

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

SCIENTIFIC DIGEST OF ASSOCIATION OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS OF UKRAINE

ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ АСОЦІАЦІЇ АКУШЕРІВ- ГІНЕКОЛОГІВ УКРАЇНИ

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

Випуск 2 (52) 2023

Рівне
ПП «Естеро»
2023

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

Головний редактор *Камінський В.В.*, д.мед.н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Україна

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

Секретарі: PhD *Малишева І.В.*, Україна; PhD *Онищук Л.М.*, Україна

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

НАУКОВІ КОНСУЛЬТАНТИ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕЦЕНЗІЙНА РАДА

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

Рекомендовано Вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України. Протокол № 8 від 22.11.2023

За наказом МОН України № 7 від 02.07.2020

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

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

© Громадська організація «Асоціація акушерів-гінекологів України»

ЗМІСТ

■	ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ КЛАСИЧНОЇ ТА МОДИФІКОВАНОЇ ГІСТЕРОСКОПІЧНОЇ МЕТРОПЛАСТИКИ У ЖІНОК З RPL-СИНДРОМОМ	5
	<i>ГЛАДЧУК І.З., ГРИГУРКО Д.О., КАЛІЦІНСЬКА Ю.Л.</i>	
■	ІНТРА- ТА РАННІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНІ РЕЗУЛЬТАТИ ПРИ ВИКОНАННІ БІОПСІЇ СИГНАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ПІД КОНТРОЛЕМ ICG МАРКУВАННЯ У ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЯ ПОЧАТКОВИХ СТАДІЙ	11
	<i>ГЛАДЧУК І.З., РОЖКОВСЬКА Н.М., КОЖАКОВ В.Л., КІР'ЯКОВА Д.А.</i>	
■	МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК З БЕЗПЛІДДЯМ ТА ЛОНГ-COVID-19	17
	<i>ГОЛОВЧАК І.С., БОЙЧУК О.Г.</i>	
■	ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ АДЕНОМІОЗА У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ В ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ	24
	<i>ЗАПОРОЖЧЕНКО М.Б., БУЛГАР А.В.</i>	
■	MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF ENDOMETRIAL LAYERS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA WITHOUT ATYPIA	33
	<i>КНАСЬКА НАСЧУК Д.А.</i>	
■	ПЛАЦЕНТАРНА ДИСФУНКЦІЯ, СТАН ПЛОДА І НОВОНАРОДЖЕНОГО ПРИ COVID-19 У ВАГІТНОЇ	41
	<i>КАМІНСЬКИЙ В.В., ЖДАНОВИЧ О.І., САВЧУК Р.М., КОЛОМІЙЧЕНКО Т.В.</i>	
■	ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРУ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ ЖІНКИ В РОЗВИТКУ АДЕНОМІОЗУ	49
	<i>ЩЕРБИНА М.О., ПОТАПОВА Л.В., ЩЕРБИНА І.М., МЕРЦАЛОВА О.В., ЛІПКО О.П., ЧЕХУНОВА А.О.</i>	

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ КЛАСИЧНОЇ ТА МОДИФІКОВАНОЇ ГІСТЕРОСКОПІЧНОЇ МЕТРОПЛАСТИКИ У ЖІНОК З RPL-СИНДРОМОМ

ГЛАДЧУК І.З., ГРИГУРКО Д.О., КАЛЩИНСЬКА Ю.Л.

Кафедра акушерства і гінекології
Одеського національного медичного університету

Внутрішньоматкові перетинки (ВМП) є однією з найбільш поширених мюллеровських аномалій. Їх частота у жінок з викиднями та неплідністю в анамнезі коливається в широких межах і становить 5,5-24,5 %.

Мета дослідження. Провести порівняльний аналіз інтраопераційних, найближчих та віддалених результатів класичної та модифікованої методики гістероскопічної метропластики у жінок з RPL-синдромом.

Матеріали і методи. В дослідження приймали участь 84 пацієнтки зі встановленим діагнозом первинне невиношування (RPL-синдром) та/або передчасними пологами. Основну групу (I клінічна) склали 44 пацієнтки, у яких гістероскопічна метропластика виконувалась згідно запропонованої модифікованої методики. Порівняльну групу (II клінічна) становили 40 пацієнток, які були прооперовані за класичним способом ГМ.

Результати. Проведений порівняльний аналіз ефективності модифікованої методики у порівнянні з класичною ГМ у жінок з RPL-синдромом демонструє скорочення тривалості операції на 15 хв ($p < 0,05$), зменшення частоти виникнення випадків ендометриту майже в 3 рази ($p < 0,05$), скорочення тривалості перебування жінок в денному стаціонарі на 6 год ($p < 0,05$), та зменшення формування післяопераційних внутрішньоматкових сінехій приблизно на 10%.

Висновки. Проте ці результати є попередніми і потребують подальших більш глибоких досліджень на великих вибірках даних, але вже на даному етапі дослідження модифікована методика метод гістероскопічної метропластики показав позитивні результати.

Ключові слова: внутрішньоматкова перетинка, гістероскопічна метропластика, внутрішньоматкові сінехії, RPL-синдром, безпліддя, невиношування.

Вроджені аномалії розвитку жіночих статевих органів, які визначаються як мюллерівські аномалії (МА) - незворотні порушення анатомічної будови статевої системи, що формуються на стадії внутрішньоутробного розвитку плоду [1,2,3]. Взаємозв'язок між МА та фертильністю залишається предметом для постійних дискусій [4,5,6].

Найбільш поширеними серед мюллерівських дефектів вважаються внутрішньоматкові перетинки (ВМП). Їх частота у жінок з викиднями та неплідністю в анамнезі коливається в широких межах і становить 5,5-24,5% [6,7]. За думкою більшості авторів, основним методом лікування жінок з RPL-синдромом, асоційованим з внутрішньоматковими перетинками, вважається гістероскопічна метропластика (ГМ). Вона спрямована на усунення самої перетинки та від-

новлення нормальної анатомії порожнини матки [8,9,10]. Але подібні реконструктивно-пластичні операції не завжди є результативними, іноді вони не лише не покращують репродуктивні перспективи жінки, а й приводять до їх погіршення, або навіть до цілковитої втрати. Тому є очевидним той факт, що покращення найближчих та віддалених результатів ГМ серед іншого пов'язане з удосконаленням хірургічної техніки оперативного втручання та розробки нових ефективніших методик втручання.

Гістероскопічна метропластика, за думкою більшості авторів, є оптимальним методом лікування хворих з ВМП, які є однією з найпоширеніших аномалій розвитку жіночих статевих органів та зустрічаються у 8-10% жінок [2,3,4]. Для її проведення використовуються різні хірургічні техніки: механічні, електричні, лазер-

ні, кожна з яких має свої переваги та недоліки [11,12,13,14,15,16]. Але консенсусу, щодо оптимальної методики хірургічного лікування внутрішньоматкових перетинків (ВМП) до сих пір не знайдено.

Оскільки ВМП складається з фіброзном'язової тканини і має знижене кровопостачання це може призводити до поганої імплантації та втрати вагітності на ранніх термінах [17,18]. На пізніших термінах гестації перегородка зменшує простір для розвитку плоду, що призводить до викидня, неправильного положення плоду або передчасних пологів. Огляд великої кількості досліджень виявив, що вроджені аномалії матки були присутні приблизно у 12,6% пацієнток із RPL-синдромом порівняно з 4,3% жінок без ВМП [19].

Не викликає сумніву, що перебіг післяопераційного періоду, крім основної гінекологічної та супутньої соматичної патології, прямо залежить від застосовуваної методики операції, рівня хірургічної техніки та умов для її виконання. У двох клінічних групах ГМ виконували досвідчені лікарі, рівень оперативної техніки яких відповідає вищій кваліфікаційній категорії і не міг суттєво вплинути досліджувані параметри.

Згідно даних літератури до найбільш частих інтраопераційних ускладнень під час ГМ слід віднести формування гематометри, перфорацію стінок матки, рідше ТУР-синдром. Серед від-

далених ускладнень спостерігаються ендометрит, внутрішньоматкові сінехії [20,21,22].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Провести порівняльний аналіз інтраопераційних, найближчих та віддалених результатів класичної та модифікованої методики гістероскопічної метропластики у жінок з RPL-синдромом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконувалось на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ в гінекологічному відділенні Багатопрофільного медичного центру ОНМедУ в період з 2017 по 2020 роки. У дослідженні приймали участь жінки віком від 19 до 40 років з ВМП класу U2a (за класифікацією ESHRE/ESGE) зі встановленим діагнозом первинне невиношування (RPL-синдром) та/або передчасними пологами. Основну групу (I клінічна) склали 44 пацієнтки, у яких гістероскопічна метропластика виконувалась згідно запропонованої модифікованої методики. Порівняльну групу (II клінічна) становили 40 пацієнток, які були прооперовані за класичним способом ГМ. Пацієнтки обох груп були порівнювані за основними досліджуваними показниками Середній вік жінок в I клінічній групі складав $27,52 \pm 1,59$ років, в II клінічній групі - $28,21 \pm 1,65$ ($p > 0,05$), більше 50% пацієнток мали в анамнезі щонайменше 2 вагітності (табл.1).

Таблиця 1. Порівняльна характеристика досліджуваних передопераційних предикторів у жінок двох клінічних груп (n=84)

Показник	Основна група (n=44)	Порівняльна група (n=40)	p
Віковий склад, (M±m) (років)	27,52±1,59	28,21±1,65	p>0,05
Кількість вагітностей в анамнезі, абс.к-ть (%):	28 (63,6)	26 (53,6)	p>0,05
3	11 (25)	9 (27,8)	p>0,05
> 3	5 (11,4)	3 (18,6)	p>0,05
Кюретаж після викидня	47 (39,5)	42 (43,3)	p>0,05
Вакуумна аспірація	72 (60,5)	55 (56,7)	p>0,05

У даному дослідженні запропоновану методику ГМ використано вперше (авторські права на методику № с202306216 «Модифікований метод гістероскопічної метропластики за Гладчуком І.З., Гладчуком В.І. і Каліцинською Ю.Л.»). Класичною загальноприйнятою методи-

кою вважається механічна ГМ з використанням гістероскопічних ножиць. Представлений модифікований спосіб гістероскопічної метропластики відрізняється від класичної у наступному: ГМ модифікований метод виконується на 10-12 день менструального циклу. За класичним способом

операцію проводять одразу після менструації, або безпосередньо після вишкрібання слизової порожнини матки. Після розширення цервікального каналу та введення 9 мм гістероскопу (Karl Storz) для досягнення адекватної візуалізації порожнина матки роздувається фізіологічним розчином хлориду натрію. Після ревізії порожнини матки та оцінки типу ВМП проводиться розсічення перегородки. На відмінну від класичного способу, який полягає лише у розсіченні перетинки ножицями, починаючи з середньої лінії до м'язових волокон матки, у модифікованій методиці використовувалася інсцизійно-ексцизійна техніка із застосуванням L-подібного електроду для різки та 5 мм петльового біполярного електроду – для ексцизії товщі перетинки. Резекція (ексцизія) припинялась, коли при панорамному виді трубні кути візуалізуються на одному рівні. Останній етап запропонованого методу полягає у проведенні скретчингу ендометрію з подальшою аутотрансплантацією його на раньову поверхню порожнини матки, що має за мету покращити репаративні процеси на новоутворений раневій поверхні.

Операції проведені під внутрішньовенним знеболенням в умовах стаціонару без додаткової передопераційної гормональної терапії. Інтраопераційно антибіотикопрофілактика не була проведена в жодній з груп дослідження. Додаткові післяопераційні процедури для профілактики внутрішньоматкових адгезій не призначали в жодній з клінічних груп.

Дослідження проведено із дотриманням

Таблиця 2. Порівняння показників при проведенні гістероскопічної метропластики класичним способом та модифікованої методики

Показник	I клінічна група (n=44)		II клінічна група (n=40)		p
	n	%	n	%	
Гематометра	1	2,27	6	12,5	<0,05
Ендометрит	1	2,27	6	12,5	<0,05
Перфорація	0	-	0	-	>0,05
ТУР-синдром	0	-	0	-	>0,05
ВМС	7	15,9	10	25	>0,05
Крововтрата, мл	50 ± 15,81		141,11 ± 34,66		<0,05
Тривалість операції, хв	15 ± 3,21		30 ± 6,84		<0,05
Тривалість перебування в денному стаціонарі, год	3 ± 1		9 ± 1		<0,05

морально-етичних принципів відповідно до основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина є їхнім об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki 1994, 2000, 2008), за позитивним висновком комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету МОЗ України (протокол №32 від 14.06.2021 р.)

Усім жінкам виконані загальноклінічні, лабораторні та інструментальні дослідження згідно з галузевими стандартами.

Робота передбачала дотримання концепції інформованої згоди відповідно до Наказу МОЗ України № 29 від 21.01.2016 року. Статистичне оброблення одержаних результатів проведено з використанням додатка R програми Microsoft Excel 2003. Аналіз кількісних показників було проаналізовано за допомогою середньої арифметичної величини (M) та похибку визначення середньої величини (m). Якісні показники вимірювались у абсолютних та відносних (відсоткових) величинах. Під час розрахунків статистично значимими вважались відмінності при $p < 0,05$ (95% рівень достовірності).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи структуру негативних наслідків в інтраопераційному та післяопераційному періоді, встановлено достовірну статистичну залежність між деякими ускладненнями серед пацієнток обох клінічних груп (табл.2)

Об'єм інтраопераційної крововтрати в I групі склав в середньому $50 \pm 15,81$ мл, що майже втричі менше, ніж в групі порівняння - $141,11 \pm 34,66$ мл, безперечно це позитивно впливає на підвищення ефективності профілактики ускладнень у ранньому післяопераційному періоді, а саме формування гематометри (2,27% в I клінічній групі проти 12,5% в II клінічній групі), потреби в призначенні гемостатичних препаратів ($p < 0,05$). Такий ефект досягається за рахунок швидкої ліквідації джерела кровотечі, а саме прицільної електрокоагуляції судин. При класичному способі ГМ, для усунення кровотечі, проводиться інтраопераційна заміна інструментів, ножиць на біполярний електрод (наприклад, петльовий), що в свою чергу збільшує тривалість операції майже вдвічі і становить у I клінічній групі - $15 \pm 3,21$ хвилин, проти $30 \pm 6,84$ хвилин у групі порівняння ($p < 0,05$).

Порівняно з електрохірургічною оперативною технікою теоретичною перевагою гістероскопічних ножиць є відсутність ризику термічного пошкодження ендометрія та міометрія, але ретельна увага до технічної підготовки з урахуванням усіх показників, мінімізує побічне термічне пошкодження і як наслідок, спостерігається зниження частоти післяопераційних сінехій. Однак достовірних даних, що підтверджують таке твердження, немає. Таких інтраопераційних ускладнень, як ТУР-синдром та перфорація стінок матки не було зафіксовано в жодній з досліджуваних груп ($p > 0,05$).

Помітна різниця у кількості виявлених випадків ендометриту, в основній клінічній групі зафіксовано 1 випадок (2,27%) та у 6 жінок (12,5%) з II клінічної групи ($p < 0,05$). При виникненні подібних ускладнень нами використовувався протокол антибактеріальної терапії (Наказ МОЗ України від 23.08.2023 №1513 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифугальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою»). В усіх випадках антибіотикотерапія упродовж 3-5 діб була ефективною. Застосування модифікованої методики ГМ відіграє позитивну роль у покращенні загального стану пацієнток. Нами встановлено, що тривалість перебування в денному стаціонарі серед жінок I клінічної групи скоротилась майже втричі, 3 ± 1 год в основній групі та 9 ± 1 год у групі порівняння ($p < 0,05$), що оптимізує роботу гінекологічного відділення.

Ми припускаємо, що повне видалення тканини ВМП під час застосування удосконаленої

методики ГМ сприяє максимальній реконструкції порожнини матки, на відміну від класичної методики, де виконується лише розсічення ВМП. А фінальний етап модифікованої ГМ з проведенням скретчингу ендометрія та послідовним нанесенням його на раньову поверхню порожнини матки, впливає на зменшення формування післяопераційних внутрішньоматкових сінехій, 15,9% в I клінічній групі проти 25% в II клінічній групі. В перспективі, такий підхід може вплинути на покращення репродуктивних наслідків у жінок з RPL-синдромом. На даному етапі дослідження, ми вже отримали позитивні результати, а саме 28 (63,6%) пацієнток з I клінічної групи та 22 (55%) жінки з II клінічної групи дослідження завагітніли та мали фізіологічні пологи в доношеному терміні вагітності.

Безумовно, сучасні хірургічні техніки стали більш складними та обґрунтованими, більш прецизійними та менш інвазивними, що дозволило досягти більш надійних і передбачуваних результатів. Застосування передових технологій та інструментів сприяє підвищенню ефективності операцій та зниженню ризиків таких ускладнень в післяопераційному періоді як гематометра, ендометрит, ВМС в порівнянні з хірургічним втручанням класичним способом і дозволяє покращити репродуктивні результати у жінок з RPL-синдромом

ВИСНОВКИ

Порівняльний аналіз ефективності модифікованої методики у порівнянні з класичною ГМ у жінок з RPL-синдромом демонструє скорочення тривалості операції на 15 хв, зменшення частоти виникнення випадків ендометриту майже в 3 рази, скорочення тривалості перебування жінок в денному стаціонарі на 6 год та зменшення формування післяопераційних внутрішньоматкових сінехій приблизно на 10%. Потрібні подальші дослідження для оцінки репродуктивних наслідків у прооперованих пацієнток.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Passos IMPE, et al. Taiwan J Obstet Gynecol. 2020 Mar; 59(2):183-188. Diagnosis and treatment of müllerian malformations. DOI: 10.1016/j.tjog.2020.01.003.
2. Ludwin A, Ludwin I. Comparison of the ESHRE-ESGE and ASRM classifications of Mullerian duct anomalies in everyday practice. Hum Reprod. 2015;30:569-580.
3. Grimbizis G.F. Gordts S. Sardo A.D. Brucker S. DeAngelis C. Gergolet M. et al. The ESHRE/ESGE

- consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod.* 2013; 28: 2032-2044
4. De Franciscis P, et al. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020 Sep;49(7):101763. Impact of Hysteroscopic Metroplasty on Reproductive Outcomes of Women with a Dysmorphic Uterus and Recurrent Miscarriages: A Systematic Review and Meta-Analysis. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101763
 5. Garzon S, et al. *Obstet Gynecol Surv.* 2020 Jul;75(7):431-444. Hysteroscopic Metroplasty for T-Shaped Uterus: A Systematic Review and Meta-analysis of Reproductive Outcomes. doi: 10.1097/OGX.0000000000000807.
 6. Jenna M. Turocy, Beth W. Rackow. Uterine factor in recurrent pregnancy loss. *Seminars in Perinatology*, Volume 43, Issue 2, March 2019, Pages 74-79. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.12.003>
 7. Homer HA. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019 Feb;59(1):36-44. doi:10.1111/ajo.12920.. PMID: 30393965. Modern management of recurrent miscarriage.
 8. Rikken JFW, et al. *Hum Reprod.* 2020. PMID: 32353142. Septum resection in women with a septate uterus: a cohort study.
 9. De Franciscis P, et al. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020 Sep;49(7):101763. Impact of Hysteroscopic Metroplasty on Reproductive Outcomes of Women with a Dysmorphic Uterus and Recurrent Miscarriages: A Systematic Review and Meta-Analysis. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101763
 10. Jan Bosteels, Steffi van Wessel, Steven Weyers, Frank J. Broekmans, Thomas M. D'Hooghe, M. Y. Bongers, Ben Willem J. Mol. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018 Dec 5;12(12):CD009461.
 11. Roy KK, et al. *J Hum Reprod Sci.* Jan-Mar 2021;14(1):61-67. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_12_20. A Prospective Randomized Comparative Clinical trial of Hysteroscopic Septal Resection Using Conventional Resectoscope Versus Mini-resectoscope
 12. Spanish Infertility SWOT Group (SISG). Hysteroscopic septum resection and reproductive medicine: A SWOT analysis. *Biomed Online.* 2018 Dec; 37(6):709-715. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.09.013.
 13. Corroenne R, et al. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018 Nov;47(9):413-418. PMID: 30149207. Surgical treatment of septate uterus in cases of primary infertility and before assisted reproductive technologies. DOI: 10.1016/j.jogoh.2018.08.005.
 14. Bilgory A, et al. *Reprod Sci.* 2021 May 8. doi: 10.1007/s43032-021-00607-1. Diode Laser Hysteroscopic Metroplasty for Dysmorphic Uterus: a Pilot Study.
 15. Roy KK, et al. *J Hum Reprod Sci.* Jan-Mar 2021;14(1):61-67. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_12_20. A Prospective Randomized Comparative Clinical trial of Hysteroscopic Septal Resection Using Conventional Resectoscope Versus Mini-resectoscope
 16. Catena U, et al. *Facts Views Vis Obgyn.* 2021 Mar 31;13(1):67-71. doi: 10.52054/FVVO.13.1.003. New approach for T-shaped uterus: Metroplasty with resection of lateral fibromuscular tissue using a 15 Fr miniresectoscope. A step-by-step technique.
 17. Fabiana Divina Fascilla, Leonardo Resta, Rossella Cannone, Domenico De Palma, Oronzo Ruggiero Ceci, Vera Loizzi, Attilio Di Spiezio Sardo, Rudi Campo, Ettore Cicinelli, Stefano Bettocchi. Resectoscopic Metroplasty with Uterine Septum Excision: A Histologic Analysis of the Uterine Septum. *JMIG Sep-Oct 2020;27(6):1287-1294.* DOI: 10.1016/j.jmig.2019.11.019
 18. Mohamed Ibrahim Mohamed Amer; Walid ElBasuony Mohammed; Ahmed Hefny Abdo Abdo Hefny; Laila Nabegh Mohammed Nageeb. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, Article 6, Volume 73, Issue 2, Autumn 2018, Page 5998-6003. Histologic Features of Uterine Septum.
 19. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011; 17:761-771.
 20. Rikken J, et al. *BJOG.* 2019 Sep;126(10):1192-1199. doi: 10.1111/1471-0528.15798. The pathophysiology of the septate uterus: a systematic review
 21. Abuzeid O, et al. *Facts Views Vis Obgyn.* 2021 Jan 8;12(4):273-280. Safety and efficacy of hysteroscopic resection of uterine leiomyoma embedded at the base of a uterine septum.
 22. Ono S, et al. *Reprod Med Biol.* 2017 Nov 29;17(1):77-81. Retrospective cohort study of the risk factors for secondary infertility following hysteroscopic metroplasty of the uterine septum in women with recurrent pregnancy loss. DOI: 10.1002/rmb2.12072

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF CLASSICAL AND MODIFIED HYSTEROSCOPIC METROPLASTY IN WOMEN WITH RPL SYNDROME

GLADCHUK I.Z., HRYHURKO D.O.,
KALITSYNSKA Y.L.

Intrauterine membranes (IMM) are one of the most common Müllerian anomalies. Their frequency in women with a history of miscarriages and infertility varies widely and is 5.5-24.5%

Purpose. To conduct a comparative analysis

of intraoperative, immediate and distant results of the classical and modified technique of the surgical intervention.

Materials and Methods. 84 patients with a diagnosis of primary miscarriage (RPL-syndrome) and/or premature birth took part in the study. The main group (I clinical) consisted of 44 patients in whom hysteroscopic metroplasty was performed according to the proposed modified technique. The comparative group (II clinical) consisted of 40 patients who were operated according to the classical method of GM.

Results. A comparative analysis of the effectiveness of the modified technique in comparison with the classic GM in women with RPL syndrome demonstrates a reduction in the duration

of the operation by 15 minutes ($p < 0,05$), a decrease of the frequency of endometritis cases by almost 3 times ($p < 0,05$), a reduction in the length of stay of women in a day hospital by 6 hours ($p < 0,05$), and a reduction in the formation of postoperative intrauterine synechiae by about 10%.

Conclusions. However, these results are preliminary and require further, more in-depth research on large data samples, but already at this stage of the research, the modified method of hysteroscopic metroplasty has shown positive results.

Key words: intrauterine septate, hysteroscopic metroplasty, intrauterine adhesions, RPL-syndrome, infertility, miscarriage.

ІНТРА- ТА РАННІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНІ РЕЗУЛЬТАТИ ПРИ ВИКОНАННІ БІОПСІЇ СИГНАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ПІД КОНТРОЛЕМ ICG МАРКУВАННЯ У ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЯ ПОЧАТКОВИХ СТАДІЙ

ГЛАДЧУК І.З., РОЖКОВСЬКА Н.М., КОЖАКОВ В.Л., КІР'ЯКОВА Д.А.

Кафедра акушерства та гінекології,
Одеський національний медичний університет, м.Одеса, Україна

Біопсія сторожових лімфатичних вузлів (СЛВ) із застосуванням індоціанину зеленого (ICG) як індикатора, стає стандартним методом оцінювання лімфатичного колектора при раку ендометрія (РЕ) у хворих на ранніх стадіях.

Мета дослідження. Провести порівняльну оцінку інтраопераційних та ранніх післяопераційних результатів у хворих з раком ендометрія початкових стадій при виконанні системної лімфаденектомії та ICG маркування для виявлення СЛВ.

Матеріали та методи. В дослідження було включено 98 пацієнток (2017-2022 рр.) з морфологічно верифікованим раком ендометрія з низьким та середньо-проміжним ризиком метастазування. Вилучення ЛВ проводили у два способи: 1) системна лімфаденектомія (1 група); 2) ICG маркування для виявлення тазових СЛВ (2 група).

Результати. Тривалість операції для 1 групи склала (63.7 ± 14.8) хв., для другої - (36.4 ± 8.9) хв. У 1 групі мала місце інтраопераційна у травма обтураторного нерва у 2 пацієнток (4.5%) та післяопераційні ускладнення: лімфокісти 3 (7.5%), лімфостаз 2 (5.5%), тривала лімфорей 4 (9.5%) У 2 групі ускладнень не було. В обох групах не було кровотеч та інтраопераційних ушкоджень органів малого таза. В 1 групі середній показник вилучених ЛВ склав $8,5 \pm 2$ з кожного боку; позитивні ЛВ виявлені у 3 (8%) хворих, решта 38 (92%) - негативні. Ідентифікація локалізації ЛВ не проводилася, тому що їх евакуація з черевної порожнини виконувалась єдиним блоком у 32 (80%) хворих, фрагментарно - у 8 (20%) пацієнток, отже ідентифікувати локалізацію ЛВ не було можливим. В 2 групі метастазів в ЛВ виявлено не було. У 40 (70%) хворих СЛВ були виявлені з обох боків, у 11 (20%) - з одного боку та у 6 (10%) - не виявлені. Цим 10% хворим було виконано системну лімфодисекцію. Найпоширені локалізації СЛВ - зовнішні клубові судини і обтураторна ділянка з обох боків.

Висновки. Біопсія СЛВ повинна більш часто використовуватися при раку ендометрія ранніх стадій. Техніка СЛВ може бути застосована у пацієнток з низьким і середньо-проміжним ризиком лімфатичних метастазів для зменшення частоти ускладнень, асоційованих з системною лімфаденектомією. Ця методика може бути використана і для пацієнток з вищим ризиком метастазування (зокрема середній та високо-середній) у разі наявності супутньої коморбідної патології. Її перевагами є: зменшення травматичності процедури, хірургічної коморбідності (лімфорей, лімфокісти, травма судин та нервів), зменшення часу хірургічного втручання (що зменшує ризик інфекційних ускладнень), зменшення крововтрати, скорочення тривалості госпіталізації, більш швидке відновлення, покращення косметичного ефекту та еквівалентність онкологічних результатів.

Ключові слова: рак ендометрія; ICG маркування; лімфаденектомія; сторожові лімфатичні вузли; прогнози.

Рак ендометрія займає перше за частотою місце серед гінекологічного раку, хірургічне ста- діювання якого є важливою складовою для визна- чення подальшої тактики ведення пацієнток [8]. Біопсія сторожових лімфатичних вузлів (СЛВ) із застосуванням індоціанину зеленого (ICG) як індикатора, стає стандартним методом оціню- вання лімфатичного колектора при раку енд- метрія (РЕ) у хворих на ранніх стадіях [3,7,11]; та дозволяє виявити навіть невеликі метастази,

які можуть бути пропущені при стандартному оцінюванні. Стає можливим більш точно гістологічне дослідження ЛВ, оминаючи системну тазову лімфаденектомію (ТЛЕ) та пов'язані з нею ускладнення [9,10]. Однак ця мета досягається лише тоді, коли СЛВ визначаються білатерально та відповідні зразки вилучаються для подальшого дослідження. Впровадження органічного барвника ICG в практику обумовлено його хімічною стійкістю, фотостабільністю, малотоксичністю та швидким виведенням з організму [18,19]. Препарат має низьку власну флуоресценцію, що призводить до зменшення фонового сигналу та збільшення реєстрації флуоресцентного маркера. За даними ряду дослідників, радіоактивність, що фіксується датчиком, в СЛВ повинна перевищувати рівень фону в 2 рази [20]. СЛВ - це лімфатичний вузол, до якого, в залежності від анатомічних особливостей лімфатичної системи, виконується відтік лімфи від органа [16]. Він є першим бар'єром на шляху розповсюдження злоякісних клітин та відображає стан всього лімфатичного басейну. Вважається, якщо не виявлені метастатичні зміни в СЛВ, то інші ЛВ інтактні [17].

МЕТОЮ дослідження була порівняльна оцінка інтра- та ранніх післяопераційних результатів у хворих з раком ендометрія початкових стадій при виконанні системної лімфаденектомії та біопсії сторожових лімфовузлів, мічених ICG.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження було включено 98 пацієнток БМЦ ОНМедУ (дані за останні 6 років, 2017-2022 рр.) з морфологічно верифікованим раком ендометрія з низьким (стадія I ендометріодна карцинома, G1-2, інвазія <50%, LVSI-) та середньо-проміжним (стадія I ендометріодна карцинома, G1-2, інвазія >50%, LVSI-) ризиками метастазування, без підозрілих рентгенологічних проявів метастазів у ЛВ. Передопераційне обстеження включало: збір анамнезу (вагінальні виділення, аномальні маткові кровотечі, біль внизу живота), рентгеноскопію органів грудної клітки, огляд в дзеркалах, вагінальне, ректальне дослідження, ультрасонографію, МРТ, КТ, органів малого таза і черевної порожнини та біопсію ендометрія (пайпель-біопсія або кюретаж матки).

Передопераційно, 25 мг ICG розводили в 20 мл стерильної води, щоб отримати концентрацію 1,25 мг/мл. Безпосередньо перед початком операції ми проводили повільну поверхневу (1–3 мм) і глибоку (1–2 см) інфільтрацію розчину ICG у положеннях 1,5,7,11 (за годинниковою стрілкою)

на шийці матки за допомогою спінальної голки (20 G— 90 мм), що призводить до транспортування барвника до основних шарів лімфатичних каналів шийки матки та тіла, а саме: до поверхневих субсерозних, проміжних стромальних і глибоких підслизових лімфатичних ділянок. Ін'єкція в шийку матки забезпечує проникнення барвника в область маткових судин і основних маткових лімфатичних стовбурів, які локалізуються в параметрії та з'являються в широкій зв'язці, що веде до тазових і іноді парааортальних СЛВ. Далі в порожнину матки встановлювався матковий маніпулятор, проводився розтин очеревини над клубовими судинами та obturatorною ямкою з обох боків. Щоб побачити дифузю ICG (яка починається через 10-15 хвилин після введення розчину), ми використовували спеціальне лапароскопічне обладнання: оптику з інфрачервоним фільтром, джерело світла та камеру високої чіткості. Дифузю можна розділити на три фази: перша (триває кілька секунд) і показує місце інюкуляції та параметрій; друга (через 20–30 хв.) - на якій видно лімфатичну систему, що дренирує місце інюкуляції; і третя (через 1–2 години)- судинна фаза (ICG виходить у судинний кровообіг). Найкращим етапом для операції є друга фаза.

При виконанні системної лімфодисекції парієтальна очеревина розсікалася над областю клубових судин з використанням ультразвукового скальпеля. Проводили обов'язкову візуалізацію сечоводів. Далі вздовж клубових артерій та вен визначали ланцюжки ЛВ, на них з обох боків накладали кліпси та відсікали. Наступним етапом скелетувалася obturatorна ямка з ретельним виділенням obturatorного нерва і єдиним блоком видалялася клітковина разом з ЛВ, та розміщалися у пластиковий ендоконтейнер з подальшою евакуацією з черевної порожнини. Вилучення ЛВ ми проводили у два способи: 1) класичний - системна лімфаденектомія, тобто двобічне білатеральне видалення клітковини в тазу разом з ЛВ в ділянці загальних та зовнішніх клубових судин, і obturatorної ямки (1 група, яка включала в себе 41 пацієнтки); 2) ICG маркування для виявлення СЛВ в області таза (2 група - 57 пацієнтів).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Тривалість операції для 1 групи була більшою, ніж для другої - (63.7 ± 14.8) хв., проти (36.54 ± 8.9) хв. У 1 групі спостерігались такі післяопераційні ускладнення: лімфокісти 3 (7.5%),

лімфостаз 2 (5.5%), тривала лімфорейя 4 (9.5%) та інтраопераційні – ураження obturatorного нерва у 2 пацієнток (4.5%). У 2 групі ускладнень не було. В обох групах не було кровотеч та інтраопераційних ушкоджень органів малого таза.

В 1 групі середній показник вилучених ЛВ склав $8,5 \pm 2$ з кожного боку; позитивні ЛВ виявлені у 3 (8%) хворих, решта 38 (92%) – негативні. Ідентифікація локалізації ЛВ не проводилася; так як їх евакуація з черевної порожнини виконувалась єдиним блоком – 32 (80%), у 8 (20%)

– фрагментарно (що все одно не дозволяє ідентифікувати положення ЛВ). В 2 групі метастази не виявлені; у 40 (70%) хворих СЛВ були виявлені з обох боків, 11 (20%) – з одного боку та 6 (10%) – не виявлені (рис.). У цих 10% хворих було виконано системну лімфодисекцію. Найпоширеніші локалізації ЛВ – зовнішні клубові судини і obturatorна ділянка з обох боків. Забарвлення СЛВ відбувалося досить інтенсивно, рівномірно, без затікання препарату в навколишні тканини, з чіткими межами лімфатичних протоків.

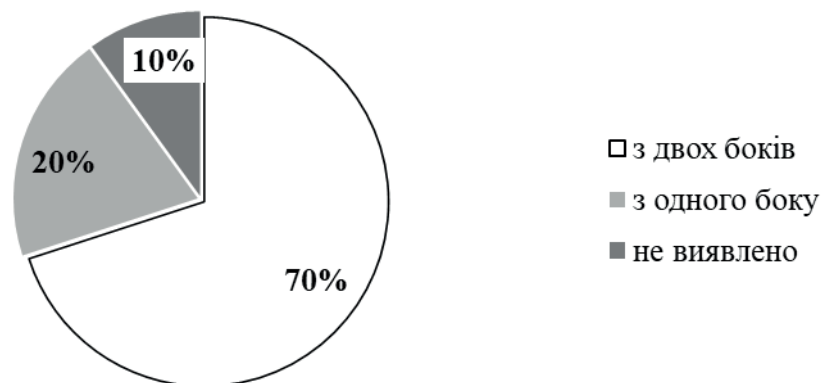


Рис. Частота (у %) виявлення СЛВ у 2 групі

Методика ICG маркування для виявлення СЛВ може бути альтернативою навіть у тих групах хворих, де ризик метастазування є вищим (зокрема середній та високо-середній), коли вони не здатні перенести системну лімфаденектомію. Серед найбільш помітних переваг методики видалення сторожових ЛВ є потенційне зменшення кількості непотрібних системних лімфодисекцій для стадіювання і пов'язаних з ними ускладнень, а також визначення ЛВ в різних локалізаціях. На основі отриманих результатів цієї діагностичної процедури можна більш точно призначити подальше лікування (стає можливим направляти його саме на зону локалізації уражених ЛВ). Хірургічне стадіювання дозволяє мінімізувати використання радіо- та/або хіміотерапії [21,22]. ICG маркування може знизити ризик судинних ускладнень, покращуючи диференціацію між лімфатичними тканинами та навколишніми анатомічними структурами, показує наявність аномалій лімфатичного дренажу. Крім того, повна візуалізація лімфатичних судин і ЛВ може допомогти уникнути руйнування лімфатичних структур із транспортуванням пухлинних клітин, та ураженням кровоносних судин і нервових структур. З урахуванням цих переваг, біопсія СЛВ у поєднанні з малоінвазивним підходом веде до

покращення результатів лікування за рахунок зниження ймовірності лімфатичного набряку нижніх кінцівок, меншим розрізом, покращенням косметичного ефекту. Досвід хірурга має вирішальне значення при проведенні таких операцій, щоб забезпечити збільшення частоти двостороннього виявлення СЛВ та зменшити хибно-негативні результати [12]. Натомість, при системній лімфодисекції рівень інтраопераційних та післяопераційних ускладнень набагато вищий [9,10].

Варто звернути увагу на недоліки ICG або ж його «обмеження», він має досить швидку дифузійну здатність по лімфатичній дренажній системі, що ускладнює розпізнавання справжнього СЛВ. Сигнал флуоресценції легко послаблюється великою кількістю жирової клітковини і дає погану візуалізацію [5,6], отже, залежить від індексу маси тіла пацієнтки. При виконанні системної лімфодисекції збільшується час операції, крововтрата та вірогідність пошкодження сечовивідних шляхів. ICG не утримується макрофагами ЛВ, отже, ін'єкцію необхідно проводити під час операції через його швидке дренивання. Найчастішими анатомічними локалізаціями СЛВ є зовнішні, внутрішні і загальні клубові судини; obturatorна ямка, біфуркаційна ділянка, пара-

аортальна ділянка, менш часто- пресакральна ділянка (в цьому випадку ЛВ важко побачити та вилучити) [16].

Ультростадіювання з ICG маркуванням дозволяє виявити мікрометастази, що є одною із вагомих переваг визначення СЛВ для проведення хірургічного стадіювання [13]. З урахуванням наявності чіткої кореляції частоти метастазування в ЛВ у хворих на рак ендометрія з клінічними групами низького і середньо-проміжного ризику недоцільно виконувати повний об'єм лімфодисекції. Концепція Холстеда [14, 15] передбачає, що поширення пухлинної клітини відбувається послідовно. Прорив етапу не відбувається, пухлинні клітини повинні повністю освоїти попередню метастатичну нішу, щоб підготувати наступну і рухатися далі. Не може бути вражений наступний «етап», якщо раніше не був освоєний попередній. Тому при вилученні СЛВ або будь-якого сигнального колектора та негативній патоморфологічній відповіді подальше розширення обсягу дисекції вважається недоцільним. Також важливо відмітити, що при післяопераційному гістологічному оцінюванні СЛВ, який був розцінений як не уражений за результатами інтраопераційного дослідження, не було виявлено жодного випадку метастатичного ураження.

ВИСНОВКИ

Біопсія СЛВ повинна частіше використовуватися при раку ендометрія ранніх стадій. Техніка СЛВ може бути застосована у пацієнтів з низьким і середньо-проміжним ризиком лімфатичних метастазів для зменшення частоти ускладнень, асоційованих з системною лімфодисекцією. Ця методика може бути використана і для пацієток з вищим ризиком метастазування (зокрема середній та високо-середній) у разі наявності супутньої коморбідної патології. Її перевагами є: зменшення травматичності процедури, хірургічної коморбідності (лімфорей, лімфокісти, травма судин та нервів), зменшення часу хірургічного втручання (що зменшує ризик інфекційних ускладнень), зменшення крововтрати, скорочення тривалості госпіталізації, більш швидке відновлення, покращення косметичного ефекту та еквівалентність онкологічних результатів.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінці методу біопсії СЛВ у хірургічному стадіюванні пацієток з раком ендометрія з вищим ризиком метастазування.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. S6nchez-Izquierdo, N., Vidal-Sicart, S., Campos, 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: 123. <https://doi.org/10.1186/s13550-021-00863-x>
2. Lei Ye and others, A Prospective Study of Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Cancer: Is It Effective in High-Risk Subtypes? *The Oncologist.* 2019, 24 (12): e1381–e1387, <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0113>
3. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bradley K, et al. NCCN Guidelines. Uterine Neoplasms Version 1.2021; 2021.
4. Diagnostic Accuracy and Clinical Impact of Sentinel Lymph Node Sampling in Endometrial Cancer at High Risk of Recurrence: A Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2020, 9(12): 3874; <https://doi.org/10.3390/jcm9123874>
5. van der Poel HG, Buckle T, Brouwer OR, et al. Intraoperative laparoscopic fluorescence guidance to the sentinel lymph node in prostate cancer patients: clinical proof of concept of an integrated functional imaging approach using a multimodal tracer. *Eur Urol.* 2011; 60:826–33. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.03.024>
6. Mathйron HM, van den Berg NS, Brouwer OR, et al. Multimo <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.09.007>dal surgical guidance towards the sentinel node in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2013; 131:720–5 <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.09.007>
7. 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.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65:5–29. <https://doi.org/10.3322/caac.21254>
9. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bradley K, et al. NCCN Guidelines® Insights: Uterine Neoplasms, Version 3.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021 1;19(8):888-895. doi: 10.6004/jnccn.2021.0038. PMID: 34416706.
10. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK ASTEC Study Group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009;373:125–136. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61766-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61766-3)

11. Ballester M, Dubernard G, Lăcuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO) *Lancet Oncol.* 2011; 12: 469–476. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70070-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70070-5)
12. Gedgaudaite M, Paskauskas S, Bartusevicius A, Celiesiute J, Svedas E, Vaitkiene D, Drejeriene E, Inciura A, Gaurilcikas A. Laparoscopic sentinel lymph node mapping with indocyanine green in endometrial cancer: surgeon's learning curve (cumulative sum analysis). *Int J Gynecol Cancer.* 2023; 33(4): 521-527. doi: 10.1136/ijgc-2022-004033.
13. Kim C.H., Soslow R.A., Park K.J. et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23(5): 964–70. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182954da8.
14. Defining the role of lymph node metastasis in systemic breast cancer evolution. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102852
15. Halsted, W.S. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hosp. Bull.* 1894; 4: 297-323.
16. Wang T, Xu Y, Shao W, Wang C. Sentinel Lymph Node Mapping: Current Applications and Future Perspectives in Gynecology Malignant Tumors. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 922585. doi: 10.3389/fmed.2022.922585. PMID: 35847801; PMCID: PMC9276931
17. Cabanas, R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma . *Cancer.* 1977; 39: 2: 456-466.
18. Zavagno G. et al. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella. GIVOM trial. *Ann. Surg.* 2008; 247: 207-210.
19. Joyce N. , Barlin J.N. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: Beyond removal of blue nodes. *Gynecol. Oncol.* 2012; 125: 531-535.
20. McMasters K.M. et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: how many radioactive nodes should be removed? *Ann. Surg. Oncol.* 2001; 8 (3): 192-197.
21. Dowdy S.C. et al. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2012; 127 (1): 5-10.
22. Burger M.P., Mol B.W. Treatment for patients with stage-1 endometrial carcinoma. *Lancet.* 2000; 356 (9232): 853-854.

SUMMARY

INTRA- AND EARLY POSTOPERATIVE RESULTS OF BIOPSY OF SIGNAL LYMPH NODE UNDER CONTROL OF ICG MAPPING IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER OF INITIAL STAGES

GLADCHUK I.Z., ROZHKOVSKA N.M., KOZHAKOV V.L., KIRIAKOVA D.A.

Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Biopsy of sentinel lymph nodes (SNL) with the use of indocyanine green (ICG) as an indicator is becoming a standard method for evaluating the lymphatic reservoir in endometrial cancer in patients in the early stages.

The purpose of the study. To conduct a comparative assessment of intra- and early postoperative results in patients with endometrial cancer of initial stages when performing systemic lymphadenectomy and ICG mapping for the detection of SLNs.

Materials and methods. The study included 98 patients (2017-2022) with morphologically verified endometrial cancer with low and medium-intermediate risks of metastasis. Removal of lymph nodes was carried out in two ways: 1) systemic lymphadenectomy (group 1); 2) ICG mapping for detection of SLN in the pelvic area (group 2).

Results. The time of the operation for 1 group is longer - (63.7 ± 14.8) min. than for the second - (36.4 ± 8.9) min. In group 1, intraoperative lesions of the obturator nerve were detected in 2 patients (4.5%), postoperative complications also were observed: lymphocysts 3 (7.5%), lymphostasis 2 (5.5%), prolonged lymphorrhea 4 (9.5%) and. There were no complications in group 2. In both groups, there were no bleedings and intraoperative injuries of the pelvic organs. In group 1, the average number of extracted LVs was 8.5 ± 2 on each side; positive LNs were found in 3 (8%) patients, the remaining 38 (92%) were negative. Identification of the localization of LN was not carried out; since their evacuation from the abdominal cavity was carried out in a single block - 32 (80%), in 8 (20%) - fragmentary (which still does not allow identification of the position of the LN). No metastases were detected in group 2; in 40 (70%) patients, SLN was detected on both sides, 11 (20%) - on one side, and 6 (10%) - not detected. In these

10% of patients, systemic lymph node dissection was performed. The most common localizations of LN are the external iliac vessels and the obturator area on both sides.

Conclusions. SLN biopsy should be used more often in early-stage endometrial cancer. The SLN technique can be used in patients with low and intermediate risk of lymphatic metastases to reduce the frequency of complications associated with systemic lymph node dissection. This technique can be used for patients with a higher risk of metastasis (in particular, average and high-average) in the

presence of concomitant comorbid pathology. Its advantages are: reducing the trauma of the procedure, surgical comorbidity (lymphorrhea, lymphocysts, vascular and nerve injury), reducing the time of surgical intervention (which reduces the risk of infectious complications), reduction of blood loss, shortening of hospitalization, faster recovery, improvement of cosmetic effect and equivalence of oncological results.

Key words: Endometrial cancer; ICG mapping; lymphadenectomy; sentinel lymph nodes; prognosis.

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК З БЕЗПЛІДДЯМ ТА ЛОНГ-COVID-19

ГОЛОВЧАК І.С., БОЙЧУК О.Г.

Івано-Франківський національний медичний університет,
Україна

Мета дослідження - оцінити медико-соціальні особливості пацієнток з безпліддям та лонг-COVID-19. **Матеріали та методи.** Основну групу склали 80 жінок з безпліддям, у яких спостерігались ознаки «лонг-COVID», групу порівняння - 40 пацієнток без COVID-19 в анамнезі. Оцінювали соціально-економічний статус та фактори стресогенного навантаження, страх перед коронавірусом-19 (шкала FCV-19S), вегетативну дисфункцію за допомогою опитувальника О.М. Вейна (1998). **Результати.** Жінки з безпліддям та «лонг-COVID-19» характеризуються відносно зниженим рівнем соціально-економічного статусу: нижчий рівень доходу, менша частка підприємців та домогосподарок, не достатньо комфортні умови проживання. У цих пацієнток вищий рівень стресогенного навантаження: коморбідність з хронічною соматичною патологією (58,8 %), конфліктні ситуації в сім'ї (31,3 %), незадоволеність своїми сексуальними стосунками (58,7 %). Рівень страху перед COVID-19 також достовірно вищий рівень страху ($29,73 \pm 1,31$ балу згідно опитувальника FCV-19S). Жінки з безпліддям та «лонг-COVID-19» страждають на різні прояви вегетативних порушень – вегетативна дисфункція діагностується у 82,5 % пацієнток. Найчастіше відмічаються симптоми, що характерні і для «лонг-COVID-19»: зниження працездатності/втомлюваність (82,5 %), нападоподібні головні болі (72,5 %), затруднення дихання (47,5 %), порушення сну (47,5 %).

Висновок. Жінки з безпліддям та «лонг-COVID-19» потребують додаткових обстежень з оцінки вегетативної функції та психологічного стану, корекції виявлених порушень.

Ключові слова: лонг-COVID-19, безпліддя, соціально-економічний статус, шкала страху перед коронавірусом-19, вегетативна дисфункція

Лонг-COVID – це тяжке ускладнення, яке може розвинути у будь-кого після інфікування SARS-CoV-2 незалежно від тяжкості захворювання COVID-19. Тривалий COVID-19 визначається як наявність симптомів протягом трьох місяців після первинної інфекції, які тривають щонайменше два місяці [1]. Симптоми можуть включати втому, когнітивну дисфункцію, головні болі, безсоння та болі в м'язах [2, 3]. Патолофізіологія синдрому включає імунну дисрегуляцію, персистенцію/реактивацію патогенів, неврологічні аномалії та нейрозапалення, пошкодження тканин і органів, гіперперфузію та вегетативну дисфункцію та дисрегуляцію мікробіому [3-5].

Вплив Лонг-COVID на репродуктивне здоров'я жінок, який може включати порушення менструального циклу, функції статевих залоз, недостатності яєчників, менопаузи та фертильності, а також загострення симптомів під час менструації, розглядався лише в поодиноких дослідженнях. Автори [6] зазначають, що враховуючи

обмежені дослідження, потрібно також розглядати вплив на репродуктивне здоров'я пов'язаних з цим синдромом захворювань, включаючи міалгічний енцефаломієліт/синдром хронічної втоми (ME/CFS), синдром постуральної ортостатичної тахікардії, розлади сполучної тканини, вегетативну дисфункцію, оскільки ці захворювання можуть допомогти з'ясувати стан репродуктивного здоров'я при Лонг-COVID. Ці супутні захворювання, до яких більш схильні жінки, обумовлюють підвищену частоту дисменореї, аменореї, олігоменореї, диспареунії, ендометріозу, безпліддя, вульводінії, міжменструальних кровотеч, кіст яєчників, міоми матки та кровотечі, синдрому застійних явищ у малому тазу, ускладнення вагітності, такі як прееклампсія, материнська смертність і передчасні пологи.

Відомий зв'язок соціально-економічного статусу (СЕС) з різноманітною патологією, зокрема репродуктивним здоров'ям жінки [7], а також той факт, що пандемія COVID-19 поглибила рі-

вень соціальної незахищеності [8].

До психосоціальних аспектів відносять страхи перед захворюваннями, які посилились при пандемії COVID-19 [9].

МЕТА дослідження - оцінити медико-соціальні особливості пацієнток з безпліддям та лонг-COVID-19.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До комплексного обстеження включено 120 пацієнток, що звернулись у клініку репродуктивних технологій із приводу лікування безпліддя, яких розділили на 2 групи: основна група - 80 жінок, у яких спостерігались ознаки «лонг-COVID», групу порівняння склали 40 пацієнток без COVID-19 в анамнезі.

Для визначення соціально-економічного статусу та факторів стресогенного навантаження використовували розроблений опитувальник з 10 пунктів.

Для кількісної оцінки використано запропонований дієвий інструмент - шкалу страху перед коронавірусом-19 (FCV-19S) [9]. За оцінкою авторів FCV-19S суттєво корелював із депресією, тривогою (за HADS).

Наявність вегетативної дисфункції (ВД) встановлювали за допомогою опитувальника О.М. Вейна (1998) з оцінкою в балах. Якщо загальна кількість балів дорівнює 15 або більше, підтверджується наявність СВД.

Дослідження виконано згідно з основними положеннями GCP ICH і Гельсінської декларації, погоджено з етичним комітетом Івано-Франківського національного медичного університету. Усі дослідження здійснено після отримання ін-

формованої згоди пацієнтки на проведення діагностики та лікування.

Отримані дані оброблено методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині, з використанням t-критерію Стьюдента для числових показників з нормальним розподілом та кутового перетворення Фішера для показників, представлених частотами, з критичним рівнем значущості $p < 0,05$. Використано пакет статистичного аналізу «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведений аналіз показників СЕС у пацієнток з непліддям залежно від перенесеного COVID-19 (табл. 1) дозволив встановити певні відмінності у групі «лонг-COVID-19». Так, у цій групі більше пацієнток з низьким та достатнім рівнем доходу і відповідно менше з середнім та високим (53,8 % проти 72,5 % у групі без COVID-19, $p < 0,05$). У розподілі за професійною діяльністю в 2 рази більша частка робітниць та студенток, на 75 % більше безробітних. При цьому менша частка підприємців та достовірно менша – домогосподарок (15,0 % проти 30,0 %, $p < 0,05$). У розподілі за рівнем освіти суттєвої різниці не виявлено, можна лише відмітити більшу частку жінок з неповною середньою освітою і при цьому також більше і пацієнток з вищою освітою. Некомфортними умови свого помешкання (недостатність площі, неупорядкованість, незручність та недостатність комунікацій) вважають чверть жінок групи лонг-COVID-19 (25,0 % проти 12,5 % відповідно, $p < 0,05$). У цій групі сумісно з жінкою проживають більше 4-х осіб у 33,8 % опитуваних (проти 17,5 %, $p < 0,05$).

Таблиця 1. Показники СЕС у пацієнток з непліддям та лонг-COVID-19, %

Показник	Лонг COVID-19, n=80		Без COVID-19 в анамнезі, n=40	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Місячний дохід на члена сім'ї				
низький – на рівні прожиткового мінімуму	8	10,0	2	5,0
задовільний – до 10 000 грн.	29	36,3	9	22,5
середній – 10000 – 40000 грн.	38	47,5	23	57,5
високий – більше 40000 грн	5	6,3	6	15,0
Професійна діяльність				
робітниця	9	11,3	2	5,0
службовиця	40	50,0	17	42,5

підприємиця	7	8,8	6	15,0
студентка	5	6,3	1	2,5
домогосподарка	12	15,0*	12	30,0
безробітня	7	8,8	2	5,0
Освіта				
неповна середня	7	8,8	1	2,5
середня	26	32,5	12	30,0
середня спеціальна	15	18,8	9	22,5
неповна вища	16	20,0	13	32,5
вища	16	20,0	5	12,5
Комфортність помешкання				
так	60	75,0*	35	87,5
ні	20	25,0*	5	12,5
Скільки осіб проживає з жінкою				
одна	36	45,0	22	55,0
2-3	17	21,3	11	27,5
4-6	16	20,0	5	12,5
Більше 6	11	13,8	2	5,0

Примітка. * - різниця показника відносно групи жінок без COVID-19 в анамнезі статистично достовірна ($p < 0,05$).

До опитувальника входило ще 5 питань, що відображають фактори стресогенного навантаження (табл. 2). Аналіз результатів показав достовірно вищу частоту таких показників при «лонг-COVID-19». Так, у більш ніж у половини жінок наявне хронічне соматичне захворювання (58,8 % проти 37,5 %, $p < 0,05$). Суттєво вища

частота конфліктних ситуацій, особливо в сім'ї (31,3 % проти 15,0 %, $p < 0,05$). Вони відносно частіше працюють в нічний час і мають тяжко хворих членів сім'ї. Привертає увагу суттєво нижчий відсоток жінок, задоволених своїми сексуальними стосунками (41,3 % проти 57,5 %, $p < 0,05$).

Таблиця 2. Додаткові медико-соціальні стресогенні фактори у пацієток з непліддям залежно від перенесеного COVID-19, %

Показник	Після COVID-19, n=80		Без COVID-19 в анамнезі, n=40	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Наявність хронічного соматичного захворювання				
так	47	58,8*	15	37,5
ні	33	41,3*	25	62,5
Наявність конфліктних ситуацій в житті жінки				
в сім'ї	25	31,3*	6	15,0
на роботі	20	25,0	7	17,5
в сім'ї і на роботі	10	12,5	2	5,0

ні	25	31,3*	25	62,5
Робота в нічний час				
так	7	8,8	1	2,5
ні	73	91,3	39	97,5
Наявність тяжко хворих членів сім'ї/інвалідів				
так	10	12,5	2	5,0
ні	70	87,5	38	95,0
Задоволеність сексуальним життям				
так	33	41,3*	23	57,5
ні	47	58,8*	17	42,5

Примітка. * - різниця показника відносно групи жінок без COVID-19 в анамнезі статистично достовірна ($p < 0,05$).

Згідно проведеного опитування за FCV-19S (табл. 3) у пацієток з тривалим COVID-19 достовірно вищий рівень страху перед COVID-19 за сумою балів всіх показників шкали ($29,73 \pm 1,31$ проти $21,39 \pm 2,16$ балу, $p < 0,05$), так і за окремими показниками (середній бал вище 4, тобто

більшість опитуваних цієї групи обирала відповідь «згоден» і «повністю згоден»). Найвищі бали за показниками «Я боюся втратити життя через COVID-19» та «Мое серце прискорюється або калатає, коли я думаю про COVID-19».

Таблиця 3. Рівень страху перед COVID-19 у пацієток з непліддям залежно від перенесеного COVID-19 (згідно шкали FCV-19S), бали

Показник	Після COVID-19, n=80		Без COVID-19 в анамнезі, n=40	
Найбільше я боюся COVID-19	4,12±	0,49*	2,52±	0,58
Мені неприємно думати про COVID-19	4,35±	0,67	3,56±	0,45
У мене руки стають липкими, коли я думаю про COVID-19	4,08±	0,54*	2,75±	0,41
Я боюся втратити життя через COVID-19	4,64±	0,49*	3,22±	0,5
Переглядаючи новини та історії про COVID-19 у соціальних мережах, я нервую або хвилююся	3,83±	0,89	3,12±	0,92
Я не можу спати, тому що боюся заразитися COVID-19	4,29±	0,38*	3,09±	0,42
Мое серце прискорюється або калатає, коли я думаю про COVID-19	4,42±	0,41*	3,13±	0,43
Загальний бал	29,73±	1,31*	21,39±	2,16

Примітка. * - різниця показника відносно групи жінок без COVID-19 в анамнезі статистично достовірна ($p < 0,05$).

Проведений аналіз наявності і вираженості вегетативних розладів згідно опитувальника Вейна, 1998) (табл. 4), вегетативну дисфункцію (сума балів за Вейном більше 15) діагностують у переважної більшості жінок з «лонг-COVID-19» (82,5 %) і ця частка у два рази перевищує від-

соток пацієток без COVID-19 в анамнезі (37,5 %, $p < 0,05$). Значно вища і частота вегетативних симптомів, які є характерними і для самого «лонг-COVID-19», найчастішими були зниження працездатності/втомлюваність (82,5 проти 25,0 %, $p < 0,05$), нападоподібні головні болі (72,5

проти 32,5 %, $p < 0,05$), затруднення дихання турбують половину пацієток (47,5 проти 20,0 (47,5 проти 12,5 %, $p < 0,05$). Порушення сну %, $p < 0,05$).

Таблиця 4. Вегетативні порушення (за опитувальником Вейна, 1998) у пацієток з непліддям залежно від перенесеного COVID-19, %

Показник, бали	Після COVID-19, n=80		Без COVID-19 в анамнезі, n=40	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
1. Схильність до почервоніння/збліднення обличчя, 3 бали	17	21,3	4	10,0
2. Відчуття оніміння або похолодіння а) пальців кистей, стоп – 3 бали, б) цілком кистей, стоп – 4 бали	29	36,3*	7	17,5
3. Зміна забарвлення (збліднення, почервоніння, синюшність) пальців або цілком кистей, стоп – 5 балів	7	8,8	1	2,5
4. Підвищена пітливість – 4 бали	34	42,5*	5	12,5
5. Часто відчуття серцебиття, «завмирання», «зупинки серця» - 7 балів	34	42,5*	4	10,0
6. Затруднення дихання (при хвилюванні, в задушливому приміщенні) - 7 балів	38	47,5*	5	12,5
7. Порушення функції шлунково-кишкового тракту (схильність до закрепів, проносів, «здуття живота», біль) - 6 балів	34	42,5*	9	22,5
8. Непритомність, втрата свідомості або відчуття можливості її втрати (при хвилюванні, в задушливому приміщенні, тривалому перебуванні стоячи) - 7 балів	6	7,5	1	2,5
9. Нападopodobні головні болі- 7 балів	58	72,5*	13	32,5
10. У теперішній час відчуття зниження працездатності, швидка втомлюваність- 5 балів	66	82,5*	10	25,0
11. Порушення сну (труднощі засинання, поверхневий, неглибокий сон з частими пробудженнями, відчуття невиспаності втомі при пробудженні вранці) - 5 балів	38	47,5*	8	20,0
Сума балів перевищує 15	69	86,3*	15	37,5

Примітка. * - різниця показника відносно групи жінок без COVID-19 в анамнезі статистично достовірна ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

Жінки з безпліддям та «лонг- COVID-19» характеризуються відносно зниженим рівнем соціально-економічного статусу: нижчий рівень доходу, менша частка підприємців та домогосподарок, не достатньо комфортні умови проживання).

У цих пацієток вищий рівень стресоген-

ного навантаження: коморбідність з хронічною соматичною патологією (58,8 %), конфліктні ситуації в сім'ї (31,3 %), незадоволеність своїми сексуальними стосунками (58,7 %). Рівень страху перед COVID-19 також достовірно вищий рівень страху ($29,73 \pm 1,31$ балу згідно опитувальника FCV-19S).

Жінки з безпліддям та «лонг- COVID-19» страждають на різні прояви вегетативних порушень – вегетативна дисфункція діагностується у 82,5 % пацієнток. Найчастіше відмічаються симптоми, що характерні і для «лонг- COVID-19»: зниження працездатності/втомлюваність (82,5 %), нападаподібні головні болі (72,5 %), затруднення дихання (47,5 %), порушення сну (47,5 %).

Отже, жінки з безпліддям та «лонг- COVID-19» потребують додаткових обстежень з оцінки вегетативної функції та психологічного стану, проведення корекції виявлених порушень.

Перспективою подальших досліджень є визначення ролі соціально-економічного статусу, вегетативної функції та психологічного стану пацієнток з безпліддям та «лонг- COVID-19» у ефективності допоміжних репродуктивних технологій.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22(4):e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.

Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, Redfield S, Austin JP, Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EclinicalMedicine.* 2021; 38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.

Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, Redfield S, Austin JP, Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EclinicalMedicine.* 2021; 38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.

Campen, C. L. M. V., Rowe, P. C., & Visser, F. C. Orthostatic symptoms and reductions in cerebral blood flow in long-haul COVID-19 patients: similarities with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Medicina.* 2021; 58(1), 28.

Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med.* 2022; 28(5):911-923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6.

Pollack B, von Saltza E, McCorkell L, Santos L, Hultman A, Cohen AK and Soares L. Female reproductive health impacts of Long COVID and

associated illnesses including ME/ CFS, POTS, and connective tissue disorders: a literature review. *Front. Rehabil. Sci.* 2023; 4:1122673. doi: 10.3389/fresc.2023

Nicholls-Dempsey L, Badeghiesh A, Baghlaif H, Dahan MH. How does high socioeconomic status affect maternal and neonatal pregnancy outcomes? A population-based study among American women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2023 Oct 12;20:100248. doi: 10.1016/j.eurox.2023.100248.

Reece S, Dickerson J, Kelly B, McEachan RRC, Pickett KE. The long-term impact of the Covid-19 pandemic on financial insecurity in vulnerable families: Findings from the Born in Bradford Covid-19 longitudinal study. *PLoS One.* 2023;18(11):e0295064. doi: 10.1371/journal.pone.0295064.

Ahorsu DK, Lin CY, Imani V, Saffari M, Griffiths MD, Pakpour AH. The Fear of COVID-19 Scale: Development and Initial Validation. *Int J Ment Health Addict.* 2022; 20(3):1537-1545. doi: 10.1007/s11469-020-00270-8.

SUMMARY

MEDICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH INFERTILITY AND LONG-COVID-19

GOLOVCHAK I. S., BOICHUK O. G.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Purpose. To assess the medical and social characteristics of patients with infertility and long-COVID-19. **Materials and methods.** The main group consisted of 80 women with infertility who showed signs of “long-COVID”, the comparison group - 40 patients without a history of COVID-19. Socio-economic status and factors of stressogenic load, fear of coronavirus-19 (FCV-19S scale), autonomic dysfunction (O.M. Wayne questionnaire, 1998). were assessed **Results.** Women with infertility and “long-COVID-19” are characterized by a relatively low level of socio-economic status: a lower level of income, a smaller share of entrepreneurs and housewives, not comfortable enough living conditions. These patients have a higher level of stressogenic load: comorbidity with chronic somatic pathology (58.8%), conflict situations in the family (31.3%), dissatisfaction with their sexual relationships (58.7%). The level of fear of COVID-19 is also significantly higher (29.73±1.31 points according to the FCV-19S questionnaire).

Women with infertility and “long-Covid-19” suffer from various manifestations of autonomic disorders - autonomic dysfunction is diagnosed in 82.5% of patients. Symptoms that are typical for “long-Covid-19” are most often noted: reduced work capacity/fatigue (82.5%), attack-like headaches (72.5%), difficulty breathing (47.5%), sleep disturbances (47.5%). **Conclusion.** Women with infertility and “long-COVID-19” need additional examinations to assess vegetative function

and psychological state, correction of detected violations.

Key words: long-Covid-19, infertility, socio-economic status, scale of fear of coronavirus-19, autonomic dysfunction

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ АДЕНОМІОЗА У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ В ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ

ЗАПОРОЖЧЕНКО М.Б., БУЛГАР А.В.

Кафедра акушерства і гінекології
Одеського національного медичного університету

Мета. Вивчити частоту розповсюдження і форми аденоміозу у жінок репродуктивного віку після перенесеного захворювання COVID-19, вивчити патоморфологічні зміни в тканинах матки жінок репродуктивного віку хворих на аденоміоз, після перенесеного захворювання COVID-19.

Матеріали та методи. Вивчити частоту розповсюдження і форми аденоміозу у жінок репродуктивного віку, після перенесеного захворювання COVID-19, вивчити патоморфологічні зміни в тканинах матки жінок репродуктивного віку хворих на аденоміоз, після перенесеного захворювання COVID-19. Обстежено 114 пацієнток репродуктивного віку, прооперованих в об'ємі гістеректомії у зв'язку з різною патологією. З них 40 пацієнток (35%) в 2019 році до пандемії COVID-19, та під час пандемії в 2021 році - 36 хворих (31,6%), в 2022 році - 38 (33,4%) пацієнток.

Результати та обговорення. За результатами дослідження виявлено, що зросла загальна кількість гістологічно підтвердженого аденоміозу у пацієнток репродуктивного віку з 55% у 2019 році (до пандемії COVID-19) до 66,6% та 71% у 2021 та 2022 роках відповідно; значно зросла кількість аденоміозу диффузної форми з 12,5% у 2019 році (до пандемії COVID-19) до 41,6% та 47,4% у 2021 та 2022 роках відповідно; зріс відсоток дифузних форм аденоміозу по відношенню до інших форм аденоміозу з 22,7% у 2019 році (до пандемії COVID-19) до 62,5% та 66,6% у 2021 та 2022 роках відповідно. Враховуючи ріст частоти розповсюдження аденоміозу в постковідному періоді в порівнянні з періодом до пандемії COVID-19 були вивчені патоморфологічні зміни в базальному шарі ендометрія і внутрішньому шарі міометрію, що корелювали з клінічними особливостями перебігу захворювання у пацієнток, які прийняли участь в дослідженні. До дослідження брались випадки з гістологічно підтвердженим аденоміозом. Патоморфологічно виявлені зміни в ендометрії і внутрішньому шарі міометрію при аденоміозі після перенесеного захворювання COVID-19, а саме: лінія розділу ендометрію і міометрію нечітка, судини в вигляді скупчень, товстостінні, просвіт звужений, осередки набряку між волокнами, набряк між волокнами та навколо судин, потовщення стінки судин і звуження просвіту, виразна реваскуляризація, наявність міксоматозного набряку, осередки гемосидерозу в інтерстиціальній тканині, тромбози судин різного калібру з кривовиливами, порушення мікроциркуляції.

Висновок. Отримані результати свідчать, що після перенесеного захворювання COVID-19 зросла загальна кількість гістологічно виявленого аденоміозу у жінок репродуктивного віку, зросла кількість аденоміозу диффузної форми. В тканині матки на межі ендометрію та міометрію відбулися характерні зміни, що мають морфологічне підтвердження.

Ключові слова: Аденоміоз, коронавірусна інфекція, патоморфологія. *Key words:* COVID-19, pregnancy, newborn, perinatal complications, perinatal care

Аденоміоз (N80.0) (Аз) є однією із нозологічних форм гінекологічної патології. Вчені розглядають аденоміоз комплексно, як «ендометріюїдну хворобу», яка має тяжкі наслідки для організму жінки, як в медичному так і соціальному аспектах. Ряд вчених, під керівництвом С. Bird (1972 р.) вперше дали визначення захворюванню аденоміоз, як (дослівна цитата – «доброякісна інвазія ендометрія в міометрій,

що приводить до дифузного збільшення розмірів матки з ектопічними, не неоплазованими ендометріальними залозами і стромою, навколо якої розміщений гіпертрофований і гіперплазований міометрій» [1]. До основних теорій виникнення аденоміозу відносять: імплантаційну, дизонтогенетичну, генетичну, гормональну, імунологічну, метапластичну, дисемінаційну, екологічну. Всі ці теорії об'єднує неангіогенез, хронічне запа-

лення органів репродуктивної системи, наявність імунної дисфункції, порушення метаболізму прогестерону, естрогенів, простагландинів тощо [2].

В патогенезі аденоміозу велике значення приділяється поразкам підендометріальної мембрани, яку називають «сполучною ділянкою» [2,8]. Останню можливо виявити за допомогою МРТ та 3-х мірним УЗ-скануванням. У 89 % випадків виявляють зміни в сполучнотканинній ділянці. Найбільш поширеною теорією виникнення аденоміозу є теорія про інвагінацію базального шару ендометрія у міометрій [8]. За рекомендаціями Gordts S. et al. (2018), критеріями аденоміозу при гістоморфологічному дослідженні є наявність стромы і ендометріальних залоз на глибині понад 2,5 мм від базального шару ендометрію, гіперплазія та гіпертрофія м'язових волокон у ділянках ендометріодної ектопії, відсутність секреторних змін в ектопічних залозах та наявність проліферативних [10, 11].

Особливу увагу приділяють вчені процесам ангиогенезу. Доведено, що підвищена ангиогенна активність є фактором прогресування аденоміозу. При цьому, у тканинах аденоматозної матки виявлено підвищену щільність мікросудин [2,7]. При активній формі Аз у понад 80 % хворих діагностовано виразну васкуляризацію патологічного міометрія. При неактивній формі Аз, у 80 % хворих виявлено мінімальну, або помірну васкуляризацію [3, 9]. Основним тригерним фактором цих процесів визначають гіпоксію. Неоваскуляризація відбувається шляхом ангиогенезу (утворення нових мікросудин із уже існуючих шляхом проростання судин і інвагінації) і васкулогенезу (мобілізація клітин «попередниць» і включення їх в судинну ендотеліальну вистилку, ендотеліальні клітини). Процес ангиогенезу залежний від стану імунної системи і запального процесу. Наявність гіпоксії тканин міометрія є складовими патогенетичного кола [4, 5].

Вивчено розташування у стінці матки нервових волокон і макрофагів шляхом імуногістохімічного методу з використанням моноклональних антитіл до білків нейрофіламентів і CD68. Було виявлено максимальну кількість нервових волокон навколо великих артерій судинного шару міометрія і в периваскулярних ділянках моделювання міометрія. При цьому виявлено лейкоцитарну інфільтрацію. За результатами визначення CD68, виявлено велику кількість макрофагів в ділянці росту ектопічних залоз ендометрія [6]. За результатами досліджень, розвиток болювого синдрому при аденоміозі пов'язано зі збільшен-

ням нервових волокон і макрофагів в периваскулярному регіоні і ділянках remodelювання міометрія. Отже, виникнення болювого синдрому при аденоміозі залежить від інвазії ектопічного ендометрія безпосередньо в стінку матки, активністю макрофагів. Не виключено, що високий рівень вмісту макрофагів у периваскулярних ділянках може підтверджувати участь макрофагів у стимуляції процесів ангиогенезу і росту нервових волокон [6, 7].

В період пандемії коронавірусної інфекції привертає увагу посилення клінічних ознак аденоміозу в постковідний період. За даними науковців, патологічна симптоматика після гострого періоду захворювання виникає внаслідок розвитку хронічного тромбоваскуліта [13]. Основними клінічними симптомами васкулітів є запалення стінок кровоносних судин. Захворювання перебігає гостро або з періодичними загостреннями [14]. Клінічно поєднана патологія характеризується виразними болями внизу живота, гіперполіменореєю, менорагією (рясні і тривалі місячні), метрорагією (виділення крові коричневого кольору до та після місячних), прогресуючою анемією. При дифузній формі аденоміозу порівняно з вузловою формою вірогідно частіше спостерігаються рясні менсттуації, анемія, тривалі місячні і тривалий менструальний цикл. При вузловій формі порівняно з дифузною достовірно частіше відмічено болювий синдром, первинне безпліддя. Згідно даних FIGO PALM-COEN, маткові кровотечі у хворих на аденоміоз є одними із самих складних.

У хворих на ковід внаслідок тропності вірусу SARS-COV-2 до ендотелія виникає ендотеліальна дисфункція, запальні процеси і фіброзне remodelювання судин. У розвитку ендотеліальної дисфункції при COVID-19 важливу роль відіграють рецептори АПФ-2, які найбільш скупчені в ендотеліальних клітинах судин, клітинах альвеолярного епітелію легеневої тканини, в серці, кишківнику, нирках, а також в органах репродуктивної системи: в матці, здебільшого обмежена епітеліальними та стромальними клітинами ендометрію, в яєчниках, який міститься переважно в гранульозних клітинах [19, 20].

Внаслідок прямої дії впливу вірусу відбувається пошкодження ендотелію судин периферичних судин, що являється індикатором гіперкоагуляції і призводить до тромбозу судин [16, 17]. У пацієнтів з супутньою екстрагенітальною патологією [18, 19] підсилюються процеси тромбоутворення на тлі ендотеліальної дисфункції, в

тому числі запальних та фіброзоутворюючих процесів, що в свою чергу, посилює симптоми клінічного перебігу аденоміозу.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити частоту розповсюдження і форми аденоміозу у жінок репродуктивного віку, після перенесеного захворювання COVID-19, вивчити патоморфологічні зміни в тканинах матки жінок репродуктивного віку хворих на аденоміоз, після перенесеного захворювання COVID-19.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 114 пацієнток репродуктивного віку, прооперованих в об'ємі гістеректомії у зв'язку з різною патологією. З них 40 пацієнток (35%) в 2019 році до пандемії COVID-19, та під час пандемії в 2021 році -36 хворих (31,6%), в 2022 році – 38 (33,4%) пацієнток. Було вивчено частоту розповсюдження та патоморфологічні особливості аденоміозу в період до пандемії та протягом 2-х років після початку пандемії COVID-19. В дослідження були включені хворі віком від 30 до 50 років з основним клінічним діагнозом - міома матки, що включала одновузлові та багатовузлові міоми, в тому числі міоми гігантських розмірів. При аналізі гістологічних заключень у оперованих жінок звернули увагу на частоту аденоміозу різних форм та ступенів, який зустрічався, як супутня патологія.

Варто охарактеризувати форми і ступені аденоміоза.

Форми аденоміоза:

1. Дифузний - структури ендометрія (як строма так і залози) розсіюються в міометрії матки без формування осередків чи вузлів;

2. Осередковий – клітини ендометрія проро-

стають у шари матки у вигляді невеликих груп.

3. Вузловий – клітини ендометрія групуються у вигляді вузлів; у вузлах виявляються порожнини, оточені сполучнотканинною капсулою;

4. Змішаний дифузно-вузловий – поєднання вузлової та дифузної форм аденоміоза.

Інша класифікація враховує глибину проникнення клітин, залоз і стромы ендометрія в інші шари матки. Відповідно до цієї класифікації виявляють:

1 ступінь – вражений лише субепітеліальний шар;

2 ступінь – спостерігається враження до 50% глибини міометрія (м'язового шару матки);

3 ступінь – клітини ендометрія вражають більше 50% глибини міометрія;

4 ступінь – ендометрій проростає всю товщу міометрія, можливе його поширення на сусідні органи та тканини.

Інформація про перенесений на протязі 2021-2022 років COVID-19 збиралась у хворих при зборі анамнезу. Значна частина з них під час пандемії не були госпіталізовані, а лікувались амбулаторно. Дані спираються на експрес тести, ПЛР тести на COVID-19, та дослідження імуноглобулінів М та G, що проводили пацієнтки і на що спиралися під час дослідження. Всі пацієнтки, що були прооперовані у 2021-2022 роках перехворіли на COVID-19 різного ступеня важкості. Під час дослідження звернули увагу на значне підвищення частоти гістологічно виявленого аденоміозу у прооперованих жінок в об'ємі гістеректомії з приводу симптомної міоми матки на відміну з пацієнтками у 2019 році до пандемії COVID-19 (табл.1).

Таблиця 1. Частота гістологічно виявленого аденоміозу у прооперованих пацієнток до та під час пандемії COVID-19.

Рік	Всього випадків	Випадки з наявним аденоміозом		Випадки з дифузним аденоміозом		Відсоток дифузної форми аденоміоза до всіх випадків аденоміоза
		абс.ч.	%	абс.ч.	%	
2019	40	22	55	5	12,5	22,7
2021	36	24	66,6	15	41,6	62,5
2022	38	27	71	18	47,4	66,6

За результатами дослідження виявлено, що зросла загальна кількість гістологічно підтвер-

дженого аденоміозу у пацієнток репродуктивного віку з 55% у 2019 році (до пандемії COVID-19)

до 66,6 % та 71% у 2021 та 2022 роках відповідно; значно зросла кількість аденоміозу дифузної форми з 12,5% у 2019 році (до пандемії COVID-19) до 41,6% та 47,4% у 2021 та 2022 роках відповідно; зріс відсоток дифузних форм аденоміозу по відношенню до інших форм аденоміозу з 22,7 % у 2019 році (до пандемії COVID-19) до 62,5 % та 66,6 % у 2021 та 2022 роках відповідно.

Враховуючи ріст частоти розповсюдження аденоміозу в постковідному періоді в порівнянні з періодом до пандемії COVID-19 були вивчені патоморфологічні зміни в базальному шарі ендометрія і внутрішньому шарі міометрію, що корелювали з клінічними особливостями перебігу захворювання у пацієток, які прийняли участь в дослідженні. До дослідження брались випадки з гістологічно підтвердженим аденоміозом – 22 пацієнтки, що не хворіли на COVID-19 (контрольна група) та 51 після перенесеного захворювання (основна група).

Для дослідження брались препарати - скельця зрізів порожнини матки, розміром 1,5x1 см, що включали ендометрій, внутрішній м'язовий шар та частину середнього м'язового шару. На зрізі переглядалися 5 -6 полів зору при збільшенні в 100 разів. Фото зроблені як при збільшенні в 100 разів, так і в 40 разів, що дало можливість панорамного огляду, для підкреслення деталей – в збільшенні в 400 разів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення патоморфологічних змін в базальному шарі ендометрія та внутрішньому шарі міометрія у жінок, хворих на аденоміоз, після перенесеного захворювання COVID-19

показали гістологічні зміни в тканинах матки на відміну від пацієток, що не хворіли на COVID-19 (табл.2)

У всіх випадках відмічалась нечітка межа між ендометрієм і міометрієм що, власне, характерно для всіх випадків аденоміозу. Інвазія ендометрія була як у вигляді окремих залоз, так і комплексу залоз зі строною ендометрія. Роздільна пластинка між базальним шаром ендометрія і міометрієм була розволокненою, переривчастою, або зовсім відсутньою.

Судини внутрішнього м'язового шару були у вигляді скупчень по 4-6 в кожному скупченні, по 1-1,5 скупчення на одне поле зору. Стінки судин потовщені за рахунок підендотеліального шару та за рахунок середнього шару внаслідок гіпертрофії і гіперплазії гладких м'язових волокон та набряку сполучної тканини між волокнами. У випадках зафіксований склероз стінки з атрофією м'язових волокон. Ступінь потовщення різна - від помірної до значної, як наслідок помірне або значне звуження просвіту судин до облітерації.

Поряд з судинами зі зміненими стінками виявлялись поля новоутворених судин, як капілярів з тонкою ендотеліальною стінкою, так і більш зрілих судин зі сформуванням середнього шару. Новоутворенні судини виявлялись, як правило, поряд з судинами дрібного і середнього калібру з різко потовщеними стінками і звуженим просвітом. Такі новоутворення виявлялись по 1,5- 2 комплекси в полі зору. Як відомо, новоутворення капілярів, а потім і більш зрілих судин активується для утворення колатерального кровообігу в умовах порушення магістрального кровотоку, як функціональна пристосованість при гіпоксії (рис.1).

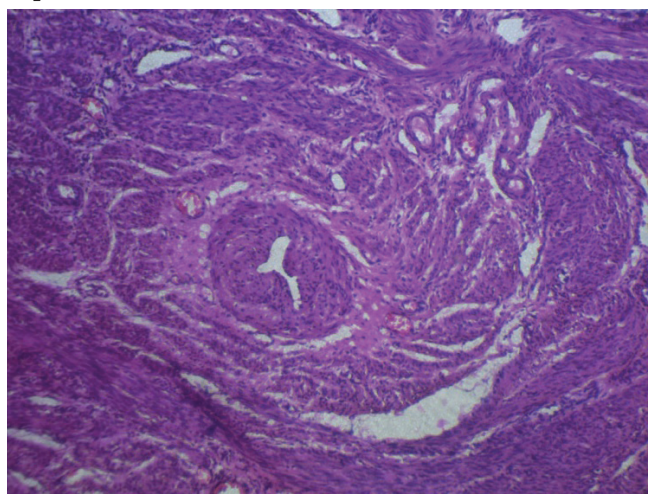


Рисунок 1. Хвора В., 35 років. Склероз, набряк, неоваскуляризація при аденоміозі в тканині міометрія після перенесеного COVID-19. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення x100

Наявність набряку є непрямою ознакою порушення кровообігу. Обмін рідиною зв'язаний з рівнем гідростатичного тиску в капілярах і величиною тканинного спротиву, колоїдно - осмотичним тиском плазми крові і міжтканинної рідини, проникністю судинної стінки. Всі ці фактори включались при захворюванні на COVID-19 і до якоїсь міри збереглися, як наслідки захворювання. При високій проникливості уражених капілярів в інтерстиціальну рідину виходять не тільки вода і солі, а і деяка частина низькомолеку-

лярних білків та полімерних вуглевод-білкових комплексів. Наявність останніх і надає набряку слизоподібний характер. Зони муцинозного набряку виявлялись в інтерстиціальному просторі між м'язовими волокнами, навколо стінок судин різного калібру. В подальшому може проходити організація міксоматозного набряку з трансформацією в фіброз і гіаліноподібні маси, що також було виявлено (рис.2).

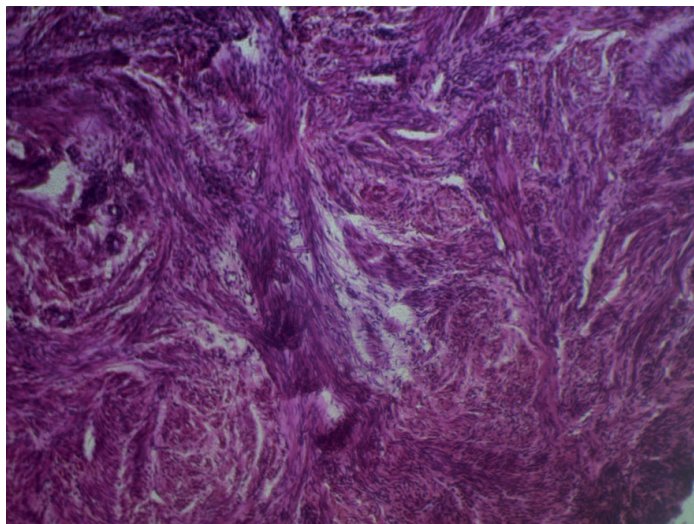


Рисунок 2. Хвора Т., 34 роки. Зона міксоматозного набряку в тканині матки після перенесеного COVID-19. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення x100

Ще одною характерною ознакою, виявленою у пацієток, що перехворіли на COVID-19 являється наявність зон з гемосидерозом. При крововиливах в периваскулярні простори та інтерстиціальну тканину, еритроцити, що виявились поза зоною кров'яного русла зазнають ряд змін. Після виходу гемоглобіну із структури еритроцита, так званий позаеритроцитарний

гемоглобін зв'язується з гаптоглобіном плазми; створюються умови для більш легкої руйнації гемоглобіну в кліткових елементах системи фагоцитів. Гемосидерин утворюється при розпаді гемоглобіну з депротеїнізацією білка ферритина, що відповідає за зберігання заліза в організмі. Власне це оксид заліза - пігмент темно-жовтого кольору (рис. 3).

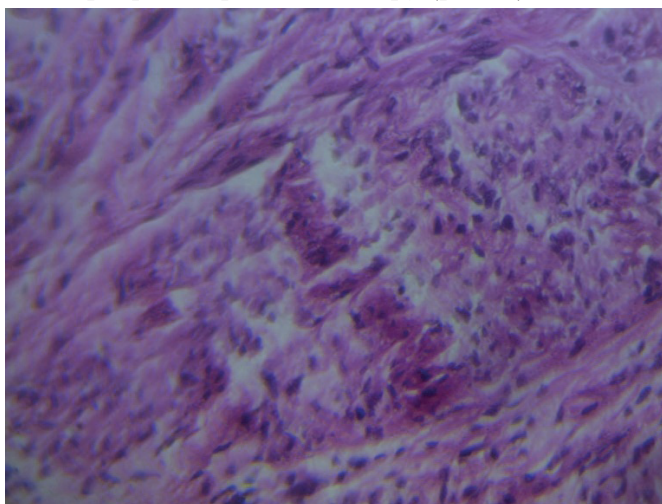


Рисунок 3. Хвора І., 37 років. Зона гемосидерозу в тканині матки після перенесеного COVID-19. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення x100

Ознак запалення не було виявлено ні в од- довгий час з моменту перенесеного захворюван- ному з випадків, що може вказувати на доволі ня.

Таблиця 2. Порівняння гістологічних змін у пацієнок з аденоміозом до та після пандемії COVID-19, n=73

Зміни в міометрії	Характеристика змін	Основна група, n=51		Контрольна група, n=22	
		абс.ч.	%	абс.ч.	%
Лінія розділу ендометрію і міометрію	Нечітка	51	100	22	100
Стан роздільної пластинки внутрішнього м'язового шару	Розфрагментована	40	78	18	81,8
	Відсутня	11	22	4	18,2
Стан судин середнього і дрібного калібру внутрішнього м'язового шару	Судини в вигляді скупчень, товстостінні, просвіт звужений	51	100	-	-
Наявність і кількість новоутворених судин	У вигляді скупчень, по 1-2 в п\з	51	100	6	27
Зони набряку між волокнами внутрішнього м'язового шару	Осередки набряку	17	33,3	6	27
Наявність міксематозного набряку	Наявний між волокнами та навколо судин	34	66,6	-	-
Наявність зон гемосидерозу	Розрізнені в вигляді осередків між волокнами та навколо судин	29	56,8	-	-
Наявність зон хронічного запалення	Відсутні	-	-	-	-

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи, $p < 0,05$

Характерні зміни спостерігались від 56 до 100% випадків у пацієнок з аденоміозом, що перехворіли на COVID-19. Стан роздільної пластинки внутрішнього м'язового шару в обох групах суттєво не відрізнявся. Судини середнього і дрібного калібру внутрішнього м'язового шару у вигляді скупчень, товстостінні, зі звуженим просвітом виявлялись у 100% в основній групі пацієнок, що перехворіли на COVID-19, та не виявлялись у групі контролю. Звертає увагу достовірна різниця в наявності та кількості новоутворених судин у вигляді скупчень у 100% в основній групі та 27% - в групі контролю. Наявність осередків набряку між волокнами внутрішнього м'язового шару суттєво не відрізнявся в

обох групах та достовірна різниця наявності міксематозного набряку між волокнами та навколо судин – у 66,6% випадків виявлявся в основній групі, та був відсутній в групі контролю. Наявність зон гемосидерозу у 56,8% випадків в основній групі та не виявлялись в групі контролю. Ознак запалення не було виявлено ні в одному з випадків, що може вказувати на доволі довгий час з моменту перенесеного захворювання.

ВИСНОВКИ

Серед пацієнок репродуктивного віку, прооперованих в об'ємі гістеректомії у зв'язку з різною патологією під час пандемії COVID-19 зросла загальна кількість гістологічно виявле-

ного аденоміозу з 55% у 2019 році (до пандемії COVID-19) до 66,6 % та 71% у 2021 та 2022 роках відповідно;

Значно зросла кількість аденоміозу дифузної форми з 12,5% у 2019 році (до пандемії COVID-19) до 41,6% та 47,4% у 2021 та 2022 роках відповідно;

Зріс відсоток дифузних форм аденоміозу по відношенню до інших форм аденоміозу з 22,7 % у 2019 році (до пандемії COVID-19) до 62,5 % та 66,6 % у 2021 та 2022 роках відповідно.

Виявлені морфологічні зміни в ендометрії і внутрішньому шарі міометрію, а саме зміна стану судин в бік потовщення їх стінки і звуження просвіту у 100% випадків, виражена реваскуляризація у 100%, наявність міксематозного набряку у 66,6%, осередків гемосидерозу в інтерстиціальній тканині у 56,8%. Морфологічні зміни слід розцінювати як залишкові зміни після порушення судинної системи і кровообігу в цій зоні в результаті перенесеної коронавірусної інфекції.

Пряма дія вірусу на епітелій базального шару ендометрію, порушення кровообігу у внутрішньому шарі міометрія, гіпоксія і зв'язані з нею біохімічні зміни створили умови для порушення межі між ендометрієм і міометрієм і сприяли полегшенню інвазії залоз базального шару ендометрія в міометрій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bird, C. C. Adenomyosis and other Benign Diffuse Enlargement of the Uterus / C. C. Bird, T. W. Mc Elin. – Philadelphia: Sciarra Gynecology and Obstetrics, 1983. – Vol. 112, Ch. 3-7. – P. 1-13.
2. Soliman A.M., Yang H., Du, E.X., et al. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Hum Reprod* 31.4 (2016): 712-22.
3. Ma H., Hong M., Duan J., et al. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study. *PLoS One* 2013; 8 (2): e55200
4. Santonastaso M., Pucciarelli A., Costantini S., et al. Metabolomic profiling and biochemical evaluation of the follicular fluid of endometriosis patients. *Mol BioSyst* 2017; 13: 1213-22
5. Славчева О. С. Роль макрофагов в розвитку болювого синдрому при аденоміозі / О. С. Славчева, С. А. Бондаренко, О. Н. Сулаєва // Український журнал медицини, біології та спорту. - 2016. - № 2. - С. 192-195. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs_2016_2_45.
6. Orazov M.R., Bikmaeva Y.R., Novgin D.S. et al. Modern concept of pathogenesis of chronic pelvic pain induced by adenomyosis. *Bulletin RUDN*. Series: Medicine 2016; 2: 127-32
7. Vannuccini S., Tosti C., Carmon F., et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online* 2017; 35: 592-601.
8. Harmse M.J., Wong C.F.C., Mijatovic V., et al. Huirne Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2019; 25 (5): 646-70
9. Puente J. M., Fabris A., Patel J., Carrillo V., Reguena A., Garcia-Velasco J. A. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016; 14 (1):60. DOI 10.1186/s12958-016-0185-6.
10. Потапов, В.О. Аденоміоз: проблемні питання лікування. *Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія*. – 2021. – № 2 (43).
11. Andres M. P. et al. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Min. Invasive Gynecol.* 2017; 25(2):257 – 264.
12. Henry B.M., Vicse J., Benoit S., et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin. Chim. Acta*, 2020; 507: 167-173. Doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.027
13. Gustafson D., Raju S., Wu R. et al. Overcoming barriers: The endothelium as a linchpin of coronavirus disease 2019 pathogenesis, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2020; 40(8): 1818-1829. Doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314558
14. Bobritskaya V.V., Chernyak O.L. Elimination of endothelial dysfunction in the pathogenic mechanism of infertility. *Obstetrics. Gynecology. Genetics* 2018; 4(2): 31-8
15. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS -Cov-2 infection. *Critical Care*. 2020; 24 (353): 1-8. doi.org/10.1186/s13054-020-030062-7
16. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020; 395(10234): 1417-1418. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5
17. Cuevas M., et al. Stress During Development of Experimental Endometriosis Influences Nerve Growth and disease Progression. *Reprod Sci* 2018; 25 (3): 347-57.
18. Lee WY, Mok A, Chung JPW. Potential effects of COVID-19 on reproductive systems and fertility; assisted reproductive technology guidelines and considerations: a review. *Hong Kong Med J*. 2021;

27:118–126

19. Pourmasumi S, Kounis NG, Naderi M, et al. Effects of COVID-19 Infection and Vaccination on the Female Reproductive System: A Narrative Review. *Balkan Med J.* 2023; 40(3):153-164. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2023.2023-3-4.
 20. Ata B, Vermeulen N, Mocanu E, et al. SARS-CoV-2, fertility and assisted reproduction. *Hum Reprod Update.* 2023; 29(2):177-196. doi: 10.1093/humupd/dmac037.
- REFERENCES**
1. Bird, C. C. Adenomyosis and other Benign Diffuse Enlargement of the Uterus/ C. C. Bird, T. W. Mc Elin. – Philadelphia: Sciarra Gynecology and Obstetrics, 1983. – Vol. 112, Ch. 3-7. – P. 1-13.
 2. Soliman A.M., Yang H., Du, E.X., et al. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Hum Reprod* 31.4 (2016): 712-22.
 3. Ma H., Hong M., Duan J., et al. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study. *PLoS One* 2013; 8 (2): e55200
 4. Santonastaso M., Pucciarelli A., Costantini S., et al. Metabolomic profiling and biochemical evaluation of the follicular fluid of endometriosis patients. *Mol BioSyst* 2017; 13: 1213-22
 5. Slavcheva O. S., Bondarenko S. A., Sulaieva O. N. Role of Macrophages in Pain Syndrome Development at Adenomyosis. *Ukrains'kij žurnal medicini, biologiji ta sportu.* 2016; 2(2): 192-195. http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs_2016_2_45
 6. Orazov M.R., Bikmaeva Y.R., Novgin D.S. et al. Modern concept of pathogenesis of chronic pelvic pain induced by adenomyosis. *Bulletin RUDN. Series: Medicine* 2016; 2: 127-32
 7. Vannuccini S., Tosti C., Carmon F., et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online* 2017; 35: 592-601.
 8. Harmse M.J., Wong C.F.C., Mijatovic V., et al. The Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2019; 25 (5): 646-70
 9. Puente J. M., Fabris A., Patel J., Carrillo V., Reguena A., Garcia-Velasco J. A. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016; 14 (1):60. DOI 10.1186/s12958-016-0185-6.
 10. Potapov V.O. Adenomyosis: problematic issues of treatment. *Obstetrics Gynecology Reproduction.* 2021; 2 (43). Available from: [health-ua.com/article/65800-adenomyosis-problemn-pitannylikuvannya].
 11. Andres M. P. et al. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Min. Invasive Gynecol.* 2017; 25(2):257 – 264.
 12. Henry B.M., Vicse J., Benoit S., et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin. Chim. Acta,* 2020; 507: 167-173. [Doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.027](https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.027)
 13. Gustafson D., Raju S., Wu R. et al. Overcoming barriers: The endothelium as a linchpin of coronavirus disease 2019 pathogenesis, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2020; 40(8): 1818-1829. [Doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314558](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314558)
 14. Bobritskaya V.V., Chernyak O.L. Elimination of endothelial dysfunction in the pathogenic mechanism of infertility. *Obstetrics. Gynecology. Genetics* 2018; 4(2): 31-8
 15. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS -Cov-2 infection. *Critical Care.* 2020; 24 (353): 1-8. doi.org/10.1186/s13054-020-030062-7
 16. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* 2020; 395(10234): 1417-1418. [doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
 17. Cuevas M., et al. Stress During Development of Experimental Endometriosis Influences Nerve Growth and disease Progression. *Reprod Sci* 2018; 25 (3): 347-57.
 18. Lee WY, Mok A, Chung JPW. Potential effects of COVID-19 on reproductive systems and fertility; assisted reproductive technology guidelines and considerations: a review. *Hong Kong Med J.* 2021; 27:118–126
 19. Pourmasumi S, Kounis NG, Naderi M, et al. Effects of COVID-19 Infection and Vaccination on the Female Reproductive System: A Narrative Review. *Balkan Med J.* 2023; 40(3):153-164. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2023.2023-3-4.
 20. Ata B, Vermeulen N, Mocanu E, et al. SARS-CoV-2, fertility and assisted reproduction. *Hum Reprod Update.* 2023; 29(2):177-196. doi: 10.1093/humupd/dmac037.

SUMMARY

PATHOGENETIC FEATURES OF ADENOMYOSIS DEVELOPMENT IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE IN THE POST-COVID PERIOD

ZAPOROZHCHENKO M.B., BULHAR A.V.

Department of Obstetrics and Gynecology of
Odessa National Medical University

Purpose. To study the prevalence and forms of adenomyosis for women of reproductive age after COVID-19, to study pathomorphological changes in the uterine tissues of women of reproductive age with adenomyosis after COVID-19. **Materials and methods.** We examined 114 patients of reproductive age who underwent hysterectomy for various pathologies. Of these, 40 patients (35%) in 2019 before the COVID-19 pandemic, and during the pandemic in 2021 - 36 patients (31.6%), in 2022 - 38 (33.4%) patients.

Results. The study found that the total number of histologically confirmed adenomyosis in patients of reproductive age increased from 55% in 2019 (before the COVID-19 pandemic) to 66.6% and 71% in 2021 and 2022, respectively; the number of diffuse adenomyosis increased significantly from 12.5% in 2019 (before the COVID-19 pandemic) to 41.6% and 47.4% in 2021 and 2022, respectively; the percentage of diffuse adenomyosis in relation to other forms of adenomyosis increased from 22.7% in 2019 (before the COVID-19 pandemic) to 62.5% and 66.6% in

2021 and 2022, respectively. Given the increase in the prevalence of adenomyosis in the post-COVID period compared to the period before the COVID-19 pandemic, we studied pathomorphological changes in the basal layer of the endometrium and the inner layer of the myometrium that correlated with the clinical features of the disease in the patients who participated in the study. The study included cases with histologically confirmed adenomyosis. Pathologically detected changes in the endometrium and inner layer of the myometrium in adenomyosis after COVID-19, namely the line of separation between the endometrium and myometrium is unclear, vessels in the form of clusters, thick-walled, narrowed lumen, edema between fibers, edema between fibers and around vessels, thickening of the vessel wall and narrowing of the lumen, pronounced revascularization, the presence of myxomatous edema, foci of hemosiderosis in the interstitial tissue, thrombosis of vessels of different caliber with hemorrhages, and microcirculatory disorders.

Conclusion. The results obtained indicate that after COVID-19 disease, the total number of histologically detected adenomyosis in women of reproductive age increased, and the number of diffuse adenomyosis increased. Characteristic changes occurred in the uterine tissue at the border of the endometrium and myometrium, which are morphologically confirmed.

Key words. adenomyosis, coronavirus infection, pathomorphology.

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF ENDOMETRIAL LAYERS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA WITHOUT ATYPIA

KHASKHACHYKH D.A.

Department of Obstetrics and Gynecology,
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Immunohistochemical staining may be useful for the differential diagnosis of endometrial hyperplasia (EH) without/with atypia and carcinoma. Several immunohistochemical biomarkers have already been investigated for use as diagnostic adjuncts in the diagnosis and classification of EH and may also predict progression from EH to carcinoma. However, the optimal molecular biomarker would be one that could reliably distinguish between hyperplastic benign with/without risk of recurrence, precancerous (hyperplastic atypical) and malignant endometrium, and indicate/predict transition between these three groups. To date, no candidate has been found to fully fill this role, so the search is ongoing.

Aim. *To study the morphological and immunohistochemically features of the structure of all layers of the endometrium, divided into functional and non-functional zones, which may have an impact on the development of endometrial hyperplasia*

Materials and methods. *The study was performed on endometrial morphological material obtained by diagnostic biopsy from 21 women with abnormal uterine bleeding (AUB) in the gynecological department of the Dnipro Clinical Hospital No. 9 in Dnipro during 2022-2023. The study investigated the expression of the biomarkers ER, PgR, Ki67, CK7, and CK8 in women with endometrial hyperplasia without atypia and secretory endometrium.*

Results. *In women with EH without atypia, the expression of ER in the stroma spontaneously increases, while epithelial cells do not show sensitivity to estrogen. The expression of PgR in the glands spontaneously increases, while the expression of PgR in the stroma is low. This may indicate that stromal cells may be less sensitive to progesterone.*

High expression of Ki67 in endometrial hyperplasia causes active processes of cell proliferation, while low expression of Ki67 in normal endometrium indicates its physiological state. These data can be useful for diagnosis and detection of pathological changes of the endometrium.

SK7 is expressed in epithelial cells, even with increased numbers. Normally, during functional observations of the endometrium, the expression of SK7 in epithelial cells is also observed. The functional zone is a layer of the endometrium that undergoes cyclical changes depending on the menstrual cycle of a woman. In this case, there is a regular renewal of cells expressing CK7, which remains one of the typical markers of epithelial cells.

The analysis of SK7 expression allows us to detect differences in the processes of cell proliferation and differentiation between endometrial hyperplasia without atypia and normal endometrium. These data coincide with the findings of other authors, are important for a deeper identification of pathophysiological mechanisms associated with endometrial hyperplasia, and also include additional markers for the diagnosis and prognosis of this condition.

Conclusion

The study results suggest that the expression of ER, PgR, Ki67, CK7, and CK8 may be associated with the development of EH without atypia. Further studies are needed to confirm these findings and to investigate the role of other biomarkers in the pathogenesis and diagnosis of EH.

Key words: *endometrium, endometrial hyperplasia, endometrial hyperplasia without atypia, immunohistochemistry, prognosis.*

Endometrial hyperplasia (EH) is a pathological increase in the number of cells of the endometrial epithelium, which, in the case of atypical proliferation, is considered a precancerous condition and leads to the development of endometrial carcinoma. A significant role in the differential

diagnosis of EH without/with atypia and carcinoma is played by the method of immunohistochemically staining, which was discovered (Albert Coons) in 1941. This method was developed for the detection and localization of tissue antigens through the contact of antibodies associated with a color label

that visualizes the necessary cellular and subcellular structures [1].

In recent years, the method of immunohistochemistry has developed and improved, which made it possible to use it for more accurate and detailed analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded histological samples [2].

Nowadays, the method of immunohistochemistry is an important tool for studying biological processes, diagnosing diseases and establishing pathological changes in cells and tissues. The discovery of this method opened the way to new achievements in biomedical research and clinical practice [3,4].

The conducted studies showed that the expression of various immunohistochemically markers can affect the development of EH. For this reason, in recent years there has been a growing interest in the study of clinical, imaging, histological and molecular factors that can influence the outcome of therapy [5,6].

Several immunohistochemical biomarkers have already been investigated for use as diagnostic adjuncts in the diagnosis and classification of EH, and may also predict progression from EH to carcinoma [7-10].

But with regard to the diagnosis of EH itself, the optimal molecular biomarker would be one that could reliably differentiate between hyperplastic benign with/without risks of recurrence, precancerous (hyperplastic atypical) and malignant endometrium, as well as indicate/predict the transition between these three groups. To date, no candidate has been found to fully fill this role, so the search is ongoing.

AIM. To study the morphological and immunohistochemically features of the structure of all layers of the endometrium, divided into functional and non-functional zones, which may have an impact on the development of endometrial hyperplasia

MATERIALS AND METHODS

The study was performed on endometrial morphological material obtained by diagnostic biopsy from 21 women with abnormal uterine bleeding in the gynecological department of the Dnipro Clinical Hospital No. 9 in Dnipro during 2022-2023.

The criteria for inclusion in the studied cohort of patients were: the age of women from 32 to 45 years (38.4 ± 2.55), the presence of endometrial hyperplasia without atypia, or secretory changes

of the endometrium according to the results of histological examination, the exclusion criteria were: the presence of inflammatory diseases of the pelvic organs, tumor pathology of the uterus and ovaries, endometriosis of the uterus, severe somatic pathology, any form of endocrinopathy and metabolic syndrome. The average body mass index was 27.83 ± 1.96 kg/cm².

The study included morphological and immunohistochemically research methods. Endometrial tissue was obtained by endometrial curettage, which was performed in women with abnormal uterine bleeding. Primary antibodies to ER (sp1, RTU), PgR (YR85, 1:200), CK 7 (sp1, RTU), CK8 (sp1, RTU), p53 (E247, RTU) and the UltraVision Quanto imaging system (LabVision).

Statistical processing of the obtained results was carried out using the Office 365 A1 for faculty software No. 1003BFFD8C8E8B0D. Arithmetic mean (M) and standard deviation (SD) values were calculated. The non-parametric test χ^2 was used to compare the distribution of features in groups. The difference was considered statistically significant at $p < 0.05$ (95% significance level).

RESULTS

Analysis of the expression of the biomarkers ER, PgR, Ki67, CK7 and CK8 in women with endometrial hyperplasia and secretory endometrium is important for understanding the physiological and pathological processes that occur in women (Fig. 1). The expression of these biomarkers can help establish the diagnosis of endometrial hyperplasia and classify it into subtypes depending on the characteristics of the cells and their activity. The expression of these biomarkers may be a prognostic factor, helping to assess the prognosis for patients with endometrial hyperplasia. For example, high expression of ER and PgR may indicate a more favorable prognosis and a more sensitive response to hormone therapy, which may help in planning treatment and monitoring its effectiveness. Ki67 expression is an indicator of cell proliferation and activity. High expression of Ki67 may indicate increased cellular activity and rapid cell division, which may be characteristic of endometrial hyperplasia. While the expression of Ki67 decreases in the secretory phase of the unchanged normal endometrium, but sometimes such increased expression can reveal the presence of active proliferative processes. In addition, the expression of CK7 and CK8 may be associated with an increased number of epithelial cells. They are found in epithelial cells of various organs, including

the endometrium. Studying the expression of these cytokeratins helps reveal the epithelial nature of the cells and to distinguish them from other cells. Thus, analysis of the expression of ER, PgR, Ki67, CK7 and CK8 in endometrial hyperplasia and normal endometrium allows a deeper understanding

of the processes of proliferation, differentiation and function of endometrial cells. These data have important diagnostic value for endometrial hyperplasia, the degree of determination of its atypia and the prediction of treatment results (Fig.2).

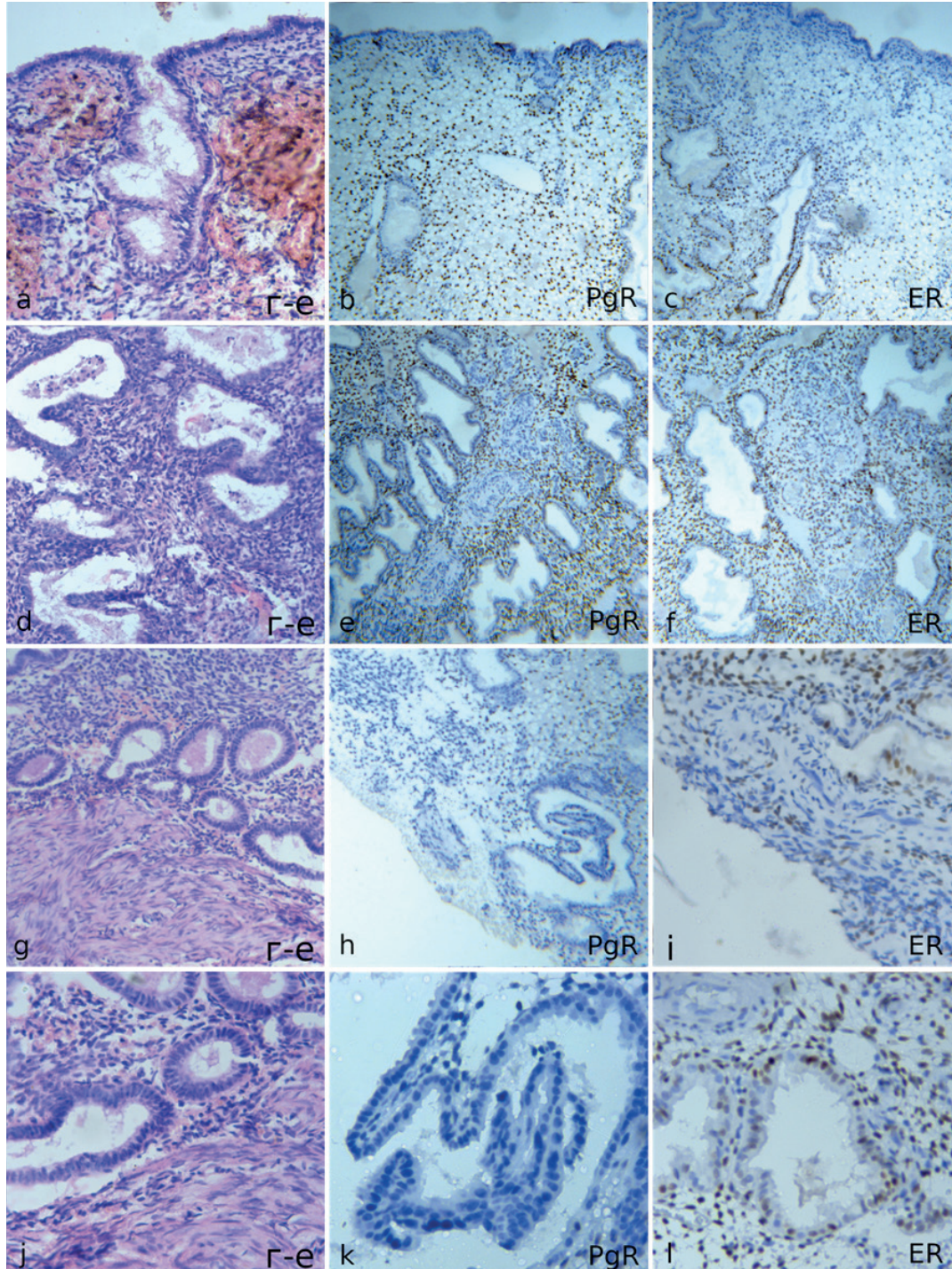


Fig. 1. Endometrial hyperplasia without atypia. (a, b, c) – the surface (compact) layer of the zona compacta (Ч100); (d, e, f) – the middle (spongy) layer of the zona spongiosa (Ч400); (g, h, i) – deep (basal) layer of the zona basalis (Ч400); (a, d, g,) – uniform membrane-cytoplasmic staining with SC8 marker in all layers of the endometrium, IGH method with Mayer’s hematoxylin; (b, e, h) – cluster membrane staining with CK7 marker, which decreases from the superficial to the basal layer, IHC method with Mayer’s hematoxylin; (c, f, i); intranuclear reaction with the proliferation marker Ki-67, the number of which increases from the superficial to the basal layer, IHC method with Mayer’s hematoxylin

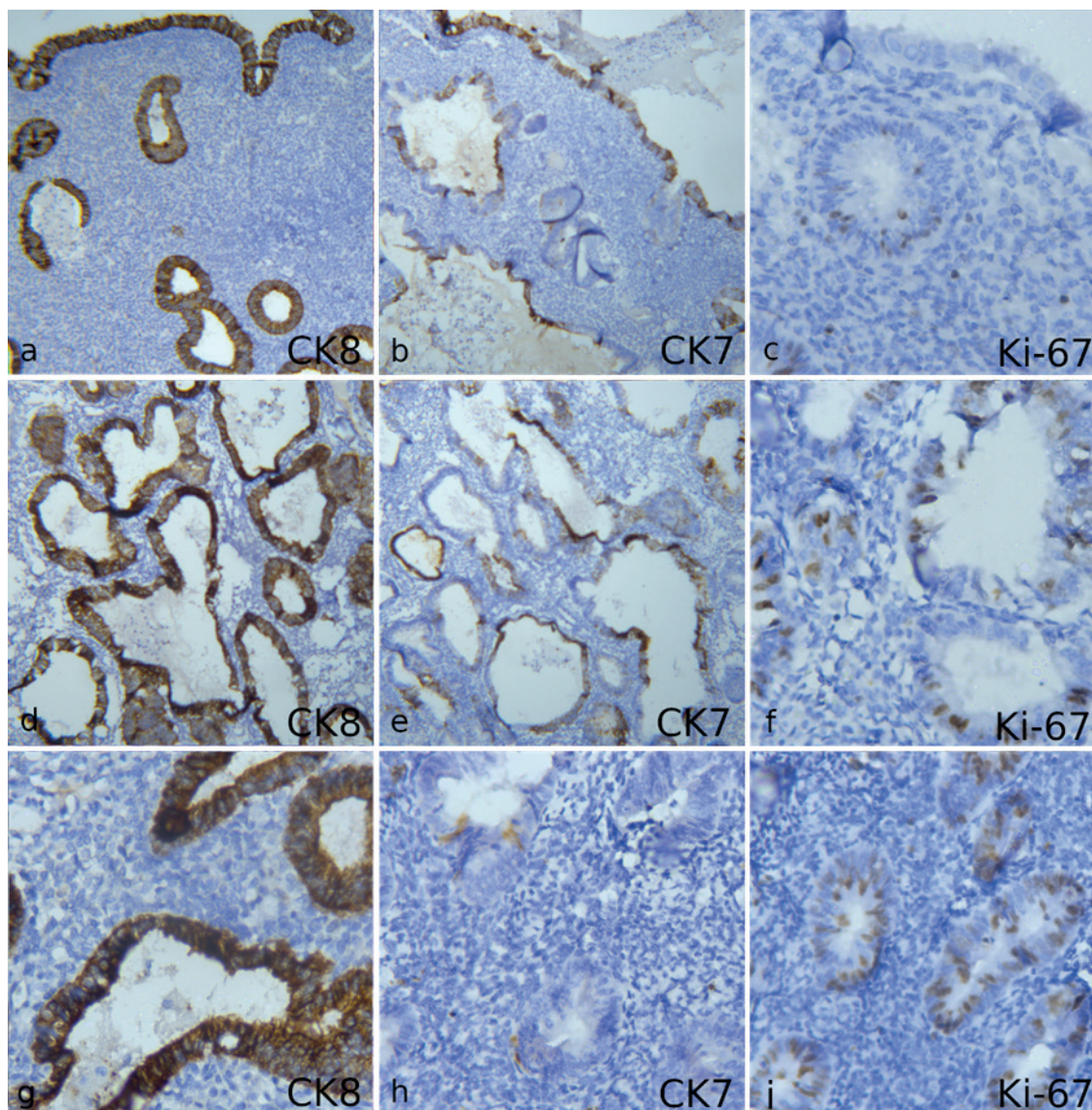


Fig. 2. Endometrial hyperplasia without atypia. (a, b, c) – the surface (compact) layer of the zona compacta (Ч100); (d, e, f) – the middle (spongy) layer of the zona spongiosa (Ч400); (g, h, i) – deep (basal) layer of the zona basalis (Ч400); (a, d, g,) – uniform membrane-cytoplasmic staining with SC8 marker in all layers of the endometrium, IGH method with Mayer's hematoxylin; (b, e, h) – cluster membrane staining with CK7 marker, which decreases from the superficial to the basal layer, IHC method with Mayer's hematoxylin; (c, f, i); intranuclear reaction with the proliferation marker Ki-67, the number of which increases from the superficial to the basal layer, IHC method with Mayer's hematoxylin

DISCUSSION OF RESEARCH RESULTS

Expression (ER) in different layers of the endometrium in EH without atypia manifested itself in the following way. In the basal and functional layers of the endometrium with EH without atypia, the expression of ER in the stroma spontaneously increases (100.00%); that is, no expression of ER was detected in the epithelial cells (0.00%). This may indicate that the stroma actively responds to the hormonal signal of estrogen, while epithelial cells do not show sensitivity to estrogen. In the

secretory endometrium, ER expression in the stroma spontaneously increases (71.43%), compared to ER expression in epithelial cells (28.57%).

This may indicate that the stroma reflects the hormonal signal of estrogen and may be active during the secretion phase. On the other hand, epithelial cells may be less sensitive to estrogen, which is characteristic of a normal menstrual cycle. The results of the analysis show that ER expression can be seen in different types of endometrium. The high expression of ER in the stroma may be associated with the active effect of estrogen on

stromal cells, which may be involved in its functional characteristics. On the other hand, the absence of ER expression in epithelial cells may be specific for EH without atypia, which may indicate changes in cellular regulation and endometrial functions in that condition $p < 0.05$ indicates statistical significance of differences between groups. From the above data, it is clear that the expression of progesterone receptors (PgR) also differs in different endometrial spheres and depends on the endometrium. With EH without atypia in the basal and functional layers of the endometrium, with EH without atypia, the expression of PgR in the glands spontaneously increases (85.71%), which may indicate the activity of progesterone receptors in epithelial cells. In the stroma of the endometrium, the expression of PgR is low (14.29%). This may indicate that stromal cells may be less sensitive to progesterone. With secretory endometrium, the expression of PgR in the glands spontaneously increases (100.00%), which makes it possible to detect the proactivity of progesterone receptors in epithelial cells. At the same time, the expression of PgR in the stroma is low (14.29%), which may be related to the fact that stromal cells are less sensitive to progesterone.

The obtained results confirmed that the expression of PgR can be changed in different types of endometrium. High expression of PgR in glands with EH without atypia and secretory endometrium may be associated with the proactivity of progesterone receptors in epithelial cells, which is characteristic of the functionally active layer of the endometrium. On the contrary, low expression of PgR in the stroma may indicate a lower sensitivity of stromal cells to progesterone compared to epithelial cells of the functional layer. The value of $p < 0.05$ indicates the static significance of the values between the groups, which will confirm the statistical weight of the obtained results.

Analysis of Ki67 biomarker expression in endometrial hyperplasia without atypia and in normal secretory endometrium allows studying the level of cell proliferation in the conditions and identifying possible differences. In EH without atypia, an increased level of Ki67 expression is found. The biomarker Ki67 is an indicator of cell proliferation and cell division activity. Increased expression of Ki67 correlates with increased proliferation of endometrial cells in a proper state. This may be due to increased endometrial screening after menstruation and a disturbance in the balance of cell proliferation and apoptosis. In

normal secretory endometrium, expression of Ki67 usually decreases during the secretory phase of the menstrual cycle. This is due to the fact that cell proliferation in this state is limited and occurs in accordance with processes such as the preparation of the endometrium for the implantation of a fertilized egg. In a normal state, the endometrium goes through different phases of the cycle, and the expression of Ki67 corresponds to the level of proliferation according to the phases of the menstrual cycle.

Thus, analysis of Ki67 expression allows us to detect a difference in cell proliferation between endometrial hyperplasia without atypia and normal secretory endometrium. High expression of Ki67 in endometrial hyperplasia causes active processes of cell proliferation, while low expression of Ki67 in normal endometrium indicates its physiological state. These data can be useful for diagnosis and detection of pathological changes of the endometrium. SC7 (cytokeratin 7) is a protein that belongs to the family of cytokeratins, which include intermediate filaments in the cellular cytoskeleton. Cytokeratins are important structural proteins that cause mechanical injury and damage to the cytoskeleton. CK7 is typical for epithelial cells, in particular, it is found in cells of some epithelial tissues, such as the epithelium of the lungs, liver, kidneys, and gall bladder.

CK7 (cytokeratin 7) is a protein that belongs to the family of cytokeratins, which include intermediate filaments in the cellular cytoskeleton. Cytokeratins are important structural proteins that cause mechanical injury and damage to the cytoskeleton. CK7 is typical of epithelial cells; in particular, it is found in the cells of some epithelial tissues, such as the epithelium of the lung, liver, kidney, gall bladder, and endometrium. The role of SK7 includes what can be considered a marker for the detection and characterization of different types of cancer tumors. For example, CK7 expression may aid in tumor differentiation, progression, and metastasis. In endometrial hyperplasia and in normal conditions, SK7 is expressed in endometrial epithelial cells. SK7 expression refers to the typical characteristics of epithelial cells and can be used for the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and normal endometrium. In endometrial hyperplasia, which is a precancerous condition, there is an increase in the number of endometrial epithelial cells. SK7 is found in epithelial cells, even with increased numbers. Normally, during functional observations

of the endometrium, the expression of SK7 in epithelial cells is also observed. The functional zone is a layer of the endometrium that undergoes cyclical changes depending on the menstrual cycle of a woman. In this case, there is a regular renewal of cells expressing CK7, which remains one of the typical markers of epithelial cells. The basal layer of the endometrium responds weakly to estrogen stimulation and is insensitive to progesterone, which is clearly visible in an immunohistochemical study with markers for estrogen and progesterone receptors. In endometrial hyperplasia and in normal conditions, CK7 continues to be expressed in the basal osseous endometrium. This suggests that even with increased cellular activity and changes in tissue architecture, typical epithelial cells with the presence of SK7 are present in the basal cells. It is also important to note that SK7 is also expressed in functioning endometrial disease, both in hyperplasia and normal. CK7 expression is a characteristic feature of epithel 1. Endometrial hyperplasia without atypia: in the basal dimension of the endometrium with hyperplasia, CK7 is expressed in all samples (100%), which is a massive increase in the number of epithelial cells. At the same time, the functional state of SC7 is also observed in all cases (100%), of which 71.43% have high expression, and 28.57% have a decrease. This can be an observation of structural changes in the endometrium, which are carried out through the processes of cell proliferation and differentiation, which are characteristic of this phase of the menstrual cycle. D B In the secretory endometrium, in its basal layer, SK7 expression was also observed in all samples (100%). In the manifestation of SK7, it was also observed in all samples (100%), in 85.71% of manifestations, and in 14.29% - high. Such an indicator can cause a higher level of cell proliferation during the functional examination of the normal endometrium compared to hyperplasia without atypia. Thus, the analysis of SK7 expression allows us to detect differences in the processes of cell proliferation and differentiation between endometrial hyperplasia without atypia and normal endometrium. These data coincide with the findings of other authors, are important for a deeper identification of pathophysiological mechanisms associated with endometrial hyperplasia, and also include additional markers for the diagnosis and prognosis of this condition [2].

In the functional layer of the endometrium

with EH, SK7 expression was observed in all cases (100%), but of them, 71.43% had high expression, and 28.57% - low expression. This may be due to structural changes in the endometrium, which are carried out by the processes of cell proliferation. Examination of the secretory endometrium showed that CK7 expression was also observed in all samples (100%). In the manifestations of CK7, it is also observed in all samples (100%), and in 85.71% it was average, and in 14.29% it was high. Such an indicator can cause a higher level of cell proliferation during the functional examination of a normal endometrium compared to EH without atypia. Thus, the analysis of CK7 expression allows us to detect differences in the processes of cell proliferation and differentiation between endometrial hyperplasia without atypia and normal endometrium. These data are important for the deeper identification of pathophysiological mechanisms associated with endometrial hyperplasia, and also include additional markers for the diagnosis and prognosis of this condition.

Analysis of the expression of the biomarkers ER, PgR, Ki67, CK7 and CK8 in women with endometrial hyperplasia and secretory endometrium is important for understanding the physiological and pathological processes that occur in women. The expression of these biomarkers can help establish the diagnosis of endometrial hyperplasia and classify it into subtypes depending on the characteristics of the cells and their activity. The expression of these biomarkers may be a prognostic factor, helping to assess the prognosis for patients with endometrial hyperplasia. For example, high expression of ER and PgR may indicate a more favorable prognosis and a more sensitive response to hormone therapy, which may help in planning treatment and monitoring its effectiveness. Ki67 expression is an indicator of cell proliferation and activity. High expression of Ki67 may indicate increased cellular activity and rapid cell division, which may be characteristic of endometrial hyperplasia. While the expression of Ki67 decreases in the secretory phase of the unchanged normal endometrium, but sometimes such increased expression can reveal the presence of active proliferative processes. In addition, the expression of SC7 and SC8 may be associated with an increased number of epithelial cells. They are found in epithelial cells of various organs, including the endometrium. Studying the expression of these cytokeratins helps reveal the epithelial nature of

the cells and to distinguish them from other cells. Thus, analysis of the expression of ER, PgR, Ki67, CK7 and CK8 in endometrial hyperplasia and normal endometrium allows a deeper understanding of the processes of proliferation, differentiation, and function of endometrial cells. These data have important diagnostic value for endometrial hyperplasia, the degree of determination of its atypia and the prediction of treatment results.

CONCLUSION

Analysis of the expression of steroid hormone receptors in different layers of the endometrium of the secretory phase and endometrium with hyperplasia without atypia found a statistically significant difference only in the expression of ER of all layers (surface, functional and basal) with the advantage of the number of samples with high expression of ER in the stroma of samples of endometrial hyperplasia without atypia ($p < 0.05$), on the other hand, such a difference was not found for PgR, despite the trend of a decrease in the basal parts of the endometrium with hyperplasia without atypia and secretory endometrium in the percentage of PgR positive immunoreactivity cells to the complete absence in the epithelium of the glands.

The proliferative activity of endometrial cells according to the Ki-67 marker increased from superficial to basal parts and showed a statistically significant difference between endometrial hyperplasia samples without atypia and secretory endometrium.

Cytokeratin markers CK8 and CK7 showed a significant difference in expression between themselves: SC8 remained at a constant level of expression, regardless of the depth of the endometrial glands - revealed an organ-specific expression for the endometrium, while SC7, on the contrary, was most expressed in the luminal highly differentiated epithelial of the surface layers and was lost in the basal/stem cells of the deep layers of the endometrium, but a statistically significant difference between secretory endometrium and endometrial hyperplasia without atypia was not found.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Mori M, Kurman RJ, Kurman TG. Endometrial hyperplasia. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 5th ed. Lyon: IARC Press; 2020. p. 199-205. DOI <https://doi.org/10.1002/ijc.32908>
2. Auclair MH, Young PJ, Salvador S. Endometrial hyperplasia: management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(12):1797-1800. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.08.016>
3. Braunstein GD, Emans SJ, Laufer MR. Evaluation and management of endometrial hyperplasia in women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(12):4318-4327. DOI <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00121>
4. Zhang Y, Hu D, Yang Y, et al. The role of inflammation in the pathogenesis of endometrial hyperplasia. *J Cell Mol Med.* 2019;23(12):7513-7521. DOI <https://doi.org/10.1111/jcmm.14506>
5. Wang Y, Zhang L, Wang J, et al. Genetic and epigenetic alterations in endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(12):2911-2922. DOI <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03487-2>
6. Khaskhachikh D, Potapov V. Molecular mechanisms of endometrial hyperplasia and therapy based on the study of receptor expression, cell markers of proliferation, differentiation, and apoptosis of endometrial cells in the hormone-dependent signal path. *O Grail of Science.* 2022;12-13:620-623. doi:10.36074/grail-of-science.29.04.2022.109.
7. ACOG Practice Bulletin No. 183. Endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2017;129(4):e186-e203. DOI <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001996>
8. RCOG Green-top Guideline No. 74. The management of endometrial hyperplasia. RCOG Press; 2018. DOI <https://doi.org/10.1258/rcog.g74.2018>
9. European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline on the management of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod.* 2019;34(12):2560-2572. DOI <https://doi.org/10.1093/humrep/dez206>
10. Khaskhachikh DA, Potapov VO, Poslavskaya OV. Factors of resistance to progestin therapy in endometrial hyperplasia in women. *Morphologia.* 2023;17(1):56-62. doi:<https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.1.56-62>.

РЕЗЮМЕ

МОРФОЛОГІЧНА ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ШАРІВ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЮ БЕЗ АТИПІЇ

ХАСХАЧИХ Д.А.

Кафедра акушерства та гінекології
Дніпровського державного медичного
університету, Дніпро, Україна

Імуногістохімічне фарбування може бути корисним для диференціальної діагностики гіперплазії ендометрію (ГЕ) без/з атипією та карциномою. Кілька імуногістохімічних біомаркерів вже було досліджено для використання як діагностичних допоміжних засобів у діагностиці та класифікації ГЕ, а також вони можуть передбачати прогресування від ГЕ до карциноми. Однак, оптимальним молекулярним біомаркером був би такий, який міг би надійно розрізнити доброякісну гіперплазію. з/без ризику рецидиву, передраковий (гіперпластичний атиповий) і злоякісний ендометрій, а також вказати/передбачити перехід між цими трьома групами. На сьогоднішній день не знайдено жодного кандидата, який би повністю зайняв цю посаду, тому пошуки тривають.

Мета. Вивчити морфологічні та імуногістохімічні особливості будови всіх шарів ендометрію, розділених на функціональні та нефункціональні зони, які можуть впливати на розвиток гіперплазії ендометрія.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на морфологічному матеріалі ендометрію, отриманому методом діагностичної біопсії 21 жінки з аномальною матковою кровотечею у гінекологічному відділенні Дніпровської клінічної лікарні №9 м. Дніпра протягом 2022-2023 років. У дослідженні досліджували експресію біомаркерів ER, PgR, Ki67, CK7 і CK8 у жінок з гіперплазією ендометрія без атипії та секреторного ендометрію.

Результати дослідження. У жінок з ГЕ без атипії спонтанно підвищується експресія ER у стромі, тоді як епітеліальні клітини не виявляють чутливості до естрогену. Експресія PgR в залозах спонтанно зростає, тоді як експресія PgR в стромі низька. Це може означати, що стромальні клітини можуть бути менш чутливими до прогестерону.

Висока експресія Ki67 при гіперплазії ендометрію викликає активні процеси клітинної проліферації, а низька експресія Ki67 в нормальному ендометрії свідчить про його фізіологічний стан. Ці дані можуть бути корисні для діагностики та виявлення патологічних змін ендометрія.

SK7 експресується в епітеліальних клітинах навіть у збільшеній кількості. У нормі під час функціональних спостережень за ендометрієм також спостерігається експресія SK7 в епітеліальних клітинах. Функціональна зона - це шар ендометрію, який зазнає циклічні зміни в залежності від менструального циклу жінки. При цьому відбувається регулярне оновлення клітин, що експресують SK7, який залишається одним із типових маркерів епітеліальних клітин.

Аналіз експресії SK7 дозволяє виявити відмінності в процесах клітинної проліферації та диференціації між гіперплазією ендометрію без атипії та нормальним ендометрієм. Ці дані збігаються з висновками інших авторів, важливі для глибшої ідентифікації патофізіологічних механізмів, асоційованих з гіперплазією ендометрію, а також містять додаткові маркери для діагностики та прогнозу цього стану.

Висновок

Результати дослідження свідчать про те, що експресія ER, PgR, Ki67, CK7 і CK8 може бути пов'язана з розвитком ГЕ без атипії. Потрібні подальші дослідження, щоб підтвердити ці висновки та дослідити роль інших біомаркерів у патогенезі та діагностиці ГЕ.

Ключові слова: ендометрій, гіперплазія ендометрія, гіперплазія ендометрія без атипії, імуногістохімія, прогноз.

ПЛАЦЕНТАРНА ДИСФУНКЦІЯ, СТАН ПЛОДА І НОВОНАРОДЖЕНОГО ПРИ COVID-19 У ВАГІТНОЇ

КАМІНСЬКИЙ В.В., ЖДАНОВИЧ О.І., САВЧУК Р.М., КОЛОМІЙЧЕНКО Т.В.

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

Мета дослідження – визначити ознаки плацентарної дисфункції, оцінити стан плода і новонародженого при Covid-19, перенесеному жінкою під час вагітності.

Матеріали і методи. Обстежено 50 вагітних з тяжким перебігом Covid-19 (1 група) та - 150 вагітних з середньою тяжкістю захворювання (2 група). Контрольну групу склали 50 вагітних, що не хворіли на Covid-19. Методом доплерографії визначали стан матково-плацентарно-плодового кровотоку. Для оцінки стану плода записували кардіотокограму, проводили аналіз кардіотокограми за критеріями Dawes/Redman, встановлювали біофізичний профіль плода. Проводилось патоморфологічне дослідження плаценти.

Результати дослідження. Встановлена плацентарна недостатність у переважній більшості (72,0 %) пацієнток тяжким перебігом Covid-19, затримка росту плода та його дистрес у 32,0 % та 48,0 % жінок. Результати доплерометрії у 32-34 тижні вагітності виявили суттєві порушення материнсько-плацентарно-плодового кровотоку. Зниження пульсаційного індексу в середній мозковій артерії плода та церебро-плацентарного відношення вказує на централізацію кровотоку плода у відповідь на гіпоксію. На погіршення стану плода вказує знижена оцінка біофізичного профілю плода ($6,69 \pm 0,30$). Згідно критеріїв Dawes/Redman ацидемія плода спостерігається у 48,0 % пацієнток, критичний стан - у 8,0 % вагітних. При патоморфологічному дослідженні плаценти відмічаються порушення різних структур у вигляді дегенеративних та альтеративно-дегенеративних змін, дисмукоїдоз, розлади кровообігу, ураження ендотелію та тромбоутворення, ішемія, інфаркти та васкуліт. Ознаки хоріоамніоніту виявляються у 18,0% плацент. 44,0 % дітей народжуються в стані асфіксії, у 36,0% - прояви дихальної недостатності, у 16,0 % - двобічна пневмонія. Висока частота неврологічних порушень (56,0 %), гастроінтестинального (50,0 %), гіпоглікемічного (34,0 %) та геморагічного (32,0 %) синдромів. 22,0 % дітей потребували догляду у відділенні інтенсивної терапії. Перинатальна смертність склала 0,4 %.

Висновок. Отже, діти, народжені жінками, вагітність яких ускладнювалась інфекцією SARS-CoV-2, відносяться до групи високого ризику і потребують тривалого спостереження для моніторингу стану організму розробки чітких алгоритмів догляду залежно від стану пацієнтів.

Ключові слова: вагітність, Covid-19, плацента, плацентарна дисфункція, плід, новонароджений, материнсько-плацентарно-плодовий кровоток

Вагітні жінки з більшою ймовірністю будуть госпіталізовані або потребуватимуть госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, якщо вони заражені коронавірусом типу 2 (SARS-CoV-2), ніж невагітні жінки. Крім того, підвищена загальна перинатальна смертність після інфікування SARS-CoV-2 [1].

Доведена вертикальна передача SARS-CoV-2 була описана в кількох випадках (0,5–5%, залежно від різних досліджень), переважно в третьому триместрі вагітності. Сьогодні зростає

кількість доказів вертикальної передачі та ураження плаценти [2].

Припускають, що плацента служить імунологічним бар'єром проти SARS-CoV-2. Однак у деяких випадках гістологічно було описано судинне ураження плаценти [3].

Наслідки так званих синдромів васкулярної мальперфузії, такі як збільшення частоти затримки розвитку плода (ЗРП), розрив плодових оболонок перед пологами і, як наслідок, необхідність розродження шляхом кесаревого розтину,

спостерігалися з вищою частотою в інфікованих порівняно з неінфікованими.

Крім того, збільшується загальна частота викиднів — навіть при більш легкому перебігу захворювання [1].

Захворюваність на COVID-19 під час вагітності пов'язана зі зростанням тяжкої материнської захворюваності, смертності та неонатальних ускладнень [Villar J, Ariff S.]. Однак вплив вагітності, ураженої COVID-19, на розвиток плода та функцію плаценти не до кінця з'ясовано.

Повідомлялося, що вищий відсоток дітей, які народилися більше ніж через 2 тижні після зараження COVID-19 у матерів, страждали від затримки розвитку плода (ЗРП) порівняно з тими, які народилися протягом 2 тижнів після зараження матері COVID-19 [5]. Дослідники припускають, що захворюваність на COVID-19 може впливати на розвиток плода [4].

Кілька досліджень виділили вірус у плаценті вагітних жінок, у яких був позитивний тест на вірус під час або перед пологами [6]. Останні дослідження показали зв'язок між COVID-19 під час вагітності та розвитком прееклампсії [7]. У цьому контексті було висловлено припущення, що SARS-CoV-2 зв'язується з плацентарним рецептором ACE2, викликаючи кілька уражень плаценти та, можливо, судинні захворювання, такі як прееклампсія. Це може призвести до неповної перфузії та плацентарної недостатності, а також клінічно до ЗРП та перинатальної смерті [8].

Однак незрозуміло, чи має інфекція SARS-CoV-2 під час вагітності подібні ефекти на плаценту при нетяжкому перебігу. Не оцінювався вплив інфекції SARS-CoV-2 на функцію плаценти. Об'єктивна оцінка стійкого впливу на функцію плаценти після захворювання є нагальною потребою для вагітних жінок, уражених COVID-19.

Повідомляється, що гістологічні зміни, такі як відкладення фібрину, запальні зміни та утворення тромбів у міжворсинчастому та навколоросинчастому просторі, посилюються при більшому вірусному навантаженні. Це може бути просто знахідка, отримана через інтенсивність запалення чи інфекції, яким піддавалися такі пацієнти. Однак незрозуміло, чи є COVID-19 викликає більш значні ушкодження, ніж інші інфекції та запалення. Також були опубліковані повідомлення про плацентит, характерний для COVID-19 [9].

Згідно з повідомленнями, внаслідок

COVID-19 можуть виникати порушення мікроциркуляції [10]. Хоча причину дефектів мікроциркуляції не встановлено, ці зміни можуть бути пов'язані з даними дослідження [11] про зниження оксигенації плаценти. Результати цього дослідження показують, що сильна системна реакція матері на COVID-19 також може вплинути на плаценту, що, можливо, призведе до аномальної організації плаценти. На думку авторів спричинена аномаліями тканин, головним чином пов'язаними з утворенням мікротромбів.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – визначити ознаки плацентарної дисфункції, оцінити стан плода і новонародженого при Covid-19, перенесеному жінкою під час вагітності.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Комплексно обстежено 200 пацієток з підтвердженим SARS-CoV-2, що були госпіталізовані КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» (КНП «КМЦРПМ»): 1 група 50 вагітних з тяжким перебігом Covid-19, що потребували інтенсивного догляду у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії та 2 група - 150 вагітних з середньою тяжкістю, що лікувались у інфекційно-акушерському відділенні. Контрольну групу склали 50 вагітних, що не хворіли на Covid-19.

Ведення вагітності та лікування проводили згідно з протоколами діагностики та лікування, затвердженими Міністерством охорони здоров'я України.

Методом доплерографії визначали стан матково-плацентарно-плодового кровотоку. Ультразвукове і доплерометричне дослідження здійснювали за допомогою апарату «Philips HD 11 XE» (Австрія), який оснащено блоком пульсуючої хвилі і функцією кольорового доплерівського картирування. При цьому проводився аналіз кривих швидкостей кровотоку з визначенням індексу резистентності, пульсаційного індексу та систоло-діастолічного відношення в спіральних артеріях, термінальних гілках артерії пуповини, артерії пуповини, маткових артеріях і в середній мозковій артерії плода, розраховували також церебро-плацентарне відношення (ЦПВ) - співвідношення пульсаційних індексів середньої мозкової артерії плода та артерії пуповини, яке вважають незалежним маркером плацентарної дисфункції та гіпоксії плода. Зниження ЦПВ <1 є проявом компенсаторної централізації кровообігу з переважним кровопостачанням життєво важливих органів для досягнення оптимальної оксигенації мозку при прогресуючій гіпоксії.

Для оцінки стану плода записували кардіотокограму з використанням кардіомонітору фірми Philips Avalon FM20. Обчислювали такі показники: базальну частоту серцевих скорочень (БЧСС), амплітуду миттєвих осциляцій (АМО), кількість, амплітуду й тривалість акцелерацій, частоту й тривалість децелерацій. Обстеження за допомогою кардіотокографа проводили протягом 30 хвилин через день, а за необхідності щоденно, починаючи з 32 тижнів вагітності. З метою інтерпретації кардіотокограм використовувалась бальна система оцінки Fisher W.M. Проведення автоматичного розрахунку та аналізу кардіотокограми за критеріями Dawes/Redman. З метою характеристики стану плода встановлювали його біофізичний профіль (БПП) за А.М.Vintzileos і співавт. (1983).

Проводилось патоморфологічне дослідження плаценти жінок, що перенесли Covid-19.

Проведення дослідження погоджено з етичним комітетом НУОЗ України імені П. Л. Шупика, робота є фрагментом НДР «Розробка тактики ведення вагітності після перенесеного грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій». Всі дослідження здійснювалися після отримання інформованої згоди пацієнтки на проведення діагностики та лікування.

Усі отримані дані оброблено методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині, з використанням критерію кутового перетворення Фішера та критерію Манна-Уїтні з рівнем значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Тяжкий перебіг COVID-19 супроводжується зростанням частоти акушерських і перинатальних ускладнень. Ознаки плацентарної дисфункції спостерігались у переважній більшості жінок 1 групи (72,0% проти 34,0% у групі 2; $p < 0,05$), що обумовило дистрес плода в половини вагітних (48,0% проти 17,4%; $p < 0,05$) та затримку росту плода в третини жінок (35,7% проти 10,9%; $p < 0,05$). Анемія вагітних відмічалась у 56,0% проти 26,0% відповідно ($p < 0,05$). Преeklampsія спостерігалась у 2,5 рази частіше, ніж у групі 2 (12,0% проти 4,7%; $p < 0,05$). В третини пацієнток пологи були передчасними (30,0% проти 15,3%), серед них у 6 (12,0%) випадках пологи відбулися до 32 тижнів. Розродження шляхом кесаревого

розтину проводили у 54,0% проти 31,3% пацієнток групи відповідно за групами.

Результати доплерометрії у 32-34 тижні вагітності виявили суттєві порушення материнсько-плацентарно-плодового кровотоку у жінок основної групи. Так, відмічені порушення внутрішньо-плацентарного кровотоку: достовірне підвищення судинної резистентності в спіральних артеріях (PI склав $0,54 \pm 0,03$ проти $0,44 \pm 0,02$ та $0,42 \pm 0,02$ у жінок групи порівняння та контрольної групи відповідно, $p < 0,05$). Патологічні зміни плодово-плацентарного кровотоку діагностовано у 14 (28,0%) вагітних з появою у деяких випадках нульового або від'ємного кровотоку в фазу ранньої діастолі в артерії пуповини. У артерії пуповини спостерігалось підвищення PI та СДВ. Зниження PI в середній мозковій артерії плода ($1,31 \pm 0,07$ проти $1,50 \pm 0,06$ та $1,55 \pm 0,06$, $p < 0,05$) та, відповідно, ЦПВ ($1,14 \pm 0,21$ проти $1,81 \pm 0,19$ та $1,96 \pm 0,16$ відповідно, $p < 0,05$) вказує на централізацію кровотоку плода у відповідь на гіпоксію.

На погіршення стану плода в основній групі вказували результати кардіотокограми, оцінка БПП ($6,69 \pm 0,30$ проти $8,71 \pm 0,28$ та $9,74 \pm 0,25$ балу у жінок групи порівняння та контрольної групи, $p < 0,05$).

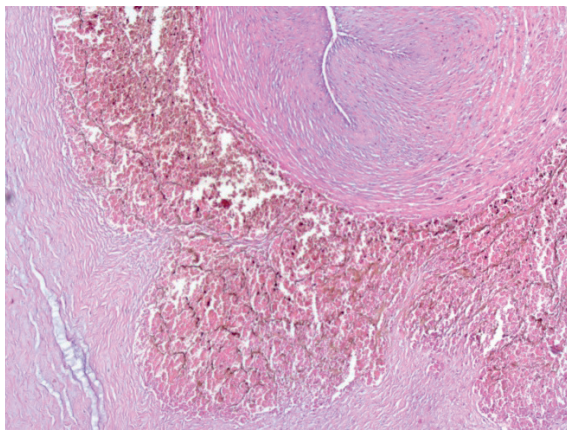
Аналіз кардіотокограми згідно критеріїв Dawes/Redman виявив рівень показника короткої варіабельності (STV) вище 4,0 (відсутність ацидемії плода) у 52,0% пацієнток основної групи проти 76,0% та 94,0% жінок групи порівняння та контрольної групи ($p < 0,05$). При цьому критичні значення STV нижче 2,5 зафіксовано лише в основній групі у 4 (8,0%) вагітних.

При дослідженні плаценти жінок з коронавірусною хворобою COVID-19 встановлено ознаки плацентарної недостатності, які мали різну ступень вираженості, характер розповсюдженості та відповіді на вірусну інфекцію. Ознаки хоріоамніоніту, який асоціюється з внутрішньоутробною інфекцією, виявлено у 9 (18,0%) зразках жінок групи 1 і в 7 (4,7%; $p < 0,05$) - групи 2. В пуповині та оболонках – виражений набряк, дисмукоїдоз, крововиливи, в окремих випадках тенденція до тромбоутворення, дисмукоїдоз, в частині випадків – в оболонках ознаки амніоніту (рис. 1, 2).

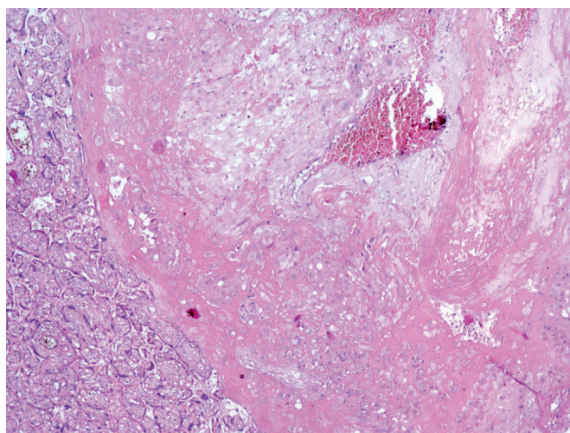
Таблиця 1. Показники материнсько-плацентарно-плодового кровотоку в 32-34 тижні вагітності після перенесеного COVID-19

Показник кровотоку	Група пацієнток		
	Основна група, n = 50	Група порівняння, n = 150	Контрольна група, n = 50
в спіральних артеріях			
СДВ	1,54±0,03	1,48±0,03	1,47±0,04
ПІ	0,54±0,03*#	0,44±0,03	0,42±0,02
ІР	0,36±0,03	0,35±0,04	0,36±0,03
в термінальних гілках артерії пуповини			
СДВ	2,8±0,24*	2,36±0,20	2,14±0,19
ПІ	0,99±0,02*#	0,84±0,04	0,82±0,06
ІР	0,63±0,04	0,60±0,05	0,53±0,06
в артерії пуповини			
СДВ	4,20±0,15*#	3,45±0,14	3,14±0,11
ПІ	1,39±0,06*#	1,20±0,05	1,18±0,06
ІР	0,76±0,06*	0,61±0,09	0,59±0,06
в маткових артеріях			
СДВ	2,35±0,10	2,25±0,12	2,14±0,13
ПІ	0,95±0,11	0,78±0,12	0,72±0,09
ІР	0,56±0,06	0,52±0,07	0,51±0,06
в середній мозковій артерії плода			
СДВ	4,05±0,22	4,37±0,34	4,61±0,36
ПІ	1,31±0,07*#	1,50±0,06	1,55±0,06
ІР	0,72±0,08	0,75±0,06	0,77±0,07
ЦПВ	1,14±0,21*#	1,81±0,19	1,96±0,16

Примітки: * - різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи (p<0,05);
- різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння (p<0,05)



**Рисунок 1. Пуловина з набряком, великі крововиливи, дисмукоїдоз.
Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення x 50**



**Рисунок 2. Оболонки плаценти з вираженими дегенеративними змінами, дисмукоїдозом, набряком, крововиливами, клітинною інфільтрацією – ознаки амніоніту.
Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення x 100**

В тканині плаценти відмічались набряк, ішемії та інфарктів, в наслідок тромбоутворення у судинах середнього та дрібного калібру (рис. 3).
ушільнення паренхіми, виражені та розповсюджені дисциркуляторні розлади у вигляді зон

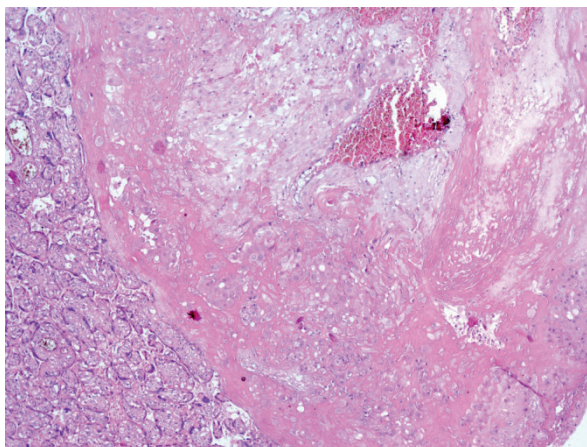


Рисунок 3. Тканина плаценти з великою зоною інфаркту, тромбозом, зони організації інфаркту. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення x 50

Великі ділянки відкладанням фібрину у міжворсинчастих просторах, збільшення міжворсинчастого фібрину, міжворсинчастий тромбоз, дисоційоване дозрівання ворсин, наявність недозрілих ворсин, синцитіальні бруньки, проліферація синцитотрофобласту, сегментарно ангіоматоз ворсин. В більшості випадків хронічна лімфо-гістіоцитарна клітинна інфільтрація ворсин та інтервіллозит, ознаки васкуліту (рис. 4).

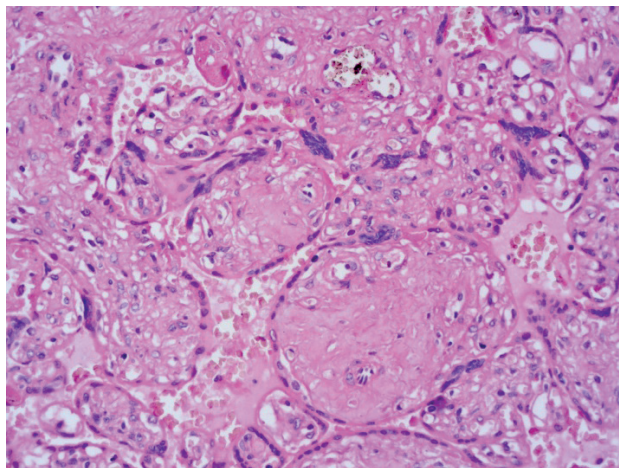


Рисунок 4. Тканина плаценти з вираженими фібринроїдними змінами, інтервіллозит, васкуліт. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення x 200

Такі патологічні зміни плаценти можуть спричинити передчасний розрив плодових оболонок і передчасні пологи, що негативно позначається на стан новонароджених.

44,0% дітей, матері яких страждали на тяжку форму коронавірусної інфекції, народилися у стані асфіксії (проти 15,3% у групі 2; $p < 0,05$), причому у 16,0% випадків це була тяжка асфіксія, що в кілька разів перевищувало відповідну частоту у групі 2 (2,2%). Третина дітей народилась недоношеними (30,0 % проти 15,3 %, $p < 0,05$), 34,0 % проти 16,7 % - з ознаками гіпотрофії ($p < 0,05$). В 36,0% дітей групи 1 спостерігались прояви дихальної недостатності (проти 12,7% новонароджених групи 2; $p < 0,05$), в 9 (19,0%) випадків діагностовано респіраторний дистрес-синдром тяжкого ступеня. У 8 (16,0 %) дітей групи 1 діагностовано підтверджену рентгенологічно двобічну пневмонію. Клінічно прояви геморагічного синдрому виявлялися з другої доби (петехії, кровотечі ШКТ), на п'яту добу – виразково-некротичний ентероколіт різного ступеня тяжкості. На тлі поліорганної недостатності дві дитини померли (смертність склала 0,4 %).

Окрім респіраторного дистрес-синдрому та геморагічного синдрому спостерігалась висока частота інших порушень періоду ранньої неонатальної адаптації: неврологічні розлади більш ніж у половини дітей у групі 1 (56,0% проти 24,9%; $p < 0,05$), у половини дітей - гастроінтестинальний синдром (50,0% проти 9,3%; $p < 0,05$), порушення терморегуляції – у 40,0% дітей (проти 8,7%; $p < 0,05$), у 34,0% гіпоглікемічний синдром (проти 10,7%; $p < 0,05$).

22,0 % дітей 1 групи потребували догляду у відділенні інтенсивної терапії (проти 4,7 % дітей групи 2, $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

Тяжкий перебіг захворювання Covid-19 прямо чи опосередковано обумовлює суттєво вищу частоту ускладнень вагітності. Перш за все, це плацентарна недостатність у переважній більшості пацієнток (72,0 %), що обумовлює затримку росту плода та його дистрес (у 32,0 % та 48,0 %).

Результати доплерометрії у 32-34 тижні вагітності виявили суттєві порушення материнсько-плацентарно-плодового кровотоку у жінок при перенесеному Covid-19: підвищення судинної резистентності в спіральних артеріях, патологічні зміни плодово-плацентарного кровотоку діагностовано у 20,5 % вагітних, у артерії пуповини спостерігалось підвищення пульсаційного індексу та систоло-діастолічного відношення. Зниження пульсаційного індексу в середній мозковій артерії плода та, відповідно, церебро-плацентарного відношення вказує на централізацію кровотоку плода у відповідь на гіпоксію.

На погіршення стану плода вказують результати кардіотокограми та знижена оцінка біофізичного профілю плода ($6,69 \pm 0,30$). Згідно критеріїв Dawes/Redman рівень показника короткої варіабельності (STV) нижче 4,0 (ацидемія плода) спостерігається у 48,0 % пацієнток, цьому критичні значення STV нижче 2,5 - у 8,0 % вагітних.

При патоморфологічному дослідженні плаценти відмічаються вірусіндуковані порушення різних структур у вигляді дегенеративних та альтеративно-дегенеративних змін, дисмукоїдоз, розлади кровообігу, ураження ендотелію та тромбоутворення, ішемія, інфаркти та васкуліт. Ознаки хоріоамніоніту, який асоціюється з внутрішньоутробною інфекцією, виявляються у 18,0% плацент.

44,0 % дітей народжуються в стані асфіксії, у 36,0% дітей - прояви дихальної недостатності, у 16,0 % - двобічна пневмонія. Висока частота неврологічних порушень (56,0 %), гастроінтестинального (50,0 %), гіпоглікемічного (34,0 %) та геморагічного (32,0 %) синдромів 22,0 % дітей потребували догляду у відділенні інтенсивної терапії. Перинатальна смертність склала 0,4 ‰.

Отже, діти, народжені жінками, вагітність яких ускладнювалась інфекцією SARS-CoV-2, відносяться до групи високого ризику і потребують тривалого спостереження для моніторингу стану організму розробки чітких алгоритмів догляду залежно від стану пацієнтів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. McClymont E, Albert AY, Alton GD, et al. Association of SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy With Maternal and Perinatal Outcomes. *JAMA*. 2022 May 24;327(20):1983-1991. doi: 10.1001/jama.2022.5906.
2. Boncompagni A, De Agostini M, Lugli L, et al. Unexpected Vertical Transmission of SARS-CoV-2: Discordant Clinical Course and Transmission from Mother to Newborn. *Microorganisms*. 2022 Aug 26;10(9):1718. doi: 10.3390/microorganisms10091718.
3. Vizheh M, Allahdadian M, Muhidin S, Valiani M, Bagheri K, Borandegi F, Ghasimi G. Impact of COVID-19 Infection on Neonatal Birth Outcomes. *J Trop Pediatr*. 2021 Oct 6;67(5):fmab094. doi: 10.1093/tropej/fmab094.
4. Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2021;175(8):817-826. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.
5. Mullins E, Perry A, Banerjee J, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: the PAN-COVID study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;276:161-167. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.07.010.
6. Argueta LB, Lacko LA, Bram Y, et al. Inflammatory responses in the placenta upon SARS-CoV-2 infection late in pregnancy. *iScience*. 2022;25(5):104223. doi: 10.1016/j.isci.2022.104223.
7. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(1):68-89.e3. doi: 10.1016/j.ajog.2021.07.009.
8. Schwartz DA, Avvad-Portari E, Babl P, et al. Placental tissue destruction and insufficiency from COVID-19 causes stillbirth and neonatal death from hypoxic-ischemic injury. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;146(6):660-676. doi: 10.5858/arpa.2022-0029-SA.
9. Linehan L, O'Donoghue K, Dineen S, et al. SARS-CoV-2 placentitis: an uncommon complication of maternal COVID-19. *Placenta*. 2021;104:261-266. doi: 10.1016/j.placenta.2021.01.012.
10. Andescavage NN, Yuan L, Barnett S, et al. 1116 microstructural & functional changes in the placenta during the COVID-19 pandemic. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(2):S687-S688. doi: 10.1016/j.ajog.2020.12.1140.
11. Shoichi Magawa, Masafumi Nii, Naosuke Enomoto, Yuya Tamaishi, Sho Takakura, Shintaro Maki, Masaki Ishida, Kazuhiro Osato, Eiji Kondo, Hajime Sakuma & Tomoaki Ikeda (2023) COVID-19 during pregnancy could potentially affect placental function, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 36:2, DOI: 10.1080/14767058.2023.2265021

SUMMARY

PLACENTAL DYSFUNCTION, FETAL AND NEWBORN CONDITION WITH COVID-19 IN PREGNANCY

KAMINSKIY V.V., ZHDANOVYCH O.I., SAVCHUK R.M., KOLOMIICHENKO T.V.

Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv

Purpose. To determine signs of placental dysfunction, to assess the condition of the fetus and newborn in case of Covid-19, transferred to a woman during any.

Materials and methods. 50 pregnant women with a severe course of Covid-19 (group 1) and 150 pregnant women with moderate severity of the disease (group 2) were examined. The control group consisted of 50 pregnant women who did not suffer from Covid-19. The state of uterine-placental-fetal blood flow was determined by the Doppler method. To assess the condition of the fetus, a cardiocogram was recorded, cardiocogram analysis was performed according to the Dawes/Redman criteria, and the biophysical profile of the fetus was established. Pathomorphological examination of the placenta was conducted.

Results. Established placental insufficiency in most cases (72.0%) of patients with a severe course of Covid-19, supports the growth of the fetus and its distress in 32.0% and 48.0% of women. The results of dopplerometry at 32-34 weeks revealed significant violations of maternal-placental-fetal blood flow. A decrease in the pulsatility index in the middle cerebral artery of the fetus and

cerebro-placental ratio indicates the centralization of fetal blood flow in response to hypoxia. When the status of the fetus is reduced, a reduced assessment of the biophysical profile of the fetus is indicated (6.69 ± 0.30). According to the Dawes/Redman criteria, fetal protein acidemia occurred in 48.0% of patients, critical condition - in 8.0% of pregnant women. Pathomorphological examination of the placenta reveals violations of various structures in the form of degenerative and alterative-degenerative changes, dysmucoidosis, circulatory disorders, damage to the endothelium and thrombus formation, ischemia, infarction, and vasculitis. Signs of chorioamnionitis are found in 18.0% of placentas. 44.0% of children are born asphyxiated, 36.0%

have respiratory failure, and 16.0% have bilateral pneumonia. High frequency of neurological disorders (56.0%), gastrointestinal (50.0%), hypoglycemic (34.0%) and hemorrhagic (32.0%) syndromes. 22.0% of children needed care in the intensive care unit. Perinatal mortality was 0.4 ‰.

Conclusion. Children born to women whose pregnancy complicated their SARS-CoV-2 infection belong to the high-risk group and require final follow-up to monitor the status of developed clear care algorithms depending on the condition.

Key words: pregnancy, Covid-19, placenta, placental dysfunction, fetus, newborn, maternal-placental-fetal blood flow

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРУ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ ЖІНКИ В РОЗВИТКУ АДЕНОМІОЗУ

ЩЕРБИНА М.О., ПОТАПОВА Л.В., ЩЕРБИНА І.М.,
МЕРЦАЛОВА О.В, ЛІПКО О.П., ЧЕХУНОВА А.О.

Харківський національний медичний університет,
кафедра акушерства та гінекології №1, м. Харків

Аденоміоз є однією з важливих проблем сучасної гінекології, яка призводить до порушень репродуктивної функції, зниження працездатності та якості життя жінок. Поширеність ендометріозу в популяції жінок складають від 20-55% у пацієнток репродуктивного віку. Важливу роль у виникненні та розвитку аденоміозу відіграють генетична схильність, гормональні зміни та вплив імунологічних факторів. Великий інтерес представляє нова концепція, щодо значної ролі бактеріальної контамінації статевого тракту у пацієнток з аденоміозом. Актуальним є вивчення впливу мікроорганізмів на механізми активації запальної реакції, асоційованої з прогресуванням ендометріоїдного ураження і вимагає пошуку нових підходів до діагностики, тактики лікування захворювання.

Мета роботи вивчення впливу характеру урогенітальної інфекції жінки на розвиток аденоміозу.

Матеріали та методи. Обстежено 85 пацієнток з аденоміозом I та II ступінь поширення та 30 здорових фертильних жінок. Середній вік обстежених становив $27,3 \pm 1,6$ років. Проводили комплексне клінічне обстеження, ультразвукові, кольпоскопічні, гістроскопічні дослідження. Визначення мікробної флори репродуктивного тракту включало бактеріоскопічний, бактеріологічний методи дослідження, специфічні інфекції урогенітальної сфери визначали за допомогою методу ПРЛ. Визначення концентрації цитокінів проводили за допомогою тест-систем для імуноферментного аналізу. Статистична обробка даних виконана з використанням пакетів програм Statsoft Statistica v6.0 і Microsoft Excel 97.

Результати досліджень. У структурі гінекологічних захворювань у 95,6% пацієнток з аденоміозом зустрічалися запальні захворювання жіночих статевих органів хронічна герпетична та цитомегаловирусна інфекція виявлена майже у 93%. У жінок з аденоміозом переважає II-III ступень чистоти піхви з «проміжним» типом біоценозу, який характеризується зниженим вмістом лактобактерій, наявністю різних видів морфотипів грампозитивних і грам - негативних паличок і коків, та дисбіозом (49,4%), коли переважає змішана бактеріальна мікрофлора, високий відсоток поєднання аденоміозу з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу обґрунтовує необхідність застосування антимікробної терапії у даній категорії пацієнток. При вивченні цитокінового профілю цервікального вмісту та ендометрію було встановлено підвищення концентрації основних прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНПа та фактора з хемотоксичними властивостями ІЛ-8. Отримані дані свідчать про те, що розвитку аденоміозу сприяє попередня імунозапальна реакція, що супроводжується порушенням місцевого цитокінового балансу.

Висновки. Мікробіологічне обстеження пацієнток аденоміозом дозволило виявити порушення мікробного пейзажу репродуктивного тракту у більшості обстежених. Отримані дані свідчать про високий відсоток поєднання аденоміозу з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу. Попередня аденоміоз імунозапальна реакція, супроводжується порушенням місцевого цитокінового баланс. Підвищена активність цитокінів та наявність інфекційних агентів асоційовані з поширенням аденоміозу.

Ключові слова: аденоміоз, урогенітальна інфекція жінки, асоціації мікробної флори, цитокіновий дисбаланс,

Проблема репродуктивного здоров'я жінок в останні роки є одним із пріоритетних медико-соціальних напрямків, що визначає актуальність досліджень, присвячених діагностиці,

лікуванню та профілактиці гінекологічних захворювань. Найвагомим фактором, що впливає на репродуктивне здоров'я є зростання частоти та поширеності ендометріозу, захворювання що не-

рідко призводить до пригнічення репродуктивної функції та зниження працездатності жінки [1].

Згідно з пояснювальними зауваженнями ВООЗ, ендометріоз визначається як дисгормональна гіперплазія ектопованого ендометрію, яка може мати характер кістозного або пухлинного утворення, при цьому аденоміоз визначається як «доброякісна інвазія ендометрію в міометрій, що призводить до дифузного збільшення залоз та стромы» [2]. Поширеність ендометріозу в популяції жінок складають за даними різних авторів від 20-55% у пацієток репродуктивного віку [3]. Важливу роль у виникненні та розвитку аденоміозу за даними літератури відіграють генетична схильність, гормональні зміни та вплив імунологічних факторів [4]. Аденоміоз є причиною дисменореї, менорагії, синдрому хронічного тазового болю і безпліддя у 45% пацієток, які страждають на аденоміоз [5,6].

Численні теорії поширення ендометріозу широко обговорюються в літературі, разом з тим, багато питань, присвячених даній проблемі, залишаються суперечливими або маловивченими [7,8]. В останні роки в патогенезі ендометріозу важливе значення приділяється порушенням імунного гомеостазу. Дослідження, присвячені виявленню імунологічних аспектів аденоміозу, свідчать, що одним із факторів патогенезу аденоміозу є цитокіновий дисбаланс [9,10]. Доведено суттєве зростання в периферичній крові пацієток з аденоміозом низки прозапальних цитокінів - IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF, що пояснює активну участь цитокінів у клітинній активації, проліферації, експресії молекул адгезії та імунозапалення [11].

Великий інтерес представляє нова концепція, щодо значної ролі бактеріальної контамінації статевого тракту у пацієток з аденоміозом. Ця проблема найбільш актуальна у жінок репродуктивного віку. Саме репродуктивний вік є активним в аспекті статевого життя, вагітності, пологів, використання контрацептивних засобів. У дослідженні Chen, C. та ін. (2017) повідомлялося про існування різних бактеріальних угруповань по всьому жіночому репродуктивному тракту та їх зв'язку із захворюваннями матки [12,13].

У сучасній науковій літературі представлені дані, щодо впливу мікроорганізмів на механізми активації запальної реакції, асоційованої з прогресуванням ендометріюїдного ураження [14,15].

З огляду на те, що місцева імунозапальна реакція і зміни в загальній імунореактивності організму можуть виникати під впливом вірусної та

мікробної інфекції, а також бути причиною порушень імунорегуляції та зниження наглядової функції імунної системи, у свою чергу сприяти виникненню та поширенню ендометріюїдних гетеротопій, тому актуальність вивчення проблеми і вимагає пошуку нових підходів до діагностики, тактики лікування захворювання.

МЕТОЮ роботи було вивчення впливу характеру урогенітальної інфекції хворих на розвиток аденоміозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 85 пацієток з аденоміозом, серед них у 73 (45, 0%) виявлено I ступінь поширення; II ступінь – у 12 (15%) пацієтки. Середній вік обстежених становив 27,3 \pm 1,6 років. Контрольну групу становили 30 здорових фертильних жінок.

Комплексне обстеження включало вивчення характеру скарг, анамнезу, ультразвукове трансвагінальне дослідження, кольпоскопічні, гістроскопічні дослідження. Дослідження тканин ендометрію та епітелію цервікального каналу та піхви для визначення мікробної флори включало бактеріоскопічний, бактеріологічний методи дослідження з визначенням чутливості до антибіотиків.

Мікрофлору оцінювали за методом Haenel H. (1979) згідно з яким враховували: 1) частоту виявлення мікроорганізмів у даному біотопі; 2) загальне обсіменіння; 3) кількість й видовий склад: а) лактобактерій; б) стрептококів; в) стафілококів; г) ентеробактерій; д) грибів роду *Candida*; 4) мікробні асоціації. Визначення інфекцій урогенітальної сфери специфічної ДНК HSV1,2 та CMV проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПРЛ) і ІФА за допомогою наборів реагентів до HSV I, II, *Chlamydia trachomatis*, HPV, *U.parvum/U. uralyticum*, *Gardnerella*, *Mycoplasma hominis*, згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартних наборів реактивів «UBI» (США).

Визначення концентрації IL-8, IL-6, IL-1 β , TNF- α (в цервікальному слизі, ендометрії) проводили за допомогою тест-системи для імуноферментного аналізу згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартних наборів реактивів тест-систем.

Дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм і вимог Гельсінської декларації, протокол дослідження узгоджений Локальним етичним комітетом.

Статистична обробка даних виконана з використанням пакетів прикладних програм

Statsoft Statistica v6.0 і Microsoft Excel 97. Достовірність відмінностей середніх величин незалежних вибірок оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Анамнестичні дані жінок основної групи вказували на несприятливий сімейний анамнез у понад 70% пацієнок (лейоміома матки, гіперплазія ендометрію). При аналізі характеристик менструального циклу відзначено раннє настання менархе (раніше 11 років), рясні та тривалі менструації зафіксовані у 65,7% обстежених, тривале (понад рік) становлення циклу у 17,1% жінок, що вказує на дисфункцію в системі регуляції репродуктивної системи при аденоміозі. Найбільш частим симптомом захворювання стала дисменорея, частота якої склала 48,2%, мізерні кров'янисті виділення до і після менструації у 22,4% хворих, гіперполіменорея виявлена у 5,9% хворих, безпліддя у 45,9%.

При вивченні екстрагенітальної патології у хворих на аденоміоз найбільш часто зустрічалися гострі респіраторні захворювання, частота перенесених дитячих інфекцій становила 79,4%. Привертає увагу висока частота перенесених захворювань шлунково-кишкового тракту (гастрити, коліти, сигмоїдити), що, можливо, пояснюється порушеннями в імунній системі у цих хворих.

У структурі гінекологічних захворювань у 95,6% пацієнок зустрічалися запальні захворювання жіночих статевих органів. Їх структура та частота виглядали наступним чином: кольпіти діагностовані у 68,6% пацієнок; хронічні сальпінгофорити спостерігалися у 42,5% пацієнок; хронічні ендометрити у 36%, ендометріоз – у 70%. При кольпоскопії слизової оболонки піхви та шийки матки ерозія шийки матки виявлена у 26,4% хворих. При ультразвуковому дослідженні жінок основної групи виявлено потовщення «перехідної зони» (товщина понад 5 мм), наявність гетерогенних структур, «пористість» міометрію. Основними гістероскопічними ознаками внутрішнього ендометріозу були нерівномірність контурів порожнини матки, нерівномірний малюнок стінок, наявність криптів. Гістероскопія, поєднувалася з прицільною біопсією та подальшим гістологічним дослідженням біоптату. Отриманий матеріал свідчив також про наявність ознак запального процесу в ендометрії та вмісту цервікального каналу, які при гістологічному дослідженні було виявлено у 83% пацієнок.

Вивчаючи мікроскопічну характеристику біоценозу піхви «нормоценоз» діагностовано у 80,0% пацієнок контрольної групи, у основної групи – у 9,4%. «Проміжний» тип виявлено у 13,3% пацієнок контрольної групи, у 43,5% пацієнок основної групи. Дисбіоз піхви діагностовано у 49,4% пацієнок основної групи, в контрольній групі дисбіоз був відсутній. Таким чином, у жінок з аденоміозом переважає II-III ступень чистоти піхви з «проміжним» типом біоценозу 43,5%, який характеризується зниженим вмістом лактобактерій, наявністю різних видів морфотипів грампозитивних і грам - негативних паличок і коків, та дисбіозом (49,4%), коли переважає змішана бактеріальна мікрофлора.

Вивчення структури асоціації мікробної флори піхви та цервікального каналу показало, що моноінфекція була виявлена у 25,6% пацієнок, а асоціації збудників з двох і більше видів були виявлені у 74,7% пацієнок ($p < 0,05$). Представники класу Mollicutes (*M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum/parvum*) займали чільне місце в епітелії цервікального каналу і були виявлені у 58,6% жінок, *Chlamidia trachomatis* і *Herpes simplex virus I, II* були виявлені в епітелії цервікального каналу 3% пацієнок. Бактеріальний вагіноз був діагностований у 36,8% пацієнок, *Candida albicans* – у 24,8% пацієнок. У складі мікробіоти ендометрію *Staphylococcus spp.* виявлено у 35% пацієнок, *Eubacterium spp.* була присутня у 2,4% обстежених. *Mycoplasma hominis* виявлена у 1,2% випадку, *Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.*, *Candida spp.*, *Ureaplasma (urealyticum+parvum)* та *Mycoplasma hominis* були виявлені менш ніж у 10% досліджень. Серед хворих на аденоміоз у 10,6% була ідентифікована ДНК HSV1,2 у цервікальному слизу та ендометрії. Латентну фазу хронічної HSV1,2 інфекції виявлено у 89,4% хворих. У 62,5% хворих ДНК CMV була ідентифікована і в цервікальному слизу та в ендометрії. Серед жінок контрольної групи віруси у цервікальному каналі виявлено у 1,7% - HSV1,2 у 2,0% - CMV; в ендометрії віруси не виявлено.

При вивченні цитокінового профілю статевого тракту було встановлено підвищення концентрації основних прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП α та фактора з хемотоксичними властивостями ІЛ-8.

Вивчення концентрації цитокінів у цервікальному слизу та ендометрії представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Цитокиновий профіль цервікального слизу та ендометрії у обстежених хворих, пг/мл

Показник	Контрольна група (n=30)		Основна група (n=85)	
	Цервікальний слиз	Ендометрій	Цервікальний слиз	Ендометрій
IL-8	3,8±0,4	53,2±4,3	5,7±0,4*	68,6±4,6*
IL-6	4,1±0,9	35,4±2,8	9,3±0,8*	52,6±4,9*
IL-1β	2,9±0,1	6,5±0,3	12,1±0,5*	15,7±0,9*
TNF-α	33,4±2,6	48,1±2,3	43,2±6,5	105,3±4,7*

Примітка: * $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із контрольною групою.

В результаті дослідження виявлено, що в ендометрії та цервікальному слизу зростала концентрація цитокинів IL-1β, 6, 8 ($p < 0,05$). Підвищення концентрації TNF-α було достовірним порівняно з контрольною групою, а в ендометрії в 2,4 рази вище порівняно з показником у цервікальному слизу ($p < 0,05$). Місцевий цитокиновий дисбаланс може бути як причиною зниження рівня імунного реагування, спрямованого на відновлення місцевого гомеостазу і підтримання нормального функціонування органів, так і змінювати імунні реакції, надаючи їм агресивний характер. Збільшення вмісту IL-8 у хворих на аденоміоз свідчить про залучення імунної системи до патогенезу даного захворювання за типом запальної реакції і одночасно відображає участь даного інтерлейкіну у проліферативній активності ендометріодних гетеротопій.

Таким чином, у розвитку аденоміозу цитокини (їх підвищена активність та дисбаланс) здатні виступати як фактори, що потенціюють проліферативну активність і тим самим брати участь у поширенні ендометріодного процесу. А також, ймовірно, наявність інфекційних агентів може порушувати рецепторний апарат матки, зрештою, призводячи до прогресу захворювання. Отримані дані свідчать про те, що розвитку аденоміозу сприяє попередня імунозапальна реакція, що супроводжується порушенням місцевого цитокинового балансу.

Отримані дані показали високий відсоток поєднання аденоміозу з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу та обґрунтували необхідність застосування антимікробної терапії у даній категорії пацієнток. Підтвердженням служить позитивна динаміка в лікуванні хворих з аденоміозом, та зниження частоти рецидивів захворювання при включенні до комплексу лікування етіотропою антибактеріальної та противірусної терапії.

ВИСНОВКИ

Мікробіологічне обстеження пацієнток аденоміозом дозволило виявити порушення мікробного пейзажу репродуктивного тракту у більшості обстежених. Виявлені дисбіотичні зміни виявляються формуванням мікст-інфекції. Мікробіологічні дослідження показали наявність у всіх обстежених жінок дисбіозу, який виявляється значним зниженням кількості лактобактерій або їх відсутністю та підвищенням вмісту умовно-патогенних мікробів, вірусів.

Отримані дані свідчать про високий відсоток поєднання аденоміозу з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу. Попередня аденоміоз імунозапальна реакція, супроводжується порушенням місцевого цитокинового балансу. У свою чергу, підвищена активність цитокинів та наявність інфекційних агентів асоційовані з поширенням ендометріозу.

Обґрунтовано необхідність застосування антимікробної терапії у пацієнток із поєднаною патологією геніталій, що включає аденоміоз та запальні захворювання.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Жилка НЯ., Миронюк ІС., Слабкий ГО. (2018) Характеристика деяких показників репродуктивного здоров'я жіночого населення України. *Wiadomości Lekarskie*. 2018;71(9): 1803–1808.
- WHO Endometriosis <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>.
- Kuohung W, Jones GL, Vitonis AF, Cramer DW, Kennedy SH, Thomas D, Hornstein MD. Characteristics of patients with endometriosis in the United States and the United Kingdom. *Fertil Steril*. 2002 Oct;78(4):767-72. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03342-3. PMID: 12372454.
- Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017

- Feb;209:3-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.021. PMID: 27216973.
5. Harmsen MJ, Wong CFC, Mijatovic V, Griffioen AW, Groenman F, Hehenkamp WJK, Huirne JAF. Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019 Sep 11;25(5):647-671. doi: 10.1093/humupd/dmz024. PMID: 31504506; PMCID: 6737562
 6. Puente JM, Fabris A, Patel J, Patel A, Cerrillo M, Requena A, Garcia-Velasco JA. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016 Sep 20;14(1):60. doi: 10.1186/s12958-016-0185-6. PMID: 27645154; PMCID: 5029059
 7. Konrad L, Dietze R, Kudipudi PK, Hornň F, Meinhold-Heerlein I. Endometriosis in MRKH cases as a proof for the coelomic metaplasia hypothesis? *Reproduction*. 2019 Aug;158(2):R41-R47. doi: 10.1530/REP-19-0106 PMID: 30978694.
 8. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012 Sep;98(3):511-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22819144; PMCID: PMC3836682.
 9. Wang F, Li H, Yang Z, Du X, Cui M, Wen Z. Expression of interleukin-10 in patients with adenomyosis. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1681-5. doi:10.1016/j.
 10. Rocha AL, Reis FM, Taylor RN. Angiogenesis and endometriosis. *Obstet Gynecol Int*[Internet]. 2013[cited 2022 Jan 25];2013:859619. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ogi/2013/859619/> doi: 10.1155/2013/859619
 11. Riccio LDGC, Santulli P, Marcellin L, Abbro MS, Batteux F, Chapron C. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Jul;50:39-49. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.010. PMID: 29506962.
 12. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, Li F, Yu X, Feng Q, Wang Z, Xie H, Chen X, Zeng C, Wen B, Zeng L, Du H, Tang H, Xu C, Xia Y, Xia H, Yang H, Wang J, Wang J, Madsen L, Brix S, Kristiansen K, Xu X, Li J, Wu R, Jia H. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2017 Oct 17;8(1):875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0. PMID: 29042534.
 13. Orlova Yu.A. To the question of the pathogenesis of some pro-inflammatory and immunological links of the endometrioid disease/ *Bulletin of problems biology and medicine / issue 4 part 1 (153), 2019;38-43*. doi: 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-38-43.
 14. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, Kitajima M, Nakashima M, Fushiki S, Kitawaki J. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol*. 2018 Jan 18;17(2):125-133. doi: 10.1002/rmb2.12083. PMID: 29692669; PMCID: PMC5902457.
 15. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol*. 2012;66:371-89. doi: 10.1146/annurev-micro-092611-150157. PMID: 22746335; PMCID: PMC3780402.

REFERENCES

16. Zhilka NY, Mironyuk IS, Slabkiy GO. Characteristics of the reproductive health of female population in Ukraine. *Wiad Lek*. 2018;71(9):1803-1808. Ukrainian. PMID: 30737944.
17. WHO Endometriosis <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>.
18. Kuohung W, Jones GL, Vitonis AF, Cramer DW, Kennedy SH, Thomas D, Hornstein MD. Characteristics of patients with endometriosis in the United States and the United Kingdom. *Fertil Steril*. 2002 Oct;78(4):767-72. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03342-3. PMID: 12372454.
19. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Feb;209:3-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.021. PMID: 27216973.
20. Harmsen MJ, Wong CFC, Mijatovic V, Griffioen AW, Groenman F, Hehenkamp WJK, Huirne JAF. Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019 Sep 11;25(5):647-671. doi: 10.1093/humupd/dmz024. PMID: 31504506; PMCID: 6737562
21. Puente JM, Fabris A, Patel J, Patel A, Cerrillo M, Requena A, Garcia-Velasco JA. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016 Sep 20;14(1):60. doi: 10.1186/s12958-016-0185-6. PMID: 27645154; PMCID: 5029059
22. Konrad L, Dietze R, Kudipudi PK, Hornň F, Meinhold-Heerlein I. Endometriosis in MRKH cases as a proof for the coelomic metaplasia hypothesis? *Reproduction*. 2019 Aug;158(2):R41-R47. doi: 10.1530/REP-19-0106 PMID: 30978694.
23. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012 Sep; 98(3):511-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22819144; PMCID: PMC3836682.
24. Wang F, Li H, Yang Z, Du X, Cui M, Wen Z. Expression of interleukin-10 in patients with adenomyosis. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1681-5. doi:10.1016/j.
25. Rocha AL, Reis FM, Taylor RN. Angiogenesis and endometriosis. *Obstet Gynecol Int*[Internet]. 2013[cited 2022 Jan 25];2013:859619. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ogi/2013/859619/> doi: 10.1155/2013/859619
26. Riccio LDGC, Santulli P, Marcellin L, Abbro MS, Batteux F, Chapron C. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Jul;50:39-49. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.010. PMID: 29506962.
27. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, Li F, Yu X, Feng Q, Wang Z, Xie H, Chen X, Zeng C, Wen B, Zeng L, Du H, Tang H, Xu C, Xia Y, Xia

- H, Yang H, Wang J, Wang J, Madsen L, Brix S, Kristiansen K, Xu X, Li J, Wu R, Jia H. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun.* 2017 Oct 17;8(1):875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0. PMID: 29042534.
28. Orlova Yu.A. To the question of the pathogenesis of some pro-inflammatory and immunological links of the endometrioid disease/ *Bulletin of problems biology and medicine / issue 4 part 1 (153), 2019;38-43.* doi: 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-38-43.
29. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, Kitajima M, Nakashima M, Fushiki S, Kitawaki J. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol.* 2018 Jan 18;17(2):125-133. doi: 10.1002/rmb2.12083. PMID: 29692669; PMCID: PMC5902457.
30. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol.* 2012;66:371-89. doi: 10.1146/annurev-micro-092611-150157. PMID: 22746335; PMCID: PMC3780402.

SUMMARY

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF THE CHARACTER OF WOMAN'S UROGENITAL INFECTION IN THE DEVELOPMENT OF ADENOMYOSIS

SHCHERBINA M.O., POTAPOVA L.V.,
SHCHERBINA I.M., LIPKO O.P.,
MERTSALOVA O.V., CHEKHUNOVA A.O.

Adenomyosis is one of the important problems of modern gynecology, which leads to impaired reproductive function, reduced work capacity and quality of life of women. The prevalence of endometriosis in the female population ranges from 20-55% in patients of reproductive age. An important role in the occurrence and development of adenomyosis is played by genetic predisposition, hormonal changes and the influence of immunological factors. Of great interest is a new concept regarding the significant role of bacterial contamination of the genital tract in patients with adenomyosis. The study of the influence of microorganisms on the mechanisms of activation of the inflammatory reaction associated with the progression of endometrioid lesions is relevant and requires the search for new approaches to diagnosis and treatment of the disease.

The purpose of the work is to study the influence of the woman's urogenital infection in the development of adenomyosis.

Materials and methods. 85 patients with 1st and 2nd degree adenomyosis and 30 healthy fer-

tile women were examined. The average age of the examined was 27.3 ± 1.6 years. A comprehensive clinical examination, ultrasound, colposcopic, hysteroscopic studies were conducted. Microbial flora analysis included bacterioscopic, bacteriological research methods with determination of sensitivity to antibiotics, and PCR method. The concentration of cytokines in the culture medium (supernatant) was determined by the enzyme immunoassay.

Statistical data processing was performed using the Statsoft Statistica v6.0 and Microsoft Excel 97 software packages.

Results. In the structure of gynecological diseases, 95.6% of patients with adenomyosis had inflammatory diseases of female genital organs, chronic herpes and cytomegalovirus infection was found in almost 93%. In women with adenomyosis, the II-III stage of vaginal cleanliness prevails with an "intermediate" type of biocenosis, which is characterized by a reduced content of lactobacilli, the presence of various types of morphotypes of gram-positive and gram-negative rods and cocci, and dysbiosis (49.4%), when a mixed bacterial flora prevails microflora, a high percentage of the combination of adenomyosis with chronic inflammatory diseases of the pelvic organs justifies the need to use antimicrobial therapy in this category of patients. When studying the cytokine profile of the cervical contents and endometrium, an increase in the concentration of the main pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, TNF α and a factor with chemotoxic properties IL-8 was found. The obtained data indicate that the development of adenomyosis is facilitated by a previous immune-inflammatory reaction, which is accompanied by a violation of the local cytokine balance.

Conclusions. Microbiological examination of patients with adenomyosis revealed a violation of the microbial landscape of the reproductive tract in most of the examined. The obtained data indicate a high percentage of the combination of adenomyosis with chronic inflammatory diseases of the pelvic reproductive organs. Previous adenomyosis is an immunoinflammatory reaction, accompanied by a violation of the local cytokine balance. Increased cytokine activity and the presence of infectious agents are associated with the spread of adenomyosis.

Key words: adenomyosis, woman's urogenital infection, microbial associations, cytokine imbalance.

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

Замовник:

Громадська організація «Асоціація акушерів-гінекологів України»

Адреса редакції: 04210 м. Київ, пр. Володимира Івасюка 16

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

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

сайт: <http://zbirnyk.aagu.com.ua/>

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

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

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

Підписано до друку 30.11.2023.

Формат 60x84 1/8.

6,51 ум. др. арк.

Тираж 1000.

Замовлення № 30112023.



Друк: ПП «ЕСТЕРО»

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

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