунними порушеннями, розпадом лімфоїдних клітин [4].

Неспецифічна стрес-реалізуюча система складається з центральної ланки і двох периферійних гілок, які здійснюють зв'язок центральної ланки з усім організмом. Центральна ланка знаходиться у головному мозку – у гіпоталамусі та ядрах стовбура мозку [5].

До периферійних гілок стрес-системи класично належать: гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозна система (ГГНС), симпатoadреналова система (САС), парасимпатична нервова система [6].

У відповідь на дію стресора першою активізується САС. Оскільки САС є системою, що швидко реагує, вона забезпечує короточасні ефекти, потім відповідно до своєї активації вона підключає ГГНС, що потенціює і доповнює її вплив. У забезпеченні і підтриманні ефектів САС і ГГНС беруть участь й інші гормони – СТГ, тиреоїдні гормони, паратгормон, вазопресин, окситоцин, ренін-ангіотензинова система.

САС здійснює ерготропну перебудову функцій організму, що вимагає відповідного енергетичного забезпечення. Під дією спочатку САС, потім глюкокортикоїдів, СТГ і тиреоїдних гормонів відбуваються такі зміни метаболічних процесів:

- активація глікогенолізу, а потім гліоконеогенезу, що призводить до гіперглікемії;
- активація ліполізу і збільшення вмісту вільних жирних кислот;
- збільшення концентрації у крові кальцію внаслідок остеолізу;
- затримка в організмі рідини і натрію [7, 8].

Також відомо, що рівні естрогену у сироватці крові визначають характер реакції на стрес і стан психоемоційної сфери жінки. Естроген чинить стимулювальний вплив на ГГНС [9]. Паралельно спостерігається відстрочена реакція центральної норадренергічної системи на естроген, що ще більше стимулює нейрони, які продукують ГТРГ [10, 11].

Репродуктивна система жінки дуже чутлива до дії стресу, що зумовлено особливостями її фізіології.

По-перше, жіночий організм має циклічний характер функціонування, що визначається менструальним циклом. Стан репродуктивної системи тісно пов'язаний із коливаннями рівнів статевих гормонів – естрогенів і прогестерону. Тому жінки більш чутливі до стресу у другу фазу циклу, коли рівень гормонів знижується.

По-друге, естрогени мають стимулювальний вплив на стресреалізуючі системи організму. Вони підвищують чутливість до катехоламінів і кортикостероїдів. Тому у відповідь на стрес у жінок спостерігається більш виражена реакція з боку САС та ГГНС.

По-третє, стрес впливає на різні ланки регуляції менструальної функції. Він пригнічує секрецію гонадотропін-релізінг-гормону (ГнРГ) гіпоталамусом, що призводить до зниження синтезу фолікулостимулювального (ФСГ) і лутеїнізуючого (ЛГ) гормонів гіпофізом. Порушується процес дозрівання фолікулів у яєчниках. Крім того, надлишок кортизолу гальмує синтез яєчниками естрадіолу і прогестерону, знижує чутливість матки до естрогенів, погіршує утилізацію глюкози репродуктивними тканинами, чинить пролактиноподібну дію, що також негативно впливає на репродуктивну функцію.

Отже, реакція жіночого організму на стрес має характерні особливості, які ставлять жінку на найвищу сходинок ризику розвитку різної патології [12].

За сучасних умов, коли психоемоційний стрес – частина щоденного існування, ця пристосувальна реакція призводить до формування патологій, які знижують якість життя і фертильність жінки [13–15].

Нормальна менструальна функція реалізується внаслідок правильної синхронної взаємодії важливих ланок нейроендокринної регуляції. У цій системі регуляції розрізняють п'ять рівнів: кора головного мозку, гіпоталамус, гіпофіз, яєчники та органи-мішені. Характеристикою нормального менструального циклу для жінок репродуктивного віку 18–45 років є: *частота* циклу – 24–38 днів, *тривалість* – до 8 днів, *регулярність* – від найкоротшого до найдовшого циклу у 7–9 днів, *обсяг крововтрати* (визначається пацієнткою) – нормальна.

Порушення у складній системі регуляції менструального циклу можуть відбуватись на різних рівнях. При цьому виникають різні за своїм характером і тяжкістю порушення менструального циклу (ПМЦ): від маткових кровотеч до аменореї.

Під час діагностики ПМЦ необхідно спиратися на класифікацію FIGO (2022) розладів овуляції (НУРО - Р) (рис. 1).

Нова система розрізняє три основних рівня після діагностики порушення овуляції.

*Перший рівень* – це класифікація за однією з чотирьох основних анатомічних категорій:

- Тип I: Гіпоталамус (НУ)
- Тип II: Гіпофіз (Р)
- Тип III: Яєчник (О)
- Тип IV: Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) (Р) – був виділений як окремий від анатомічної категоризації клас.

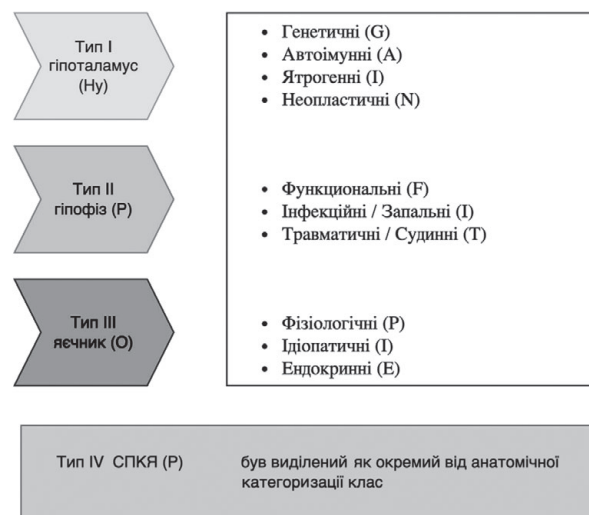


Рис. 1. Класифікація розладів овуляції за FIGO (2022)

*Другий рівень* вимагає віднесення до відомої або підозрюваної причини анатомічної аномалії згідно з аббревіатурою GAIN-FIT-PIE:

- Генетичні (G)
- Автоімунні (A)
- Ятрогенні (I)
- Неопластичні (N)
- Функціональні (F)
- Інфекційні / Запальні (I)
- Травматичні / Судинні (T)
- Фізіологічні (P)
- Ідіопатичні (I)
- Ендокринні (E)

*Третій, або третинний, рівень* визначає конкретну сутність, яка спричинює або сприяє овуляторному розладу.

Класифікація за цими рівнями вимагає від клініциста проведення будь-яких досліджень, які вважаються доцільними, щоб локалізувати місце та передбачуваний основний механізм, що зумовлює овуляторну дисфункцію [16].

Також для клініциста є актуальною і важливою клінічна класифікація хвороб МКХ-10, за якою виділяють різні нозологічні форми ПМЦ, що наведені у розділах N91.0 – N94.9 [17]:

- **N91** Відсутня, мізерна та нечаста менструація
- **N91.0** Первинна аменорея
- **N91.1** Вторинна аменорея
- **N91.2** Аменорея, неуточнена
- **N91.3** Первинна олігоменорея
- **N91.4** Вторинна олігоменорея
- **N91.5** Олігоменорея, неуточнена
- **N92** Надмірні, часті та нерегулярні менструації
- **N92.0** Надмірні та часті менструації з регулярним циклом
- **N92.1** Надмірні та часті менструації з нерегулярним циклом
- **N92.2** Надмірні менструації у період статевого дозрівання
- **N92.3** Овуляційна кровотеча



- **N92.4** Надмірна кровотеча у перименопаузальний період
- **N92.5** Інша уточнена нерегулярна менструація
- **N92.6** Нерегулярна менструація, не уточнена
- **N93** Інші патологічні кровотечі з матки та піхви
- **N93.0** Кровотеча після та під час статевого акту
- **N93.8** Інша уточнена патологічна кровотеча з матки та піхви
- **N93.9** Патологічна кровотеча з матки та піхви, не уточнена
- **N94** Біль та інші стани, пов'язані з жіночими статевими органами та менструальним циклом
- **N94.0** Міжменструальний біль
- **N94.1** Відсутність лібідо (диспареунія)
- **N94.2** Вагінізм
- **N94.3** Синдром передменструального напруження
- **N94.4** Первинна дисменорея
- **N94.5** Вторинна дисменорея
- **N94.6** Дисменорея, не уточнена
- **N94.8** Інші уточнені стани, пов'язані з жіночими статевими органами та менструальним циклом
- **N94.9** Стан, пов'язаний з жіночими статевими органами та менструальним циклом, не уточнений.

Для лікування жінок із ПМЦ слід застосовувати комплексний різносторонній підхід з урахуванням форми порушення, вираженості симптомів та віку жінки – репродуктивний період, менопаузальний перехід; репродуктивні плани жінки, потреба у гормональній контрацепції, протипоказання для призначення гормонального лікування та схвалення жінкою того чи іншого методу лікування.

У разі призначення емпіричної терапії найбільш вагомі докази існують для застосування токоферолу (вітаміну Е), екстракту плодів прутняку звичайного (*Agni casti fructus*). Також призначають негормональні лікарські засоби, такі, як нестероїдні протизапальні препарати – диклофенак, ібупрофен, індометацин, мефенамінова кислота та ін.; інгібітори фібринолізу – транексамова кислота.

Призначаючи лікарські засоби, що містять гормони, використовують:

- монофазні комбіновані оральні контрацептиви (КОК) (30–35 мкг етинілестрадіолу з дієногестом, дроспіреноном, гестоденом та іншими гестагенами);

- КОК у режимі динамічних дозувань – естрадіолу валерат із дієногестом;
- прогестини – медроксипрогестерону ацетат;
- внутрішньоматкову систему з левоноргестрелом, дидрогестерон, норетистерон, лінестренол та ін.;
- агоністи гонадотропін-рिलізінг-гормону.

Проте у комплексній терапії ПМЦ використовують також альтернативні методи лікування: фізичні навантаження, рефлексотерапію, вживання полівітамінів, мікроелементів, рослинні препарати. Різні дослідження демонструють різну ефективність та безпечність такого лікування. Однак це лікування має особливе значення для жінок, які не можуть отримувати гормональну терапію через наявність протипоказань [18, 19].

**Мета дослідження:** вивчення впливу стресу на організм жінки і формування стрес-індукованих ПМЦ та аналіз впливу фітотерапії, а саме – дієтичної добавки Ци-клофїт, у комплексному лікуванні таких станів у жінок.

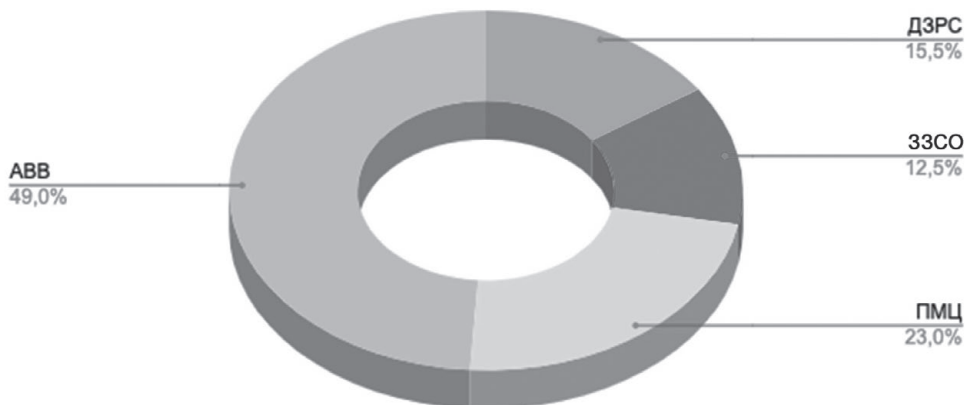
### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами було проведено ретроспективний аналіз даних пацієнок, які знаходились у зоні бойових дій та звернулися по допомогу до жіночої консультації комунального некомерційного підприємства «Міська студентська лікарня» Харківської міської ради з січня по грудень 2023 р. Вивчено патологічні зміни, з якими найчастіше зверталися жінки.

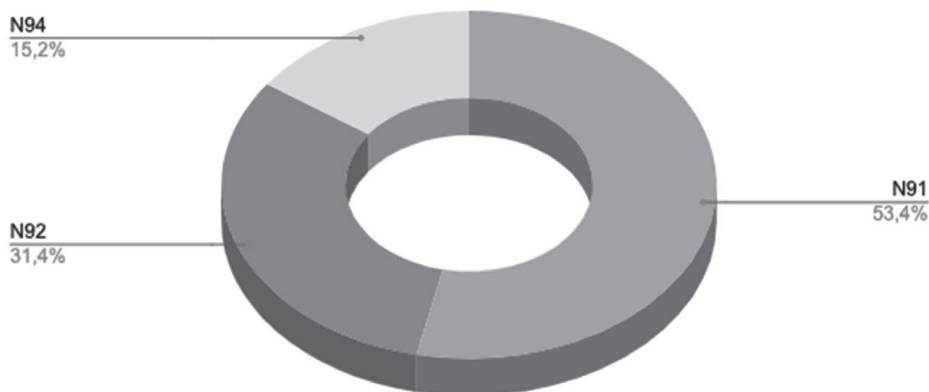
Виявлено, що перше місце посідають аномальні вагінальні виділення (АВВ) – 49% (515 жінок) від усіх гінекологічних захворювань, з якими звернулися жінки, друге місце – ПМЦ – 23% (242 жінки), третє місце – доброякісні захворювання репродуктивної системи (ДЗРС) – 15,5% (164 жінки), четверте місце – запальні захворювання статевих органів (ЗЗСО) – 12,5% (131 жінка).

Результати наведено на рис. 2.

Основну увагу серед зазначених вище патологій привернули ПМЦ як основна патологія, що, за даними різних авторів, може виникати на тлі стресу [20–24]. Тому жінки саме цієї групи були включені у дослідження з метою подальшого аналізу.



**Рис. 2.** Структура гінекологічної патології у жінок репродуктивного віку, які знаходились у зоні бойових дій та звернулися по консультацію, %



**Рис. 3. Структура різних нозологічних форм порушень менструального циклу в обстежених жінок відповідно до МКХ-10, %**

У цієї групи жінок було вивчено психоемоційний стан та симптомокомплекс, який свідчив про перебування жінки у стані стресу. Аналіз проводили на підставі клінічної бесіди з пацієнтками, анкетування за анкетами-опитувальниками власної розробки, у які входили такі скарги: головний біль, порушення сну, емоціональна лабільність, відчуття тривожності, плаксивість, тремтіння рук, зміна апетиту, зміна маси тіла, напруження м'язів, стомлюваність.

При поглибленому вивченні стрес-індукованих ПМЦ найчастіше спостерігалися такі види порушень: відсутня, мізерна та нечаста менструація (N91) – 129 (53,4%) жінок, надмірні, часті та нерегулярні менструації (N92) – 76 (31,4%) жінок, біль та інші стани, пов'язані з жіночими статевими органами та менструальним циклом (N94), – 37 (15,2%) жінок відповідно до класифікації МКХ-10.

Результати представлені на рис. 3.

Дослідження було проведено у жінок репродуктивного віку (18–45 років) з різними ПМЦ. Первинний діагноз базувався на скаргах пацієнок на нерегулярні менструації, зміни тривалості менструації, зміни обсягу крововтрати, ациклічні менструації, болісні менструації. Також ураховували загальні симптоми, такі, як головний біль, порушення сну, емоціональна лабільність, відчуття тривожності, плаксивість, тремтіння рук, зміна апетиту, зміна маси тіла, напруження м'язів, стомлюваність, що виявляли під час клінічного опитування пацієнок з метою визначення рівня стресу та його впливу на розвиток ПМЦ (використовували анкету-опитувальник власної розробки). Заключний діагноз формували за результатами додаткових клініко-інструментальних та гормональних методів обстеження, консультації ендокринолога, невролога, психолога.

Критеріями включення у дослідження були репродуктивний вік пацієнок, наявність симптомокомплексу ПМЦ та наявності симптомокомплексу стресу у пацієнок, згода на збір і використання персональних даних та результатів додаткових клінічних досліджень.

У дослідження увійшли 50 пацієнок, які отримували основний курс лікування залежно від нозологічної форми ПМЦ, а саме: відсутня, мізерна та нечаста

менструація (N91), надмірні, часті та нерегулярні менструації (N92), біль та інші стани, пов'язані з жіночими статевими органами та менструальним циклом (N94), відповідно до класифікації МКХ-10.

Діагноз встановлювали на підставі Наказу № 353 МОЗ України від 13.04.2016 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах», Наказу МОЗ України № 1218 від 13.07.2022 р. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Передменструальний синдром».

Під час діагностики надмірних, частих та нерегулярних менструацій (N92) основним курсом призначали гемостатичну терапію – транексамова кислота по 500 мг 3 рази на добу протягом 5–7 днів.

Під час діагностики станів, асоційованих з дисменореєю, – біль та інші стани, пов'язані з жіночими статевими органами та менструальним циклом (N94), основним курсом призначали нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) під час менструації: ібупрофен по 200 мг на добу протягом 5–7 днів.

Під час діагностики станів, пов'язаних з відсутністю, мізерними та нечастими менструаціями (N91), основним курсом призначали токоферол по 200 мг на добу протягом 10 днів.

Також усім пацієнткам призначали дієтичну добавку Циклофіт з метою гормонокорекції пролонговано, курс – 3 міс по 2 капсули 2 рази на добу. Призначення цієї дієтичної добавки було зумовлено її складом та фармакологічними властивостями.

#### **Склад дієтичної добавки Циклофіт**

1 капсула містить: *активні інгредієнти*: купаж рослинних екстрактів порошкоподібних: плодів прутняку звичайного (*Vitex agnus-castus*) – 43,87 мг, коренів дуднику китайського (*Angelica sinensis*) – 43,87 мг, коренів лабазнику шестипелюсткового (*Filipendula vulgaris*) – 43,87 мг, коренів петрушки кучерявої свіжих (*Petroselinum crispum*) – 18,06 мг, коренів селери пахучої свіжих (*Apium graveolens*) – 18,06 мг, трави підмареннику справжнього (*Galium verum*) – 16,13 мг, квіток нагідок лікарських (*Calendula officinalis*) –

16,13 мг; *допоміжні речовини*: стеарат кальцію; оболонка капсули: желатин.

**Фармакологічні властивості** дієтичної добавки Циклофіт зумовлені рослинними компонентами, що входять до її складу і чинять протизапальну, спазмолітичну, гормонорегулювальну та антипроліферативну дію.

Фармакологічна дія препарату Циклофіт забезпечується наявністю у складі групи флавоноїдів, отриманих із купажу рослинних екстрактів: плодів прутняка звичайного, коренів дуднику китайського, коренів лабазнику шестипелюсткового, коренів петрушки кучерявої свіжих, коренів селери пахучої свіжих, трави підмареннику справжнього, квіток нагідок лікарських. Флавоноїди цієї групи є рослинними біологічно активними речовинами, що визнані гормоноподібними поліфенолами через їхню схожість з ендогенними статевими гормонами, а саме –  $17\beta$ -естрадіолом та тестостероном, при цьому вони не проявляють шкідливої естрогенної активності у різних тканинах.

Механізм дії цієї групи флавоноїдів полягає у конкурентній взаємодії із рецепторами естрогенів або андрогенів за наявного надлишку ендогенних естрогенів або андрогенів, до того ж вони інгібують активність ароматази – головного фермента, який здійснює перетворення андрогенів в естрогени.

Циклофіт пригнічує ефекти естрогенів, зв'язуючись зі специфічними естрогенними рецепторами, і, як наслідок, сприяє відновленню регулярності та двофазності менструального циклу, нормалізує співвідношення рівня естрадіолу і прогестерону, забезпечує зниження рівня пролактину, а відповідно – і підвищення рівня прогестерону.

Рослинні компоненти засобу не тільки посилюють функцію неушкодженої частини яєчника, але і сприяють розм'якшенню капсули кісти при кістозному ураженні та активній резорбції її вмісту, а також безболісному розсмоктуванню щільних вузлів у грудних залозах. Завдяки антипроліферативним властивостям, а також здатності індукувати та посилювати апоптоз, блокувати дію ростових факторів та пригнічувати ангіогенез, Циклофіт запобігає розвитку диспластичних процесів у залозистій тканині, стромальних елементах грудних залоз, яєчниках і матці.

Засіб застосовують самостійно з метою нормалізації менструального циклу, у тому числі під час передменструального синдрому, дисменореї і альгодисменореї. Може бути призначений жінкам з клімактеричними розладами. Циклофіт також використовується у комбінаціях з іншими засобами, у жінок з фіброзно-кістозною мастопатією, гіперплазією ендометрія, фібромою матки і полікістозом яєчників, ендометріозом.

*Прутняк звичайний (Vitex agnus-castus)*. Клінічні дослідження доводять, що плоди прутняка звичайного полегшують перебіг передменструального синдрому (при недостатності жовтого тіла), менопаузальних симптомів. Завдяки дофамінергічному ефекту прутняк звичайний застосовують при недостатності вироблення грудного молока, набуханні і больових відчуттях у грудних залозах [25–29].

*Дудник китайський (Angelica sinensis)*, загальновідомий як *dong quai* – запашна багаторічна трава, знайдена у материковому Китаї, Японії та Кореї.

Він вважається засобом, що покращує стан крові та історично використовується жінками при менструальному болю та нерегулярному менструальному циклі. Через різноманітність активних складових дудник китайський має кілька фармакологічних ефектів: антикоагуляційну та антитромбоцитарну активність, гемопоетичний, імуностимулювальний та утеротонічний [30, 31].

*Лабазник шестипелюстковий (Filipendula vulgaris)* чинить антиспастичну та в'язучу дію, при захворюваннях травного тракту має ранозагоювальну, гемостатичну, потогінну та сечогінну активність. Завдяки наявності саліцилового глікозиду, рослину застосовують як протизапальний та знеболювальний засіб під час лікування ревматизму, застуди та подагри, при ендометріозі, мастопатії, кровотечах, післяпологових ускладненнях.

*Петрушка кучерява городня (Petroselinum crispum)*. У листках петрушки городньої містяться каротин, лютеолін, апігенін та аскорбінова кислота. Завдяки притаманним петрушці діуретичним та спазмолітичним властивостям, її застосовують як сильний сечогінний та потогінний засіб при сечокам'яній хворобі, інших хворобах сечостатевої системи, набряках серцевого походження.

*Селера пахуча (Apium graveolens)* застосовується як спазмолітик, сечогінний, заспокійливий та стимулювальний засіб. Виявляє антибактеріальну активність проти *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus album*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhi*. Особливо ефективна при дисменореї та аменореї.

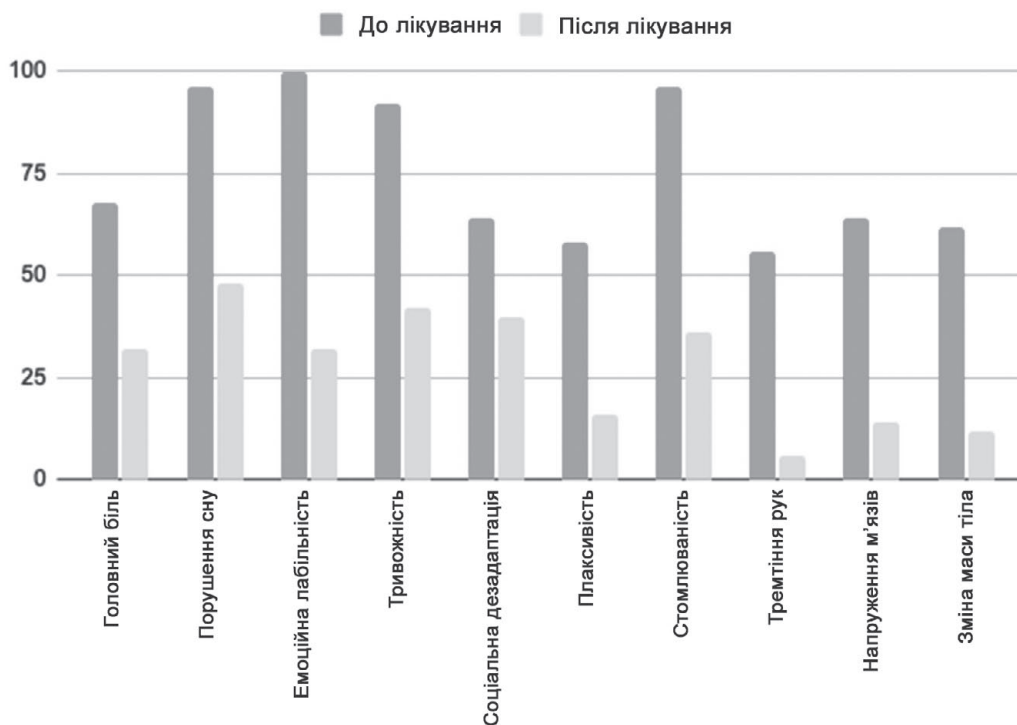
*Підмаренник справжній (Galium verum)* – багаторічна трав'яниста рослина з родини маренових, містить глікозид, асперулозид, аскорбінову кислоту, пігментні речовини. Підмаренник справжній чинить сечогінну, протизапальну, знеболювальну, кровоспинну, депуративну, ранозагоювальну та седативну дію.

*Нагідки лікарські (Calendula officinalis)* – однорічна рослина родини айстрових. Чинить протизапальну, бактерицидну, гіпотензивну, заспокійливу, кардіотонічну дію. Бактерицидні властивості нагідок лікарських суттєво виражені щодо низки збудників, особливо стафілококів та стрептококів. У гінекологічній практиці їх призначають для лікування ерозій шийки матки, трихомонадних вагінітів. Також з успіхом застосовують при аменореї та олігоменореї у якості регуляторів менструального циклу.

Під час дослідження відстежували скарги пацієнток, загальний стан, переносимість призначеної терапії, побічні ефекти до початку лікування, на тлі терапії, а також через 3 міс вживання Циклофіту.

Для оцінювання гормональних порушень усім пацієнткам призначали стандартне гормональне обстеження на вміст пролактину (ПрЛ), ФСГ, ЛГ, естрадіолу, тиреотропного гормону (ТТГ), прогестерону, кортизолу, тестостерону у лютеїнову фазу циклу.

Для визначення вмісту гормонів використовували набір реагентів для імуноферментного визначення певного гормону у сироватці крові, виготовленого



**Рис. 4. Динаміка змін симптомокомплексу загальних порушень стану пацієнок до та після проведеного лікування ( $p < 0,05$ ), %**

для *in vitro*-діагностики ТОВ «Хема» (Київ, Україна). Вимірювання виконували на приладі Lasurite Automated ELISA System Model DS2.

Також усім пацієнткам проводили ультразвукове дослідження органів малого таза та грудної залози (апарат ULTIMA PRO).

Для оброблення результатів дослідження використовували статистичну програму Statistica 6.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами опитування у пацієнок відзначено: емоційну лабільність – у 100% випадків (50 пацієнок), порушення сну – у 96% (48 пацієнок), тривожність – у 92% (42 пацієнтки), головний біль – у 68% (34 пацієнтки), соціальну дезадаптацію – у 64% (32 пацієнтки), плаксивість – у 58% (29 пацієнок), стомлюваність – у 96% (48 пацієнок), тремтіння рук – у 56% (28 пацієнок), напруження м'язів – у 64% (32 пацієнтки), зміна маси тіла – у 62% (31 пацієнтка).

Привертає увагу високий відсоток виявлення симптомів стресу у цих жінок, що може впливати на нейроендокринну регуляцію і зумовлювати порушення у ГГНС та формувати ПМЦ.

Ці дані співпадають з даними аудиту ресурсів існуючої системи надання послуг у сфері психічного здоров'я. Дослідження проведено у межах роботи над Всеукраїнською програмою ментального здоров'я, де встановлено, що понад 90% українців мають хоча б один із симптомів тривожних розладів, а понад 50% – перебувають у зоні ризику розвитку порушень, пов'язаних з психічним здоров'ям.

Після курсу лікування протягом 3 міс відзначено суттєве зменшення кількості зазначених вище скарг: періодичний головний біль спостерігався у 32% випадків (16 пацієнок), порушення сну – у 48% (24 пацієнтки), емоційна лабільність – у 32% (16 пацієнок), тривожність – у 42% (21 пацієнтка), соціальна дезадаптація – у 40% (20 пацієнок), плаксивість – у 16% (8 пацієнок), стомлюваність – у 36% (18 пацієнок), тремтіння рук – у 6% (3 пацієнтки), напруження м'язів – у 14% (7 пацієнок), зміна апетиту – у 18% (9 пацієнок), зміна маси тіла – у 12% (6 пацієнок).

Дані наведено на рис. 4.

Отже, на тлі проведеного лікування фіксували стабілізацію психоемоційного стану та зменшення стресового навантаження, що підтверджується зменшенням таких симптомів, як емоційна лабільність, – на 68%, періодичний головний біль – на 36%, порушення сну – на 48%, тривожність – на 50%, соціальна дезадаптація – на 24%, плаксивість – на 42%, стомлюваність – на 60%, тремтіння рук – на 50%, напруження м'язів – на 50%, зміна апетиту – на 50%, зміна маси тіла – на 50%.

Під час звернення щодо лікування 90% жінок скаржилися на нерегулярний менструальний цикл. При цьому нечасті менструації (більше 38 днів) відзначали 60% (30 жінок), а часті (менше 24 днів) – 30% (15 жінок). У 8 (16%) жінок спостерігалися тривалі кровотечі (більше 8 днів). За об'ємом крововтрати мізерні менструації відзначали 32% (16 жінок), а рясні менструації – 18% (9 жінок). Про дисменорею інформували 32% – 16 жінок (рис. 5).



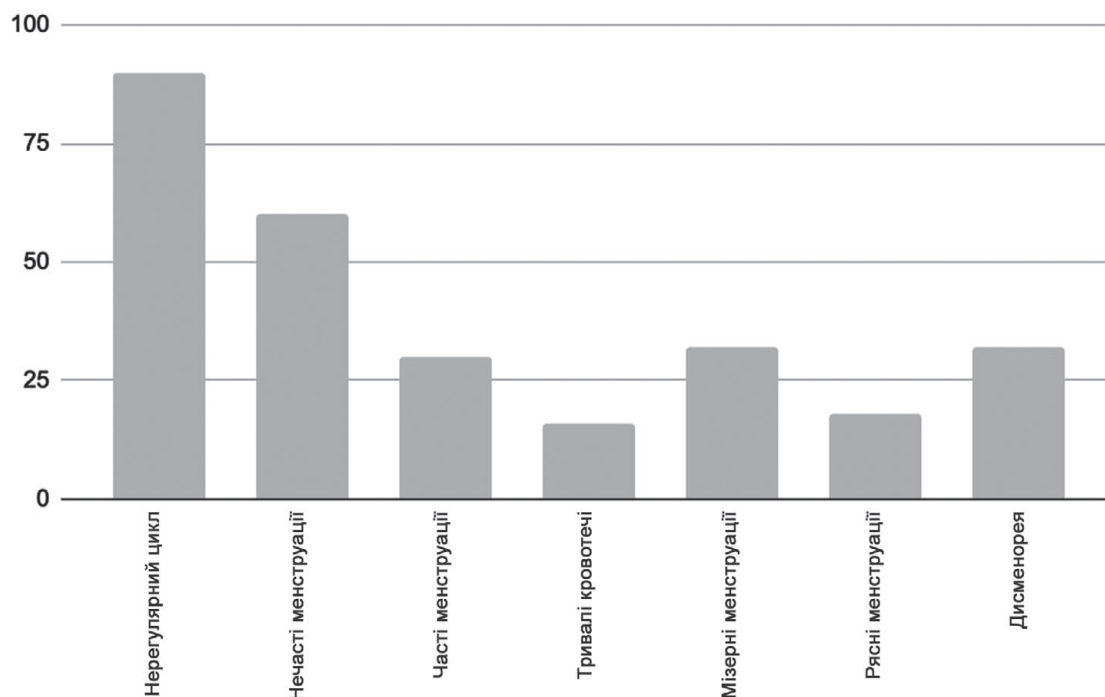


Рис. 5. Особливості характеристик менструального циклу у жінок під час звернення щодо лікування, %

Отже, переважні види ПМЦ на тлі стресу частіше виникають у формі нечастих та мізерних менструацій, а також дисменореї.

Зв'язок стресу з гормональним дисбалансом кортизолу, ПрЛ, ФСГ/ЛГ, ТТГ підтверджується багатьма авторами. Високий рівень кортизолу призводить до зниження секреції прогестерону та підвищення рівня ПрЛ. Також підтверджено, що стрес чинить негативну дію на жіночу репродуктивну систему та проявляється ПМЦ, аномальними матковими кровотечами (як рясними, так і мізерними) [15].

Ці дані також були підтвержені і у поточному дослідженні.

Первинне визначення показників гормонального фону продемонструвало підвищення рівнів ПрЛ, кортизолу, ФСГ, ЛГ та естрадіолу і зниження рівня прогестерону (таблиця). Показники ТТГ здебільшого були у нормі, їх визначали з метою виключення патології щитоподібної залози та своєчасного скеровування жінок на консультацію до ендокринолога.

Показники тестостерону визначали для диференціальної діагностики щодо СПКЯ. Такі жінки потребують дообстеження та лікування за спеціальним протоколом [32].

Після проведеного лікування жінки відзначали зменшення або зникнення скарг, які клінічно свідчили про на ПМЦ, а саме – нормалізацію частоти, тривалості та регулярності менструального циклу, зменшення обсягу крововтрати та проявів дисменореї, а також зменшення загальних симптомів. Під час контролю гормональних показників фіксували зменшення концентрації ПрЛ у 2 рази, кортизолу і ФСГ – в 1,5 рази, ЛГ – в 1,7 рази, естрадіолу – в 1,3 рази та підвищення рівня прогестерону у 7 разів.

**Показники гормонального статусу жінок до початку лікування (I) та через три місяці після лікування (II) порівняно з референтними значеннями, n=50**

Гормон	I	II	Норма
ПрЛ, мМО/л	689±76,20 <sup>1</sup>	346±35,26 <sup>1</sup>	60–600
ФСГ, мМО/л	11,5±1,24	7,3±1,1 <sup>1</sup>	3–12
ЛГ, мМО/мл	15,9±1,4 <sup>1</sup>	9,4±0,8 <sup>1</sup>	1–10
Естрадіол, нмоль/л	0,62±0,02 <sup>1</sup>	0,46±0,05 <sup>1</sup>	0,14–0,7
Прогестерон, нмоль/л	3,6±0,75 <sup>1</sup>	25,8±2,1 <sup>1</sup>	10–94
Кортизол, нмоль/л	653±53,45 <sup>1</sup>	415±37,21 <sup>1</sup>	140–600
ТТГ, мМО/мл	2,42±0,15 <sup>1</sup>	2,63±0,5 <sup>1</sup>	0,3–4,2
Тестостерон, нмоль/л	0,76±0,48 <sup>1</sup>	0,81±0,63 <sup>1</sup>	0,52–1,72

Примітка. <sup>1</sup> – Статистично достовірні розбіжності до та після лікування; p<0,05.

**ВИСНОВКИ**

1. Стрес є тяжким зовнішнім травмуючим фактором для організму жінки, що підтверджується виявленням таких симптомів, як емоційна лабільність – у 100% пацієнток, порушення сну – у 96%, тривожність – у 92%, головний біль – у 68%, соціальна дезадаптація – у 64%, плаксивість – у 58%, стомлюваність – у 96%, тремтіння рук – у 56%, напруження м'язів – у 64%, зміна маси тіла – у 62%. Такий стан впливає на репродуктивну систему жінки і зумовлює стрес-індуковані порушення менструального циклу (ПМЦ).

2. Для стрес-індукованих ПМЦ більш характерні такі прояви, як відсутня, мізерна та нечаста менструація (N91) – 53,7% випадків, надмірні, часті та нерегулярні менструації (N92) – 31,1%, біль та інші стани, пов'язані з жіночими статевими органами та менструальним циклом (N94), – 15,2% випадків відповідно до класифікації МКХ-10. Це підтверджується гормональними змінами: підвищенням рівнів пролактину, кортизолу, фолікулоstimулювального, лютеїнізуючого гормонів та естрадіолу, зниженням рівня прогестерону.

3. Використання фітотерапії, а саме – дієтичної добавки Циклофіт, у комплексному пролонгованому лікуванні ПМЦ протягом 3 міс справляє позитивний клініко-лабораторний ефект: нормалізує загальний стан пацієнток, що відзначається стабілізацією психоемоційного стану та зменшенням стресового навантаження і підтверджується зменшенням таких симпто-

мів, як емоціональна лабільність на 68%, періодичний головний біль на 36%, порушення сну на 48%, тривожність на 50%, соціальна дезадаптація на 24%, плаксивість на 42%, стомлюваність на 60%, тремтіння рук на 50%, напруження м'язів на 50%, зміна апетиту на 50%, зміна маси тіла на 50%.

Також препарат нормалізує вміст гормонів, що беруть участь у регуляції репродуктивної функції жінки, а саме – зменшенням рівня пролактину у 2 рази, кортизолу і фолікулоstimулювального гормону – в 1,5 раза, лютеїнізуючого гормону – в 1,7 раза, естрадіолу – в 1,3 раза та підвищенням рівня прогестерону у 7 разів. Відзначено зменшення або зникнення клінічних симптомів, які свідчили про ПМЦ, а саме – нормалізацію частоти, тривалості та регулярності менструального циклу, зменшення обсягу крововтрати та проявів дисменореї.

### Відомості про авторів

**Козуб Тетяна Олександрівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства, гінекології, онкогінекології та ендоскопії, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна; тел.: (057) 707-54-50, (066) 785-62-98. E-mail: [tatianakozub8@gmail.com](mailto:tatianakozub8@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0284-7531

**Гнатюк Валерія Валеріївна** – д-р мед. наук, доц., кафедра фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-5764-3600

### Information about the authors

**Kozub Tetiana O.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, Oncogynecology and Endoscopy, Medical Faculty, V. N. Karazin Kharkiv National University; tel.: (057) 707-54-50, (066) 785-62-98. E-mail: [tatianakozub8@gmail.com](mailto:tatianakozub8@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0284-7531

**Hnatiuk Valeriia V.** – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-5764-3600

### ПОСИЛАННЯ

- Mitra A, Verbakel JY, Kasaven LS, Tzafetas M, Grewal K, Jones B, et al. The menstrual cycle and the COVID-19 pandemic. *PLoS One*. 2023;18(10):e0290413. doi: 10.1371/journal.pone.0290413.
- Aguilera G, Kiss A, Liu Y, Kamitakahara A. *Stress*. 2007;10(2):153-61. doi: 10.1080/10253890701391192.
- Louis GM, Lum KJ, Sundaram R, Chen Z, Kim S, Lynch CD, et al. Stress reduces conception probabilities across the fertile window: evidence in support of relaxation. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2184-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.078.
- Tolis G, Rombopoulos G. Prolactin and Stress. In book: *Encyclopedia of Stress*; 2007, p. 231-3. doi: 10.1016/B978-012373947-6.00520-1.
- Tsutsui K, Saigoh E, Ukena K. A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;275(2):661-7. doi: 10.1006/bbrc.2000.3350.
- Piekarski DJ, Zhao S, Jennings KJ, Iwasa T, Legan SJ, Mikkelsen JD, et al. Gonadotropin-inhibitory hormone reduces sexual motivation but not lordosis behavior in female Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Horm Behav*. 2013;64(3):501-10. doi: 10.1016/j.yhbeh.2013.06.006.
- Son YL, Ubuka T, Millar RP, Kanasaki H, Tsutsui K. Gonadotropin-inhibitory hormone inhibits GnRH-induced gonadotropin subunit gene transcriptions by inhibiting AC/cAMP/PKA-dependent ERK pathway in LβT2 cells. *Endocrinol*. 2012;153(5):2332-43. doi: 10.1210/en.2011-1904.
- Iijima N, Matsumoto Y, Hosoya M. New neuropeptides containing carboxy-terminal RFamide and their receptor in mammals. *Nat Cell Biol*. 2000;10(2):703-8. doi: 10.1038/35036326.
- Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(3):585-610. doi: 10.1016/S0889-8529(05)70203-6.
- Olukoga AO. Macroprolactinaemia is clinically important. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4833-4. doi: 10.1210/jc.2002-020936.
- Ben-Jonathan N, Liby K, McFarland M, Zinger M. Prolactin as an autocrine/paracrine growth factor in human cancer. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(6):245-50. doi: 10.1016/s1043-2760(02)00603-3.
- Colao A, di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002;11(6):787-800. doi: 10.1517/13543784.11.6.787.
- Schlechte JA. Editorial: the macroprolactin problem. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5408-9. doi: 10.1210/jc.2002-021617.
- Grishchenko OV, Bobrytska W. New patterns of menstrual disorders' treatment – unification of the method. *Reprod Endocrinol*. 2019;(47):26-32. doi: 10.18370/2309-4117.2019.47.26-32.
- Tatarchuk TF, Kosei NV, Tutchenko TN. Treatment of stress-induced insufficiency of the luteal phase. *Health Women*. 2016;3:18-23.
- Munro MG, Balen AH, Cho S, Critchley HOD, Diaz I, Ferriani R, et al. The FIGO Ovarian Disorders Classification System†. *Hum Reprod*. 2022;37(10):2446-64. doi: 10.1093/humrep/deac180.
- World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems of the Tenth Revision (ICD-10)* [Internet]. Geneva: WHO; 2019. 1080 p. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Unified Clinical Protocol of Primary and Specialized Medical Care «Premenstrual Syndrome» [Internet]. 2022. Order No. 1218; 2022 June 13. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2856282-21#Text>.
- Ministry of Health of Ukraine. On the approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care for abnormal uterine bleeding» [Internet]. 2016. Order No. 353. 2016 Apr 13. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0353282-16#Text>.
- Fedosiyuk K, Pakharenko L, Chayka K, Basiuha I, Kurtash O. Abnormal uterine bleeding in women of reproductive age: PALM-COEIN causes. *Bangladesh J Med Sci*. 2023;22(4):809-14. doi: 10.3329/bjms.v22i4.67116.
- Fedosiyuk KV. Psychofunctional state of women with abnormal uterine bleeding on the background of chronic stress.



2 КАПСУЛИ  
2 РАЗИ НА ДОБУ

# БІХЕЛС Циклофит™

СУСЛОРНУРТ

З метою покращення загального стану у жінок з порушенням менструального циклу

- 1 ГОРМОНОРЕГУЛЮЮЧА ДІЯ<sup>1</sup>
- 2 АНТИПРОЛІФЕРАТИВНА ДІЯ<sup>1</sup>
- 3 РЕЗОРБЦІЙНА ДІЯ<sup>1</sup>
- 4 ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ<sup>1</sup>
- 5 КРОВСПИННА ДІЯ<sup>1</sup>
- 6 СПАЗМОЛІТИЧНА ДІЯ<sup>1</sup>
- 7 СЕДАТИВНА ДІЯ<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Вказані дії можуть забезпечуватись завдяки наявності у складі групи флавоноїдів отриманих із купажу рослинних екстрактів: плодів прутняку звичайного, коренів дуднику китайського, коренів лабазнику шестипелюсткового, коренів петрушки кучерявої свіжих, коренів селери пахучої свіжих, трави підмареннику справжнього, квіток нагідок лікарських.

Дієтична добавка Циклофит™. Не є лікарським засобом. Без ГМО.  
Інформація про дієтичну добавку Циклофит™ призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих конференціях, симпозиумах та семінарах медичної тематики. Розповсюдження цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу осіб - заборонено.



- Reproductive health of women. 2021;7-8(52-53):63-5. doi: 10.30841/2708-8731.7-8.2021.250836.
22. Fedosiuk KV. Evaluation of hormonal homeostasis in women with abnormal uterine bleeding on the background of chronic stress. *Reprod Health Women*. 2021;9-10(54-55):39-41. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252587.
23. Fedosiuk KV. Correction of hormonal disorders in women with abnormal uterine bleeding in conditions of chronic psychoemotional stress. *Art Med*. 2022;2(22):104-8. doi: 10.21802/artm.2022.2.22.104.
24. Fedosiuk KV. The optimization of abnormal uterine bleeding treatment in women with chronic psychogenic stress. *Reprod Health Women*. 2022;2(57):29-32. doi: 10.30841/2708-8731.2.2022.261803.
25. Shaw S, Wyatt K, Campbell J, Ernst E, Thompson Coon J. *Vitex agnus castus* for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(3):CD004632. doi: 10.1002/14651858.
26. Basharat S, Abid F, Iftikhar F, Wahid A. A review on the bioactivity and potential health benefits of *vitex agnus-castus* linn. *Authorea*. March 30, 2022. doi: 10.22541/au.164864335.53256550/v1.
27. Merz PG, Gorkow C, Schrödter A, Rietbrock S, Sieder C, Loew D, et al. The effects of a special *Agnus castus* extract (BP1095E1) on prolactin secretion in healthy male subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1996;104(6):447-53. doi: 10.1055/s-0029-1211483.
28. Berger D, Schaffner W, Schrader E, Meier B, Brattström A. Efficacy of *Vitex agnus castus* L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet*. 2000;264(3):150-3. doi: 10.1007/s004040000123.
29. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with *agnus castus* fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ*. 2001;322(7279):134-7. doi: 10.1136/bmj.322.7279.134.
30. Dong X, Zheng Y. Effect of a Self-Made Herbal Decoction Containing *Angelica sinensis* Combined with an Enhanced Recovery After Surgery Nursing Model on Anxiety, Depression, and Ovarian Function in Patients Undergoing Myomectomy. *J Biobased Materials Bioenergy*. 2023;17(6):706-15. doi: 10.1166/jbmb.2023.2332.
31. Wang K, Tang Z, Zheng Z, Cao P, Shui W, Li Q, et al. Protective effects of *Angelica sinensis* polysaccharide against hyperglycemia and liver injury in multiple low-dose streptozotocin-induced type 2 diabetic BALB/c mice. *Food Funct*. 2016;7(12):4889-97. doi: 10.1039/c6fo01196a.
32. American Society for Reproductive Medicine. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome [Internet]. 2023. Available from: <https://www.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/recommendations-from-the-2023-international-evidence-based-guideline-for-the-assessment-and-management-of-polycystic-ovary-syndrome/>.

*Стаття надійшла до редакції 11.01.2024. – Дата першого рішення 16.01.2024. – Стаття подана до друку 21.02.2024*



# Прегравідарна підготовка жінок із ранніми втратами вагітності та аденоміозом з урахуванням поліморфізму генів фолатного циклу

О. В. Трохимович, О. Ю. Борисюк, Г. В. Чубей, М. В. Зінченко

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

Поліморфізм генів фолатного циклу (метилентетрагідрофолатредуктази – MTHFR, метіонінсинтазиредуктази – MTRR та метіонінсинтази – MTR) і пов'язані з цим гіпергомоцистеїнемія та фолатодефіцит відіграє важливу роль серед численних генетичних причин втрати вагітності у ранні терміни.

Результати досліджень вивчення впливу поліморфних варіантів генів фолатного циклу у жінок з втратами вагітності досить суперечливі. На сьогодні доведено, що призначення препаратів фолієвої кислоти або у комплексі з іншими вітамінами та мікроелементами на етапі підготовки до вагітності та під час її виношування знижує ризик невиношування та втрати вагітності, є важливою профілактикою вад розвитку нервової системи плода та розладів аутистичного спектра у новонароджених і дітей.

Аденоміоз залишається надзвичайно складною та актуальною проблемою акушерства та гінекології, оскільки сьогодні з'явилися переконливі докази негативного впливу аденоміозу як на фертильність, так і на перебіг й результати вагітності.

**Мета дослідження:** вивчення поширеності поліморфізму генів фолатного циклу та оцінювання ефективності застосування у прегравідарній підготовці вітамінно-мінерального комплексу з урахуванням генетичних особливостей метаболізму фолатів у жінок із ранньою втратою вагітності (РВВ) та аденоміозом.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано результати обстеження на етапі прегравідарної підготовки 40 жінок із ранніми втратами вагітності – РВВ (5–13 тиж гестації) та аденоміозом, які увійшли до основної групи, та 34 жінок з аденоміозом без випадків РВВ в анамнезі (контрольна група).

**Результати.** У 73,5% жінок контрольної групи превалював генотип C/C гена MTHFR 677 C>T, у жінок з РВВ та аденоміозом (основна група) виявлено достовірне підвищення частоти (50%) гетерозиготного поліморфізму за алелем C/T гена MTHFR 677 – зниження частоти виявлення нейтрального алеля A/A і підвищення частоти (80%) поліморфізму алелів гена MTHFR 1298 (A/C та C/C). У жінок з РВВ та аденоміозом виявили суттєве збільшення вмісту гомоцистеїну ( $12,8 \pm 2,3$  мкмоль/л) та дефіцит фолієвої кислоти ( $5,0 \pm 0,9$  нг/мл) у сироватці крові порівняно з референтними значеннями.

**Висновки.** Застосування вітамінно-мінерального комплексу, що містить бетаїн (200 мг), цистин (200 мг), цинк (10 мг), ніацин (16 мг), фолієву кислоту (у формі 5-MTHF-глюкозаміну – 400 мкг), вітамін B<sub>12</sub> (у формі метилкобаламіну – 2,5 мкг), вітамін B<sub>6</sub> (1,4 мг) і рибофлавін (1,4 мг), по 1 таблетці 1–2 рази на день протягом 3 міс з метою прегравідарної підготовки жінок сприяло достовірному зниженню концентрації гомоцистеїну, нормалізації концентрації фолієвої кислоти. Це створювало сприятливі умови для виношування вагітності та зниження ризику можливих акушерських ускладнень.

**Ключові слова:** прегравідарна підготовка, рання втрата вагітності, гени фолатного циклу, гомоцистеїн, аденоміоз, вітамінно-мінеральний комплекс.

## Pre-pregnancy training of women with early pregnancy loss and adenomyosis, taking into account folate cycle gene polymorphisms

O. V. Trokhymovych, O. Yu. Borysyuk, G. V. Chubei, M. V. Zinchenko

Polymorphisms in folate cycle genes (methylene tetrahydrofolate reductase – MTHFR, methionine synthase reductase – MTRR and methionine synthase – MTR) and associated hyperhomocysteinemia and folate deficiency play an important role among multiple genetic causes early pregnancy loss.

The results of studies examining the influence of polymorphic variants of the folate cycle genes in women with pregnancy losses are quite contradictory. It has been proven that prescribing folic acid preparations or in combination with other vitamins and trace elements at the stage of preparation for pregnancy and during pregnancy significantly reduces the risk of miscarriage and pregnancy loss, is an important prevention of defects in the development of the nervous system of the fetus and disorders of the autistic spectrum in newborns and children.

Adenomyosis remains a complex and urgent problem in obstetrics and gynecology, as today there is convincing evidence of the negative impact of adenomyosis both on fertility and on the course and outcomes of pregnancy.

**The objective:** to study the prevalence of folate cycle gene polymorphisms and to assess the effectiveness of vitamin-mineral complex use in the pre-gravid preparation taking into account the genetic peculiarities of folate metabolism in women with early pregnancy loss (EPL) and adenomyosis.

**Materials and methods.** Data from the examination at the stage of pre-gravid preparation of 40 women with early pregnancy loss – EPL (5–13 weeks of gestation) and adenomyosis, which were included in the main group, and 34 women with adenomyosis without a history of EPL (control group) were analyzed.

**Results.** In 73,5% of women of the control group, the C/C genotype of the MTHFR 677 C>T gene prevailed, in women with EPL and adenomyosis, a significant increase in the frequency (50%) of the heterozygous polymorphism for this C/T allele of the MTHFR 677 gene and a decrease in the frequency of detection of neutral A/A allele and increased frequency (80%) of MTHFR 1298 gene allele polymorphism (A/C and C/C). In women with EPL and adenomyosis, a significant increase in homocysteine ( $12,8 \pm 2,3 \mu\text{mol/l}$ ) and a deficiency of folic acid ( $5,0 \pm 0,9 \text{ ng/ml}$ ) in blood serum compared to reference values were found.

**Conclusions.** The use of vitamin-mineral complex, which includes betaine (200 mg), cystine (200 mg), zinc (10 mg), niacin (16 mg), folic acid (in the form of 5-MTHF-glucosamin – 400 mcg), vitamin B<sub>12</sub> (in the form of methylcobalamin – 2.5 mcg), vitamin B<sub>6</sub> (1.4 mg) and riboflavin (1.4 mg), 1 tablet 1-2 times a day for 3 months for the pre-gravid preparation led to significant decrease of homocysteine concentration, normalization of folic acid concentration. This formed favorable conditions for pregnancy course and for risk reduction of possible obstetrical complications.

**Keywords:** pre-gravid preparation, early pregnancy loss, folate cycle gene polymorphisms, homocysteine, adenomyosis, vitamin-mineral complex.

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, проблема ранньої втрати вагітності (РВВ) залишається дуже актуальною [1–5]. Провідною причиною РВВ є різні генетичні фактори: у терміні до 7 тиж гестації 65–70% загиблих ембріонів мають хромосомні аберації, 12–17 тиж – 15–20% [6].

Відповідно до літературних даних, поліморфізм генів фолатного циклу (метилентетрагідрофолатредуктази – MTHFR, метіонінсинтазиредуктази – MTRR та метіонінсинтази – MTR) справляє багатогранний вплив на перебіг гестації, внутрішньоутробний розвиток плода, результати вагітності [7, 8]. Генетично детерміноване порушення фолатного обміну асоціюється з розвитком гіпергомоцистеїнемії, яка відіграє важливу роль серед численних генетичних причин втрати вагітності у різні терміни гестації [9, 10].

Гіпергомоцистеїнемія, що триває протягом всієї вагітності, справляє безумовний токсичний вплив на судинну стінку, що супроводжується підвищеним ризиком тромбоемболії та розвитку відповідних гестаційних ускладнень [11–13]. Крім того, низка досліджень засвідчила наявність асоціації між поліморфізмом генів фолатного циклу та підвищенням ризику виникнення таких хромосомних аномалій, як синдроми Дауна й Едвардса [14].

Слід зазначити, що результати досліджень щодо вивчення впливу поліморфних варіантів фолатного циклу у жінок з РВВ неуточненого генезу є досить суперечливими, але доведено, що призначення фолатів у формі монотерапії або у комплексі з іншими вітамінами та мікроелементами на етапі підготовки до вагітності та під час виношування значно знижує ризик невиношування та втрати вагітності, а отже, є важливою профілактикою вад розвитку нервової системи плода та розладів аутистичного спектра у новонароджених і дітей [15–18].

Поряд із цим, аденоміоз також залишається надзвичайно складною та актуальною проблемою акушерства та гінекології, оскільки сьогодні з'явилися переконливі докази негативного впливу аденоміозу як на фертильність, так і на перебіг і результати вагітності [19–23].

Мета-аналіз P. Vercellini систематичних оглядів, що були опубліковані за останні 5 років, щодо наявності причинно-наслідкового зв'язку аденоміозу з репродуктивними та акушерськими результатами засвідчив, що у жінок з аденоміозом спостерігалось зниження частоти настання вагітності та живонародження, підвищення частоти викиднів незалежно від шляху настання вагітності (спонтанна або з використанням допоміжних репродуктивних технологій – ДРТ) [24]. Як встановлено дослідженнями, частота викиднів у жінок

з аденоміозом після застосування ДРТ становила 31%, у здорових жінок – 14,1% (відносний ризик (ВР) – 2,12, 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,20–3,75) [25].

Літературні джерела також містять інформацію про те, що у жінок з ендометріозом та репродуктивною дисфункцією спостерігається поліморфізм генів фолатного обміну та порушення метаболізму фолатів [11].

Усе це свідчить про необхідність прегравідарної підготовки цієї категорії жінок щодо створення сприятливих умов для виношування вагітності та запобігання репродуктивним втратам.

На сьогодні у розвитку гіпергомоцистеїнемії значущу роль відводять харчовим факторам. З огляду на це нашу увагу привернув вітамінно-мінеральний комплекс Імпріл, який тривалий час застосовується в Україні у різних галузях медицини. Імпріл є дієтичною добавкою, 1 таблетка якої містить бетаїн (200 мг), цистин (200 мг), цинк (10 мг), ніацин (16 мг), фолієву кислоту (у формі 5-MTHF-глюкозаміну – 400 мкг), вітамін B<sub>12</sub> (у формі метилкобаламіну – 2,5 мкг), вітамін B<sub>6</sub> (1,4 мг) і рибофлавін (1,4 мг).

Відповідно до даних літератури, досить частими причинами гіпергомоцистеїнемії є авітамінозні стани, оскільки нестача вітамінів групи В може призводити до порушення метаболізму гомоцистеїну. Фолієва кислота (фолат) є безпосереднім донором метильних груп, необхідних для перетворення гомоцистеїну у метіонін, при цьому вітаміни B<sub>6</sub> та B<sub>12</sub> функціонують як кофактори. Як засвідчили дослідження, призначення фолатів, вітамінів B<sub>6</sub> та B<sub>12</sub> може сприяти значному покращенню метаболізму гомоцистеїну, зниженню концентрацій гомоцистеїну у сироватці крові [26].

Мета-аналіз рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень засвідчив, що щоденне вживання бетаїну є ефективним засобом для боротьби з гіпергомоцистеїнемією, оскільки він здатний сприяти зниженню концентрації гомоцистеїну у плазмі на 5–20% [27]. Поряд із цим, існують переконливі докази того, що додавання у їжу дієтичних добавок, які містять цистин та цистеїн, також справляє гіпогомоцистеїнемічний ефект [28–30].

Ніацин, який входить до складу Імпрілу, здатний позитивно впливати на ліпідний спектр крові за рахунок зниження рівнів холестерину, ЛПНЩ, а відтак – покращувати її реологічні властивості, що є важливим за наявності гіпергомоцистеїнемії [31]. Вітамін B<sub>2</sub> та цинк чинять антиоксидантну дію, захищають структури клітин від оксидного пошкодження, що є необхідним для нормальної фертильності та репродукції [32, 33].

**Мета дослідження:** вивчення поширеності поліморфізму генів фолатного циклу та оцінювання ефективності застосування у прегравідарній підготовці ві-

тамінно-мінерального комплексу Імпріл з урахуванням генетичних особливостей метаболізму фолатів у жінок із РВВ та аденomioзом.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано дані обстеження на етапі прегравідарної підготовки 40 жінок із РВВ (5–13 тиж гестації) та аденomioзом, що увійшли до основної групи, а також 34 жінок з аденomioзом без випадків РВВ в анамнезі (контрольна група). Дослідження проведено у відділенні медичних проблем планування сім'ї ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України».

Усім обстеженим жінкам виконано дослідження поліморфізмів генів фолатного циклу (*MTHFR 677 C>T*, *MTHFR 1298 A>C*; *MTRR 66 A>G*), а також вмісту фолієвої кислоти та гомоцистеїну у сироватці крові. Дослідження поліморфізмів генів фолатного циклу проводили до початку прегравідарної підготовки. Визначення концентрації гомоцистеїну та фолієвої кислоти виконували двічі з інтервалом у 3 міс (до початку дослідження та у динаміці прегравідарної підготовки).

Матеріалом для аналізу слугували зразки венозної крові, отримані шляхом пункції ліктьової вени, вміщені в одноразові пластикові пробірки із консервантом. У якості консерванту використовували 2,5% розчин ЕДТА (співвідношення 1 : 10).

Поліморфні варіанти генів *MTHFR (C677T)*, *MTHFR (A1298C)*, *MTRR (A66G)* аналізували, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) з подальшою візуалізацією у 2% агарозному гелі.

Концентрацію гомоцистеїну та фолієвої кислоти у сироватці крові визначали методом хемілюмінесцентного імуноаналізу.

Референтні значення гомоцистеїну для жінок до вагітності становили 3,7–11,0 мкмоль/л у венозній крові. Рівень гомоцистеїну 11–14 мкмоль/л оцінювали як помірний ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ), 15–29 мкмоль/л – як високий ризик, >29 – як дуже високий ризик. Референтні значення гомоцистеїну для вагітних: I триместр – < 5,6 мкмоль/л, II триместр – <4,3 мкмоль/л, III триместр – <3,3 мкмоль/л.

Референтні значення фолієвої кислоти становили > 5,38 нг/мл у венозній крові. Рівень фолієвої кислоти 3,38–5,38 нг/мл оцінювали як помірний дефіцит, а 0,38–3,37 нг/мл – як виражений дефіцит.

На прегравідарному етапі жінкам призначали дидрогестерон у дозі 20 мг на день з 16-го по 25-й день менструального циклу та вітамінно-мінеральний комплекс Імпріл по 1 таблетці 1–2 рази на день протягом 3 міс.

Отримані результати статистично обробляли за допомогою програм «Excel» v.6.0. та «STATISTICA v.5.5a» (StatSoft Inc., США). За достовірність різниці брали рівень  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок основної групи становив  $35,2 \pm 0,5$  року, а контрольної групи –  $32,5 \pm 0,4$  року, тобто за віком групи були зіставні ( $p > 0,05$ ). У 25 (32,9%)

жінок основної групи в анамнезі зареєстровано дві та більше спонтанні втрати вагітності.

Гестаційний вік загибелі ембріонів/плодів в основній групі – 5–11 тиж, що у середньому становило  $8,5 \pm 1,3$  тижня. У контрольній групі у 9 (28,1%) жінок відзначали первинну безплідність, а у 5 (15,6%) жінок – вторинну безплідність після артифіційного переривання вагітності, з приводу чого проводили відповідне обстеження та лікування.

Результати аналізу частоти розподілу алелів генів за дослідженими поліморфними варіантами генів *MTHFR 677 C>T*, *MTHFR 1298 A>C* та *MTRR 66 A>G* у жінок представлені у табл. 1.

Як видно з табл. 1, у жінок контрольної групи перевалював генотип *C/C* гена *MTHFR 677 C>T*, на противагу цьому у жінок основної групи виявлено достовірне підвищення частоти гетерозиготного поліморфізму за алелем *C/T* гена *MTHFR 677* порівняно з контрольною групою жінок. Також у жінок основної групи було виявлено зниження частоти виявлення нейтрального алеля *A/A* і підвищення частоти поліморфізму алелів гена *MTHFR 1298 (A/C та C/C)*.

Статистично достовірних відмінностей за частотою варіантів алелів гена *MTRR 66 A>G* у жінок основної та контрольної груп отримати не вдалося, але у майже половини обстежених спостерігалась нейтральність цього гена.

Біохімічні дослідження крові жінок основної групи виявили суттєве (порівняно з референтними значеннями) підвищення концентрації гомоцистеїну та дефіцит фолієвої кислоти у сироватці крові (табл. 2). У жінок контрольної групи аналогічні показники знаходились у межах норми. Відтак, середній показник концентрації гомоцистеїну у сироватці крові жінок основної групи становив  $12,8 \pm 2,3$  мкмоль/л, що достовірно перевищило показник контрольної групи –  $8,6 \pm 1,3$  мкмоль/л (референтне значення лабораторії < 11,0 мкмоль/л).

Середній показник фолієвої кислоти у сироватці крові у жінок основної групи становив  $5,0 \pm 0,9$  нг/мл, контрольної групи –  $5,60 \pm 1,1$  нг/мл (референтне значення лабораторії > 5,38 нг/мл).

Отже, хоча ферментативна активність *MTHFR* не була виявлена, генні тести алелів та біохімічні дослідження

Таблиця 1

#### Частота алелів та генотипів поліморфізмів генів фолатного циклу в обстежених жінок, n (%)

Ген (поліморфізм)	Генотип (алель)	Основна група, n=40	Контрольна група, n=34
MTHFR 677 C>T	C/C	18 (45,0) *	25 (73,5)
	C/T	20 (50,0) *	8 (23,5)
	T/T	2 (5,0)	1 (3,0)
MTHFR 1298 A>C	A/A	8 (20,0) *	17 (50,0)
	A/C	28 (70,0) *	16 (47,1)
MTRR 66 A>G	C/C	4 (10,0)	1 (2,9)
	A/A	22 (55,0)	20 (58,8)
	A/G	12 (30,0)	9 (26,5)
	G/G	6 (15,0)	5 (14,7)

Примітка. \* – Різниця достовірна порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ .

Таблиця 2

**Концентрації гомоцистеїну та фолієвої кислоти у сироватці крові обстежених жінок до проведення та через 3 міс після прегравідарної підготовки**

Показник	Основна група, n=40		Контрольна група, n=34	
	До	Після	До	Після
Гомоцистеїн, мкмоль/л	12,8±2,3*	6,9±1,8**	8,6±1,3	6,7±0,8
Фолієва кислота, нг/мл	5,0±0,9	6,3±1,3	5,60±1,1	6,8±1,5

Примітки: \* – різниця достовірна порівняно з показником контрольної групи,  $p < 0,05$ ; \*\* – різниця достовірна щодо показника до проведення прегравідарної підготовки,  $p < 0,05$ .

дження у пацієнок переконливо свідчили про порушення метаболізму фолієвої кислоти та гомоцистеїну, що могло бути пов'язане з мутаціями у гені *MTHFR*.

Кореляційний аналіз взаємозв'язку поліморфізму гена *MTHFR* з концентрацією гомоцистеїну та фолієвої кислоти у крові виявив тенденцію до асоціації алеля *MTHFR 677 T/T* з підвищенням вмісту гомоцистеїну у сироватці крові жінок основної групи. Однак суттєвих відмінностей між групами не виявлено. Можливо, це пов'язано з нечисленністю виконаних досліджень та потребує їхнього подальшого продовження.

Як зазначалось вище, з метою проведення прегравідарної підготовки жінкам призначали дидрогестерон у дозі 20 мг на день з 16-го по 25-й день менструального циклу та вітамінно-мінеральний комплекс Імприл по 1 таблетці 1–2 рази на день протягом 3 міс. Дози Імприлу залежали від вираженості гіпергомоцистеїнемії та фолатодфіциту. Усі жінки вживали Імприл протягом 3 міс прегравідарної підготовки, а у випадку настання вагітності – вживання продовжували далі. Переносимість Імприлу у всіх жінок була задовільною. Випадків відмови від його використання або перерв у зв'язку з погіршенням самопочуття не було.

Після проведення прегравідарної підготовки протягом 3 міс, як свідчать результати табл. 2, відзначено достовірне зниження концентрації гомоцистеїну у жінок основної групи та групи контролю, що становило  $6,9 \pm 1,8$  мкмоль/л та  $6,7 \pm 0,8$  мкмоль/л відповідно.

### Відомості про авторів

**Трохимович Ольга Віталіївна** – д-р мед. наук, завідувачка, відділення медичних проблем планування сім'ї, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (099) 411-22-00. *E-mail: o.trokhymovych@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7423-5281

**Борисюк Олег Юрійович** – канд. мед. наук, ст. наук. співроб., відділення медичних та психосоціальних проблем здоров'я сім'ї, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 351-19-74. *E-mail: olbory63@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0324-4866

**Чубей Галина Валеріївна** – канд. мед. наук, ст. наук. співроб., відділення медичних проблем планування сім'ї, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (097) 499-06-86. *E-mail: chubey.galina@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5425-6739

**Зінченко Максим Вікторович** – акушер-гінеколог, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (095) 692-08-22. *E-mail: m.v.zinchenko@hotmail.com*

ORCID: 0009-0000-4542-7372

Також відзначено підвищення рівня фолієвої кислоти в крові жінок обох груп, але в межах статистичної похибки. Середній показник фолієвої кислоти після лікування у сироватці крові жінок основної групи становив  $6,3 \pm 1,3$  нг/мл, контрольної групи –  $6,8 \pm 1,5$  нг/мл.

Отже, отримані результати обстеження жінок у динаміці лікування засвідчили ефективність застосування вітамінно-мінерального комплексу Імприл для зниження концентрацій гомоцистеїну та покращення фолатного статусу, що узгоджується з літературними даними [26–33].

За даними проспективного дослідження було встановлено, що у 34 (85%) жінок основної групи та у 30 (88,0%) жінок контрольної групи настала очікувана вагітність, яка завершилась пологами у 31 (77,5%) жінки основної та у 28 (82,3%) жінок контрольної групи, ранньою втратою завершилась вагітність у 3 (7,5%) жінок основної групи та у 2 (5,9%) жінок контрольної групи.

Отже, запропонована прегравідарна підготовка з урахуванням особливостей поліморфізму генів фолатного циклу та його обміну у жінок з РВВ та аденоміозом є ефективною, оскільки створює сприятливі умови для виношування вагітності та знижує частоту втрат вагітності.

### ВИСНОВКИ

1. У жінок з ранньою втратою вагітності та аденоміозом на тлі поліморфізму генів фолатного циклу спостерігається підвищення концентрацій гомоцистеїну та дефіцит фолатів, що може несприятливо впливати на репродуктивне здоров'я та перебіг вагітності.

2. На етапі прегравідарної підготовки жінкам з ранньою втратою вагітності слід рекомендувати дослідження концентрацій гомоцистеїну та фолієвої кислоти.

3. Призначення вітамінно-мінерального комплексу Імприл протягом 3 міс дає змогу достовірно знизити концентрацію гомоцистеїну, нормалізувати рівень фолієвої кислоти, а відтак – знизити ризик можливих акушерських ускладнень.

4. З метою запобігання ускладненню перебігу вагітності та репродуктивним втратам лікування вітамінно-мінеральним комплексом Імприл має бути продовжено протягом усієї вагітності.



## Information about the authors

**Trokhymovych Olha V.** – MD, PhD, DSc, Head of Department of Medical Problems of Family Planning, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukiyanova NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (099) 411-22-00. *E-mail: o.trokhymovych@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7423-5281

**Borysiuk Oleg Yu.** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Medical and Psychosocial Problems of Family Health, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukiyanova NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 351-19-74. *E-mail: olbory63@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0324-4866

**Chubei Galyna V.** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Medical Problem of Family Planning, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukiyanova NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (097) 499-06-86. *E-mail: chubey.galina@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5425-6739

**Zinchenko Maxim V.** – MD, Obstetrician-Gynecologist, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukiyanova NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (095) 692-08-22. *E-mail: m.v.zinchenko@hotmail.com*

ORCID: 0009-0000-4542-7372

## ПОСИЛАННЯ

- Trokhymovych OV, Borysiuk OY, Chubey GV. Early pregnancy loss: current state of the problem. Part 1: Terminology and definitions. *Health Ukr.* 2021;44(3):14-7.
- Shurpyak SO, Pirogova V. Sporadic and habitual miscarriage - modern world approaches to diagnosis and treatment (systematic review). *Health Woman.* 2017;126(10):122-7.
- Solovey VM. Prediction of perinatal complications in women with miscarriage in early gestation (literature review). *Clin Experimental Pathol.* 2021;20(3):96-105. doi: 10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.14.
- Gychka NM. Peculiarities of pregnancy, childbirth, fetal and neonatal status in women with a history of miscarriage (Retrospective analysis). *Health Woman.* 2019;3:44-8. doi: 10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.14.
- Bulavenko OV, Muntyan AA. Clinical and anamnestic features of the course of pregnancy in women with a history of habitual miscarriage. *East Eur Sci J.* 2017;23(7):50-4.
- Barnhart KT. Early pregnancy failure: beware of the pitfalls of modern management. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1061-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.018.
- Wu H, Zhu P, Geng X, Liu Z, Cui L, Gao Z, et al. Genetic polymorphism of MTHFR C677T with preterm birth and low birth weight susceptibility: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1105-18. doi: 10.1007/s00404-017-4322-z.
- Huang LL, Tong JR, Huang Y, Wei YN, Chen HF, Chen Y, et al. Association of MTHFR gene C677T polymorphism with pregnancy outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(1):166-71. doi: 10.26355/eurrev\_202301\_30868.
- Jiang C, Yin N, Zhao Z, Wu D, Wang Y, Li H, et al. Lack of Association Between MTHFR, MTR, MTRR, and TCN2 Genes and Nonsyndromic CL±P in a Chinese Population: Case-Control Study and Meta-Analysis. *Cleft Palate Craniofac J.* 2015;52(5):579-87. doi: 10.1597/14.067.
- Rossokha Z. Correction of folate metabolism disorders in women with reproductive disorders: in search of a golden mean. *Health Ukr.* 2016;22(2):39.
- Guedes T, Santos AA, Vieira-Neto FH, Bianco B, Barbosa CP, Christofolini DM. Folate metabolism abnormalities in infertile patients with endometriosis. *Biomark Med.* 2022;16(7):549-57. doi: 10.2217/bmm-2021-0076.
- Steluti J, Carvalho AM, Carioca AAF, Miranda A, Gattás GJF, Fisberg RM, et al. Genetic Variants Involved in One-Carbon Metabolism: Polymorphism Frequencies and Differences in Homocysteine Concentrations in the Folic Acid Fortification Era. *Nutrients.* 2017;9(6):539. doi: 10.3390/nu9060539.
- Zhabchenko IA. Habitual miscarriage: what to do and what not to do. *Health Ukr.* 2017;27(3):10-1.
- Liao Y-P, Bao M-S, Liu C-Q, Liu H, Zhang D. Folate gene polymorphism and the risk of Down syndrome pregnancies in young Chinese Women. 2010;32(5):461-6. doi: 10.3724/sp.j.1005.2010.00461.
- Xu Y, Ban Y, Ran L, Yu Y, Zhai S, Sun Z, et al. Relationship between unexplained recurrent pregnancy loss and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *Fertil Steril.* 2019;111(3):597-603. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.011.
- Wang G, Lin Z, Wang X, Sun Q, Xun Z, Xing B, et al. The association between 5, 10 - methylenetetrahydrofolate reductase and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss in China: A Meta-analysis. *Med (Baltimore).* 2021;100(17):e25487. doi: 10.1097/MD.00000000000025487.
- Gerzanich SO, Mulesa O. Algorithm for predicting miscarriage in conditions of natural iodine deficiency. *Health Woman.* 2018;8:48-51.
- Hansen SN, Schendel DE, Parner ET. Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatr.* 2015;169(1):56-62. doi: 10.1001/jama-pediatrics.2014.1893.
- Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril.* 2018;109(3):380-8.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006.
- Buggio L, Dridi D, Barbara G. Adenomyosis: Impact on Fertility and Obstetric Outcomes. *Reprod Sci.* 2021;28(11):3081-4. doi: 10.1007/s43032-021-00679-z.
- Berlanda N, Alio W, Angioni S, Bergamini V, Bonin C, Boracchi P, et al. Impact of endometriosis on obstetric outcome after natural conception: a multicenter Italian study. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;305(1):149-57. doi: 10.1007/s00404-021-06243-z.
- Huang Y, Zhao X, Chen Y, Wang J, Zheng W, Cao L. Miscarriage on Endometriosis and Adenomyosis in Women by Assisted Reproductive Technology or with Spontaneous Conception: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2020;2020:4381346. doi: 10.1155/2020/4381346.
- Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(5):592-632. doi: 10.1093/humupd/dmz012.
- Vercellini P, Viganò P, Bandini V, Buggio L, Berlanda N, Somigliana E. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. *Fertil Steril.* 2023;119(5):727-40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.03.018.
- Vercellini P, Consonni D, Dridi D. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014;29(5):964-77. doi: 10.1093/humrep/deu041.
- Turgan N, Eroglu SE, Aydogdu A. The effect of high-dose folic acid supplementation on homocysteine levels and oxidant-antioxidant status in patients with hyperhomocysteinemia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(15):2487-93. doi: 10.1080/14767058.2018.1457079.
- Marc P. McRae Betaine supplementation decreases plasma homocysteine in healthy adult participants: a meta-analysis. *J Chiropr Med.* 2013;12(1):20-5. doi: 10.1016/j.jcm.2012.11.001.
- Ramakrishnan S, Sulochana KN, Lakshmi S, Selvi R, Angayarkanni N. Biochemistry of homocysteine in health and diseases. *Indian J Biochem Biophys.* 2006;43(5):275-83.
- Kawakami Y, Ohuchi S, Morita T, Sugiyama K. Hypohomocysteinemic effect of cysteine is associated with increased plasma cysteine concentration in rats fed diets low in protein and methionine levels. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2009;55(1):66-74. doi: 10.3177/jnsv.55.66.
- Clemente PN, Reig García-Galbís M, Martínez-Espinosa RM. Effects of the Usage of L-Cysteine (L-Cys) on Human Health. *Molecules.* 2018;23(3):575. doi: 10.3390/molecules23030575.
- Ginsberg HN, Reyes-Soffer G. Niacin: a long history, but a questionable future. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24(6):475-9. doi: 10.1097/MOL.000000000000017.
- Olfat N, Ashoori M, Saedisomeolia A. Riboflavin is an antioxidant: a review update. *Br J Nutr.* 2022;128(10):1887-95. doi: 10.1017/S0007114521005031.
- Kosch M, Schaefer RM, Bahner U. Supplementation with minerals and trace elements. Iron, zinc and selenium. *Internist (Berl).* 2002;43(10):1299-307. doi: 10.1007/s00108-002-0720-8.

Стаття надійшла до редакції 17.01.2024. – Дата першого рішення 22.01.2024. – Стаття подана до друку 26.02.2024

# Методика ICG-маркування у сучасній тазовій хірургії: прикладні аспекти (Огляд літератури)

I. З. Гладчук<sup>1</sup>, Д. А. Кір'якова<sup>1</sup>, О. Є. Сідак<sup>2</sup>, В. Л. Кожаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет

<sup>2</sup>КП «Криворізький онкологічний диспансер» Дніпропетровської обласної ради», м. Кривий Ріг

Стаття присвячена огляду наукових публікацій щодо використання методики маркування Indocyanine green (ICG) у сучасній тазовій хірургії. Цей барвник був розроблений дослідницькими лабораторіями Kodak у 1955 р. і схвалений для клінічного використання у 1959 р., але лише нещодавно його почали активно використовувати. Флюоресценція у ближньому інфрачервоному діапазоні, посилена ICG, впроваджена для покращення візуалізації та надання більш детальної анатомічної локалізації під час оперативного втручання.

Барвник зв'язується з білками плазми крові, швидко виводиться з організму, не токсичний та не має жодних зафіксованих ускладнень після його уведення. Виконано багато досліджень щодо використання цієї методики: візуалізація сторожових лімфатичних вузлів (СЛВ) при різних онкогінекологічних захворюваннях; візуалізація сечоводів, лімфатичного дренажу, перфузії тканин, судин різного калібру, колоректального кровообігу та ін. Висока частота виявлення СЛВ (одно- та двостороннього) за допомогою ICG порівняно з іншими барвниками, такими, як радіоколоїд та патентований синій, свідчить про його ефективність.

Стан СЛВ має важливу прогностичну та лікувальну цінність, на підставі отриманих результатів можна призначити більш коректне подальше ад'ювантне лікування. Процедура маркування сторожового лімфатичного вузла була проведена як альтернатива системній лімфаденектомії для оцінювання статусу лімфоваскулярної інвазії. Використання ICG-маркування дозволяє зменшити ризик інтраопераційних та післяопераційних ускладнень. Багато експериментальних досліджень було проведено стосовно оцінювання васкуляризації матки, збереження окремих судин, їхньої ідентифікації та вимірювання кровотоку.

У статті наведено дані науковців щодо застосування методики ICG-маркування при раку ендометрія, шийки матки, вульви, піхви, яєчників, а також при ендометріозі та для візуалізації сечоводів. Ця методика викликає активні дискусії у науковому співтоваристві, потребує подальших досліджень та має більш широко використовуватися у різних напрямках хірургічних втручань.

**Ключові слова:** індоціанін зелений, біопсія сторожового лімфовузла, візуалізація сечоводів, роботизована лапароскопічна перитонеальна мезометриальна резекція.

## Methodology of ICG marking technique in modern pelvic surgery: applied aspects (Literature review)

I. Z. Gladchuk, D. A. Kiriakova, O. E. Sidak, V. L. Kozhakov

The article is devoted to a review of scientific publications on the use of the Indocyanine green (ICG) labeling technique in modern pelvic surgery. This dye was developed by Kodak Research Laboratories in 1955 and approved for clinical use in 1959, but has only recently come into widespread use. ICG-enhanced near-infrared fluorescence is introduced to improve visualization and provide more detailed anatomical localization during surgery.

The dye binds to blood plasma proteins, it is quickly excreted from the organism and is non-toxic and has no found complications after its administration. Many studies have been conducted on the use of this technique: visualization of sentinel lymph nodes (SLN) in various oncogynecological diseases; visualization of ureters, lymphatic drainage, tissue perfusion, vessels of various sizes, colorectal blood circulation, etc. The high detection rate of SLN (unilateral and bilateral) with ICG compared with other dyes such as radiocolloid and patent blue suggests its effectiveness.

The condition of SLN has an important prognostic and therapeutic value, based on the obtained results, a more correct further adjuvant treatment can be prescribed. A sentinel lymph node labeling procedure was performed as an alternative to systemic lymphadenectomy to assess the status of lymphovascular invasion. The use of ICG-marking allows to reduce the risk of intraoperative and postoperative complications. Many experimental studies have been conducted in relation to the assessment of uterine vascularization, preservation of individual vessels, their identification and measurement of blood flow.

The article provides data from scientists on the use of the ICG-marking technique in endometrial, cervical, vulva, vaginal, ovarian cancer, as well as in endometriosis and for visualization of the ureters. This technique causes active discussions in the scientific community, requires further research and should be more widely used in various directions of surgical interventions.

**Keywords:** indocyanine green, biopsy of the sentinel lymph node, visualization of the ureters, robotic laparoscopic peritoneal mesometrial resection.

Indocyanine green (ICG) – це стерильна, аніонна, водорозчинна, але відносно гідрофобна молекула трикарбоціаніну з молекулярною масою 776 Дальтон. Барвник ICG був розроблений для фотографування у near-infrared (NIR) дослідницькими лабораторіями Kodak у 1955 р. і схвалений для клінічного використання у 1959 р.

Нещодавно флюоресценція, посилена ICG, була впроваджена у лапароскопічну хірургію для покращення візуалізації та надання детальної анатомічної локалізації під час оперативного втручання [1]. Сухий ICG стабільний за кімнатної температури. Він добре розчиняється у воді (1 мг/мл), погано – у фізіологічному розчині, тому його слід спочатку розчинити у воді і лише після цього змішувати з фізіологічним розчином. Обов'язкове зберігання ICG за низької температури (4 °C) гальмує його хімічне розкладання, тоді як зберігання за кімнатної температури сприяє цьому процесу [2, 3].

У водних розчинах молекули ICG мають тенденцію до агрегації, що впливає на їхні оптичні властивості. ICG вводять інтраопераційно, він стає флюоресцентним після збудження певною довжиною хвилі світла (NIR, приблизно 820 нм) або лазерним променем [4]. Флюоресценція може бути виявлена за допомогою спеціальних оптичних приладів і камер, а потім передана на стандартний монітор. Це дозволяє ідентифікувати анатомічні структури, у яких наявний барвник (наприклад, жовчні протоки, судини, лімфатичні вузли (ЛВ) тощо) [5–7].

Низка компаній пропонують камери NIR для відкритої хірургічної, мікроскопічної, лапароскопічної та роботизованої візуалізації ICG [8]. Зазвичай канал флюоресценції відображається яскраво-зеленим кольором, що має контраст з видимим зображенням тканин [9]. Спектри також плавно змінюються, тому точні значення довжини хвиль, наведених у літературі, дещо різняться залежно від спектрів збуджувального світла та використаних фільтрів.

ICG працює у тканинному оптичному вікні. Тобто світло NIR, що використовується як для збудження, так і для флюоресценції, проникає у тканину на кілька міліметрів або навіть глибше [10]. Така прозорість допомагає спостерігати, наприклад, найменші судинні структури. У тканинах і клітинах пік поглинання NIR зумовлений зв'язуванням з клітинними білками [11]. Важлива властивість швидкого зв'язування з білками плазми, особливо з ліпопротеїдами (з мінімальним витоком в інтерстицій), робить можливим багаторазове інтраопераційне застосування барвника. Зв'язування з білками плазми крові не змінює їхньої структури – це є однією з ознак нетоксичності [12].

ICG не має жодних метаболітів та швидко виводиться печінкою без змін, з'являючись у жовчі у некон'югованому вигляді приблизно через 8 хв після ін'єкції (залежно від васкуляризації та функції печінки) [13, 14]. Транспортування здійснюється білком – глутатіон-S-трансферазою, без модифікації.

Клінічні властивості барвника ICG [15]:

- 1) безпека для пацієнта: нетоксичний та неіонізуювальний;
- 2) при ангиографії: ефективно зв'язується з ліпопротеїдами крові, тобто зберігається у кровообігу;

- 3) короткий час перебування у кровообігу, що дозволяє багаторазове застосування;
- 4) глибока візуалізація: працює в оптичному вікні тканини (NIR);
- 5) прості і дешеві пристрої для візуалізації.

### Біопсія сторожового лімфатичного вузла (СЛВ)

Стан СЛВ має важливу прогностичну цінність при онкогінекологічних захворюваннях [16]. На підставі отриманих результатів можна призначити більш коректне подальше ад'ювантне лікування. До недавнього часу це проводилось тільки за допомогою системної тазової лімфаденектомії (ЛДЕ), яка передбачає вилучення 9–11 ЛВ з кожного боку, що пов'язано з підвищеним ризиком післяопераційних ускладнень [17–20]. Саме ICG-маркування найчастіше використовують для виявлення СЛВ при раку ендометрія (РЕ) [21, 22], раку шийки матки (РШМ), вульви та ін. [21–25].

#### Рак ендометрія

Детекція СЛВ нещодавно була уведена для хірургічного стадіювання РЕ з метою зниження захворюваності, пов'язаної із ЛДЕ, та отримання прогностичної інформації про статус ЛВ [26]. ЛДЕ пов'язана із такими станами: збільшення часу оперативного втручання; пошкодження магістральних судин, нервів; розвиток лімфедими нижніх кінцівок; утворення лімфокист [27].

Процедура маркування сторожового ЛВ була досліджена при РЕ як альтернатива ЛДЕ для оцінювання статусу лімфоваскулярної інвазії. СЛВ – це перший ЛВ, який дренує первинну пухлину, тому теоретично він відображає стан усього лімфатичного басейну. Радіоактивний індикатор чи кольоровий барвник вводять для визначення місця знаходження СЛВ, після чого проводять його ультрастадіювання. Отже, для визначення стадії видаляють тільки один (або два) ЛВ з кожного боку, що потенційно знижує частоту ускладнень, які спостерігаються після ЛДЕ.

В останні роки ефективність процедури різко зростає [28]. Багаточисельні дослідження встановили високу чутливість статусу СЛВ для визначення стану ЛВ у пацієнток з ранньою стадією РЕ та підтверджують вплив біопсії СЛВ на хірургічне лікування і показання для ад'ювантної терапії. Більш інтенсивне патологічне оцінювання СЛВ (ультрастадіювання) визначає невеликі метастази, які можуть бути не виявлені за стандартного обстеження. Біопсія СЛВ без дисекції інших тазових ЛВ пов'язана зі значно меншим ризиком післяопераційних ускладнень.

Чотири проспективних когортних дослідження продемонстрували високу чутливість до визначення метастазів у тазових ЛВ і високу негативну прогностичну цінність за рахунок застосування алгоритму СЛВ при карциномах ендометрія високого ризику/високого ступеня у руках досвідчених хірургів [29–32]. Основним недоліком техніки картування СЛВ при пухлинах високого ризику є відсутність парааортального оцінювання, тому ізольовані метастази у парааортальних ЛВ не будуть визначені. Крім того, ін'єкція індикатора у шийку матки запобігає парааортальному дренажіві через інфундибу-



ло-тазову зв'язку [33]. Високе двобічне визначення СЛВ таза може бути досягнуто, коли індикатор вводиться у шийку матки [34, 35].

Перше застосування ICG для процедури виявлення СЛВ при РЕ описано N. Furukawa et al. – у цій публікації флюоресцентні СЛВ були виявлені у 83% пацієнток, у всіх випадках воно було двостороннім [36]. Хибнонегативних результатів не фіксували. Оpubліковані роботи E. Rossi et al. з виявленням СЛВ у 85% випадків (17 пацієнток) [37]. У 60% випадків позитивні ЛВ були виявлені двосторонньо, без хибнонегативних результатів.

У багатьох дослідженнях описують переваги використання ICG порівняно з іншими барвниками, наприклад з синім барвником або радіоколом. У мета-аналізі J. How et al. ICG покращив загальну частоту виявлення на 94% порівняно з синім барвником або радіоколом [38]. Ця тенденція також спостерігалася у випадку двостороннього виявлення. Крім того, у багатоцентровому дослідженні A. Paradia et al. частота двостороннього виявлення СЛВ була на 10,6% вищою за використання ICG порівняно із синім барвником [39].

У публікації E. Jewell et al. середній індекс маси тіла (ІМТ), за якого було виявлено СЛВ під час NIR, становив 30,1 кг/м<sup>2</sup> порівняно з пацієнтками з ІМТ 41,2 кг/м<sup>2</sup>, у яких вузли не були виявлені [40]. ІМТ впливав на одностороннє або двостороннє виявлення СЛВ у пацієнток з медіаною ІМТ 34 кг/м<sup>2</sup> і 29,6 кг/м<sup>2</sup> відповідно. Було встановлено, що високий ІМТ спричиняє труднощі під час картування СЛВ.

Також є багато досліджень щодо використання методу маркування СЛВ у низьких [41, 42] та високих [43, 44] групах ризику метастазування. У ретроспективному дослідженні M. Bedyńska et al. було проаналізовано дані пацієнток з РЕ та РШМ ранніх стадій, які перенесли первинне хірургічне втручання з картуванням СЛВ [45]. Усього у дослідження було включено 32 пацієнтки. Загальна частота виявлення СЛВ становила 84%, а частота двостороннього – 75%. Лише наявність метастатичних ЛВ та відсутність хірургічного досвіду достовірно підвищували ризик інвалідації при виявленні СЛВ ( $p=0,03$  та  $p=0,04$  відповідно).

Y. Delpech et al. провели проспективне дослідження, у якому 23 пацієнткам з раннім РЕ за Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique (FIGO) – I та II стадій, середній вік – 69 років виконали біопсію СЛВ з подальшою тазовою ЛДЕ [46]. Навіть якщо СЛВ були негативними, то всі не-СЛВ також були досліджені на наявність метастатичного ураження. СЛВ були виявлені у 19 пацієнток (82,6%). Загалом було видалено 47 СЛВ, десять СЛВ (21,3%) у 5 пацієнток (26,3%) були визнані метастатично ураженими при остаточному гістологічному оцінюванні. У 14 пацієнток не було виявлено метастатичного ураження СЛВ при гістологічному зафарбовуванні та імуногістохімії (ІГХ). У цих 14 пацієнток 120 не-СЛВ були досліджені за допомогою серійного секціонування та ІГХ, і в жодному з них не було виявлено метастазів. Тобто процедура біопсії СЛВ надійно прогнозує метастатичний статус регіонального лімфатичного басейну у пацієнток з раннім РЕ.

#### *Рак шийки матки*

Перший досвід біопсії СЛВ РШМ з використанням ICG був опублікований L. Crane et al. Вони для зафарбовування ЛВ вводили суміш ICG та патентованого синього [47]. Флюоресценція СЛВ спостерігалася у 60% випадків (6 пацієнток), без хибнонегативних результатів. Застосування цієї процедури при РШМ є надзвичайно важливим, оскільки до 20% пацієнток з ранніми стадіями РШМ мають метастази у ЛВ. Їхнє точне виявлення впливає на п'ятирічну виживаність пацієнток, яка знижується з 92% до 64% для тих, хто має метастази у ЛВ [48].

У рандомізованому дослідженні (NIR for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers – FILM trial) ICG порівнювали з синім барвником; при цьому було виявлено більше вузлів, ідентифікованих за допомогою ICG, ніж за допомогою синього барвника [49]. У мета-аналізі Q. Ulain et al., що включав 8 проаналізованих досліджень, ICG порівняно з комбінацією всіх інших барвників виявив вищі показники одностороннього та двостороннього виявлення [50].

G. Papinell et al. провели мета-аналіз, що включив у себе 927 позицій та шість статей (дві ретроспективні та чотири проспективні) [51]. В аналізі йдеться про п'ятирічну виживаність після біопсії СЛВ при ранньому РШМ. Було виключено ті дослідження, у яких тазову ЛДЕ систематично виконували після кожної біопсії СЛВ. А включено лише ті статті, у яких ЛДЕ робили через те, що біопсія СЛВ не була переконливою. Загальна виживаність без захворювання становила 98%. Вони зробили висновок, що як п'ятирічна безрецидивна виживаність, так і загальна виживаність після біопсії СЛВ перевищує 90% і не відрізняється від даних щодо виживаності після тазової ЛДЕ.

#### *Рак вульви*

Стан СЛВ надає важливу прогностичну та лікувальну інформацію у випадках раку вульви. Перший опис використання ICG-маркування СЛВ при раку вульви був представлений L. Crane et al. у 10 пацієнток. Він продемонстрував, що ця методика є доцільною, але тільки з ІМТ нижче 25 кг/м<sup>2</sup> [52]. Це було пов'язано з обмеженням проникненням флюоресценції через великий обсяг жирової тканини у ділянці паху.

Про високу частоту виявлення СЛВ за допомогою ICG порівняно з радіоколом також повідомили публікували V. Broach et al. [53]. картування з радіоколом і ICG, уведеними в пахову ділянку, було проведено у 96 пацієнток. У 14,6% випадків вузли були виявлені лише при застосуванні ICG. Також було описано застосування біопсії СЛВ з ICG за допомогою відеоендоскопічної пахвинної ЛДЕ з картуванням СЛВ за допомогою роботизованої системи [54].

#### *Рак яєчників*

У систематичному огляді 2019 р. було проаналізовано 10 статей з рівнем виявлення СЛВ 90,3% [55]. У п'яти пацієнток, у яких використовували тільки ICG, СЛВ були виявлені у всіх випадках [56]. Нещодавно були опубліковані попередні результати проспективного багатоцентрового дослідження S. Uccella et al.: виявлення СЛВ за допомогою ICG становило 67,7% [57].

У дослідженні A. Buda et al. 10 жінкам з раком яєчників інтраопераційно флюоресцентний барвник вводили на дорсальній і вентральній стороні власної зв'язки яєчника і лійко-тазової зв'язки, близько до яєчника і без-



посередньо під очеревиною [58]. У всіх випадках, окрім одного, СЛВ були виявлені незабаром після ін'єкції у ділянці аорти, а у 3 випадках – у загальній клубовій ділянці. Виникло лише 1 інтраопераційне ускладнення: поверхневе пошкодження порожнистої вени, яке було усунуто за допомогою лапароскопічного шва.

Лапароскопічне картування СЛВ яєчників за допомогою ін'єкції ICG у зв'язки яєчників видається можливим і перспективним. Подальші дослідження заохочуються і є необхідними для оцінювання можливого застосування цієї нової методики для стадіювання пацієнток з ранніми стадіями раку яєчників.

#### *Рак півхи*

Про це злякисне новоутворення є лише один звіт щодо успішного картування СЛВ [59]. ICG вводили з обох сторін пухлини. СЛВ були виявлені двосторонньо в обтураційній ямці.

#### **Флюоресцентна ангиографія**

Хірургічне лікування РШМ вимагає обширної традиційної радикальної гістеректомії, яка іноді пов'язана з поганим кровопостачанням сечоводів у післяопераційний період. Це може призвести до тяжких післяопераційних ускладнень, таких, як ішемічний некроз сечоводу, сечові нориці або стеноз сечоводу [60, 61]. Профілактика таких ускладнень можлива шляхом збереження сечовідної гілки маткової артерії.

Було представлено повідомлення Y. Long et al. про два випадки гістеректомії зі збереженням гілки сечоводу з використанням флюоресцентної ангиографії для її ідентифікації. ICG (25 мг; Dandong Yichuang, Дандун, Китай) змішували з 10 мл стерильної води і 3 мл розчину вводили внутрішньовенно кожній пацієнтці [62]. Крім того, за допомогою цієї методики автори також оцінювали перфузію маткової артерії та сечоводу. Жодних післяопераційних ускладнень, пов'язаних з сечоводом та матковою артерією не було зареєстровано.

A. Kengelbach et al. використовували різні методики на моделі для інтраопераційного та післяопераційного вимірювання кровотоку за допомогою ICG [63]. Аналогічне дослідження було проведено на чотирьох макаках виду *supomolgus* з оцінюванням анастомозів маткових артерій і вен [64]. Обидва методи виявилися корисними для васкуляризації матки, а також для визначення прохідності судин.

У публікації H. Obara et al. чотирьом макакам виду *supomolgus* була виконана алогенна трансплантація матки [65]. Роль флюоресцентної ангиографії ICG у колоректальній хірургії добре задокументована [66]. У статті T. Degett et al., що описує 100 послідовних кишкових анастомозів при гінекологічних злякисних пухлинах, для ангиографії товстої кишки використовували ICG [67].

У публікації N. Bourdel et al. досліджували результати групи жінок (n=21), які перенесли глибоку резекцію інфільтративного ендометріозу, для васкуляризації використовували ICG-ангиографію [68]. Потім визначали стан васкуляризації прямої кишки після її шейвінгу. Адекватною флюоресценцією цієї ділянки була у 81% випадків. В однієї пацієнтки накладено два шви для повторного зближення м'язового шару прямої кишки, що покращило флюоресценцію цієї ділянки. Післяопераційної нориці діагностовано не було.

#### **Візуалізація сечоводів**

Пошкодження сечоводів – одне із найважчих інтраопераційних ускладнень. У роботі D. Raimondo et al. після обширної резекції ендометрію утворень на сечоводі досліджували локальну перфузію сечоводу у 31 пацієнтки [69]. У п'яти випадках (16,1%) було запідозрено локальну ішемію. Однак у трьох випадках було виявлено нерегулярну флюоресценцію або її відсутність і застосовано стент. Післяопераційних ускладнень не відзначали.

Ще однією цінною ідеєю є проведення інтрауретральної ICG через цистоскопічний катетер. У дослідженні P. Mandovra et al. під час 30 операцій передопераційно проводили процедуру цистоскопії з введенням ICG (приблизно 7 хв); інтраопераційно, у разі виникнення труднощів, флюоресцентна ідентифікація дозволила швидко знайти положення сечоводів [70]. Під час 16 гінекологічних онкологічних операцій усі сечоводи двосторонньо були візуалізовані після цистоскопічного введення 8 мл ICG за допомогою сечовідних катетерів [71].

#### **Ендометріоз**

Ендометріоз може змінювати нормальну анатомію таза, що робить хірургічне втручання ускладненим. Визначення ходу сечоводу під час операції може допомогти уникнути його травм. У дослідженні A. Rajanbabu et al. 56-річній жінці з ендометріюдною кістою (діаметром до 10 см) було виконано передопераційно цистоскопію і за допомогою сечовідного катетера 6 Fg в обидва сечоводи вводили по 5 мл 0,5% ICG [72].

Під час операції були виявлені двосторонні ендометріюдні кісти, які щільно прилягали до сальника, сигмоподібної кишки, сечового міхура та бічної стінки таза. Сечовий міхур і ректосигмоїд були підтягнуті догори як спереду, так і ззаду відповідно і щільно прилягали до матки та кіст. Інтраопераційно хід сечоводу ідентифікували флюоресценцією, яку випромінював ICG при NIR. Візуалізація ходу сечоводу допомогла ідентифікувати та захистити його під час уретеролізу, і операція була завершена без його пошкодження. У пацієнтки не спостерігалася жодних побічних ефектів після використання барвника ICG. Застосування ICG виявилось ефективним при резекції глибокого інфільтративного ендометріозу ректосигмоїдного відділу товстої кишки [73].

#### **Роботизована лапароскопічна перитонеальна мезометріальна резекція (ПМР) при раку тіла матки**

PE виникає в ембріонально визначеному мюллеровому компартменті. Органи-компартменти походять від спільних тканин-попередників і топічно об'єднані у певні структури – так звані морфогенетичні поля. У процесі розвитку органів і тканин межі компартментів зберігаються і контролюються всередині організму [74].

Згідно з онтогенетичною теорією канцерогенезу, патологічна реактивація нормально заблокованих програм розвитку під час прогресування раку дозволяє клітині крок за кроком виходити за межі власного компартменту [75]. Оскільки регіонарні ЛВ володіють однаковою топічною інформацією, увесь локально-регіонарний лімфатичний компартмент є сприятливим для росту і поширення пухлинних клітин. Отже, метою хірургічних методів є досягнення оптимального локально-регіонального

контролю шляхом повної резекції «пухлинного» відділу (тобто ракового поля). Опубліковані уніцентричні дані переконливо підтверджують відмінний локально-регіональний контроль без ад'ювантного опромінення [76, 77].

При РЕ видалення ракового поля представляє собою повну резекцію мюллерова відділу, за винятком піхви, включаючи регіональні дренажні первинні лімфатичні відділи, що містять ЛВ першої лінії. Розроблена методика ПМР за допомогою малоінвазивної роботизованої хірургії була опублікована у 2013 р. [78]. Перші дані, включаючи терапевтично призначену системну ЛДЕ, свідчать про позитивні показники контролю локальної пухлини навіть без післяопераційної променевої терапії [79]. Для пухлин з високим ризиком ураження ЛВ повна тазова і парааортальна ЛДЕ все ще залишається основною рекомендацією [80]. Тим не менш, біопсія СЛВ стала світовим стандартом завдяки даним щодо чутливості та безпеки [81].

Р. Vuderath et al. провели ретроспективне дослідження, у якому описують, що ПМР у поєднанні з прицільною компартментальною ЛДЕ (резекція лише вузлів першої лінії, включаючи ракове поле безперервно від пухлини до вузлів, ідентифікованих за допомогою забарвлених дренажних лімфатичних протоків і СЛВ розчином ICG) має на меті видалення локального ракового поля при РЕ [82]. Оптимальний локально-регіональний контроль без ад'ювантної променевої терапії та прийнятна хірургічна захворюваність досягнуті при одночасному проведенні щадної системної ЛДЕ для більшості пацієнток.

У дослідження було включено 132 пацієнтки з РЕ (за FIGO – stage I–IV). З них у період з січня 2017 р. по червень 2020 р. було виконано ПМР і ЛДЕ 51 жінці. Інтраопераційне ускладнення виникло в однієї пацієнтки (травма сечового міхура) і було негайно ушито без будь-яких наслідків. Післяопераційні ускладнення спостерігалися у 7 (13,7%) пацієнток. Вони включали:

- післяопераційні інфекції, що потребували антибіотикотерапії (n=3),

- поверхневі гематоми тулуба та статевих губ (n=1),
- тромбоз глибоких вен/периферійну тромбоемболію легеневої артерії (n=1),
- переливання крові з приводу післяопераційної анемії; післяопераційну кровотечу після лізису з приводу тромбоемболії легеневої артерії (n=1),
- сильний біль у животі, що призвів до ревізії з метою успішного виключення перфорації кишечника (n=1).

У 15 (29,4%) пацієнток вдалося уникнути повної ЛДЕ. Частота ад'ювантної променевої терапії становила 3,9% (n=2) порівняно з 39,2% пацієнток (n=20), які підлягали опроміненню згідно з міжнародними рекомендаціями. При спостереженні протягом 15 міс (0-41) не було виявлено жодних локальних рецидивів, хоча у 3 пацієнток спостерігався віддалений рецидив.

Ці дані свідчать про те, що роботизовану ПМР і прицільну компартментальну тазову ЛДЕ можна виконувати незалежно від ІМТ і супутніх захворювань без відповідного збільшення хірургічної захворюваності.

## ВИСНОВКИ

Методика ICG-маркування повинна більш широко використовуватися у сучасній тазовій хірургії, але ще потребує подальших досліджень у цій галузі. Вона дозволяє візуалізувати СЛВ, сечоводи, судини (як маленького, так і великого калібрів), перфузію тканин та лімфодренаж. Також визначено потенційні переваги безпечності цієї методики (через властивості даного барвника).

Візуалізація за допомогою ICG дозволяє зменшити ризик інтраопераційних (травми) та післяопераційних (наприклад сечові норичі, ішемічний некроз, стеноз сечоводів) ускладнень і в режимі реального часу зорієнтуватися у змінній анатомії малого таза (наприклад, при ендометріозі тяжкого ступеня) та ін.

## Відомості про авторів

**Гладчук Ігор Зіновійович** – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет. *E-mail: igor.gladchuk@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-2926-4125

**Кір'якова Дар'я Андріївна** – здобувачка вищої освіти, 4 курс, Одеський національний медичний університет. *E-mail: kiryakova.darya02@gmail.com*  
ORCID: 0009-0002-6709-0568

**Сідак Олексій Євгенович** – онкогінеколог, завідувач, гінекологічне відділення, комунальне підприємство «Криворізький онкологічний диспансер» Дніпропетровської обласної ради, м. Кривий Ріг. *E-mail: Alexeysidak@gmail.com*

**Кожakov Віталій Леонідович** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет. *E-mail: vkozhakov@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-1607-0885

## Information about the authors

**Gladchuk Igor Z.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University. *E-mail: igor.gladchuk@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-2926-4125

**Kiryakova Daria A.** – Student of the 4 course, Odessa National Medical University. *E-mail: kiryakova.darya02@gmail.com*  
ORCID: 0009-0002-6709-0568

**Sidak Olexsiy Ye.** – MD, Oncogynecologist, Head of the Gynecological Department, Municipal Enterprise «Kryvyi Rih Oncology Dispensary» of the Dnipropetrovsk Regional Council, Kryvyi Rih. *E-mail: Alexeysidak@gmail.com*

**Kozhakov Vitaliy L.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University. *E-mail: vkozhakov@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-1607-0885

## ПОСИЛАННЯ

- Schaafsma BE, Mieog JS, Hutteman M, van der Vorst JR, Kuppen PJ, Löwik CW, et al. The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery. *J Surg Oncol*. 2011;104(3):323-32. doi: 10.1002/jso.21943.
- Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ, Heniford BT, Augenstein VA. Indocyanine Green: Historical Context, Current Applications, and Future Considerations. *Surg Innov*. 2016;23(2):166-75. doi: 10.1177/1553350615604053.
- Engel E, Schraml R, Maisch T, Kobuch K, König B, Szeimies RM, et al. Light-Induced Decomposition of Indocyanine Green. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(5):1777-83. doi: 10.1167/iov.07-0911.
- Darin MC, Gómez-Hidalgo NR, Westin SN, Soliman PT, Escobar PF, Frumovitz M, Ramirez PT. Role of Indocyanine Green in Sentinel Node Mapping in Gynecologic Cancer: Is Fluorescence Imaging the New Standard? *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(2):186-93. doi: 10.1016/j.jmig.2015.10.011.
- Luo S, Zhang E, Su Y, Cheng T, Shi C. A review of NIR dyes in cancer targeting and imaging. *Biomaterials*. 2011;32(29):7127-38. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.06.024.
- Daskalaki D, Fernandes E, Wang X, Bianco FM, Eli EF, Ayloo S et al. Indocyanine green (ICG) fluorescent cholangiography during robotic cholecystectomy: results of 184 consecutive cases in a single institution. *Surg Innov*. 2014;21(6):615-21. doi: 10.1177/1553350614524839.
- Spinoglio G, Priora F, Bianchi PP, Lucido FS, Licciardello A, Maglione V, et al. Real-time near-infrared (NIR) fluorescent cholangiography in single-site robotic cholecystectomy (SSRC): a single-institutional prospective study. *Surg Endosc*. 2013;27(6):2156-62. doi: 10.1007/s00464-012-2733-2.
- Zhu B, Sevick-Muraca EM. A review of performance of near-infrared fluorescence imaging devices used in clinical studies. *Br J Radiol*. 2015;88(1045):20140547. doi: 10.1259/bjr.20140547.
- Yuan B, Chen N, Zhu Q. Emission and absorption properties of indocyanine green in Intralipid solution. *J Biomed Opt*. 2004;9(3):497-503. doi: 10.1117/1.1695411.
- Kuroda K, Kinouchi H, Kanemaru K, Wakai T, Senbokuya N, Horikoshi T. Indocyanine green videoangiography to detect aneurysm and related vascular structures buried in subarachnoid clots. *J Neurosurg*. 2011;114(4):1054-6. doi: 10.3171/2010.11.JNS1036.
- Sevick-Muraca EM, Houston JP, Gurfinkel M. Fluorescence-enhanced, near infrared diagnostic imaging with contrast agents. *Curr Opin Chem Biol*. 2002;6(5):642-50. doi: 10.1016/s1367-5931(02)00356-3.
- Kochubey VI, Kulyabina TV, Tuchin VV, et al. Spectral characteristics of indocyanine green upon its interaction with biological tissues. *Opt Spectrosc*. 2005;99:560-66. doi: 10.1134/1.2113369.
- Wakabayashi T, Cacciaguerra AB, Abe Y, Dalla BE, Nicolini D, Mucchegiani F, et al. Indocyanine Green Fluorescence Navigation in Liver Surgery: A Systematic Review on Dose and Timing of Administration. *Ann Surg*. 2022;275(6):1025-34. doi: 10.1097/SLA.0000000000005406.
- Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, Masuda K, Tamura S, Aoki T, et al. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer*. 2009;115(11):2491-504. doi: 10.1002/cncr.24291.
- Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, Pättilä T, Spillmann T, Tuchin VV, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging*. 2012;2012:940585. doi: 10.1155/2012/940585.
- Nikitenko PP, Grubnik W, Gladchuk IZ, Stepanovychus OM. Intraoperative diagnosis of «sentinel lymph nodes» for choosing the surgical treatment technique for stomach and uterine cancer. *Klinichna khirurgiia*. 2020;87(5-6):89-93. doi: 10.26779/2522-1396.2020.5-6.89.
- Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.
- Achouri A, Huchon C, Bats AS, Ben-said C, Nos C, Lécure F. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(1):81-6. doi: 10.1016/j.ejso.2012.10.011.
- Proppe L, Alkatout I, Koch R, Baum S, Kotanidis C, Rody A, et al. Impact of lymphadenectomy on short- and long-term complications in patients with endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(3):811-19. doi: 10.1007/s00404-022-06396-5.
- Altman AD, Ferguson SE, Atenafu EG, Köbel M, McAlpine JN, Panzarella T, et al. Canadian high risk endometrial cancer (CHREC) consortium: analyzing the clinical behavior of high risk endometrial cancers. *Gynecol Oncol*. 2015;139(2):268-74. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.09.001.
- Ruiz R, Gorostidi M, Jaunarena I, Goiri C, Aguerre J, Lekuona A. Sentinel Node Biopsy in Endometrial Cancer With Dual Cervical and Fundal Indocyanine Green Injection. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(1):139-44. doi: 10.1097/IGC.0000000000001151.
- Papadia A, Gasparri ML, Radan AP, Stämpfli CAL, Rau TT, Mueller MD. Retrospective validation of the laparoscopic ICG SLN mapping in patients with grade 3 endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(7):1385-93. doi: 10.1007/s00432-018-2648-y.
- Bizzarri N, Luigi PA, Ferrandina G, Zannoni GF, Carbone MV, Fedele C, et al. Sentinel lymph node mapping with indocyanine green in cervical cancer patients undergoing open radical hysterectomy: a single-institution series. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(3):649-59. doi: 10.1007/s00432-020-03393-6.
24. Schaafsma BE, van der Vorst JR, Gaarenstroom KN, Peters AA, Verbeek FP, de Kroon CD, et al. Randomized comparison of near-infrared fluorescence lymphatic tracers for sentinel lymph node mapping of cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;127(1):126-30. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.07.002.
- Hutteman M, van der Vorst JR, Gaarenstroom KN, Peters AA, Mieog JS, Schaafsma BE, et al. Optimization of near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping for vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):89.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.039.
- Holloway RW, Gupta S, Stavitzki NM, Zhu X, Takimoto EL, Gubbi A, et al. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis. *Gynecol Oncol*. 2016;141(2):206-10. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.02.018.
- Helgers RJA, Winkens B, Slangen BFM, Werner HMJ. Lymphedema and Post-Operative Complications after Sentinel Lymph Node Biopsy versus Lymphadenectomy in Endometrial Carcinomas-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;10(1):120. doi: 10.3390/jcm10010120.
- Rossi EC. Current state of sentinel lymph nodes for women with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(3):613-21. doi: 10.1136/ijgc-2018-000075.
- Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):384-92. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30068-2.
- Persson J, Salehi S, Bollino M, Lönnfors C, Falconer H, Geppert B. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J Cancer*. 2019;116:77-85. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.025.
- Soliman PT, Westin SN, Dioun S, Sun CC, Euscher E, Munsell MF, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;146(2):234-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.05.016.
- Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, Maganti M, Bernardini MQ, Bouchard-Fortier G, et al. Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy vs Lymphadenectomy for Intermediate- and High-Grade Endometrial Cancer Staging. *JAMA Surg*. 2021;156(2):157-64. doi: 10.1001/jama-surg.2020.5060.
- Pineda VG, Zapardiel I, Gracia M, Siegrist J, Diestro MD, Alonso M, et al. Avoiding Full Lymphadenectomies in Intermediate- and High-Risk Endometrial Cancer by Sentinel Lymph Node Biopsy Implementation. *Front Oncol*. 2021;11:654285. doi: 10.3389/fonc.2021.654285.
- Leitao MM Jr. Sentinel Lymph Node Mapping in Patients with Endometrial Carcinoma: Less Can Be More. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2016;5(4):279-85. doi: 10.1007/s13669-016-0178-7.
- Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim MC, Seo SS, Park SY. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol*. 2011;123(3):522-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.08.034.
- Furukawa N, Oi H, Yoshida S, Shigetomi H, Kanayama S, Kobayashi H. The usefulness of photodynamic eye for sentinel lymph node identification in patients with cervical cancer. *Tumori*. 2010;96(6):936-40.
- Rossi EC, Ivanova A, Boggess JF. Robotically assisted fluorescence-guided lymph node mapping with ICG for gynecologic malignancies: a feasibility study. *Gynecol Oncol*. 2012;124(1):78-82. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.09.025.
- How JA, O'Farrell P, Amajoud Z, Lau S, Salvador S, How E, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Mi-nerva Ginecol*. 2018;70(2):194-214. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04179-X.
- Papadia A, Zapardiel I, Bussi B, Ghezzi F, Ceccaroni M, De Ponti E, et al. Sentinel lymph node mapping in patients with stage I endometrial carcinoma: a focus on bilateral mapping identification by comparing radiotracer Tc99m with blue dye versus indocyanine green fluorescent dye. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(3):475-80. doi: 10.1007/s00432-016-2297-y.
- Jewell EL, Huang JJ, Abu-Rustum NR, Gardner GJ, Brown CL, Sonoda Y, et al. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):274-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.02.028.
- Gladchuk I, Rozhkovska N, Marichere-da V. EP530: Indocyanine green in surgical staging of early stage endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29:A324. doi: 10.1136/ijgc-2019-esgo.588.
- Park JY, Kim JH, Baek MH, Park E, Kim SW. Randomized comparison between sentinel lymph node mapping using indocyanine green plus a fluorescent camera versus lymph node dissection in clinical stage I-II endometrial cancer: a Korean Gynecologic



- Oncology Group trial (KGOG2029/SELYE). *J Gynecol Oncol.* 2022;33(6):e73. doi: 10.3802/jgo.2022.33.e73.
43. Sánchez-Izquierdo N, Vidal-Sicart S, Campos F, Torné A, Angeles MA, Migliorelli F, et al. Detection of the sentinel lymph node with hybrid tracer (ICG-[99mTc]Tc-albumin nanocolloid) in intermediate- and high-risk endometrial cancer: a feasibility study. *EJNMMI Res.* 2021;11(1):123. doi: 10.1186/s13550-021-00863-x.
44. Gladchuk IZ, Zaporozhan VM, Maricherda VG. Experience of using indocyanine green in staging patients with high-risk endometrial cancer and comorbid pathology [Internet]. In: Proceedings of the XIV Congress of Oncologists and Radiologists of Ukraine; 2021 Sep 30 - Oct 2; Kyiv. Kyiv; 2021, p. 218-9. Available from: <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/10420>.
45. Bedyńska M, Szewczyk G, Klepacka T, Sachadel K, Maciejewski T, Szukiewicz D, Fijałkowska A. Sentinel lymph node mapping using indocyanine green in patients with uterine and cervical neoplasms: restrictions of the method. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(5):1373-84. doi: 10.1007/s00404-019-05063-6.
46. Delpech Y, Cortez A, Coutant C, Calard P, Uzan S, Darai E, et al. The sentinel node concept in endometrial cancer: histopathologic validation by serial section and immunohistochemistry. *Ann Oncol.* 2007;18(11):1799-803. doi: 10.1093/annonc/mdm334.
47. Crane LM, Themelis G, Pleijhuis RG, Harlaar NJ, Sarantopoulos A, Arts HJ, et al. Intraoperative multispectral fluorescence imaging for the detection of the sentinel lymph node in cervical cancer: a novel concept. *Mol Imaging Biol.* 2011;13(5):1043-9. doi: 10.1007/s11307-010-0425-7.
48. Macdonald OK, Chen J, Dodson M, Lee CM, Gaffney DK. Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol.* 2009;32(4):411-6. doi: 10.1097/COC.0b013e31819142dc.
49. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, Sandadi S, Lija JF, Escobar PF, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1394-403. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30448-0.
50. Sulain Q, Han L, Wu Q, Zhao L, Wang Q, Tuo X, et al. Indocyanine green can stand alone in detecting sentinel lymph nodes in cervical cancer. *J Int Med Res.* 2018;46(12):4885-97. doi: 10.1177/0300060518803041.
51. Parpinel G, Laas-Faron E, Balaya V, Guani B, Zola P, Mathevet P, et al. Survival after sentinel lymph node biopsy for early cervical cancers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2023;33(12):1853-60. doi: 10.1136/ijgc-2023-004726.
52. Crane LM, Themelis G, Buddingh KT, Harlaar NJ, Pleijhuis RG, Sarantopoulos A, et al. Multispectral real-time fluorescence imaging for intraoperative detection of the sentinel lymph node in gynecologic oncology. *J Vis Exp.* 2010;(44):2225. doi: 10.3791/2225.
53. Broach V, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Brown CL, Jewell E, Gardner G, et al. Evolution and outcomes of sentinel lymph node mapping in vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(3):383-6. doi: 10.1136/ijgc-2019-000936.
54. Naldini A, Vizzielli G, Perrone E, Gallotta V, Scambia G. Robotic video endoscopic inguinal lymphadenectomy (R-VIEL) for vulvar cancer with sentinel node mapping using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging technology. *Gynecol Oncol.* 2018;150(1):203-04. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.04.568.
55. Dell'Orto F, Laven P, Delle MM, Lambrechts S, Kruitwagen R, Buda A. Feasibility of sentinel lymph node mapping of the ovary: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(7):1209-15. doi: 10.1136/ijgc-2019-000606.
56. Angelucci M, Corrado G, Mancini E, Baiocco E, Chiofalo B, Zampa A, et al. Laparoscopic indocyanine green sentinel lymph node mapping in early ovarian cancer. A pilot study and review of the literature. *Ital. J. Gynaecol. Obstetrics* 2016;28:23-8. doi: 10.14660/2385-0868-56.
57. Uccella S, Nero C, Vizza E, Vargiu V, Corrado G, Bizzarri N, et al. Sentinel-node biopsy in early-stage ovarian cancer: preliminary results of a prospective multicentre study (SELLY). *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(4):324.e1-324.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.005.
58. Buda A, Passoni P, Corrado G, Bussi B, Cutillo G, Magni S, et al. Near-infrared Fluorescence-guided Sentinel Node Mapping of the Ovary With Indocyanine Green in a Minimally Invasive Setting: A Feasible Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24(1):165-70. doi: 10.1016/j.jmig.2016.09.006.
59. Lee IO, Lee JY, Kim S, Kim SW, Kim YT, Nam EJ. Sentinel lymph node mapping with indocyanine green in vaginal cancer. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(4):e29. doi: 10.3802/jgo.2017.28.e29.
60. Likic IS, Kadija S, Ladjevic NG, Stefanovic A, Jeremic K, Petkovic S, et al. Analysis of urologic complications after radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(6):644.e1-3. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.034.
61. Yoo S, Terai Y, Tanaka T, Tanaka Y, Tsunetoh S, Kanemura M, et al. Role of the two-point pull-up technique for treating the uterine arteries during radical hysterectomy and trachelectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(2):544-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.08.001.
62. Long Y, Yao Y, Yao DS. Indocyanine green angiography for preserving the ureteral branch of the uterine artery during radical hysterectomy: Two case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(40):e12692. doi: 10.1097/MD.00000000000012692.
63. Kengelbach-Weigand A, Lotz L, Schmid R, Lang W, Beckmann MW, Hoffmann I, et al. Intra- and Postoperative Blood Flow Monitoring in a Sheep Model of Uterus Transplantation. *In Vivo.* 2019;33(2):325-36. doi: 10.21873/invivo.11478.
64. Mihara M, Kisu I, Hara H, Iida T, Yamamoto T, Araki J, et al. Uterus autotransplantation in cynomolgus macaques: intra-operative evaluation of uterine blood flow using indocyanine green. *Hum Reprod.* 2011;26(11):3019-27. doi: 10.1093/humrep/der276.
65. Obara H, Kisu I, Kato Y, Yamada Y, Matsubara K, Emoto K, et al. Surgical technique for allogeneic uterus transplantation in macaques. *Sci Rep.* 2016;6:35989. doi: 10.1038/srep35989.
66. Arezzo A, Bonino MA, Ris F, Boni L, Cassinotti E, Foo DCC, et al. Intraoperative use of fluorescence with indocyanine green reduces anastomotic leak rates in rectal cancer surgery: an individual participant data analysis. *Surg Endosc.* 2020;34(10):4281-90. doi: 10.1007/s00464-020-07735-w.
67. Degett TH, Andersen HS, Gögenur I. Indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative assessment of gastrointestinal anastomotic perfusion: a systematic review of clinical trials. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(6):767-75. doi: 10.1007/s00423-016-1400-9.
68. Bourdel N, Jaillet L, Bar-Shavit Y, Comptour A, Pereira B, Canis M, et al. Indocyanine green in deep infiltrating endometriosis: a preliminary feasibility study to examine vascularization after rectal shaving. *Fertil Steril.* 2020;114(2):367-73. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.03.042.
69. Raimondo D, Borghese G, Mabrouk M, Arena A, Ambrosio M, Del Forno S, et al. Use of Indocyanine Green for Intraoperative Perfusion Assessment in Women with Ureteral Endometriosis: A Preliminary Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(1):42-9. doi: 10.1016/j.jmig.2020.04.004.
70. Mandovra P, Kalikar V, Patankar RV. Real-Time Visualization of Ureters Using Indocyanine Green During Laparoscopic Surgeries: Can We Make Surgery Safer? *Surg Innov.* 2019;26(4):464-8. doi: 10.1177/1553350619827152.
71. Cabanes M, Boria F, Hernández Gutiérrez A, Zapardiel I. Intra-operative identification of ureters using indocyanine green for gynecological oncology procedures. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(2):278. doi: 10.1136/ijgc-2019-000895.
72. Rajanbabu A, Patel VJ. Ureteric mapping with Indocyanine green: A new tool to prevent ureteral injury in complex gynecological surgery. *J Endometriosis Pelvic Pain.* 2020;12(3-4):190-2. doi: 10.1177/2284026520934272.
73. Ianieri MM, Della Corte L, Campolo F, Cosentino F, Catena U, et al. Indocyanine green in the surgical management of endometriosis: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(2):189-99. doi: 10.1111/aogs.13971.
74. Dahmann C, Oates AC, Brand M. Boundary formation and maintenance in tissue development. *Nat Rev Genet.* 2011;12(1):43-55. doi: 10.1038/nrg2902.
75. Höckel M. Morphogenetic fields of embryonic development in locoregional cancer spread. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):e148-51. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71028-9.
76. Höckel M, Horn LC, Tetsch E, Eienkel J. Pattern analysis of regional spread and therapeutic lymph node dissection in cervical cancer based on ontogenetic anatomy. *Gynecol Oncol.* 2012;125(1):168-74. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.12.419.
77. Höckel M, Wolf B, Schmidt K, Mende M, Aktas B, Kimmig R, et al. Surgical resection based on ontogenetic cancer field theory for cervical cancer: mature results from a single-centre, prospective, observational, cohort study. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1316-26. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30389-4.
78. Kimmig R, Aktas B, Buderath P, Wimberger P, Iannaccone A, Heubner M. Definition of compartment-based radical surgery in uterine cancer: modified radical hysterectomy in intermediate/high-risk endometrial cancer using peritoneal mesometrial resection (PMMR) by M Höckel translated to robotic surgery. *World J Surg Oncol.* 2013;11:198. doi: 10.1186/1477-7819-11-198.
79. Kimmig R, Iannaccone A, Aktas B, Buderath P, Heubner M. Embryologically based radical hysterectomy as peritoneal mesometrial resection (PMMR) with pelvic and para-aortic lymphadenectomy for loco-regional tumor control in endometrial cancer: first evidence for efficacy. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(1):153-60. doi: 10.1007/s00404-015-3956-y.
80. Ballester M, Bendifallah S, Darai E. European guidelines (ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference) for the management of endometrial cancer. *Bull Cancer.* 2017;104(12):1032-8. doi: 10.1016/j.bulcan.2017.10.006.
81. Abu-Rustum NR. Update on sentinel node mapping in uterine cancer: 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(2):327-34. doi: 10.1111/jog.12227.
82. Buderath P, Rusch P, Mach P, Kimmig R. Cancer field surgery in endometrial cancer: peritoneal mesometrial resection and targeted compartmental lymphadenectomy for locoregional control. *J Gynecol Oncol.* 2021;32(1):e7. doi: 10.3802/jgo.2021.32.e7.

Стаття надійшла до редакції 18.12.2023. – Дата першого рішення 22.12.2023. – Стаття подана до друку 29.01.2024





# PAPILOCARE®

Вагінальний гель

## НАСТАВ ЧАС ПРОТИДІЯТИ ВПЛ



### Перша терапія з підтвердженими клінічними даними, призначена для запобігання та лікування ВПЛ-залежних захворювань шийки матки<sup>†</sup>

#### ЛИСТОК-ВКЛАДКА ДО ВАГІНАЛЬНОГО ГЕЛЮ PAPILOCARE®:

**ДЛЯ ЧОГО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ ГЕЛЬ PAPILOCARE®?** Гель Papilocare® призначений для: • контролю та допомоги в реепітелізації зони трансформації шийки матки для запобігання ризику ураження, викликаного ВПЛ (LSIL); • застосування в якості допоміжного лікування інтраепітеліальних уражень, викликаних ВПЛ; • відновлення та допомоги у реепітелізації уражень слизової оболонки шийки матки та піхви; • лікування сухості слизової оболонки шийки матки та піхви; • відновлення балансу вагінальної мікробіоти; • поліпшення загального стану піхви; • створення умов для швидкого загоєння подрапини, спричинених запаленням або свербіжем; • формування захисної плівки, яка швидко зменшує подразнення, створюючи належні умови для сприяння природному процесу загоєння.

**ЩО ВХОДИТЬ ДО СКЛАДУ ГЕЛЮ PAPILOCARE®?** Основними інгредієнтами є: • компоненти, що дозволяють утворювати мукоадгезивний гель на слизовій оболонці шийки матки та піхви, створюючи на ній захисну плівку, що сприяє бар'єрній дії продукту; • ніосими галуронові кислоти, що мають зволожуючу дію, допомагають підтримувати еластичність тканини; • ніосими β-глюкани; Іхні антиоксидантні властивості підтримують структуру й природну функціональність шкіри та слизових оболонок; • фітосони *Centella asiatica*, для яких спрямована на відновлення ураженої слизової оболонки; • екстракт *Corylus versicolor* з реепітелізуючою та відновлювальною дією при ураженнях і мікропошкодженнях шийки матки та піхви; • екстракт *Neem*, що має пом'якшуючі властивості, сприяє природному процесу загоєння; • *BioEccolia*®, пребіотик, який стимулює ріст корисної бактеріальної флори та відновлює баланс мікробіоти в зоні шийки матки та піхви; • екстракт *Aloe vera*, що має зволожуючу, реепітелізуючу й відновлювальну дію для зони шийки матки та піхви.

**ХТО МОЖЕ ЗАСТОСОВУВАТИ ГЕЛЬ PAPILOCARE®?** Застосування гелю Papilocare® рекомендується жінкам (старше 18 років), інфікованим вірусом папіломи людини (ВПЛ), незалежно від того, чи є у них ураження, викликані вірусом (ASCUS або LSIL).

**СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ:** Тривалість лікування становить 6 місяців, але може бути збільшена за призначенням лікаря. Для отримання бажаних результатів важливо пройти повний курс лікування. Починати лікування рекомендується після менструації. Перший місяць: Слід застосувати одну канюлю на добу впродовж 21 дня після, а потім зробити перерву на наступні 7 днів. Наступні місяці (з 2-го по 6-й місяць): Слід застосувати одну канюлю через день впродовж 21 дня. Рекомендація призупинити лікування за допомогою гелю Papilocare® під час менструації пов'язана з комфортом пацієнта, а не з клінічною несумісністю. Бажано застосовувати гель Papilocare® безпосередньо перед сном.

**ПОПЕРЕДЖЕННЯ:** Гель Papilocare® не слід застосовувати людям з підвищеною чутливістю до будь-якого з його інгредієнтів. Якщо після застосування ви відчуваєте дискомфорт, припиніть використання продукту та зверніться до лікаря. Відсутні дані щодо застосування гелю Papilocare® пацієнтами, які використовують вагінальні контрацептиви (наприклад, вагінальне кільце, жіночий презерватив). Тому гель Papilocare® не рекомендується застосовувати жінкам, які використовують такі типи контрацептивів. У разі вагітності, перед використанням гелю Papilocare® слід проконсультуватися з лікарем, і його застосування слід розглядати лише під пильним наглядом лікаря.

**ПОВІННІ РЕАКЦІЇ:** Papilocare® має хороши профіль безпеки, і не спостерігалось жодних серйозних побічних реакцій в клінічних дослідженнях, проведених із його застосуванням або з моменту його виведення на ринок. Єдина побічна реакція, зареєстрована з моменту виведення продукту на ринок — це подразнення після нанесення, частота виникнення якого не перевищує одного випадку на 10 000. Ця реакція частіше зустрічається у жінок з дуже чутливою або значно пошкодженою областю статевих органів або у пацієнток у постменопаузі з високим рН піхви (рН 7). Якщо це станеться, збільшуйте інтервали між дозами (кожні 3 дні) та проконсультуйтеся з лікарем. КЛІНІЧНІ ДАНІ Було проведено кілька досліджень із застосуванням гелю Papilocare®, які підтверджують його клінічну ефективність та безпеку.

**ВИРОБНИК:** PROCARE HEALTH IBERIA, S.L. Avda. Miguel Hernández 21, Bajo 46450 Benifaió (Valencia) Spain ПРОКЕР ХЕЛС ІБЕРІЯ, С.Л. Авда. Мігуель Хернандес 21, Бахо 46450 Беніфао (Валенсія) Іспанія;

**УПОВНОВАЖЕНИЙ ПРЕДСТАВНИК:** ПІІ ТОВ «Гедеон Ріхтер Укрфарм» Україна, 01054, м. Київ, вул. Олександра Кониського, 17-Б

Не є лікарським засобом. Реклама медичного виробу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем. Сертифікат про відповідність вимогам Технічного регламенту щодо медичних виробів № UA.MD.389-21 зареєстрований в Реєстрі 8 липня 2021 року. Чинний до 7 липня 2026 року.

Інформація для спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

ПІІ ТОВ «Гедеон Ріхтер Укрфарм»: 01054, м. Київ, вул. О. Кониського, 17-Б. Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52. E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua



GEDEON RICHTER



† Ураження низького ступеня: ASCUS або LSIL.

www.papilocare.com



# ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ДИСМЕНОРЕЇ<sup>2</sup>



**НІМЕСУЛІД №1  
В УКРАЇНІ**  
ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМИ ЛІКАРІВ<sup>1</sup>



**Апельсиновий  
смак**

1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі M 01A X17 «Німесулід» за період квартал 1 2022 - 1 квартал 2023 рр., база даних "Pharmalog" ТОВ "Проксіма Рісерч", 2009-2023. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Німесил®, затверджена наказом МОЗ України № 539 від 23.03.2023, РП. №УА/9855/01/01.

**Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група:** неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 днів. З метою зменшення частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати німесулід після прийому їжі. **Протипоказання.** Відомо підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Виробник: Laboratorios Menarini S.A./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Німесил®. За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил®, затверджена наказом МОЗ України № 539 від 23.03.2023, РП. №УА/9855/01/01.

**За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:** Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.

UA-NIM-02-2024-V1-Print. Дата затвердження 12.02.2024.



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**