

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ЛЯШКО Мар'яна Богданівна

УДК 618.6-001.4-06-07-085:615.468.2:544.733.432:615.211

ДИСЕРТАЦІЯ

**Оптимізація методу ведення епізіотомної рани з урахуванням імунних
факторів та використанням гідрогелевих пов'язок**

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я» Спеціальність 222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота містить описані результати власних досліджень. Використання матеріалів, ідей, текстів та результатів інших авторів проводилось шляхом посилання на відповідне бібліографічне джерело

_____ Ляшко М.Б.

Науковий консультант – Говсєєв Дмитро Олександрович, професор, доктор
медичних наук

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Ляшко М.Б. Оптимізація методу ведення епізіотомної рани з урахуванням імунних факторів та використанням гідрогелевих пов'язок – кваліфікаційне наукове дослідження на правах рукопису.

Рукопис дисертаційного дослідження, що подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2024.

Зміст

Представлене дисертаційне дослідження присвячено вивченню питання перебігу репарації епізіотомної рани в аспекті покращення ефективності загоювання з використанням удосконаленого комплексу лікувально-профілактичних заходів.

До сьогоднішнього дня між лікарями акушерами-гінекологами точаться дискусії з приводу застосування рутинної епізіотомії, в той же час, відсутні дані щодо ефективності рутинного її використання в пологах. Варто зазначити, що особливості перебігу вагітності і пологів, висока частота інфекційних захворювань, які передаються статевим шляхом, хронічних персистуючих грибкових та бактеріальних інфекцій, цукрового діабету, в тому числі і гестаційного, погіршують загоєння епізіотомних ран в післяпологовому періоді. Ці факти дають підстави для пошуку ефективних підходів до ведення епізіотомних ран в післяпологовому періоді, зводячи можливі ускладнення до мінімуму.

Метою даної роботи є створення комплексу лікувально-профілактичних заходів поліпшення репарації епізіотомних ран з урахуванням клінічних, імунних, стресових факторів.

Завдання дослідження:

1. Встановити основні чинники, що утруднюють фізіологічну репарацію епізіотомної рани.
2. Вивчити у породілль особливості регуляції цитокінів та білків

теплого шоку під час репарації епізіотомної рани.

3. Визначити роль та надати оцінку впливу стресу та вираженості больових відчуттів протягом загоєння епізіотомної рани.
4. Оцінити вплив гідрогелевих пов'язок на процес репарації епізіотомної рани.
5. Дослідити клінічну прогнозованість запропонованого лікувально-профілактичного комплексу ведення епізіотомних ран.

З метою проведення дослідження та досягнення поставлених цілей, роботу було розділено на чотири етапи. На першому етапі дослідження здійснено обстеження дослідження, яке охоплювало клінічні, лабораторні та анамнестичні дані 123 пацієток, що народжували вперше та мали епізіотомні рани. Розподіл пацієток з епізіотомією на групи виконувався рандомізовано: шляхом парності чи непарності номеру історії пологів, так до групи порівняння потрапили непарні номери, до основної – парні. Так, до 1-ої групи (порівняння) увійшло 63 жінки (середній вік – $28 \pm 5,3$ років), для ведення яких застосовувались стандартні методи догляду за епізіотомною раною, включаючи антисептичну обробку швів, забезпечення належного догляду за раною та обмеження фізичного навантаження на ділянку промежини. До 2-ої групи (основної) увійшло 60 жінок (середній вік – $28,2 \pm 5,1$ років), яким окрім стандартного догляду за епізіотомною раною, також проводили заходи згідно удосконаленого комплексу лікувально-профілактичних дій з використанням гідрогелевих пов'язок, що містять лідокаїн.

На другому етапі проведено аналіз медичної документації, щодо анамнезу життя, хвороби, перебігу вагітності та пологів. Проведено клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження, відповідно до мети та задач пацієнтів у дійсному дослідженні розподіляли згідно критеріїв включення та виключення.

Критерії включення визначають специфічні групи осіб, які підходять для участі в дослідженні. Ці критерії охоплюють жінок, які народжували вперше та мали в пологах епізіотомію та епізіорафію. Крім того, важливою умовою

для включення є наявність інформованої згоди від жінки щодо її участі у дослідженні. Це гарантує етичність та забезпечує згоду пацієнта на участь у відповідному науковому дослідженні.

Критерії виключення: критерії виключення враховують широкий спектр факторів, що можуть впливати на результати дослідження. Ці критерії охоплюють жінок, які мали пологи в анамнезі або мають історію інших травм пологових шляхів. Також вони включають осіб, у яких були діагностовані серцево-судинні захворювання, цукровий діабет різних типів, хвороби печінки, щитоподібної залози та легень. Не менш важливо враховувати історію пацієнтів стосовно злоякісних новоутворень. Додатково, залежність від алкоголю та нікотину, когнітивні порушення, а також інші захворювання органів та систем, які можуть впливати на дослідження, є причинами для виключення. Це може також включати інфекції, такі як вірус імунодефіциту людини, туберкульоз, сифіліс, вірусні гепатити та інші захворювання, які можуть виникнути впродовж періоду дослідження. Враховуючи ці фактори, виключення певних груп пацієнтів допомагає забезпечити точність і надійність результатів дослідження.

Третій етапі дослідження передбачав оцінку результативності комплексу лікувально-профілактичних заходів у пацієток з епізіотомією. Проведено аналіз впливу факторів ризику на успішність загоєння. Вивчено діагностичні предиктори патологічного загоєння епізіотомної рани.

На четвертому етапі було проведено розробку прогностичних показників для прогнозування виникнення патологічного загоєння. Ця розробка базувалася на вивченні клінічних і анамнестичних характеристик, рівнів антитіл (IgG) до білків теплового шоку, а також гормонального та імунного профілів, а також результатів інструментальних методів дослідження та лікування. Отримані результати дослідження будуть впроваджені в клінічну практику з метою покращення прогнозування та управління патологічними станами.

Для досягнення цієї мети застосовувалися різноманітні методи

дослідження, включаючи загальноклінічні, лабораторні, інструментальні та математично-статистичні методи. Цей мультидисциплінарний підхід дозволяє отримати більш повне розуміння факторів, що впливають на виникнення патологічного загоєння та розробити ефективні прогностичні критерії для клінічного використання.

Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця, засвідчила дизайн та протокол проведення дослідження, відзначивши їх відповідність сучасним стандартам біоетики та морально-етичних норм. Постанова Комісії зазначає, що всі етапи дослідження, включаючи збір персональних даних, були здійснені виключно після отримання письмової поінформованої добровільної згоди від учасників дослідження. Документи, у тому числі протоколи та форми первинної документації, були офіційно затверджені Комісією згідно з протоколом №139 від 26 листопада 2020 року. Це підтверджує дотримання науковою командою всіх необхідних етичних стандартів у ході проведення дослідження.

Наукова новизна проведеного дослідження.

Було проведено детальний аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу у жінок, яким вперше виконувалася епізіотомія. Під час цього дослідження були ідентифіковані фактори ризику, що впливають на перебіг загоєння та визначено їх значущість у відношенні до ризику виникнення епізіотомії.

Вивчено загально–клінічні, ендокринологічні, імунологічні маркери у жінок яким проводився нагляд за епізіотомною раною та встановлено їх взаємозалежність.

У даному дисертаційному дослідженні вперше досліджено вплив гідрогелевих пов'язок із лідокаїном на процес репарації епізіотомної рани, що дозволило розширити розуміння механізмів загоєння та виявити нові можливості для покращення результатів лікування у жінок після пологів.

Науковою новизною є вивчення взаємозв'язку між впливом гідрогелевих пов'язками з лідокаїном, рівнем стресу та прозапальних маркерів з

ефективністю загоєння епізіотомної рани, що стало кроком у напрямку розробки ефективних методів догляду за епізіотомною ранною.

Практичне значення одержаних результатів.

Отримані результати підкреслюють важливість урахування різноманітних факторів при оцінці ефективності загоєння епізіотомної рани, таких як запальні процеси, стрес, тривалість другого періоду пологів та термін гестації. Це сприяє підвищенню успішності лікування та покращенню результатів у жінок після пологів.

Рекомендація про систематичне використання шкали REEDA на всіх етапах пуерперію дозволить об'єктивно оцінювати стан епізіотомної рани та вчасно виявляти будь-які ускладнення. Це сприятиме підвищенню якості догляду та підтримки жінок після пологів.

Розроблений удосконалений комплекс лікувально-профілактичних заходів може стати корисним інструментом у веденні породіль, яким проводилась епізіотомія. Цей комплекс спрямований на забезпечення оптимальних умов для загоєння рани та попередження можливих ускладнень, що може позитивно вплинути на процес відновлення та благополуччя жінок після пологів.

ВИСНОВКИ

1. Зростання тривалості потуг призводить зростання ($p=0.024$) ризику високої суми балів згідно шкали REEDA, ВШ = 1.22 (95% ДІ 1.02 – 1.45) на кожні 0.01 доби та показника терміну гестації ($p=0.006$), ВШ = 1.65 (95% ДІ 1.16 – 2.35) на кожен тиждень вагітності.

2. Вивчено вплив прозапальних маркерів та визначено зниження концентрації інтерлейкіну-6 на 3-ю добу після застосування гідрогелевих пов'язок з лідокаїном ($p<0.001$). В той же час не виявлено відмінностей у рівнях білків теплового шоку HSP60 ($p=0.493$) та GroE1 ($p=0.567$), що свідчить про необхідність проведення дослідження у динаміці.

3. Доведено факт зменшення вираженості болю на третю ($p<0.001$) та десятю добу ($p=0.010$) післяпологового періоду у породіль при застосуванні

гідрогелевих пов'язок з лідокаїном. Крім того, спостерігалися зміни у вираженості стресу за допомогою Единбурзької шкали депресії ($p < 0.001$), а також зменшення концентрації кортизолу на третю добу ($p < 0.001$).

4. Виявлено зниження ($p < 0.001$) ризику високої суми балів згідно шкали REEDA для пацієток, що використовували гідрогелеві пов'язки з лідокаїном, ВШ = 0.16 (95% ДІ 0.07 – 0.38). На 10-й день дослідження виявлено в 1.8 рази менше породіль із вищими балами шкали REEDA.

5. Визначено 4 значимі показники щодо покращення загоєння: застосування гідрогелевих пов'язок із лідокаїном, індекс маси тіла, тривалість потуг, термін гестації. Побудована в результаті 4-факторна модель на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC = 0.81$ (95% ДІ 0.73–0.88), що свідчить про наявність сильного зв'язку ризику із застосуванням гідрогелевих пов'язок, індексом маси тіла, тривалістю потуг, терміном гестації. При виборі оптимального (за Youden Index) порогу чутливість моделі становить 82.3% (95% ДІ 72.7% – 90.2%), специфічність – 73.8% (95% ДІ 58.0% – 86.1%). Обраний оптимальний поріг гармонійно забезпечує баланс між чутливістю та специфічністю, що робить модель ефективним інструментом для ідентифікації пацієток, які стикаються з високим ризиком в зв'язку із загоєнням епізіотомій.

Ключові слова: якість життя, ускладнення пологів, прозапальні цитокіни, вагітність, вагінальний біоценоз, кортизол, мікробіом піхви, біоценоз піхви, післяпологовий період, пологи, інтерлейкіни, стрес, перебіг пологів, білки теплового шоку, загоєння, епізіотомія.

SUMMARY

Liashko M.B. Optimization of the method for managing episiotomy wound considering immune factors and the utilization of hydrogel dressings – it is presented as a qualifying manuscript.

The manuscript, which competes for the attainment of a Doctor of Philosophy degree in the expansive domain of «healthcare», specifically categorized under knowledge field 22 and specialized as 222 in «Medicine», has been meticulously crafted at Bogomolets National Medical University, Kyiv, under the esteemed patronage of the Ministry of Health of Ukraine. This scholarly endeavor unfolds within the year 2024, marking a significant contribution to the academic landscape of medical sciences.

Introduction

The focus of the dissertation lies in an in-depth exploration of the healing dynamics surrounding episiotomy wounds, aiming to elevate the efficacy of the healing process by implementing a comprehensive array of therapeutic and preventative interventions.

To date, debates among obstetrician-gynecologists persist regarding the routine use of episiotomy. Concurrently, there is a paucity of data concerning the effectiveness of its routine episiotomy during childbirth. It is pertinent to note that the intricacies of pregnancy and childbirth, coupled with the high incidence of sexually transmitted infections and chronic persistent fungal and bacterial infections, including diabetes mellitus—both gestational and otherwise—exacerbate the healing of episiotomy wounds in the postpartum period. These realities underscore the necessity for effective approaches to managing episiotomy wounds in the postpartum period, with the overarching goal of minimizing potential complications.

The primary objective of this work is to formulate a comprehensive regimen of therapeutic and preventive measures to enhance the repair of episiotomy wounds, considering clinical, immune, and stress-related factors.

Objectives of the study:

1. To establish the regulatory features of cytokines and heat shock proteins during

the repair of episiotomy wounds.

2. To determine the role and provide an assessment of the impact of stress and the severity of pain sensations during the healing process of episiotomy wounds.
3. To investigate the influence of hydrogel dressings on the process of repairing episiotomy wounds.
4. Utilizing the gathered data, the aim is to formulate and execute a comprehensive set of therapeutic and preventative strategies tailored to enhance the healing process of episiotomy wounds.
5. Evaluate the efficacy of the suggested therapeutic and preventative regimen in the management of episiotomy wounds.

According to the research objectives and to address the tasks at hand, the work was conducted in four stages. During the first stage of the study, an examination was carried out, encompassing clinical, laboratory, and anamnestic data of 123 primiparous patients with episiotomy wounds. The allocation of patients with episiotomies into groups was randomized: odd or even history numbers were used, with odd numbers assigned to the comparison group and even numbers to the intervention group. Thus, the first group (comparison) comprised 63 women (mean age 28 ± 5.3 years), for whom standard methods of episiotomy wound care were applied, including antiseptic treatment of sutures, ensuring proper wound care, and limiting physical activity in the perineal area. The second group (intervention) consisted of 60 women (mean age 28.2 ± 5.1 years), who, in addition to standard care for episiotomy wounds, underwent an enhanced complex of therapeutic and preventive measures using hydrogel dressings containing lidocaine.

At the second stage, an analysis of medical documentation was conducted, focusing on the patients' medical history, illnesses, course of pregnancy, and childbirth. Clinical, laboratory, and instrumental methods of investigation were employed, in accordance with the patients' inclusion/exclusion criteria and the research objectives.

Inclusion criteria for the study: primiparous women who underwent

episiotomy and episiorrhaphy; the presence of informed consent.

Exclusion criteria for participation in the study encompass various groups of individuals: those who have given birth multiple times; patients with additional traumatic injuries to the birth canal; individuals with cardiovascular diseases, both type I and type II diabetes mellitus, liver disorders, thyroid gland abnormalities, and pulmonary conditions; females with a prior history of malignant tumors; participants exhibiting dependence on alcohol and nicotine, cognitive deficits, or suffering from other systemic diseases that may influence the outcomes of the research, such as HIV infection, tuberculosis, syphilis, viral hepatitis B and C, acute infectious conditions concurrent with the study, and so forth.

At the third stage, the effectiveness of the complex of therapeutic and preventive measures in patients with episiotomy was evaluated. An analysis of risk factors for successful healing was conducted. Diagnostic predictors of pathological healing of episiotomy wounds were studied.

During the fourth stage, prognostic indicators for the onset of abnormal wound healing were established by examining clinical and anamnestic factors, levels of antibodies (IgG) targeting heat shock proteins, hormonal and immune profiles, and findings from instrumental diagnostic and therapeutic methods. The translation of these research findings into clinical applications was then facilitated.

A variety of research methodologies were employed, encompassing general clinical assessments, laboratory investigations, instrumental analyses, and mathematical-statistical evaluations. This multidisciplinary approach ensured a comprehensive and robust examination of the research.

The study's design, research protocol, and primary documentation forms underwent rigorous scrutiny and received approval from the Committee on Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research at the esteemed O.O. Bogomolets National Medical University. This endorsement was granted under Protocol No. 139, dated November 26, 2020, accompanied by a comprehensive conclusion affirming the adherence of the research to contemporary standards of bioethics and moral-ethical norms. Notably, all procedural aspects, including the

gathering of personal data, were meticulously conducted solely after the voluntary provision of signed informed consent by participants. This strict adherence to ethical guidelines ensures the integrity and credibility of the research findings.

Scientific novelty.

The obstetric and gynecological records of women who underwent episiotomy were thoroughly examined to delve into their medical history. During this investigation, various risk factors were identified and meticulously analyzed to ascertain their significance in relation to the likelihood of episiotomy occurrence.

General clinical, endocrinological, and immunological markers were investigated in women undergoing episiotomy wound care, and their interdependence was determined.

For the first time in this dissertation study, the impact of hydrogel dressings with lidocaine on the repair process of episiotomy wounds was explored, expanding the understanding of healing mechanisms and identifying new opportunities for improving postpartum treatment outcomes in women.

Scientific novelty lies in the examination of the relationship between hydrogel dressings with lidocaine, stress levels, and pro-inflammatory markers with the effectiveness of episiotomy wound healing, representing a step towards developing effective methods of episiotomy wound care.

Practical significance of the obtained results.

The results underscore the importance of considering various factors in assessing the effectiveness of episiotomy wound healing, such as inflammatory processes, stress, the duration of the second stage of labor, and gestational age. This contributes to the increased success of treatment and improvement of outcomes in women after childbirth.

Recommendations for systematic use of the REEDA scale at all stages of the postpartum period will allow for the objective assessment of the episiotomy wound condition and timely detection of any complications. This will enhance the quality of care and support for women after childbirth.

The developed enhanced complex of therapeutic and preventive measures can

serve as a useful tool in managing postpartum women who underwent episiotomy. This complex aims to provide optimal conditions for wound healing and prevent potential complications, positively impacting the recovery process and well-being of women after childbirth.

CONCLUSIONS

1. Prolonged duration of labor contractions leads to an increase ($p=0.024$) in the risk of a high sum of points according to the REEDA scale, HR = 1.22 (95% CI 1.02 – 1.45) for each 0.01 day, and the gestational age ($p=0.006$), HR = 1.65 (95% CI 1.16 – 2.35) per week of pregnancy.
2. The impact of pro-inflammatory markers was studied, and a decrease in the concentration of interleukin-6 on the third day after the application of hydrogel dressings with lidocaine was determined ($p<0.001$). However, no differences were found in the levels of heat shock proteins HSP60 ($p=0.493$) and GroEl ($p=0.567$), indicating the need for further dynamic research.
3. A decrease in pain intensity was demonstrated on the third ($p<0.001$) and tenth day ($p=0.010$) postpartum when using hydrogel dressings with lidocaine. Furthermore, changes in stress levels assessed using the Edinburgh Postnatal Depression Scale ($p<0.001$) and a decrease in cortisol concentration on the third day ($p<0.001$) were observed.
4. A decrease ($p<0.001$) in the risk of a high sum of points according to the REEDA scale was identified for patients using hydrogel dressings with lidocaine, HR = 0.16 (95% CI 0.07 – 0.38). On the tenth day of the study, 1.8 times fewer postpartum women with higher REEDA scores were found.
5. Four significant indicators for improving healing were determined: the use of hydrogel dressings with lidocaine, body mass index, duration of labor contractions, and gestational age. The model constructed from these features demonstrates adequacy, boasting a robust performance with an area under the receiver operating characteristic curve of 0.81 (95% CI 0.73–0.88), indicating a strong association between the risk and the use of hydrogel dressings, body mass index, duration of labor contractions, and gestational age. When selecting the

optimal threshold (Youden Index), the sensitivity of the model was 82.3% (95% CI 72.7% – 90.2%), and the specificity was 73.8% (95% CI 58.0% – 86.1%). The chosen optimal threshold ensures a balanced sensitivity and specificity, making the model an effective tool for identifying patients at high risk of episiotomy healing complications.

Key words: quality of life, childbirth complications, proinflammatory cytokines, pregnancy, cortisol, vaginal microbiome, vaginal microbiota, postpartum period, labor, interleukins, stress, course of labor, heat shock proteins.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Liashko, M. V., & Govsiev, D. O. (2022). Раціоналізація підходів до ведення епізіотомної рани. *Ukrainian Journal «Health of Woman»*, (6 (163)), 14-21.
2. Liashko, M. V., & Govsiev, D. O. (2023). Клінічне дослідження ефективності гідрогелевих пов'язок із лідокаїном у зменшенні запалення епізіотомної рани, післяпологового стресу та болю. *Ukrainian Journal «Health of Woman»*, (6 (169)), 26-33.
3. Liashko, M. V., & Govsiev, D. O. (2023). Вплив гідрогелевих пов'язок на процес репарації епізіотомної рани. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, (4 (96)), 57-63.
4. Ляшко, М.В., & Говсєєв, Д. О. (2024). Прогнозування ефективності загоювання епізіотомних ран при використанні гідрогелевих пов'язок із лідокаїном. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (1).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	14
ЗМІСТ	15
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1	24
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЗАСТОСУВАННЯ ЕПІЗІОТОМІЇ (огляд літератури)	24
1.1 Епідеміологія, показання, ризики застосування епізіотомії під час народження.	24
1.2 Вплив репаративних властивостей тканин на загоєння епізіотомної рани.	29
1.3 Дискусійні питання ролі інфекційно-запальних процесів у загоєнні епізіотомної рани	40
1.4 Психоемоційний профіль породіль з епізіотомією	45
1.5 Підходи до ведення пацієнток після проведення епізіотомії	51
РОЗДІЛ 2	56
МАТЕРАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	56
2.1 Методологічний підхід, структура та масштаб дослідження.....	56
2.2. Методи обстеження пацієнток.....	61
2.3 Методи лікування пацієнток.....	63
2.4 Статистична обробка отриманих даних	64
РОЗДІЛ 3	66

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ЗГІДНО АКУШЕРСЬКО-ГІНЕКОЛОГІЧНОГО АНАМНЕЗУ	66
РОЗДІЛ 4	77
ДОСЛІДЖЕННЯ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ, РІВНЯ БОЛЮ, ПСИХО-ЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ ПІД ЧАС РЕПАРАЦІЇ ЕПІЗІОТОМНОЇ РАНИ	77
4.1 Дослідження запальної відповіді та болю при веденні епізіотомної рани.....	77
4.2 Дослідження рівнів кортизолу та постнатального стресу	84
РОЗДІЛ 5	88
ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОЦЕСУ РЕПАРАЦІЇ ПРИ ВИКОРИСТАННЯ ГІДРОГЕЛЕВИХ ПОВ'ЯЗОК	88
РОЗДІЛ 6	97
ПРОГНОЗУВАННЯ УСПІШНОСТІ ЗАГОЄННЯ ЕПІЗІОТОМНИХ РАН ПРИ ВИКОРИСТАННЯ ГІДРОГЕЛЕВИХ ПОВ'ЯЗОК	97
РОЗДІЛ 7	103
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	103
ВИСНОВКИ.....	114
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	116
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	117
ДОДАТКИ.....	142

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКТГ	адренокортикотропний гормон
АТФ	аденозинтрифосфорна кислота
ВАШ	візуально-аналогова шкала
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВШ	відношення шансів
ГГН	гіпоталамус-гіпофіз-наднирники
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ДІ	довірчий інтервал
ЕА	Епідуральна аналгезія
ЕМ	екстрацелюлярний матрикс
ЕШПД	Единбурзька шкала післяпологової депресії
ІМТ	індекс маси тіла
ІФА	імуноферментний аналіз
КРГ	кортикотропін-релізінг-гормон
ЛПС	ліпополісахариди
ММП	матриксні металопротеїнази
МОЗ	міністерство охорони здоров'я України
ППД	післяпологова депресія
ППР	позаклітинні полімерні речовини
США	Сполучені Штати Америки
ТФР	тромбоцитарний фактор росту
УФ	ультрафіолетове випромінювання
ЦНС	центральна нервова система
ФРС	фактор росту ендотелію судин
AUC	площа під кривою
DAMP	відповідь, що пов'язана з пошкодженням
ELISA	імуноферментний аналіз
HSE	елементи теплового шоку
HSF	фактор теплового шоку

HSP	білок теплового шоку
IFN- γ	інтерферон-гамма
IgG	імуноглобуліни G
IL	інтерлейкін
PAT	інструмент оцінки стану промежини
PAMP	відповідь, що пов'язана з патогеном бактеріальних компонентів
TGF	трансформуючий фактор росту
TLR	toll-like рецепторів
TNF- α	фактор некрозу пухлини альфа

ВСТУП

Актуальність теми.

На сьогоднішній день одним із найбільш обговорюваних питань в акушерській практиці є пологовий травматизм, провідне місце в структурі якого належить порушенням цілісності промежини. Частота пошкодження вульви під час пологів, особливо у першонароджуючих складає близько 90% і не має тенденції до зниження [1]. Причини виникнення розривів промежини різноманітні та неоднорідні: запальні захворювання жіночих статевих органів, пологи крупним плодом, особливості періоду вигнання, стрімкі пологи, тривалий потужний період, індивідуальні особливості, такі як недостатня еластичність тканин. До сьогоднішнього дня між лікарями акушерами-гінекологами точаться дискусії з приводу застосування рутинної епізіотомії, в той же час, відсутні дані щодо ефективності рутинного її використання в пологах. В світі частота епізіотомій складає близько 20-50% [2]. Варто зазначити, що особливості перебігу вагітності і пологів, висока частота інфекційних захворювань, які передаються статевим шляхом, хронічних персистуючих грибкових та бактеріальних інфекцій, цукрового діабету, в тому числі і гестаційного, погіршують загоєння епізіотомних ран в післяпологовому періоді. Ці факти дають підстави для пошуку ефективних підходів до ведення епізіотомних ран в післяпологовому періоді, зводячи можливі ускладнення до мінімуму [3].

Висловлене вище викликає потребу у докладному та повному дослідженні висунутої проблеми. Це вимагає не лише уваги до основних аспектів, але й аналізу додаткових факторів, що можуть впливати на клінічний перебіг.

Наукові теми з яким пов'язана робота.

Дійсна дисертаційне наукове дослідження проведено в рамках ініціативно-пошукової роботи за темою «Актуальні питання гомеостазу, репродуктивного потенціалу, взаємозв'язку репродуктивного та соматичного здоров'я жінки, удосконалення методів прогнозування, діагностики та

профілактики акушерських ускладнень та гінекологічних захворювань, вивчення впливу здоров'я матері на плід та новонародженого» (№0119U100601) виконана на кафедрі Акушерства, гінекології та неонатології ПО НМУ імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Мета роботи – шляхом створення комплексу лікувально-профілактичних заходів поліпшення репарації епізіотомних ран з урахуванням клінічних, імунних, стресових факторів.

Завдання дослідження:

1. Встановити основні чинники, що утруднюють фізіологічну репарацію епізіотомної рани.
2. Вивчити у породілль особливості регуляції цитокінів та білків теплового шоку під час репарації епізіотомної рани.
3. Визначити роль та надати оцінку впливу стресу та вираженості больових відчуттів протягом загоєння епізіотомної рани.
4. Оцінити вплив гідрогелевих пов'язок на процес репарації епізіотомної рани.
5. Дослідити клінічну прогнозованість запропонованого лікувально-профілактичного комплексу ведення епізіотомних ран.

Об'єкти дослідження – процес загоєння епізіотомних ран у першороділь.

Предмет дослідження – комплексний аналіз клінічного перебігу, лабораторних даних та імунологічних особливостей процесу загоєння епізіотомії. Це включає в себе не лише спостереження за медичним станом пацієнток, а й аналіз різноманітних лабораторних та імунологічних показників, що відображають динаміку та особливості процесу загоєння ран після епізіотомії.

Методи дослідження:

1. Діагностичний арсенал включає широкий спектр загальноклінічних методів, які включають в себе опитування, аналіз скарг, ретельний збір анамнезу, об'єктивне обстеження, а також вимірювання антропометричних показників. Окрім того, застосовуються клінічні,

імунологічні та ендокринологічні методи, методи статистичного аналізу.

2. Додаткові методи дослідження включали в себе використання твердофазного ІФА для визначення рівня антитіл (IgG) до Hsp60 та GroE1. Проведено статистичний обрахунок отриманих даних.

Новизна отриманих результатів.

Було проведено аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу у жінок, яким проведено епізіотомію. Під час цього дослідження були виявлені фактори ризику та встановлено їх важливість щодо впливу на ефективність процесу загоєння епізіотомної рани.

Були досліджені різноманітні клінічні показники, параметри ендокринної системи та імунологічні маркери у жінок після пологів, які пройшли епізіотомію. У результаті дослідження було виявлено взаємозв'язок між цими показниками.

Дослідження результатів маркерів запалення та рівня психоемоційного стресу вперше дозволило встановити обґрунтування для включення даної методики в комплексне обстеження жінок, яким проведено епізіотомію. Крім того, це дослідження сприяло розробці комплексу лікувально-діагностичних заходів для прогнозування успішного загоєння епізіотомної рани.

Вперше було виконано дослідження та проведено вивчення диференційної оцінки ефективності використання гідрогелевих пов'язок з лідокаїном в рамках комплексу лікувально-діагностичних заходів у пацієнток, з епізіотомію.

Практична значущість результатів.

Практичне значення представленого дослідження полягає в розробці та впровадженні комплексу лікувально-діагностичних заходів для жінок, яким було проведено епізіотомію після вагінальних пологів. Цей комплекс спрямований на покращення якості медичної допомоги та результатів лікування, забезпечуючи оптимальний процес відновлення та загоєння після пологів.

На основі аналізу анамнестичних, клінічних, лабораторних та

інструментальних даних післяпологових жінок розробленій патогенетично-обґрунтоване ведення епізіотомних ран задля покращення перебігу загоєння та зменшення кількості ускладнень.

Розроблений, патогенетично-обґрунтований комплекс лікувально-діагностичних заходів, що застосовується у жінок, яким в пологах проведено епізіотомію, сприяв : 1) кращій оцінці факторів ризику, 2) оптимізації загоєння епізіотомної рани, 3) зменшення післяпологового психоемоційного навантаження.

Особистий внесок здобувача.

Дисертантом спільно з науковим консультантом проведено пошук та вибрано тему свого дослідження, що включало розробку наукового плану, який містив основну стратегію виконання роботи. Визначивши подальшу актуальність, мету та завдання запланованого дослідження, дисертантом було розроблено дизайн дослідження. Дисертант самостійно опрацював актуальні наукові дані за темою дисертації та підготував огляд літератури. Додатково, дисертант організував обстеження пацієнток, використовуючи клініко–параклінічні методи. Дисертантом було здійснено збір матеріалу для дослідження та виконано заплановані клініко–лабораторні та інструментальні методи обстеження. Також дисертантом було проведено лікування та нагляд за пацієнтами, що увійшли у дослідження. Самостійно та з використанням сучасних комп'ютерних програм дисертантом біло проведено статистичну оцінку результатів, написано усі розділи дисертації. Узгодивши з науковим керівником, було сформулювало висновки і практичні рекомендації, а також впровадження рекомендацій у лікарську практику. Результати своєї роботи дисертант опублікував у наукових статтях. Дисертантом було самостійно виготовлено та оформлено дану дисертацію.

Апробація отриманих результатів

Основні тези дисертації було представлено та відзвітовано на засіданнях кафедри акушерства, гінекології та неонатології ІПО НМУ імені О.О. Богомольця у 2022 та 2023 роках. В рамках цих зустрічей було представлено

ключові висновки та обговорено їх з метою отримання відгуків та підтвердження з боку академічної спільноти.

Публікації.

По темі дисертаційного дослідження оформлено публікації 4 наукових праць, з яких 2 належать до категорія «А» та 2 до категорії «Б», рекомендованих ДАК МОН України.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація робота написана на 145 сторінках машинописного тексту та включає наступні розділи: анотації на двох мовах, вступ, опис огляду літератури, матеріали та методи використані у дослідженні, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. У роботі представлено 11 таблиць та 8 рисунків, які охоплюють 9 сторінок. Список літературних посилань включає 255 джерел, що займають 24 друковані сторінки. Додатки розташовані у кінці роботи та займають 4 сторінки.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЗАСТОСУВАННЯ ЕПІЗІОТОМІЇ (огляд літератури)

1.1 Епідеміологія, показання, ризики застосування епізіотомії під час народження.

Пологи — це надзвичайно важлива подія в житті, яка впливає на здоров'я та світогляд кожної жінки. Результат пологів позначається на фізичному здоров'ї та психо-емоційному стані породіллі, як в короткостроковій і довгостроковій перспективі [4]. В акушерській практиці пологи є заходом підвищеної уваги, який вимагає чіткої дефініції, мети та готовності до швидкого і вчасного реагування на непередбачувані виклики під час народження. Так, всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила, що мета допомоги під час пологів — це збереження здоров'я матері та дитини з використанням найменшої можливої кількості втручань, які відповідають вимогам безпеки [5]. Зважаючи на зростаючий міжнародний інтерес, є відносно обмеженими дані щодо сприяння та перебігу та ведення нормальних пологів як багатовимірній конструкції. Визначення «нормальні пологи» в академічній літературі та політиці охорони здоров'я прийнято позначати як пологи без або з обмеженими клінічними втручаннями. Робоча група з догляду за вагітністю та пологами «Making Normal Birth a Reality» закликала у консенсусній заяві до стандартного визначення нормальних пологів, з метою підвищення довіри до аудиту та моніторингу практичних тенденцій [6]. Отримане визначення описувало пологи як вагінальні пологи без сторонньої допомоги, такої як: індукція пологів; епідуральна, спінальна або загальна анестезія або епізіотомія [7]. На відміну від деяких визначень, визначення Веркмейстера (2008) обмежується процесом народження і не поширюється на результати народження, такі як пологи при тім'яному передлежанні та цілісність промежини.

Останнє визначення стало наслідком зростання якості діагностики та отримання кращих клінічних практик, оскільки починаючи з 1990-х і 2000-х років, спостерігалось постійне зростання кількості медичних втручань під час пологів [8]. Нещодавні дослідження виявили, що нормальні пологи відбуваються у менше однієї третини всіх породілль (28,7%), які народжують вагінально [9]. Однак, незважаючи на те, що втручання в пологах можуть врятувати життя, вони також несуть ризику розвитку ускладнень. У глобальному розумінні, можна зробити чільний висновок, що більше ніж у 100 мільйонів жінок із 140 [10], пологи відбуваються з втручаннями. Одним з найпоширеніших втручань під час народження є використання епізіотомії.

Епізіотомія - це хірургічне розширення піхвового отвору шляхом розрізу промежини під час другого періоду пологів [11]. Епізіотомія стала однією з хірургічних процедур, що найчастіше виконуються у світі, проте до сьогодення між лікарями акушерами-гінекологами точаться дискусії з приводу рутинної епізіотомії, та немає переконливих даних щодо ефективності рутинного її використання в пологах. Відповідно до рекомендацій ВООЗ, загальна частота використання епізіотомій не повинна перевищувати 10% вагінальних пологів [12]. Незважаючи на те, що частота використання епізіотомії має тенденцію до зниження в деяких розвинених країнах, існують значні розбіжності у клінічному досвіді. Так, частота проведення операції коливається від 5,2% у США, 9,7% у Швеції до 100% у Тайвані, включаючи як першонароджуючих, так і повторнонароджуючих жінок. Проведення епізіотомії у первісток складає від 63,3% у Південній Африці до 100% у Гватемалі [13].

Останні дані свідчать, що рутинне використання епізіотомії не рекомендується через недостатню кількість об'єктивних доказових даних, які демонструють користь або визначають критерії її використання [14, 15]. Зважаючи, що приблизно 70% породілль після вагінальних пологів, мають підвищений травматизм піхви або промежини, а деякі можуть вимагати хірургічного лікування [16, 17]. Так, після вагінальних пологів проводиться

дослідження піхви, промежини та аноректальної ділянки для виявлення та усунення значних пошкоджень. Зокрема, пошкодження анального сфінктеру може виникнути під час неускладнених пологів, що нерідко призводить до дисфункції сфінктеру та нетримання калу [18]. Вчасне розпізнавання та відновлення рани не гарантує відсутності стійкої дисфункції сфінктера у майбутньому і, загалом, вважається найпоширенішою причиною післяпологового нетримання калу [19, 20]. Так, селективне використання епізіотомії знижує ризик серйозних ускладнень, таких як розриви промежини третього та четвертого ступенів. Літературні дані свідчать, що селективне використання епізіотомії у порівнянні з рутинним використанням зменшує на 30% кількість випадків важких розривів промежини або піхви (відношення ризику (ВР) 0,70, 95% ДІ) [14].

Однак, варто зауважити, не всі методики проведення епізіотомії однаково ефективно профілактують виникнення тяжких ступенів розривів промежини. Так, серединна епізіотомія, на відміну від медіолатеральної, не є ефективною для цієї мети і, фактично, пов'язана зі збільшенням частоти важких розривів промежини. Відповідне твердження ґрунтується на мета-аналізі 22 обсерваційних досліджень, які включали понад 651 000 жінок, з яких 2,4% зазнали важких розривів. Було визначено, що серединна епізіотомія була пов'язана з підвищенням ризику розривів промежини третього або четвертого ступеня (відношення шансів (ВШ) 3,82, 95% ДІ 1,96-7,42) в 4 рази, однак, ризик не збільшувався при використанні медіолатеральної епізіотомії (ВШ 1,72, 95% ДІ 0,81-3,65) [21]. Також нещодавно проведений мета-аналіз (2020 р.) провів аналіз 716000 пологів у жінок, з яких 3,1% зазнали важких розривів промежини. Описаний аналіз виявив підвищений ризик розриву анального сфінктеру при використанні серединної епізіотомії (ВР 2,88, 95% ДІ 1,79-4,65), однак використання медіолатеральної епізіотомії не збільшувало відповідний ризик (ВР 1,55, 95% ДІ 0,95-2,53) [22]. Іншою ваговою складовою методики є вчасність проведення операції. Так, зваженим підходом є виконання процедури, коли очікується народження плода протягом наступних трьох-

чотирьох перейм. У проспективному когортному дослідженні, в якому порівнювали наслідки епізіотомії перед врізуванням голівки з епізіотомією, виконаною під час врізуванням. Автори дійшли висновку, що виконана епізіотомія до врізування голівки, була пов'язана зі збільшенням вагінальної травми, більшою середньою довжиною епізіотомної рани та більшою середньою передбачуваною крововтратою [23].

З огляду на клінічні показання до проведення епізіотомії під час народження, прийняття рішення значною мірою залежить від клініциста і ґрунтується на клінічній ситуації на момент пологів. Відповідна раціоналізація проведення розширення вихідного отвору для полегшення пологів передбачає наявність потенційної користі для матері чи дитині та гарантує, що роділля не зазнає потенційних негативних наслідків, пов'язаних з процедурою. Відповідно до клінічної настанови МОЗ України (уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної, (високоспеціалізованої) медичної допомоги «фізіологічні пологи», № 170 від 26 січня 2022 року), рекомендовано обмежене використання епізіотомії згідно з клінічною картиною. Так, показаннями до використання епізіотомії є: пологи при тазовому передлежанні, дистоція плечиків, накладання акушерських щипців, застосування вакуум-екстрактора, наявність рубцевих змін промежини, що є суттєвою перепорою для народження дитини та виникненню дистресу плода [24].

За даними спостережень, при веденні оперативних пологів, використання щипців несе вищий рівень пошкодження анального сфінктера у порівнянні з використанням вакуум-екстрактора або спонтанними вагінальними пологами [25]. Проведено системний огляд та мета-аналіз, в якому порівнювали наявність та відсутність епізіотомії у первісток, які народжували за допомогою вакуум-екстракції. З одного боку розріз дозволяє полегшити розміщення щипців або вакуум-екстрактора, а з іншої авторами зроблено висновок, що медіолатеральна або латеральна епізіотомія була пов'язана зі зниженням ризику розриву анального сфінктера приблизно на

50%, порівняно з відсутністю епізіотомії (ВШ 0,53, 95% ДІ 0,37-0,77). Таким чином, 19 жінкам слід провести епізіотомію під час вакуум-екстракції, щоб запобігти одному розриву анального сфінктера [26]. Розширення виходу у випадках пологів у тазовому передлежанні та дистоції може збільшити простір для пальців оператора і, таким чином, полегшити народження заднього/переднього плечика та інші внутрішні маніпуляції при тазових пологах [27, 28].

Зважаючи на значний клінічний досвід використання епізіотомії, ця процедура може негативно впливати на процес відновлення після пологів, сприяти післяпологовим ускладненням та позначатися на результатах наступних пологів. До поширених ускладнень епізіотомії відносять розширення розрізу глибше в промежину або травму сфінктера, інфікування, післяпологовий біль і диспареунію. У довгостроковій перспективі, акушерські пошкодження анального сфінктера були пов'язані з відстроченим початком статевого акту та диспареунією через рік після пологів [29]. Хоча у 2017 році Кокранівська бібліотека опублікувала обширний огляд і дійшла висновку, що немає різниці в наявності або відсутності епізіотомії у жінок (6177 респонденток), які повідомляють про хворобливий статевий акт через 6 місяців або довше після пологів. Підводячи підсумок, проведені дослідження на сьогодні не визначили епізіотомію як фактор ризику зниження статевої функції [14]. Однак, у короткостроковій перспективі наявність епізіотомії була незалежним фактором ризику порушення репарації промежини [29]. Рани після епізіотомії, як і інші хірургічні рани, мають власні ускладнення загоєння, такі як крововиливи, утворення гематом, інфекції, розходження країв та біль [3]. Крім того, уповільнений процес загоєння ран пов'язаний із підвищеним ризиком інфікування і навпаки [30]. Хоча частота інфікування епізіотомної рани здається відносно низькою [31], вона може призвести до післяпологового сепсису і навіть материнської смертності [32].

1.2 Вплив репаративних властивостей тканин на загоєння епізіотомної рани

Загоєння епізіотомної відбувається за типовими процесами, притаманними шкірі та слизовим оболонкам. Так, шкірні покриви спеціалізовані на взаємодії з зовнішнім середовищем і виконують низку важливих гомеостатичних функцій, від регулювання термостабільності до сприйняття зовнішніх подразників. Важливим є те, що шкіра діє як основний захисний бар'єр, запобігаючи висиханню та механічному, хімічному, термічному, а також світловому пошкодженню внутрішніх структур [33]. Цей захист поширюється на складну реакцію імунного бар'єру, який захищає від патогенної інфекції, одночасно підтримуючи коменсальні мікроорганізми через «елегантно» адаптовану вісь господар–мікробіота [34]. Еволюційно у шкірі також розвинуті ефективні та швидкі механізми для закриття пошкоджень у своєму бар'єрі в процесі, що називають реакцією загоєння ран. Загоєння рани класично прийнято поділяти на чотири основні фази: гемостаз, запалення, проліферація та ремоделювання шкіри [35], які призводять до архітектурного та фізіологічного відновлення після пошкодження.

Відразу після травми пошкоджені кровоносні судини швидко скорочуються і утворюється тромб, що запобігає знекровленню внаслідок пошкодження судин [36]. Так, тромбоцити є головними учасниками гемостазу та коагуляції, що активуються в момент досягнення судинного субендотеліального матриксу. Рецептори тромбоцитів (наприклад, глікопротеїн VI) взаємодіють з білками позаклітинного матриксу (наприклад, фібронектином, колагеном і фактором фон Віллебранда), сприяючи прилипанню до стінки кровоносної судини. Згодом тромбін запускає активацію тромбоцитів, викликаючи конформаційні зміни та вивільнення гранул, що містять біоактивні молекули, які підсилюють коагуляцію [37]. Утворюється нерозчинний згорт (струп) з фібрину, фібронектину, вітронектину і тромбоспондину [38], що в першу чергу служить для

закладення рани та запобігання кровотечі. Струп також виконує низку вторинних функцій, включаючи захист від бактеріальної інвазії, забезпечуючи каркас для імунних клітин, що надходять, і містить резервуар цитокінів і факторів росту з метою «керування поведінкою» раньових клітин на ранньому етапі відновлення [39]. Слід зауважити, що тромбоцити мають вирішальне значення для залучення імунних клітин до місця пошкодження, що відбувається шляхом прямого захоплення імунних клітин у струпі, або шляхом вивільнення хемокінових атрактантів під час дегрануляції [37]. Фактично, секрет тромбоцитів також містить фактори росту, які стимулюють резидентні клітини шкіри, включаючи фібробласти та кератиноцити [40]. Будучи найпоширенішим типом клітин під час раннього відновлення, тромбоцити відіграють активну роль у ранньому інгібуванні бактеріальної інфекції. Вони експресують ряд toll-like рецепторів (TLR) [41, 42], які регулюють вироблення антимікробних пептидів [43]. Коли утворюється достатній згорт, процес коагуляції вимикається, запобігаючи надмірному тромбозу. Тут агрегація тромбоцитів інгібується простацикліном, тромбін інгібується антитромбіном III, а фактори коагуляції V і VII розщеплюються активованим протеїном C [44]. У той же час пошкоджена стінка судини відновлюється гладком'язовими клітинами та ендотеліальними клітинами, які проліферують у відповідь на вивільнений тромбоцитарний фактор росту [45]. Ендотеліальні клітини-попередники також залучаються з метою сприяння цьому процесу, оскільки зрілі ендотеліальні клітини демонструють обмежену проліферативну здатність [46]. Такий каскад судинно-тромбоцитарних факторів в наступному призводить до виникнення запалення.

Запальна імунна відповідь являє собою складну систему, що модулюється безліччю внутрішніх і зовнішніх факторів. Таким чином, імунна відповідь клітин повинна бути ситуативною і посилюватись, щоб відповідним чином реагувати на інфекцію, але водночас ефективно очищати раньову поверхню та сприяти загоєнню рани. Так, в подальшому відбувається ініціація каскаду запальної імунної відповіді як первинного захисту від антигену. Ця

імунна відповідь ініціюється сигналами, спричиненими травмою; молекулярні структури, пов'язані з пошкодженням (DAMP), що вивільняються некротичними клітинами та пошкодженою тканиною, і молекулярні структури, пов'язані з патогеном бактеріальних компонентів (PAMP). Патерни PAMP і DAMP активують резидентні імунні клітини, такі як клітини Лангерганса, Т-клітини та макрофаги, зв'язуючи рецептори розпізнавання антигенів, щоб викликати подальші запальні реакції [47]. Наступним етапом є вивільнення прозапальних цитокінів і хемокінів, які приваблюють циркулюючі лейкоцити до місця пошкодження [48]. Прозапальні молекули також стимулюють вазодилатацію, яка разом із експресією молекул адгезії ендотеліальних клітин, полегшує адгезію та діapedез нейтрофілів і моноцитів в осередок запалення [49]. Тучні клітини також відіграють важливу роль у ранах, вивільняючи гістамін для сприяння рекрутуванню нейтрофілів під час раннього запалення [50]. В свою чергу нейтрофіли, які рекрутуються в рану з пошкоджених судин, залучаються хемоатрактантами, включаючи інтерлейкін-1 (IL-1), фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α) і бактеріальні ендотоксини, такі як ліпополісахариди (ЛПС) [51]. Нейтрофіли також видаляють некротичну тканину та патогени за допомогою фагоцитозу та вивільнення активних форм кисню (АФК), антимікробних пептидів, ейкозаноїдів та протеолітичних ферментів [52].

За відсутності інфекції кількість нейтрофілів у рані знижується протягом кількох днів після травми [53], оскільки нейтрофіли, що залишились, очищаються шляхом апоптозу, некрозу або фагоцитозу, а також можуть залишити запалену тканину та повернутися до кровообігу через зворотну трансендотеліальну міграцію [54]. Однак, більшість нейтрофілів виходять з місця рани, оскільки вони прилипають до фібринового струпа, тоді як інші видаляються вродженими механізмами очищення, такими як ефероцитоз макрофагів [48]. Останні, як відомо, проникають у тканину рани та проходять диференціацію з циркулюючих моноцитів у відповідь на антигенну стимуляцію. Зазвичай припускають, що макрофаги залучаються після

нейтрофілів, проте наявність моноцитів в рані спостерігалась одночасно з нейтрофілами [55]. Макрофаги є головними ефektorними клітинами у відновленні тканин, демонструючи універсальність, високу пластичність, [56], досягають піку інфільтрації рани через 7 днів після отриманої травми [57]. Нейтрофіли, як і макрофаги поглинають уламки некротичних клітин та патогенний матеріал через еволюційно консервативні рецептори, проте також можуть диференціюватись та морфологічно змінюватись у відповідь на експресію цитокінів [58]. Класично активовані макрофаги індукуються прозапальними медіаторами, такими як ЛПС та інтерферон-гамма (IFN- γ), і сприяють запаленню шляхом вивільнення АФК, запальних цитокінів (наприклад, IL-1, IL-6 і TNF- α) і факторів росту (наприклад, фактор росту ендотелію судин (ФРС), а також і тромбоцитарного фактору росту (ТФР). Активовані макрофаги фагоцитують апоптичні нейтрофіли, замінюючи їх як основне джерело запалення [39].

Пізніші стадії запалення характеризуються переходом до альтернативної активації, яка відбувається через диференціацію новостворених моноцитів або через перемикання існуючих макрофагів *in situ* на протизапальний фенотип. Альтернативно активовані макрофаги експресують протизапальні цитокіни (IL-4, IL-10, IL-13) [59, 60], і аргіназу як ключовий фактор для ефективного загоєння ран [61]. Протизапальні макрофаги також вивільняють безліч факторів росту для сприяння повторній епітелізації, фіброплазії [39] і ангиогенезу [62]. Важливість макрофагів додатково продемонстрована в дослідженнях селективної абляції, зокрема, відсутність макрофагів призводить до сповільненого загоєння рани та посилення запалення [63]. Подібним чином, індукована відсутність макрофагів під час раннього загоєння призводила до затримки реепітелізації, ангиогенезу та утворення грануляційної тканини, тоді як відсутність макрофагів на середині загоєння призводила до пошкодження ендотеліальних клітин, крововиливу та незрілої грануляції [64]. Отже, колективна поведінка макрофагів сприяє видаленню

«сміття», бактерій і прозапальних клітин, а також стимулює репаративні процеси для ефективного загоєння рани.

Переважає присутність нейтрофілів і макрофагів у ранах потенційно «маскує» важливість інших мієлоїдних клітин у загоєнні ран. Однак останні дослідження показали, що резидентні Т-клітини є критичними для ранньої відповіді на травму, тоді як циркулюючі Т-клітини залучаються для усунення запалення [65].

Проліферативна фаза загоєння характеризується екстенсивною активацією кератиноцитів, фібробластів, макрофагів та ендотеліальних клітин для організації загоєння рани, відкладення матриксу та ангіогенезу. Вже через 12 годин після травми кератиноцити активуються під змінами механічної напруги, електричних градієнтів, перекису водню, патогенів, факторів росту та цитокінів [66]. Активація змушує кератиноцити на краю рани зазнавати часткової епітеліально-мезенхімальної трансформації, де вони розвивають більш інвазивний і міграційний фенотип [67]. Після активації відбувається зміна полярності, яка дозволяє кератиноцитам переднього краю мігрувати до краю рани для реформування епідермального шару та початку реепітелізації [68].

Кератиноцити в сформованому епідермісі сприяють вивільненню матриксних металопротеїназ (ММП) з метою допомоги міграції, та «укладанню» нових білків екстрацелюлярного матриксу (ЕМ) для відновлення базальної мембрани. Синтез інших протеаз, таких як плазмін, додатково полегшує міграцію кератиноцитів шляхом руйнації попереднього насиченого фібрином раньового ложа [69]. Після зустрічі кератиноцитів з протилежних країв, через невизначений механізм, міграція припиняється, утворюється тонкий епітеліальний шар, і кератиноцити утворюють нові зрощення до основного матриксу. В подальшому кератиноцити повністю реформують базальну мембрану та проходять термінальну диференціацію, щоб регенерувати епідерміс [57]. В цей процес також залучаються стовбурові клітини волосяного фолікула, які сприяють проліферації клітин, необхідних

для відновлення поверхні рани [70]. Хоча тільки специфічні компартменти стовбурових клітин активуються або залучаються до процесу повторної епітелізації, ці клітини виростають із пошкоджених придатків у неглибоких ранах або надходять з товщини краю епідермісу [71].

Фібробласти є основним типом клітин, відповідальним за заміну попереднього матриксу, багатого фібрином, більш вираженою грануляційною тканиною. Резидентні та мезенхімальні фібробласти реагують на середовище сигнальних молекул від тромбоцитів, ендотеліальних клітин і макрофагів, включаючи трансформуючий та тромбоцитраний фактори росту. Ці сигнали скеровують фібробласти стати або профіброзними, утворюючи білки ЕМ, або диференціюватися в міофібробласти, які впливають на скорочення ран [67]. Слід зазначити, що це є спрощеним розумінням, оскільки насправді фібробласти демонструють функціональну різноманітність, сприяючи відновленню шкіри різними способами. Так, у фундаментальному дослідженні Driskell та ін. [72] продемонстрували, що фібробласти шкіри походять з двох різних шарів, де верхній шар сприяє повторній епітелізації, а нижній сприяє відкладенню ЕМ. Останні відкриття ще більше поставили під сумнів загальноприйняте розуміння походження раньових фібробластів, показавши, що дві третини фібробластів грануляційної тканини насправді мають мієлоїдне походження [73] і, таким чином, ймовірно, походять від раньових макрофагів. Фібробласти руйнують тимчасовий матрикс, замінюючи його грануляційною тканиною, багатою на фібронектин, незрілі колагени та протеоглікани [74]. Ця грануляційна тканина діє як каркас для міграції та диференціювання клітин рани, підтримуючи утворення нових кровоносних судин та відкладення зрілого ЕМ.

Нові кровоносні судини створюються під час процесу ангіогенезу, щоб задовольнити метаболічні потреби високопроліферативної регенеративної тканини. Ангіогенез запускається гіпоксією, яка, у свою чергу, стимулює експресію факторів, індукованих гіпоксією, циклооксигеназою-2, ФРС та ін. [75]. У відповідь на ці зміни мікросудинні ендотеліальні клітини

проліферують і мігрують у раньове ложе. Нові судини, що проростають, зливаються з іншими для розвитку стабільних трубчастих мереж [76]. В той же час, ФРС запобігає апоптозу ендотеліальних клітин, посилюючи регуляцію антиапоптичних білків [77], тоді як фібринова матриця сприяє ангиогенезу, запускаючи фенотипові зміни в ендотеліальних клітинах, з метою стимуляції їх міграції [78]. Також значну роль у ангиогенезі відіграють макрофаги, які допомагають формуванню ендотеліальних клітин мікросудин. Так, Вілленборг та ін. [79] продемонстрували важливість макрофагальних факторів при ангиогенезі, оскільки мієлоїдна специфічна делеція ФРС-А зменшує утворення капілярів у мишачих ранах. Макрофаги також беруть участь у ремоделюванні нової судинної мережі, направляючи кінчики судин разом [80], фагоцитуючи зайві судини [81, 82] і пригнічуючи ангиогенну відповідь для запобігання надмірній васкуляризації [83].

Адекватне відновлення судинного живлення безпосередньо впливає на трофіку та іннервацію шкіри. Останні дослідження вказують, що іннервація відіграє суттєву роль у ефективному відновленні. Так, шкіра містить густу мережу сенсорних і автономних нервових волокон, які забезпечують відчуття і рух. Таким чином, відновлення нервових волокон є важливим після травми. Незважаючи на основну роль деінервації шкіри в патогенезі загоєння рани [84], іннервація рани сама по собі залишається недостатньо вивченою. Однак відомо, що під час відновлення, нейропептиди, такі як субстанція Р, яка виділяється з нейронів що проростають та імунні клітин, які впливають на різноманітні клітинні процеси такі як проліферація та ангиогенез [85, 86]. Примітно, що субстанція Р знижується при уповільненому загоєнні діабетичних ран, де має місце топічне загоєння [87, 88] і сприяє регенерації нервових закінчень [89]. Також важливим компонентом репарації є активовані раньові гліальні клітини, так показано експресією факторів, важливих для хемотаксису, тоді як втрата гліальних клітин затримує загоєння у мишей [90].

Клітини організму постійно піддаються пошкодженням, спричиненим багатьма факторами навколишнього середовища, такими як тепловий шок,

окислювальний стрес та УФ-випромінювання, вплив токсичних речовин, таких як важкі метали, алкоголь, хіміотерапія, та інші. В свою чергу, захисні механізми, які встановлюються в клітинах, мають на меті підтримувати їх функцію. Концепція "теплого шоку", що була вперше описана Рітоссою ще в 1964 році у *Drosophila* [91, 92] характеризується експресією певної білкової надродини білків теплового шоку (HSP-heat shock proteins). HSP є висококонсервативними білками, які присутні в клітинах багатьох видів, таких як дріжджі, бактерії, рослини, тварини та люди. У нормальних умовах HSP взаємодіють зі зрілими та незрілими білками для допомоги у згортанні синтезованих білків та їх стабілізації, дозволяючи їм досягати органел, таких як мітохондрії або ендоплазматичний ретикулум, і брати участь у білковому обміні [93]. Під час стресу правильне «складання» білків може бути порушено, що веде до втрати їх функції. Накопичення неправильно згорнутих білків спричиняє утворення агрегатів, що порушує клітинний гомеостаз і може призвести до смерті клітини. Наявність індукованих стресом білків забезпечує правильне згортання неправильно згорнутих білків; якщо повторно згортання порушено, вони направляють неправильно згорнуті білки до системи протеасом, де вони розкладаються [94, 95].

HSP складають лише 2-3% від загальної кількості клітинних білків на базовому рівні, їх експресія значно збільшується під впливом стресу. Ця індукція опосередковується специфічними факторами транскрипції, які називають факторами теплового шоку (HSF). Найкраще вивчений з них - HSF-1, який здатний зв'язуватися з ДНК на специфічних сайтах, відомих як елементи теплового шоку (HSE), знайдених в промоторах генів HSP [96]. У нормальних умовах HSF-1 знаходиться в цитоплазмі за допомогою HSP70, HSP90 та декількох ко-шаперонів [97, 98]. У стресових умовах HSP звільняють HSF-1, щоб він зміг зв'язатися з неправильно згорнутими білками, сприяючи його фосфорилуванню, активації та тримеризації. Після цього HSF-1 мігрує в ядро, взаємодіє з HSE і, нарешті, індукує транскрипцію генів HSP. У ссавців білки теплового шоку поділяються на шість основних родин в залежності від

їх молекулярної маси: HSP100, HSP90, HSP70, HSP60, HSP40 та малі білки теплового шоку (sHSP) [99]. Незважаючи на багато спільних властивостей, кожна родина має свої особливості у клітинній локалізації в залежності від АТФ, субстратної специфічності у разі відомих захворювань, з якими вони пов'язані. Завдяки своїй шаперонній активності HSP беруть участь у багатьох важливих клітинних процесах. Наприклад, результати досліджень показали, що HSP можуть пригнічувати апоптоз, взаємодіючи з білками, що беруть участь у запрограмованій клітинній смерті, таких як цитохром С, каспази та інші [100-103]. HSP також можуть брати участь у індукції цитокінів [104], запаленні [105] і захворюваннях, пов'язаних з цитоскелетом [106]. Залучення запальних клітин, інтенсивна продукція проліфібротичних цитокінів (особливо TGF- β 1 (трансформуючий фактор росту- β 1)) та збільшення оксидантного стресу, апоптозу і деградації через систему протеасом - усе це є подіями, які відбуваються під час фіброгенезу і, отже, можуть бути пов'язані з HSP [107].

В залежності від конкретного HSP, вони можуть протилежно впливати на фіброзні процеси. Так, було продемонстровано, що HSP110 і HSP70 діють як антифіброзні фактори, що може пояснювати шляхи зменшення фіброзу, тоді як HSP90, HSP47, HSP27 і α B-кристалін сприяють фіброгенезу. За винятком HSP47, який безпосередньо впливає на стабільність і синтез колагену, найбільш важливою роллю HSP є вплив на шлях TGF- β 1. В свою чергу HSP90, HSP27 і α B-кристалін здатні посилювати шлях TGF- β 1 завдяки стабілізації рецепторів TGF- β або сприянню ядерній локалізації α B-кристаліну. Було продемонстровано що HSP70 і HSP110 - білки, які індукують деградацію рецептора TGF- β , обмежують фосфорилування і пригнічують шлях TGF- β [107].

Зважаючи на важливість білків теплового шоку (HSP) у регулюванні процесів фіброгенезу, наступний аспект в ході дослідження білків теплового шоку полягає у вивченні ролі HSP60 щодо підтримки гомеостазу. Так, білок теплового шоку HSP60, також відомий як частина мітохондріального шокового

білка, виявляється важливим фактором для забезпечення нормальної функції клітини шляхом підтримки правильного складання білків та захисту від стресу. Цей білок відіграє ключову роль у мітохондріальному біогенезі, регуляції енергетичного метаболізму, а також у контексті різних патологічних станів, таких як інфекції та запалення. Існують докази, що HSP60 може брати участь у запобіганні пошкодження клітини та сприяти клітинній виживаності шляхом захисту від окисного стресу та регуляції програмованої клітинної смерті. Також описано роль HSP60 у підтримці гомеостазу, так деякі дослідження вказують на його можливу участь у регулюванні імунної відповіді, зокрема в процесах запалення [108]. HSP60 є важливим молекулярним шапероном, який відіграє ключову роль під час вагітності. Він сприяє правильному розвитку ембріона, регулює імунну відповідь матері та підтримує функцію плаценти. Крім того, HSP60 відіграє значну роль при розвитку безпліддя, невиношування, гіпертензивних розладів та інших патологічних станів під час вагітності [109]. Враховуючи це, дослідження ролі HSP60 може відкрити нові можливості для розуміння механізмів підтримки гомеостазу та його впливу на клітинну виживаність у контексті різних фізіологічних і патологічних умов.

Було зазначено, що в позаклітинному середовищі білок HSP60 діє як хемоаттрактант для лейкоцитів. Показано, що основна клітинна функція HSP60 полягає в тому, щоб діяти як шаперонін у цитозолі та мітохондріальному матриксі [110]. Однак, на сьогодні не існує описаної моделі в якій HSP60 діє як місцевий хемоаттрактант, одночасно перебуваючи секвестрованим внутрішньоклітинно. Тому автори сформулювали гіпотезу, згідно з якою HSP60 вивільнявся в позаклітинний простір або через «витік», спричинений пошкодженням клітин або апоптозом, а також через активну секрецію клітинами, що було раніше показано в культурі клітин [111]. Однак, ін'єкція бичачого сироваткового альбуміну як контрольного білка спричиняла дуже низькі рівні накопичення нейтрофілів, що створило базову лінію для залучення нейтрофілів, як відповідь на пошкодження, пов'язаного з ін'єкцією [112]. HSP60 у ролі хемоаттрактанта була додатково підтверджена шляхом

ін'єкції рекомбінантного людського HSP60 (на 87% ідентичний і на 94% подібний HSP60 рибики *Danio rerio*), що виявився менш активним. Різниця в активності залучення нейтрофілів між HSP60 людини та *E. coli* GroEL автори пов'язують зі стабільністю білка або специфічною взаємодією з системою вродженого імунітету [113]. В свою чергу відомо, що GroEL активує Toll-подібні рецептори 2 і 4 (TLR2 і TLR4) [114], а також рецептор CD36, який в переважній більшості відповідальний за активацію макрофагів [115, 116].

Щоб продемонструвати, що хемоатрактантна активність була результатом передачі сигналу через HSP60, автори використали пептидний інгібітор L-37pA, який спеціально конкурує з HSP60 за активацію рецептора CD36 [115]. Ці дані демонструють, що позаклітинний HSP60 діє як мобілізуючий хемоатрактант для імунної системи рибок *Danio rerio*, подібно тому як це реалізується у ссавців [117]. Також у дослідженні Wuhong Pei та ін. зазначено, що позаклітинний HSP60, що вивільняється в результаті пошкодження, є важливим тригером для регенерації волоскових клітин і хвостових плавників рибики *Danio rerio*. Авторами було зроблено припущення, що загибель клітин, пов'язана з пошкодженням, вивільняє мітохондріальний або цитоплазматичний HSP60 у позаклітинний матрикс, де він діє як початкове джерело позаклітинного HSP60. В той же час, ін'єкція L-37pA перед травмою блокує регенерацію волоскових клітин рибики *Danio rerio*, що свідчить про початкову позаклітинну сигнальну функцію HSP60, яка є важливим компонентом тригера регенерації. Додавання HSP60 перед травмою посилює ендогенну передачу сигналів і, таким чином, сприяє збільшенню регенерації.

Вплив білка HSP60 на загоєння ран також вивчалось у діабетичних мишей. Загалом, колоті рани у мишей не загоюються належним чином протягом багатьох тижнів, проблема подібна до проблеми пацієнтів із цукровим діабетом. Так, було показано, що місцеве застосування HSP60 призводить до майже повного загоєння ран у мишей протягом 21 дня, а відсутність HSP60 може бути пов'язана з дефіцитом загоєння ран у діабетиків. По-перше, що передача сигналів лептину позитивно регулює експресію HSP60

[118, 119], що свідчить про те, що миші можуть мати дефіцит загоєння ран через зниження експресії HSP60, яке призводить до дефектів регенерації. По-друге, останні дані показують, що нейтрофіли, виділені від діабетичних мишей або людей, більш схильні до утворення нейтрофільних позаклітинних пасток, які пригнічують загоєння ран [120]. Автори стверджують, що знижені рівні позаклітинного білка HSP60 у пацієнтів з діабетом означають, що запальна реакція не ефективно переходить у стан загоєння ран. Однак, додавання місцевого HSP60 може зменшити реакцію екстрацелюлярної пастки нейтрофілів і самостійно викликати більшу експресію HSP60, дозволяючи рані заживати за звичайний час. Підсумовуючи, необхідно відмітити, що HSP60 є важливим фактором у регуляції запальної реакції та проліферації клітин під час регенерації тканин, надаючи нові докази важливості позаклітинної функції HSP60 у запуску регенерації тканин. Прорегенераційна функція здійснюється у багатьох різних тканинах, що є основним сигналом загоєння ран для вродженого імунітету [121].

Однак, узагальнюючи питання загоєння ран та відновлення функцій тканин, слід зазначити наявність патологічних факторів, що впливають на процес репарації.

1.3 Дискусійні питання ролі інфекційно-запальних процесів у загоєнні епізіотомної рани

Травма промежини після пологів може призвести до таких ускладнень, як інфікування та розходження швів [122]. Такі ускладнення мають значний вплив на перинатальну захворюваність та тривале післяпологове відновлення. Розходження швів промежини зазвичай відбувається в перші 7-14 днів після пологів і переважно пов'язане з інфекцією [123, 124]. Відомо, що розходження швів та інфікування епізіотомної рани зустрічається в 0,1% - 23,6% та 0,2% - 24,6% випадках. Однак справжня поширеність цих двох ускладнень залишається невідомою [125]. Відомо, що гострі рани повинні загоюватись протягом чотирьох тижнів, а рани, які не загоюються протягом цього часу,

вважаються хронічними [126]. Так, загоєння вторинним натягом ран з ознаками розходження швів, що заживають більше 4 тижнів, мають ознаки уповільненого загоєння.

Хронічне загоєння ран включає низку процесів, таких як: тривала або надмірна фаза запалення, стійкі інфекції, утворення резистентних мікробних біоплівки і нездатність дермальних та/або епідермальних клітин реагувати на репаративні стимули [60, 127, 128]. У сукупності ці патофізіологічні явища призводять до того, що рана з ознаками хронічного запалення не має здатності до загоєння.

Надмірне залучення запальних клітин до ложа рани, яке часто спричинене інфекцією та екстравазацією клітин, сприяє непропорційній експресії молекули-1 адгезії судинних клітин та молекули-1 адгезії інтерстиціальних клітин резидентними ендотеліальними клітинами. Запальні клітини, накопичені всередині хронічної рани, виробляють різні АФК, які пошкоджують структурні елементи ЕМ і клітинних мембран та призводять до передчасного старіння клітин [129]. На додаток до цих прямих негативних ефектів, АФК разом із прозапальними цитокінами індукують вироблення серинових протеїназ і ММП, які розкладають та інактивують компоненти ЕМ і фактори росту, що є необхідними для нормального функціонування клітин [60]. Інактивація інгібіторів протеїнази шляхом протеолітичної деградації посилює цей процес. Таким чином, хоча виробництво факторів росту часто збільшується при хронічних ранах порівняно з гострими, їх кількість і біодоступність значно знижуються [130, 131].

Хронічне загоєння ран характеризуються тривалою або недостатньою експресією фібронектину, хондроїтинсульфату та тенасцину, що призводить до порушення клітинної проліферації та міграції [132]. Такі зміни ЕМ, включаючи посттрансляційну модифікацію ключових структурних компонентів ЕМ, також можуть негативно впливати на реакцію клітин на пошкодження. Так, наприклад, глікація матриці часто спостерігається у пацієнтів з цукровим діабетом і, ймовірно, є відповідальною або пов'язаною із

передчасним старінням клітин, апоптозом, пригніченням проліферації клітин, міграцією та утворенням ангиогенних паростків [133]. Глікація посилює нестабільність матриці та порушує збірку матриці та взаємодію між колагеном і його зв'язуючими факторами [134, 135]. Також було показано, що високий рівень глюкози стимулює вироблення ММП фібробластами, макрофагами та ендотеліальними клітинами, таким чином сприяючи розвитку *circulus vitiosus* циклу деградації матриці, що шкодить виживанню клітин і, отже, загоєнню ран [136, 137].

Нестабільність матриці, яка виникає через глікацію та недостатнє міжмолекулярне зшивання, що спостерігається в умовах гіпоксії [138], і надмірна деградація матриці внаслідок дії ММП також є шкідливими для процесу загоєння. Така нестабільність матриці перешкоджає нормальним взаємодіям між клітиною та матрицею, які необхідні для виживання та функціонування клітин і, зрештою, відновлення пошкоджень. Таким чином, інгібування деградації матриці, додавання екзогенних матриць та індукція синтезу матриці резидентними клітинами забезпечують терапевтичні можливості. Як приклад, використання раньових пов'язок на основі колагену або гідрогелів, які сприяють зниженню рівнів ферментів, що розкладають матрицю та покращують загоєння ран [56, 139].

Так, гідрогелеві пов'язки прийнято розглядати як природні або синтетичні полімери, що утворюються завдяки фізичними або хімічними методами зшивання. Фізичне зшивання, в основному, включає гідрофобну асоціацію, водневі зв'язки та іонні взаємодії. Полімери з'єднані ковалентними зв'язками в хімічному перехресному зв'язуванні, включаючи дисульфідний зв'язок, зв'язок основи Шиффа та борного ефіру [140, 141]. Враховуючи описані фізичні властивості, можливим поясненням впливу гідрогелевих пов'язок, у порівнянні з традиційними методами перев'язування є сумісність з біологічними тканинами, здатність утримувати вологу та поглинати ексудат. На відміну від традиційних пов'язок, таких як бинти та марлі, гідрогелеві пов'язки відомі, у тому числі, механічними властивостями, які сумісні з

біологічними тканинами та здатні утримувати вологу, яка може підтримувати рану вологою та постійно поглинати ексудат. Крім того, своєчасна біодеградація гідрогелевих пов'язок дозволяє уникнути вторинного пошкодження під час заміни пов'язки, що робить їх ідеальними матеріалами для перев'язування ран [142-145]. В порівнянні з іншими пов'язками, такими як піна та плівки, гідрогелі мають тривимірну пористу мережеву структуру, схожу на структуру природнього ендоплазматичного клітинного матриксу, забезпечуючи основу для проліферації та міграції клітин. Що ще важливіше, гідрогелеві пов'язки можуть бути структурно та біохімічно розроблені та функціонально інтегровані для набуття різноманітних переваг, [146-148] з яких протизапальні гідрогелеві пов'язки є головними представниками. Іншим важливим аспектом вивчення є те, що останніми роками АФК, хемокіни та фенотипи макрофагів були в центрі досліджень щодо боротьби з запаленням у ранах [147, 148]. Завдяки об'єднанню ліків та малих біологічно активних молекул і нових біоматеріалів у гідрогелеву матрицю, протизапальні гідрогелеві пов'язки можуть поглинати надмірні вільні радикали, секвеструвати хемокіни та сприяти поляризації M1-M2 макрофагів, тим самим усуваючи надмірне запалення в рані та сприяючи загоєнню рани [149].

Значний негативний вплив у процес загоєння ран вносять також мікроорганізми. Інфекція є зовнішнім чинником, що спричиняє затримку загоєння ран та сприяє хронізації рани, які зустрічаються у 75% випадках подовженого загоєння [150]. Хоча мікроби можна знайти в кожній відкритій рані [151], їх присутність не обов'язково проявляється в раньовій інфекції. Раньова інфекція провокує імунологічну відповідь господаря і характеризується, наприклад, місцевим запаленням, набряком, еритемою або болем. Мікробіом рани складається з бактеріальних патогенів, а також грибів, які взаємодіють з бактеріями та можуть підвищити стійкість до антибіотиків, або навіть самі є первинними патогенами. Штами бактерій, які найчастіше зустрічаються в інфікованих ранах, це *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* [152-154], а найпоширенішим видом грибів є *Candida spp.* [155].

Перебіг інфекції в рані може коливатися від колонізації рани без впливу на загоєння до системної інфекції з сепсисом і дисфункцією органів у гіршому випадку [128, 156]. Це прогресування, яке характеризується як континуум інфікування рани, поділяється на контамінацію та колонізацію, а також місцеву інфекцію та інфекцію, що поширюється, зрештою завершуючись системною інфекцією. Місцева інфекція, що поширюється та системна інфекція, вимагає місцевого та/або системного терапевтичного втручання [128, 151, 157]. Відповідно до континууму раньової інфекції, визначеного Міжнародним інститутом раньової інфекції, бактерії організуються у біоплівки, що виникають на стадії місцевої інфекції [157]. На відміну від вільно плаваючих (планктонних) бактеріальних клітин, біоплівки є структурованими, у природі часто полімікробними популяціями, які зазвичай прилипають до рани та оточені позаклітинними полімерними речовинами (ППР) [158].

Наявність біоплівок створює особливу проблему при лікуванні інфікованих ран [159]. З одного боку, бактеріальні біоплівки менш сприйнятливі до системи імунного захисту людини завдяки механічному ППР-бар'єру та антифагоцитарним властивостям матриці біоплівки. З іншого боку, біоплівки демонструють кілька механізмів розвитку стійкості до антибіотиків. По-перше, ППР діє як механічний бар'єр для проникнення та дії антимікробних агентів. По-друге, середовище біоплівки забезпечує комунікацію бактерій і, таким чином, сприяє змінам фенотипу матриксу [128, 160]. Тісний характер росту та повільні швидкості метаболізму призводять до формування гетерогенної популяції клітин у різних станах росту, додатково сприяючи підвищенню толерантності проти антимікробної терапії [159]. Як наслідок, біоплівки можуть зберігатися протягом тривалого періоду часу та підвищувати ризик хронізації рани, а також викликати інші локальні або віддалені інфекційні вогнища шляхом розсіювання фрагментів біоплівки, планктонних бактерій та мікроколоній зрілих біоплівок [128, 156, 160]. Бактерії в біоплівках у 1000 разів більш стійкі до звичайних антимікробних

агентів, ніж бактерії в планктонному стані [128, 151, 160]. Через цю резистентність і толерантність до антибіотиків і біоцидів біоплівки перешкоджають належному лікуванню і, як наслідок, подовжують період загоєння рани [161]. Хоча біоплівки переважають у хронічних ранах [162], і значно затримують повторну епітелізацію на тваринних моделях [163], залишається незрозумілим, як саме вони затримують загоєння. Ймовірним поясненням є збільшення виживаності бактерій і посилення продукції факторів вірулентності. Тим не менш, можливо, що компоненти позаклітинної біоплівки мають або демонструють токсичний фенотип для функціональності клітини-хазяїна і, отже, перешкоджають загоєнню [164].

Загалом, успішне лікування конкретної хронічної рани вимагає детального розуміння молекулярних і клітинних компонентів, присутніх у ложі рани. В даний час хронічні і гострі рани різної етіології лікуються за допомогою багатоетапним підходу, заснованим на сучасних знаннях про загоєння ран і відомим під абревіатурою «TIME» [165]. По-перше, нежиттєздатні тканини (T) зсередини та навколо рани видаляють за допомогою хірургічної обробки або засобів для очищення, таких як бактеріальна колагеназа. По-друге, інфекція та запалення (I) мінімізуються за рахунок впливу антибіотиків та протизапальних препаратів. Потім коригується дисбаланс вологи (M), як правило, за допомогою ретельно підібраних пов'язок. Нарешті, епітелізація (E) і утворення грануляційної тканини сприяють застосуванню специфічних методів лікування, таких як фактори росту.

1.4 Психоемоційний профіль породіль з епізіотомією

Післяпологовий період у жінок з травмою промежини часто ускладнюється проблемами через постійний біль і погану сексуальну адаптацію, і, зрештою, підвищений ризик післяпологової депресії (ППД) [166, 167]. Післяпологова депресія, за визначенням Американської психологічної асоціації, є серйозним депресивним розладом, який починається протягом

чотирьох тижнів після пологів [168], вражає 12-15% жінок та може тривати до одного року після пологів [169]. Стрес, який зазвичай відчувається під час вагітності та післяпологового періоду, також пов'язаний з перинатальною депресією [170] і запаленням [171]. У невагітних запалення пов'язано з пригніченим настроєм [172, 173], а деякі дослідження показали, що запалення також може бути фактором ризику ППД [174].

Так, на психічне здоров'я жінок у перинатальний період впливає багато факторів, включаючи генетичну схильність, психічні захворювання в анамнезі, тривожний темперамент, відсутність сімейної чи соціальної підтримки та стресові життєві події [175-178]. Оскільки вагітність викликає серйозні зміни в рівнях і функції ключових ендокринних систем, роль ендокринних змін у перинатальному періоді широко досліджується як вплив на настрій і поведінку матері [179], а також на розвиток плода та дитини [180, 181]. У свою чергу, стрес відіграє ключову роль у виникненні та тривалості депресії, завдяки виділенню кортизолу, що є ключовим фізіологічним маркером для активації відповіді на стрес [182].

Кортизол є глюкокортикоїдним стероїдним гормоном, який синтезується з холестерину в корі наднирникових залоз, і його вивільнення регулюється через систему гіпоталамус-гіпофіз-наднирники (ГГН) [183]. Як правило, у відповідь на когнітивну оцінку значущих стресорів, які можуть бути реальними чи уявними, кортикотропін-релізінг-гормон (КРГ) виробляється в паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса та вивільняється в гіпофізі. В подальшому КРГ стимулює вивільнення адренкортикотропного гормону (АКТГ) у передній долі гіпофіза, що згодом призводить до вивільнення корою наднирникових залоз ряду глюкокортикоїдів, включаючи кортизол у людей [184]. Вісь ГГН працює в циклі негативного зворотнього зв'язку, де вивільнення кортизолу повертається до гіпоталамічних і гіпокампальних ділянок мозку, викликаючи припинення вивільнення КРГ. Так, на ранніх стадіях дії стресового фактору кортизол сприяє адаптивній реакції, мотивуючи поведінку, яка має високу цінність для виживання посилюючи пильність,

збудження та увагу [185]. Кортизол зв'язується з двома різними рецепторами, дії яких регулюють тривалість та інтенсивність реакції на стрес. Мінералокортикоїдні рецептори у лімбічній ділянці мозку допомагають опосередкувати відповідь кортизолу, діючи на рівні мембрани під час початкової фази збудження, ініційованої стресовим фактором, щоб визначити відповідний поріг для секреції кортизолу [185]. На пізніших фазах реакції на стрес глюкокортикоїдні рецептори опосередковують припинення відповіді, пригнічують інформацію, яка не має відношення до початкового стресора, і сприяють відновленню через мобілізацію джерел енергії [185]. Тому, коли секреція кортизолу достатньо висока, вироблення КРГ знижується, що, у свою чергу, знижує рівні гіпофізарного АКТГ і кортизолу наднирникових залоз. Такий складний каскад ендокринних функцій призводить до численних дисфункцій. Наприклад, реакція на стрес може спричинити гіперкортизолемію [183, 186] і, значна кількість досліджень показує, що така надлишкова секреція кортизолу підвищує вразливість до депресії [187]. Загалом, збільшення рівня кортизолу негативно пов'язано з великою депресією в перинатальному періоді. Дослідження вказують на значний позитивний зв'язок між рівнем кортизолу та депресивними симптомами через 1–5 днів після пологів, але незначний зв'язок між кортизолом і антенатальною депресією [188].

Описані дані, щодо ризику виникнення депресії, пов'язаної із запаленням, також визначили вплив перебільшеної прозапальної відповіді на розвиток ППД [172, 173, 189]. Після пошкодження промежини очікується певний рівень запалення, мало відомо про запальний баланс або довгострокові фізіологічні чи поведінкові наслідки, викликані цим процесом. Однак, є повідомлення про підвищення циркулюючих рівнів прозапальних цитокінів, включаючи IL-1 β , IL-6 і TNF- α у невагітних, які страждають від депресії [173]. Загальновідомо, що терапевтичне введення IFN- γ особам, які страждають на рак або гепатит, підвищує ризик симптомів депресії, тоді як додавання протизапальних препаратів пацієнтам із резистентною до лікування депресією

продемонструвало ефективність у разі високого вихідного рівня запальних маркерів [190].

Механізми, за допомогою яких циркулюючі прозапальні цитокіни впливають на центральну нервову систему (ЦНС), все ще досліджуються [173], але вони можуть включати витік або транспортування цитокінів через гематоенцефалічний бар'єр або активацію вагусних аферентних нервових волокон, які впливають на ЦНС. Потрапляючи в мозок, прозапальні цитокіни впливають на доступність або метаболізм серотоніну або дофаміну та/або змінюють вивільнення кортикотропін-релізінг-гормону, тим самим змінюючи настрій [191]. Також у науковій спільноті було зроблено припущення, що жінки, які відчувають надмірне запалення після пологів, також можуть мати підвищений ризик розвитку симптомів післяпологової депресії [192]. Так, стрес, про який також часто повідомляють у післяпологовий період, викликає складну нейроендокринну імунну відповідь, яка сприяє вивільненню прозапальних цитокінів, пов'язаних із депресивним настроєм [193], і, таким же чином, ідентифікується як незалежний фактор ризику для ППД [170].

Отримані дані Maes та ін., [194] виявили кореляцію між рівнями IL-6 у сироватці крові та депресією у жінок на 1-й і 3-й дні пуерперію, однак у більш пізні терміни не було взято зразків і не було жодної згадки про пошкодження промежини. У іншому перехресному дослідженні Groer та ін. повідомлялося про зниження співвідношення IFN- γ /IL-10 у жінок із симптомами депресії через 4-6 тижнів після пологів [195]. Однак депресія була визначена за допомогою неспецифічного вимірювання (профіль станів настрою POMS). Крім того, були включені жінки, які народжували вагінально або хірургічним шляхом, і не було надано інформації про травму промежини у жінок, які народжували вагінально. Останні дані свідчать про наявність у жінок, які повідомляли про значні симптоми депресії через місяць після пологів, вищих рівнів IL-1 β в сечі на 2 тижні раніше порівняно з жінками, які не повідомляли про симптоми депресії через місяць, що свідчить про наявність прозапального

середовища на початку післяпологового періоду, що може сприяти подальшому розвитку симптомів депресії [193].

У більш ранньому дослідженні Alexis B. Dunn та ін. оцінювали вплив розриву промежини на розвиток післяпологового запалення та депресивних симптомів, виявивши, що жінки з розривом другого ступеня та вище демонстрували підвищення рівня сироваткового ІЛ-6 у післяпологовому періоді і значне підвищення рівня ІЛ-10 майже в кожен момент часу, що пов'язано з віком, тривалістю пологів, особистим і сімейним анамнезом депресії. Величина збільшення ІЛ-10 серед породіль свідчить про те, що розрив 2-го ступеня або більше є сильним імунним стимулом, який переважно сприяє специфічній імунній відповіді, яка бореться з інфекцією та сприяє відновленню та загоєнню тканин, а не власне запаленню [192, 196]. Жінки з розривом промежини другого ступеня або більш серйозними ураженням продемонстрували значно нижче співвідношення про- та протизапальних цитокінів. Такі зміни можуть бути пов'язано з переважним впливом ІЛ-10 та інших конфаундерів, які зміщують запальну відповідь у бік Т-хелпера-2. Таким чином, розрив промежини, незважаючи на те, що спочатку був гострою запальною подією, виявляється тригером для активації імунної системи, спрямованої на вироблення антитіл, у деяких випадках навіть через шість місяців після пологів [192].

Зв'язок між психологічним стресом і уповільненим загоєнням ран був продемонстрований у дослідженнях біопсійних ран [197-199]. Так, дослідження Kiecolt-Glaser та ін. [200] розглядало вплив конфліктів подружніх стосунків на прозапальні процеси вироблення цитокінів і загоєння експериментально викликаних пухирів. Рідину з ран брали через 4, 7 і 22 години після «створення» рани, а зразки крові - вранці після першого прийому. Учасники також заповнили систему швидкого кодування подружніх взаємодій, яка розрізняє конфліктну поведінку з високим і низьким рівнем. Було виявлено, що пухирі загоювалися повільніше після конфліктних інтерв'ю, ніж після обговорень соціальної підтримки. Так, пари, які віднесені

до категорії «високо конфліктні», мали повільніше загоєння ран під час обох обговорень порівняно з парами з низьким рівнем конфлікту.

Окрім того, відомо дослідження, у якому вивчався вплив втручання на розкриття емоцій учасників, яким зробили біопсію рани, писали про травматичний і сумний досвід у своєму житті та розкривали думки та почуття, якими раніше ні з ким не ділилися, мали значно менші рани після біопсії на 14 та 21 день порівняно з контрольною групою, яка писала про управління часом [199]. Існують значні докази того, що такі втручання, як емоційне розкриття, яке зменшує процедурний стрес та наслідки, пов'язані з хірургічним втручанням, можуть мати сприятливий вплив на низку показників відновлення, включаючи біль, настрій і тривалість перебування в лікарні [199].

J. Weinman та ін. було зроблено припущення про наявність зв'язку між стресом і загоєнням ран підкреслено потенційно важливу роль впровадження втручань з управління стресом до та, можливо, під час процесу загоєння. У дослідженні, яке вивчало потенційну користь від впровадження втручань з управління стресом під час процесу загоєння ран, було висунуто гіпотезу, що зовнішнє та внутрішнє вираження гніву та відсутність контролю над гнівом пов'язані з затримкою загоєння ран. У вибірці з 98 учасників було досліджено, що люди, які демонструють нижчий рівень контролю над гнівом, з більшою ймовірністю будуть класифіковані як пацієнти з уповільненою репарацією. Ці учасники продемонстрували вищу реактивність на кортизол під час проведення біопсії рани, що, у свою чергу, було пов'язано з довшим часом загоєння [201] та свідчать про здатність регулювати вираження гніву, що має клінічно значущий вплив на загоєння рани. Спираючись на ці докази, M. Ebrecht та ін. [198] досліджували зв'язок між відчуттям стресу та порушенням загоєння ран. Щоб звести до мінімуму міжіндивідуальні варіації рівня кортизолу через стать, були набрані лише чоловіки. Кожному учаснику була зроблена 4-міліметрова біопсійна рана, контрольована за допомогою ультразвукового сканування високої роздільної здатності. Учасники заповнили анкети щодо сприйнятого стресу (шкала сприйняття стресу, PSS) і

поведінки щодо здоров'я (опитувальник загального здоров'я, GHQ-12) [202]. Зразки слини для оцінки кортизолу збирали після пробудження, а також за два тижні до, безпосередньо після та за два тижня після виконання біопсійної рани. Результати показали значний негативний зв'язок між швидкістю загоєння рани та показниками PSS ($r=-0,59$; $p<0,01$) і GHQ-12 ($r=-0,59$; $p<0,01$) під час поранення. Зв'язок між реакцією кортизолу вранці наступного дня після нанесення рани та швидкістю її загоєння виявилася негативно корельованою: рівень кортизолу підвищився, тоді як швидкість загоєння знизилася ($r=-0,55$; $p<0,05$). Однак, зв'язок між поведінкою, пов'язаною зі способом життя, таким як споживання алкоголю, фізичні вправи, здорове харчування та вплив на сон і швидкістю одужання не був значущим. Результати дослідження показують, що стрес має значний вплив на загоєння ран і саме підвищений рівень кортизолу, а не поведінка, пов'язаний зі здоров'ям, що відіграє роль у цьому впливі. Дослідження, проведене R. Glaser та ін. [203], показало, що після отримання пухирної рани учасники, які повідомили про вищий рівень стресу на PSS, мали значно нижчий рівень цитокінів і більшу кількість несприятливих життєвих подій порівняно з учасниками, які мали високий рівень цитокінів. Крім того, учасники з низьким рівнем цитокінів також мали більш високий рівень кортизолу в слині, порівняно з респондентками у разі високого рівня цитокінів. Дані результати показують, що стрес може затримати появу прозапальних цитокінів на ранніх стадіях процесу загоєння ран. Резюмуючи слід зазначити, що психологічний стрес може мати негативний вплив на загоєння ран.

1.5 Підходи до ведення пацієнток після проведення епізіотомії

Рани - це поширена медична проблема, яка турбує як пацієнтів, так і лікарів, які їм надають допомогу. Однак, незважаючи на масштаби ран, існує дуже мало загальноприйнятих методів лікування для покращення процесу загоєння [204]. Ризик інфікування рани на промежині є високим через близькість місця епізіотомії до піхви та анального сфінктеру. Крім того, той

факт, що доступ до цієї зони є важким для матері, викликає необхідність проведення швидкої відновної процедури [205, 206]. Слід зазначити, що подовжений час загоєння рани може збільшити ризик інфікування, тому адекватне ведення в післяпологовому періоді має особливе значення і може сприяти поверненню матерів до нормального життя [207].

Незважаючи на вплив ускладнень загоєння промежини на одужання матері, поширеність цих захворювань маловідома, головним чином через труднощі медичним працівникам ідентифікувати їх у клінічній практиці. Той факт, що питання грудного вигодовування та догляду за новонародженим вважаються більш важливими, ніж добробут матері, а також відсутність визначеного інструменту для оцінки стану промежини погіршує виявлення цих проблем [208]. Були запропоновані інструменти для оцінки загоєння промежини в післяпологовому періоді, такі як PAT (Instrument Perineal Assessment Tool) (Інструмент оцінки стану промежини) і REEDA (Redness, Oedema, Ecchymosis, Discharge, Approximation) (почервоніння, набряк, екхімоз, виділення, розходження). Наведені шкали використовують подібні категорії та дескриптори для оцінки тих самих елементів. Однак основна відмінність між ними полягає в тому, що параметри роботи PAT є менш об'єктивними, ніж у шкалі REEDA, і тому перший має низьку надійність [209].

Розріз та час загоєння ран промежини – це наслідки, яких найбільше бояться жінки [122, 210]. Крім того, жінки, які відчувають ускладнений перебіг загоєння рани, часто вважають, що їх не оцінюють належним чином під час кожного огляду та не надають достатньої інформації про їх одужання [211]. Так, дослідження впливу медіолатерального або латерального розрізу при виконанні епізіотомії не виявило статистично значущої різниці між показниками болу та швидкості відновлення [212].

Відомі різні методики ушивання епізіотомної рани, що включають гемостаз і відновлення анатомічної структури місця розрізу, які складають основні аспекти успіху всіх методів. На сьогодні існують дві поширені методики ушивання промежини, а саме накладання безперервного та вузлових

швів [213]. Так, у Європейському дослідженні, 30% лікарень використовували вузлові шви, з яких 47% використовували вузлові шви для відновлення м'язів промежини. Однак у 23% лікарень не було чіткої стратегії [214]. В цей час, більшість дослідників вважають, що використання безперервних швів для відновлення м'язів і шкіри піхви та промежини менш болюче, ніж переривчастий метод [215]. Дослідження, проведене в Туреччині, показало, що безперервний метод зменшує біль через короткий час після пологів і прискорює відновлення промежини. Такий підхід також економив витрату шовного матеріалу [216]. Англійське дослідження щодо розриву промежини другого ступеня або епізіотомії, проведене з метою вивчення ефекту від накладання безперервного та вузлового швів виявило, що біль у промежині був меншим у групі безперервного методу на 2-й і 10-й дні і навіть до 12 місяців після пологів [214].

Наступним важливим аспектом відновлення епізіотомної рани є шовний матеріал. Так, автори дійшли висновку, що вікріл-рапід який використовується для відновлення епізіотомії, призводить до зменшення болю в промежині та кращого загоєння у порівнянні з хромованим кетгуттом. Група, яким накладали шви вікріл-рапідом, відчувала менше короточасного болю та «незручних швів», а також потребувала менше анальгетиків. Розходження країв епізіотомної рани виявилось рідше при застосуванні вікріл-рапіду [217].

На сьогоднішній день вивчення питання загоєнні епізіотомної рани не обмежуються шовним матеріалом, технікою проведення епізіотомії чи ушивання. Останні дослідження свідчать про пошук нових підходів до покращення загоєння епізіотомної рани.

Samira Golezar вивчала вплив *Ananas comosus*, а саме бромелайн як екстракт, що впливають на процеси загоєння та відновлення епізіотомної рани. Проведене подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідженні 82 первісток, які відповідали критеріям включення, отримували бромелайн або плацебо випадковим чином. Біль при епізіотомії вимірювали за візуальної аналоговою шкалою (ВАШ) до початкової дози, а також на 1-у годину та на 3-

й, 7-й та 14-й дні після початкової дози. Загоєння ран вимірювали за шкалою REEDA на 3-й, 7-й та 14-й дні після пологів. Авторка дійшла висновку, що біль при епізіотомії значно зменшився в групі бромелайну порівняно з групою плацебо ($P < 0,05$), а загоєння ран було швидшим у групі бромелайну порівняно з групою плацебо ($P < 0,05$) у дні спостереження [218].

Elmira Toomari та ін. досліджували вплив мазі з екстрактом *Silybum marianum* на відновлення та загоєння епізіотомної рани. Дослідження було проведено як рандомізоване потрійне сліпе за участю 87 жінок, які не народжували (44 особи в групі *Silybum marianum* і 43 особи в групі плацебо). Автори дійшли висновку, що середня різниця інтенсивності болю та аналіз відповідно до шкали REEDA в групі застосування мазі на основі *Silybum marianum* через 12 годин після пологів, на 5-й і 10-й день після пологів була значущою порівняно з контрольною групою, що вказує на зниження вираженості болю при епізіотомії та швидке загоєння ран ($P < 0,001$) [219].

Namideh Pakniat та ін. досліджували вплив крему із фенітоїном на загоєння епізіотомних ран у первісток. Досліджувану групу лікували місцевим 1% кремом фенітоїну та 10% розчином повідон-йоду, а контрольна група отримувала плацебо та розчин бетадину. Обробку рани бетадином проводили тричі на день і два сантиметри місцевого фенітоїну або крему плацебо, наносили на рану двічі на день. Швидкість відновлення епізіотомії вимірювали за індексом REEDA в перші 24 години, на п'ятий і десятий післяпологовий день. Так, показника REEDA у перші 24 години не мав істотної різниці. Проте, на 5-й день він становив $4,56 \pm 3,01$ у досліджуваній групі проти $6,54 \pm 2,98$ у контрольній групі ($p < 0,001$), так само він становив $5,82 \pm 2,83$ у контрольній групі на десятий день ($p < 0,001$). Автори дійшли висновку, що 1% фенітоїнового крему прискорює процес загоєння ран, тому його можна застосувати для прискорення відновлення епізіотомної рани.

AzamFaraji та ін. вивчали вплив мірри та ладана на прискорення загоєння епізіотомної рани у впершенароджуючих. Рандомізоване контрольоване дослідження проводилося за участю 90 першонароджуючих жінок з

одноплідною вагітністю після нормальних вагінальних пологів. Жінки отримували 10-хвилинні сидячі ванни з екстрактом мірри або екстрактом ладану, або бетадину двічі на день протягом 1 тижня. Поліпшення загоєння епізіотомної рани було значно більшим у пацієнтів, які отримували мірру, ніж у тих, хто отримував ладан або бетадин [220]. Аналогічне дослідження проведене з розмариновим кремом. Автори дійшли висновку, що розмариновий крем може бути ефективним при загоєнні епізіотомних ран у первісток [221].

Резюме

Попри великий обсяг наукових досліджень, присвячених епізіотомії, і наявність значних досягнень у цій області, необхідність в подальшому вивченні проблематики епізіотомних ран є актуальною. Це обумовлено потребою у пошуку найбільш оптимального підходу до виконання цієї процедури та прогнозування її успішності. Дослідження в цьому напрямку має спрямовуватися на ідентифікацію та оцінку факторів ризику, які впливають на процес загоєння епізіотомій, а також на розробку ефективних стратегій лікування та профілактики ускладнень. Глибокий аналіз доступної літератури може допомогти визначити невирішені аспекти та прогалини в дослідженні, які вимагають подальшого дослідження та уваги. Остаточна мета таких досліджень полягає в покращенні результатів лікування, підвищенні якості життя пацієнток та зниженні можливих ризиків ускладнень після епізіотомії.

Даний розділ висвітлено в матеріалах наступної публікації

1. Liashko, M. V., & Govsiev, D. O. (2022). Рационалізація підходів до ведення епізіотомної рани. *Ukrainian Journal «Health of Woman»*, (6 (163)), 14-21.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Методологічний підхід, структура та масштаб дослідження

Дослідження виконувалося протягом періоду з 2021 по 2022 роки в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (під керівництвом ректора університету, доктора медичних наук, професора Ю.Л. Кучина) на кафедрі Акушерства, гінекології та неонатології ПО (під керівництвом завідувача кафедри, кандидата медичних наук, доцента, В.В. Білої). Вивчення клінічних даних, лабораторних результатів та функціональних тестів проводились в КНП "Київський міський пологовий будинок №5" м. Києва (під керівництвом директора, доктора медичних наук, професора Д.О. Говсєєва). Вивчення показників ІФА за участі медичної лабораторії ТОВ "Медлайф" (під керівництвом доктора біологічних наук, професора П.В. Погрібного).

Структура дослідження передбачала проведення проспективного, відкритого та контрольованого аналізу у пацієток, які перенесли епізіотомію, і включала чотири послідовні етапи.

На першому етапі дослідження здійснено обстеження дослідження, яке охоплювало клінічні, лабораторні та анамнестичні дані 123 пацієток, що народжували вперше та мали епізіотомні рани, в КНП "Київський міський пологовий будинок №5" протягом 2021-2022 років. Проведення епізіотомії відбувалось згідно з показами та методиками, встановленими чинними клінічними протоколами з акушерської допомоги «Нормальні пологи» МОЗ України №624 від 03.11.2008, а згодом уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи» наказ МОЗ України №170 від 26.01.2022 [24]. Розподіл пацієток з епізіотомією на групи виконувався рандомізовано: шляхом парності чи непарності номеру історії пологів, так до групи порівняння потрапили непарні номери, до основної – парні. Так, до 1-ої

групи (порівняння) увійшло 63 жінки (середній вік – $28 \pm 5,3$ років), для ведення яких застосовувались стандартні методи догляду за епізіотомною раною, включаючи антисептичну обробку швів, забезпечення належного догляду за раною та обмеження фізичного навантаження на ділянку промежини. До 2-ої групи (основної) увійшло 60 жінок (середній вік – $28,2 \pm 5,1$ років), яким окрім стандартного догляду за епізіотомною раною, також проводили згідно удосконаленого комплексом лікувально-профілактичних заходів з використанням гідрогелевих пов'язок, що містять лідокаїн.

На другому етапі проведено аналіз медичної документації, щодо анамнезу життя, хвороби, перебігу вагітності та пологів. Проведено клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження, відповідно до мети та задач пацієнтів у дійсному дослідженні розподіляли згідно критеріїв включення та виключення.

Критерії включення визначають специфічні групи осіб, які підходять для участі в дослідженні. Ці критерії охоплюють жінок, які народжували вперше та мали в пологах епізіотомію та епізіорафію. Крім того, важливою умовою для включення є наявність інформованої згоди від жінки щодо її участі у дослідженні. Це гарантує етичність та забезпечує згоду пацієнта на участь у відповідному науковому дослідженні.

Критерії виключення: критерії виключення враховують широкий спектр факторів, що можуть впливати на результати дослідження. Ці критерії охоплюють жінок, які мали пологи в анамнезі або мають історію інших травм пологових шляхів. Також вони включають осіб, у яких були діагностовані серцево-судинні захворювання, цукровий діабет різних типів, хвороби печінки, щитоподібної залози та легень. Не менш важливо враховувати історію пацієнтів стосовно зл�якісних новоутворень. Додатково, залежність від алкоголю та нікотину, когнітивні порушення, а також інші захворювання органів та систем, які можуть впливати на дослідження, є причинами для виключення. Це може також включати інфекції, такі як вірус імунодефіциту людини, туберкульоз, сифіліс, вірусні гепатити та інші захворювання, які

можуть виникнути впродовж періоду дослідження. Враховуючи ці фактори, виключення певних груп пацієнтів допомагає забезпечити точність і надійність результатів дослідження.

Згідно з медичними показаннями, пацієнтки отримували консультації від фахівців інших медичних спеціальностей та проходили додаткові інструментальні дослідження. Жодна з учасниць дослідження не мала медичних протипоказань для застосування стандартних методик управління епізіотомією та використання запропонованої терапії.

Всім пацієнткам обох груп було проведено:

- Перегляд попередніх медичних записів проводився для визначення скарг, вивчення медичного анамнезу та аналізу історії захворювання та анамнезу життя пацієнтів.
- Було проведено аналіз акушерського і гінекологічного анамнезу та історії поточної вагітності, включаючи такі аспекти, як: кількість попередніх вагітностей та пологів, переривання вагітностей та мимовільних викиднів. Також було вивчено хід поточної вагітності, включаючи використання преіндукції та пологодіслення, застосування методів вакуум-екстракції, тривалість пологів та методи знеболення в пологах.
- Проведено вимірювання маси тіла, зросту для розрахунку індексу маси тіла (ІМТ);
- Дослідження сироваткового інтерлейкіну-6, гормонального профілю (сироваткового кортизолу);
- Проведено визначення рівнів антитіл класу IgG проти Hsp60 та імунологічних показників прозапальної ланки імунітету (IL-6).
- Оцінка болю після епізіотомії за візуально-аналоговою 10 - бальною шкалою болю. Оцінка болю проводилась у трьох часових точках: 24, 72 та 240 годин після процедури епізіотомії. Ці часові рамки були вибрані для оцінки як короткострокових, так і довгострокових аспектів болю, який може виникнути після епізіотомії.

- Для аналізу процесу загоєння використовувалася шкала REEDA, порівняння динаміки загоєння епізіотомних ран відбувалось на 1-й, 2-й, 3-й, та 10-й день після народження дитини. Акронім REEDA визначає п'ять основних параметрів, які беруться до уваги при оцінці загоєння: рівень почервоніння, набряклість та синці в ділянці промежини, наявність будь-яких виділень з епізіотомної рани, а також ступінь загоєння країв рани.
- Для аналізу психо-емоційного стану жінок, які перенесли процедуру епізіотомії під час пологів, застосовувалася Единбурзька шкала післяпологової депресії (ЕШПД), що дозволило ефективно оцінити наявність та інтенсивність симптомів післяпологової депресії, яка може розвинути у жінок після народження дитини.

Третій етап дослідження передбачав оцінку результативності комплексу лікувально-профілактичних заходів у пацієток з епізіотомією. Проведено аналіз впливу факторів ризику на успішність загоєння. Вивчено діагностичні предиктори патологічного загоєння епізіотомної рани. Дизайн дослідження наведено на рис. 2.1.

На четвертому етапі виконано розробку прогностичних критеріїв виникнення патологічного загоєння, на підставі вивчення клініко–анамнестичних критеріїв, рівнів антитіл класу IgG проти Hsp60, гормонального та імунного профілів і результатів інструментальних методів дослідження та лікування. Також виконано впровадження результатів дійсного дослідження у сучасну клінічну практику та оцінено ефективність.

Дослідження було проведено з дотриманням принципів Гельсінської декларації (Declaration of Helsinki 1964–2000) Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) та згідно з вимогами належної клінічної практики (GCP), Конвенцією Ради Європи про захист прав та гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (від 04.04.1997 року) і Наказом МОЗ України № 690 від 23.09.2009 року "Про затвердження Порядку

проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики". Протокол дослідження та форми первинної документації були затверджені Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, протокол №139 від 26.11.2020 року з висновком про відповідність роботи сучасним вимогам біоетики та морально-етичних норм. Всі процедури, включаючи збір персональних даних, були проведені лише після отримання підписаної інформованої добровільної згоди.



Рис. 2.1. Дизайн дослідження

2.2. Методи обстеження пацієнток

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

Зразки крові для визначення рівня антитіл IgG проти Hsp60 і GroE1 двічі відбирали у пацієнтів натще через периферичну венепункцію в пробірки Vacutainer для екстракції сироватки з подальшим центрифугуванням при 1600 об/хв протягом 15 хвилин. Потім сироватку переносили в пробірки Eppendorf і зберігали при -70°C у морозильній камері ProfiLine Nation Lab (Німеччина) без повторного заморожування. Зразки аналізували відповідно до стандартних процедур виробника.

Рівні білків і антитіл вивчали за допомогою непрямого твердофазного ELISA. Спочатку антиген прилипав до пластини з плоским дном і інкубувався протягом ночі при $+4^{\circ}\text{C}$ після розчинення в PBS з концентрацією 5 мкг/мл і нанесення в лунки Nunc PVC (Данія). Незв'язані антигени змивали PBS, що містить 0,1% Tween-20, за допомогою промивної машини StatFax 2600 (Awareness Technology, США). У другій фазі неспецифічні сайти зв'язування блокували з подальшою інкубацією протягом ночі при $+4^{\circ}\text{C}$. Потім лунки промивали, як і раніше. У третю фазу первинні та вторинні антитіла інкубували в лунках протягом 1 години при $+37^{\circ}\text{C}$ з подальшим відмиванням незв'язаних антитіл. Вторинні антикролячі антитіла (Sigma, США) додавали у розведенні 1:1000. Виявлення антитіл проводили шляхом додавання розчину субстрату та вимірювання поглинання при 405 нм за допомогою пристрою для зчитування хроматних мікропланшетів (Awareness Technology, США).

У рамках цього дослідження визначались рівні інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) в крові з використанням спеціалізованої комерційної тест-системи. Аналізи було проведено у лабораторії ТзОВ "Діла". Тест-система дозволяла точно виміряти концентрацію ІЛ-6 у крові пацієток, надаючи важливу інформацію про стан запалення.

У цьому дослідженні проводилась оцінка рівня кортизолу в крові як біомаркера стресу у пацієток після епізіотомії. Забір зразків для аналізу рівня сироваткового кортизолу проводилось у ранковий час з 9.00 до 10.00 ранку. Для вимірювання рівнів кортизолу було використано комерційно доступну тест-систему, яка дозволяє точно визначити концентрацію цього гормону в крові. Аналізи на визначення кортизолу були проведені в лабораторії ТзОВ "Діла".

Дійсне дослідження передбачало використання аналогової 10-бальної шкали болю для оцінки інтенсивності болю у пацієток після епізіотомії. Шкала болю є широко визнаним інструментом для оцінки болю, що дозволяє пацієткам виражати рівень їхнього болю за шкалою від 0 (відсутність болю) до 10 (найсильніший можливий біль). Пацієтки були попередньо інструктовані щодо використання шкали та залучені до самооцінки свого болю в зазначені часові точки. Інформація про рівень болю була зібрана та записана для подальшого аналізу.

Для оцінки загоєння використовувалась інтегральна оцінка за шкалою REEDA для порівняльного аналізу динаміки відновлення епізіотомних ран у двох групах на 1,2,3 та 10 добу після пологів. Термін REEDA є аббревіатурою, що позначає п'ять ключових елементів, які оцінюються за шкалою в процесі загоєння: ступінь почервоніння, набряку та екхімозів у промежині, наявність будь-яких виділень із епізіотомної рани та закриття країв шкіри. Оцінка 0 присвоюється жінці, у якої немає ознак почервоніння, набряку чи синців у ділянці промежини, виділень. Для кожної конкретної області поступово додається один бал для збільшення тяжкості симптомів, пов'язаних із запаленням. Так, кожен з 5 показників оцінюється від 0 до 3 балів: ступінь

почервоніння (0 балів – відсутнє, 1 бал – в межах 0,25 см білатерально шва, 2 бали - в межах 0,5 см білатерально шва, 3 бали – більше 0,5 см білатерально шва), набряк (0 балів – відсутній, 1 бал – менше 1 см біля шва, 2 бали – на промежині і/або вульві від 1 до 2 см біля шва, 3 бали - на промежині і/або вульві більше 2 см біля шва), екхімоз (0 балів – екхімоз, 1 бал – в межах 0,25 см білатерально / 0,5 см унілатерально, 2 бали – в межах від 0,25 см до 1 см білатерально / від 0,5 до 2 см унілатерально, 3 бали – більше 1 см білатерально / 2 см унілатерально), виділення (0 балів – відсутні, 1 бал – серозні, 2 бали – серозно-кров'яністі, 3 бали – кров'яністі, гнійні), розходження швів (0 балів – відсутнє, 1 бал – розходження країв шкіри 3 мм і менше, 2 бали – розходження шкіри і підшкірної жирової клітковини, 3 бали – розходження шкіри, підшкірної жирової клітковини та фасціального шару). Максимальна оцінка за шкалою REEDA складає 15 балів [222].

2.3 Методи лікування пацієнток

В даному дослідженні, після проведення епізіотомії, пацієнткам обох груп проводились стандартні заходи догляду за епізіотомною ранною, які включали:

1. Ушивання епізіотомної рани проводили шляхом накладання занурюючих та внутрішньошкірних швів із використанням полігліколіду як шовний матеріал;
2. Туалет ділянки рани стерильним фізіологічним розчином/проточною теплою водою після кожного походу в туалет та зміни прокладок;
3. Просушування раньової поверхні чистою, сухою тканиною/м'яким рушником;
4. Санація раньової поверхні за допомогою розчинів антисептиків (повідон-йод або хлоргексидин);
5. Заміна гігієнічних прокладок кожні 4-6 годин;
6. Уникнення сидіння на двох сідницях, глибоких присідань чи інших фізичних навантажень, які спричиняють надмірне напруження в ділянці промежини;

7. Корекція раціону харчування з включенням у раціон достатньої кількості клітковини та рідини для уникнення закрепів.

Успішність загоєння епізіотомної рани, визначали за допомогою шкали REEDA. При оцінці за представленою шкалою ≤ 3 , загоєння вважали успішним.

Запропонований удосконалений комплекс лікувально-профілактичних заходів з використанням гідрогелевих пов'язок, що містять лідокаїн

Всі пацієнтки, які входили до складу дослідної групи, отримували додатково до стандартних заходів лікування накладання гідрогелевих пов'язок з додаванням лідокаїну. Під час виконання дійсного дослідження не було зафіксовано жодного випадку ускладнень, пов'язаних із застосуванням гідрогелевих пов'язок із лідокаїном. Запропонований догляд проводився протягом 10 днів після епізіотомії та включав:

1. Підготовку необхідних матеріалів: гідрогелева пов'язка з лідокаїном, хірургічний пластир, рукавички, антисептик, стерильні серветки.
2. Санацію раньової поверхні антисептиком.
3. Ретельне розташування пов'язки на рані з повним покриттям рани пов'язкою.
4. Фіксація країв гідрогелевої пов'язки на шкірі навколо рани за допомогою хірургічного пластиря.
5. Заміна пов'язки після кожного походу в туалет або у випадку забруднення/промокання.

2.4 Статистична обробка отриманих даних

При аналізі результатів використовувався пакет статистичного забезпечення EZR v.1.54, який є графічним інтерфейсом для програмного забезпечення R v.4.0.3, розробленого Фондом статистичних обчислень R у Відні, Австрія [223]. Для оцінки нормальності розподілу кількісних

параметрів застосовувався критерій Шапіро-Уїлка. Якщо розподіл параметрів був нормальним, середнє значення (\bar{x}) та стандартне відхилення ($\pm SD$) обчислювалися для кількісних параметрів, в іншому випадку, для нормального розподілу, розраховувалися медіана, а саме Me та міжквартильний інтервал, а саме $QI - QIII$. Для якісних параметрів використовувалася частота (%) та, за потреби, 95% довірчий інтервал, а саме 95% ДІ. Під час проведення аналізу порівняння середніх значень у досліджуваних групах використовувався критерій Стюдента для параметрів з нормальним розподілом, а критерій Манна-Уїтні для тих, що не мали нормальний розподіл. Під час порівняльного аналізу якісних даних використано критерій χ^2 -квадрат, а також критерій Фішера. Постеріорні порівняння здійснювалися з урахуванням поправки Бонферроні. Для аналізу взаємозв'язку кількісних параметрів використовувалися методи кореляційного аналізу, і для розрахунку показника рангового кореляційного аналізу Спірмена. Аналізу взаємозв'язку ризику патологічного загоєння з факторними параметрами застосовувались однофакторні моделі та багатфакторні моделі логістичної регресії. Проведена якісна оцінка застосованих моделей згідно з площею під ROC-кривою (AUC) та розраховувались 95% довірчі інтервали. Відношення шансів (ВШ) та 95% довірчий інтервал застосовувався у випадку кількісного оцінювання вираженості впливу факторних ознак [224]. Всі випадки передбачали обчислення двосторонньої критичної області, з критичним рівнем значимості 0,05.

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ЗГІДНО АКУШЕРСЬКО-ГІНЕКОЛОГІЧНОГО АНАМНЕЗУ

Сучасна медицина та акушерство-гінекологія нашого часу висувають вимоги до глибокого та комплексного аналізу факторів, які впливають на стан здоров'я жінок та якість репродуктивної функції. Цей підхід дозволяє отримати глибше розуміння фізіологічних та патологічних процесів, що відбуваються у жінок різного віку та на різних етапах репродуктивного циклу. Антропометричні показники, такі як зріст, маса, індекс маси тіла є ключовими факторами для оцінки фізичного стану вагітних та дозволяють визначити наявність або ризик розвитку ожиріння, недоїдання, а також виявити порушення гормонального фону. Отримана інформація допомагає вирішити питання щодо стратегій діагностики та лікування супутніх захворювань, а також розробки індивідуального плану допомоги пацієнткам.

Акушерсько-гінекологічний анамнез включає інформацію про репродуктивну історію пацієнток, включаючи акушерський та гінекологічний анамнез. Зазначені дані відображають важливу роль у визначенні ризиків для жінок під час вагітності, пологів, та післяпологового періоду. Дослідження анамнезу дозволяє також виявити специфічні фактори ризику, які можуть впливати на репродуктивне здоров'я жінок.

З метою виявлення впливових факторів, а саме антропометричних та даних акушерсько-гінекологічного анамнезу, дана оцінка і проведено аналіз щодо проведення епізіотомії у жінок обох груп. В таблиці 3.1 представлено значення показників: віку, зросту, індексу маси тіла, тривалості пологів та потуг, терміну гестації на момент народження, крововтрати під час пологів та масу дитини при народженні.

Таблиця 3.1

Антропометричні показники та дані акушерського анамнезу.

Показник	Група порівняння (n=63)	Група дослідження (n=60)	Рівень значущості відмінності, р
Вік, роки	28 (23.25 – 31)	28.5 (24.5 – 30)	0.689
Маса, кг	74.57±10.54	75.12±11.58	0.785
Зріст, м	1.66 (1.61 – 1.71)	1.67 (1.62 – 1.7)	0.769
Індекс маси тіла	27.2±3.76	27.23±4.15	0.974
Тривалість пологів*	0.45 (0.28 – 0.635)	0.43 (0.31 – 0.66)	0.919
Тривалість потуг*	0.05 (0.03 – 0.06)	0.03 (0.02 – 0.04)	<0.001
Термін гестації, тижні	40 (40 – 41)	40 (39 – 41)	0.168
Крововтрата, мл	250 (250 – 337.5)	250 (250 – 300)	0.108
Маса дитини, г	3650 (2975 – 3990)	3600 (3060 – 3820)	0.702

Примітки: порівняння проводилося згідно критерію Стьюдента, при нормальному розподілі, Манна-Уїтні, при відмінному від нормального розподілу. *Для аналізу тривалість пологів та потуг використовували добу, а саме 24 години як 1 - одиницю виміру.

Вік матері є суттєвим фактором, який може впливати на ризик ускладнень під час вагітності та пологів. Так, вагітні старшого віку мають більший ризик виникнення медичних ускладнень під час вагітності, таких як преєклампсія, гестаційний діабет та плацентарні розлади. Вік матері може вплинути на необхідність проведення епізіотомії [225], так як з віком може знижуватись еластичність і загальний стан тканин промежини, що ускладнює розтягування промежини під час пологів. В свою чергу знижена еластичність іноді може спонукати медичних працівників до епізіотомії, щоб полегшити пологи та запобігти великим розривам. Так, після проведення порівняльного аналізу отриманих результатів із даними літератури [226], варто зауважити, що вік пацієнок обох груп не мав статистично значимої відмінності та не мав значимого впливу на ризик виникнення епізіотомії ($p=0.689$).

Ожиріння інколи ускладнює для медичних працівників візуалізацію ділянки промежини та оцінку її стану під час пологів, що може призвести до більшої ймовірності епізіотомії для забезпечення контрольованих і безпечних пологів. Жінки з ожирінням частіше мають екстрагенітальні захворювання, такі як гестаційний діабет та гіпертензивні розлади, які можуть вплинути на

рішення про виконання епізіотомії. Однак, проведені раніше дослідження [227], свідчать, що зі збільшенням ІМТ та ступенем ожиріння, ризик епізіотомії зменшується. В акушерстві та гінекології зв'язок між ІМТ і ризиком епізіотомії під час пологів є важливим фактором. Вищий ІМТ може призводити до збільшення тиску на тканини промежини під час пологів, потенційно ускладнюючи розтягування тканин і сприяння проходженню дитини через пологові шляхи. Так, після проведення аналізу отриманих результатів, встановлено, що ІМТ не мав статично-значимої відмінності між пацієнтками двох груп та в середньому був в межах норми ($p=0.974$).

Відомим фактором ризику проведення епізіотомії є тривалість потужного (другого) періоду пологів [228]. Так, під час просування голівки плода через природні пологові шляхи під час зтяжного другого періоду пологів, спостерігається стійкий і підвищений тиск на тканини промежини. Тиск на промежину може бути результатом положення та розміру дитини, а також сили та частоти скорочень матки, відповідно, зі збільшенням тривалості дії підвищеного тиску зростає напруження тканин промежини. Крім впливу на тканини промежини матері, тривалий другий період пологів може викликати занепокоєння щодо стану плода. Тривалі пологи можуть призвести до дистресу плода, що може вимагати втручання для прискорення пологів, відповідно збільшуючи ризик використання епізіотомії. Іншим важливим аспектом зтяжного другого періоду є виснаження роділлі, а саме фізичної та емоційної втоми. Виснаження матері перешкоджає ефективним зусиллям, пов'язаними із потугами, і сприяє необхідності використання епізіотомії, щоб полегшити народження дитини. Аналізуючи тривалість потужного періоду у пацієток двох груп, слід зауважити, що в середньому тривалість потужного періоду знаходилась в межах норми 72 хвилини (57.6 – 86.4) для групи порівняння, проти 43.2 хвилин (28.8 – 57.6) для групи дослідження, хоча відмінність між групами є значимою ($p<0.001$).

Термін вагітності також має вплив на ризик виникнення епізіотомії під час пологів. Так, пізня доношена вагітність >41 тижнів та переношена

вагітність >42 тижнів можуть мати підвищений ризик епізіотомії під час пологів [229]. Зростання ризику пов'язано з тим, що діти при перенесеній вагітності, як правило, мають більшу масу, ніж ті, що народились на 40 тижні вагітності або раніше. Більші діти можуть створювати проблеми під час пологів, потенційно вимагаючи таких втручань, як епізіотомія, щоб допомогти їм у проходженні через пологові шляхи. Також, оскільки вагітність пролонгується після очікуваного терміну пологів, існує підвищений ризик дистресу плода через розвиток плацентарної дисфункції або зниження рівня амніотичної рідини. Дистрес плода іноді спонукає пришвидшення потужного періоду пологів, що може включати епізіотомію. Проведений аналіз щодо терміну вагітності, в який відбулись пологи, слід відмітити, що термін пологів не мав статистично-значимої відмінності аналізуючи дані щодо терміну пологів між двома групами пацієнток, слід зауважувати, що термін пологів не мав статистично-значимої відмінностей та був у межах норми.

Епізіотомія може бути доцільним втручанням у певних ситуаціях, однак вона може збільшувати ризик більшої крововтрати, оскільки, пряме пошкодження кровоносних судин призводить до кровотечі. Використання епізіотомії в поєднанні з затяжними пологами, інструментальним народженням та/або великим плодом може ще більше підвищити ризик кровотечі [230]. Так, аналізуючи отримані дані щодо крововтрати під час пологів, між пацієнтками двох груп не було знайдено статистично-значимих відмінностей, а середньому крововтрата під час пологів була в межах фізіологічної норми.

Маса дитини може впливати на різні аспекти процесу пологів, включаючи потенційний ризик епізіотомії. Хоча визначення макросомії може відрізнитися, зазвичай її визначають як масу при народженні 4000 або більше грам. Головним занепокоєнням при народженні великих дітей є ймовірність травми промежини, яка включає розриви промежини та епізіотомію [226]. Так, аналізуючи дані щодо маси новонароджених, варто зауважити, що не було знайдено статистично-значимих відмінностей між пацієнтками двох груп.

Резюмуючи отримані результати із таблиці 3.1, не було виявлено відмінностей між показниками віку, ваги, зросту, індексу маси тіла, тривалості пологів, терміну гестації на момент пологів, крововтрати при пологах та ваги дитини при народженні. Однак, було знайдено відмінність ($p < 0.001$) у тривалості потуг для пацієток між групами порівняння дослідження. Так, оцінка отриманих свідчить, що середні значення антропометричних показників та даних анамнезу знаходяться в межах нормальних значень. Таким чином, в подальшому визначенні факторів, що погіршують процес репарації епізіотомної рани нами було враховано час потужного періоду.

Наступним в ході дослідження було проведено аналіз та дана оцінка акушерського анамнезу та втручань під час пологів у пацієток двох груп. Оцінено наступні показники: гравідитет, втрата вагітності (до 22 тижнів) в анамнезі, індукції пологової діяльності (цервікальний гель з простагландином E_2 або балонна дилатація шийки матки), наявність слабкості пологової діяльності, ручна ревізія стінок порожнини матки, вакуум-екстракція плода та знеболення під час пологів (епідуральна, загальна чи місцева анестезія). Результати порівняльного аналізу занесені у таблицю 3.2.

Таблиця 3.2

Аналіз акушерського анамнезу та втручань під час пологів

Показник		Група порівняння (n=63)	Група дослідження (n=60)	Рівень значущості відмінності, p
Гравідитет	1	44 (69.8)	40 (66.7)	0.253
	2	14 (22.2)	15 (25)	
	3	3 (4.8)	0 (0)	
	4	2 (3.2)	3 (5)	
	5	0 (0)	2 (3.3)	
Втрата вагітності	0	44 (69.8)	42 (70)	0.365
	1	15 (23.8)	13 (21.7)	
	2	2 (3.2)	0 (0)	
	3	2 (3.2)	3 (5)	
	4	0 (0)	2 (3.3)	
Індукція пологів	0	40 (63.5)	38 (63.3)	0.903
	Балон*	12 (19)	10 (16.7)	
	Гель**	11 (17.5)	12 (20)	
	0	51 (81)	47 (78.3)	0.824

Слабкість пологової діяльності	1	12 (19)	13 (21.7)	
Ручна ревізія порожнини матки	0	54 (85.7)	53 (88.3)	0.791
	1	9 (14.3)	7 (11.7)	
Вакуум-екстракція плода	0	52 (82.5)	50 (83.3)	>0.999
	1	11 (17.5)	10 (16.7)	
Знеболення під час пологів	Епідуральна анестезія	30 (47.6)	22 (36.7)	0.396
	Загальна анестезія	5 (7.9)	4 (6.7)	
	Місцева анестезія	28 (44.4)	34 (56.7)	

Примітки: порівняння проводилося за критерієм хі-квадрат або точним критерієм Фішера.
*Гель - цервікальний гель з простагландином E₂, **балон - балонна дилатація шийки матки.

Гравідитет та паритет є невід'ємною акушерсько-гінекологічною складовою анамнезу кожної пацієнтки, особливо при наданні допомоги. В свою чергу, паритет є важливим фактором, який слід враховувати в акушерстві, оскільки він може впливати на різні аспекти перебігу вагітності та пологів, включаючи ймовірність епізіотомії. Так, вагітні, які раніше народжували, можуть мати перевагу з точки зору уникнення епізіотомії [225]. Досвід попередніх пологів може привести до кращого розуміння процесу пологів та більш ефективних потуг, потенційно зменшуючи потребу в епізіотомії. Вагітні, які мають пологи в анамнезі можуть мати більшу еластичність промежини та вищий тонус м'язів тазового дна. Підвищена еластичність може сприяти кращому розтягуванню промежини під час пологів, зменшуючи ризик загрози розриву промежини, яка вимагала б проведення епізіотомії. Важливо зазначити, що потреба в епізіотомії може значно відрізнятись в різних людей. Деякі жінки можуть мати схильність до розривів промежини, незалежно від паритету, та навпаки, інші можуть мати більш пружну ділянку промежини, що зменшує ризик розривів та епізіотомії [231]. Так, оскільки вагітні в обох групах не мали в анамнезі пологів, всі вони були вперше народжуючими, а від так мали вищий ризик проведення епізіотомії. Аналіз гравідитету між пацієнтами двох груп не виявив статистично-значущої відмінності.

Втрата вагітності, також відома як викидень, є жахливим досвідом для жінок і пар, що може призвести до різноманітних емоційних і психологічних

проблем. Коли справа доходить до потенційних майбутніх ризиків, пов'язаних із втратою вагітності, важливо звернути увагу як на емоційні, так і фізичні аспекти. Втрата вагітності може призвести до глибокого горя та емоційного стресу. Жінки та їхні партнери часто відчують почуття смутку, провини, гніву та депресії. Ці емоції можуть зберігатися протягом тривалого періоду і можуть вимагати емоційної підтримки та консультацій. Емоційний вплив попередньої втрати вагітності іноді може вплинути на досвід майбутніх вагітностей. Жінки можуть бути більш тривожними або пильними під час наступних вагітностей, що може вплинути на їхнє загальне самопочуття [232]. Втрата вагітності іноді може бути пов'язана з основними захворюваннями, такими як захворювання щитоподібної залози, порушенням згортання крові або репродуктивними аномаліями [233, 234]. Так, аналізуючи втрати вагітностей між пацієнтками двох груп, варто зауважити, що 19 (30,2%) пацієнток групи порівняння та 18 (30%) пацієнток групи дослідження мали в анамнезі втрати вагітності. Аналіз кількості втрат вагітності між пацієнтками двох груп не виявив статистично-значущої відмінності.

Індукція пологової діяльності, а саме підготовка шийки матки до пологів є цінним інструментом в акушерстві. Метою індукції пологової діяльності є створення умов для розм'якшення, витончення та розкриття шийки матки, що робить її більш сприятливою для пологів. Хоча дозрівання шийки матки зазвичай вважається безпечним, щоразу, коли використовуються маніпуляції з шийкою матки, існує невеликий ризик інфікування, що в свою чергу може впливати на репаративні властивості тканин у післяпологовому періоді [235]. В свою чергу індукція пологів, іноді може призводити до появи більш сильних і частих скорочень матки. Значні скорочення матки можуть створювати підвищений тиск і напругу на тканини промежини, потенційно збільшуючи ризик розриву або необхідності епізіотомії. В інших випадках індукція пологів може призвести до швидкого прогресування пологів. Коли пологи швидко прогресують, тканини промежини можуть не мати достатньо часу, щоб розтягнутися та вмістити голівку дитини, що збільшує ймовірність розриву або

необхідності епізіотомії [236]. Проводячи порівняльну оцінку показників індукції пологової діяльності між респондентками двох груп не було знайдено статистично-значимих відмінностей. Аналіз причин проведення індукції пологової діяльності виявив, що у всіх випадках показанням було >41 тиждень вагітності.

Слабкість пологової діяльності може статись під час активної фази пологів, коли є значна затримка розкриття шийки матки, яка часто триває 2 години або більше. Випадки слабкості пологової діяльності можливо коригувати шляхом введення окситоцину та амніотомії. Слабкість пологової діяльності може призвести до різноманітних ускладнень як для матері, так і для плода, і це може вимагати медичного втручання або зміни плану пологів. Результати останніх досліджень показали, що при застосуванні окситоцину під час пологів спостерігається помітна різниця в частоті застосування епізіотомії порівняно зі станом, коли окситоцин не застосовується. Використання окситоцину може збільшувати силу та частоту перейм, що може результувати невідповідністю між еластичністю тканин промежини та тиску голівки на промежину. Зокрема, ВР проведення епізіотомії при введенні окситоцину в пологах становив 1,58 порівняно з пологами при яких не використовували окситоцин [236]. Порівнюючи показники слабкості пологової діяльності між пацієнтками двох груп, не було знайдено статистично-значимих відмінностей, хоча, ймовірно, такі пацієнтки мали вищий ризик використання епізіотомії.

Ручна ревізія стінок порожнини матки, а також ручне відділення посліду та видалення плаценти — операція, що виконується в акушерській практиці при наявності дефекту посліду або кровотечі. Хоча це важливе втручання в контексті надання допомоги, воно не позбавлене ризиків і потенційних ускладнень таких як: пошкодження стінки матки, шийки матки та піхви, що свідчить про необхідність обережного маніпулювання під час процедури. Що стосується інфекції, суворе дотримання техніки асептики, ретельний догляд та розгляд необхідності антибіотикопрфілактики можуть допомогти зменшити ризик розмноження патогенів. Однак, незважаючи, на дотримання суворої

стерильності, під час будь-якої хірургічної процедури завжди існує ризик інфікування. Інфекції можуть виникнути в місці мануального втручання або в порожнині матки, що у випадку виконання епізіотомії може впливати на репаративні властивості епізіотомної рани. З іншого боку після процедури пацієнти можуть відчувати біль і дискомфорт в ділянці малого тазу, що може ускладнювати суб'єктивні відчуття та, як наслідок, приводити до більшого дискомфорту при відновленні та загоєнні епізіотомної рани [237]. Порівнюючи частоти проведення операції ручної ревізії стінок порожнин матки, між пацієнтками двох груп не було знайдено статистично-значимих відмінностей. Аналізуючи показання до проведення ручного ревізії порожнини матки, нами встановлено, що у 8 (12.7%) породіль групи порівняння та у 7 (11.7%) пацієнток групи дослідження показанням слугував дефект посліду та у 1 випадку гіпотонічна кровотеча у породіллі з групи порівняння.

Інструментальні пологи, які включають використання щипців або вакуум-екстракцію, є операціями, які зазвичай використовуються в акушерстві для допомоги при пологах. Інструментальні вагінальні пологи - це втручання, яке складає 10-25% від усієї кількості пологів країн високого доходу, які народжують вперше [238]. Рішення про використання інструментів під час пологів часто ґрунтується на клінічних показаннях. Інструментальні пологи застосовуються у разі занепокоєння щодо благополуччя плода, на що вказують аномальна частота серцевих скорочень плода або інші ознаки дистресу плода. У таких випадках може знадобитися швидке розродження, з метою мінімізації ризиків здоров'я дитини [239]. Інструментальні пологи також можуть застосовуватись при слабкості пологової діяльності, а саме пролонгованому другому періоду пологів, що також може призвести до виснаження матері. З іншої боку певні захворювання матері, такі як захворювання серцево-судинної системи або преєклампсія, можуть бути протипоказаннями до тривалих навантажень, що призводить до інструментальної допомоги. Також інструментальні пологи можуть бути цінними для допомоги при неправильних положеннях голівки плода, коли вона не оптимально вирівняна для безпечних

вагінальних пологів. Наприклад, якщо дитина знаходиться в задньому виді, інструменти можуть допомогти полегшити пологи [238].

При проведенні інструментальних пологів медичні працівники іноді стикаються з вибором виконання епізіотомії. Основна концепція, що покладена в основу використання епізіотомії при інструментальних пологах – це розширення площини виходу з малого тазу та профілактика розриву промежини III ступеня. Зв'язок між інструментальними пологами та використанням епізіотомії складний і вимагає продуманого та індивідуального підходу [238]. Так, порівнюючи показники застосування вакуум-екстракції плода між пацієнтками двох груп не було знайдено статистично-значимих відмінностей.

Епідуральна аналгезія (ЕА) є широко використовуваним методом знеболення пологів. Блокуючи больові сигнали з нижньої половини тіла, вона дозволяє роділлі мати більш комфортні та менш болючі пологи. Крім того, епідуральна аналгезія часто призводить до розслаблення м'язів тазового дна та промежини, що може бути корисним під час другого періоду пологів, коли голівка дитини опускається [240]. Однак, використання ЕА може збільшувати ймовірність епізіотомії декількома способами. ЕА може зменшити відчуття тиску та розтягування промежини під час другого періоду пологів, що в свою чергу, може збільшити ризик застосування епізіотомії [241]. Також ЕА може уповільнювати прогресування пологової діяльності, тим самим викликати слабкість пологової діяльності та, як наслідок, збільшувати ризик використання епізіотомії [242]. З іншого боку, у випадках застосування інструментального розродження, таких як щипці або вакуум-екстракція, перевагою може бути епідуральна аналгезія. Розслаблення м'язів тазового дна може полегшити медичним працівникам виконання інструментальних маневрів та застосування загальної чи місцевої анальгезії. Важливо відзначити, що вплив епідуральної анальгезії на ризик епізіотомії може відрізнятися від людини до людини. Такі фактори, як анатомія людини, конкретні обставини пологів і клінічне судження медичного працівника,

відіграють важливу роль у визначенні необхідності епізіотомії [243]. Проводячи оцінку частоту застосування ЕА, загальної та локальної анестезії між пацієнтками обох груп спостереження нами не було знайдено статистично-значимих відмінностей.

Резюме

Резюмуючи отримані результати, нами не було виявлено відмінностей між показниками гравідитету, попередніх втрат вагітностей, індукції пологової діяльності, слабкості пологової діяльності, ручної ревізії порожнини матки, вакуум-екстракції плода, знеболення та методів знеболення під час пологів ($p > 0.05$). Однак, було знайдено відмінність ($p < 0.001$) у тривалості потуг, що в подальшому аналізі було враховано.

Даний розділ висвітлено в матеріалах наступних публікацій

1. Liashko, M. V., & Govsiev, D. O. (2023). Клінічне дослідження ефективності гідрогелевих пов'язок із лідокаїном у зменшенні запалення епізіотомної рани, післяпологового стресу та болю. Ukrainian Journal «Health of Woman», (6 (169)), 26-33.
2. Ляшко, М.Б., & Говсєєв, Д. О. (2024). Прогнозування ефективності загоювання епізіотомних ран при використанні гідрогелевих пов'язок із лідокаїном. Репродуктивне здоров'я жінки, (1).

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ, РІВНЯ БОЛЮ, ПСИХО-ЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ ПІД ЧАС РЕПАРАЦІЇ ЕПІЗІОТОМНОЇ РАНИ

4.1 Дослідження запальної відповіді та болю при веденні епізіотомної рани

В останні роки розуміння фізіологічного перебігу загоєння епізіотомної зазнало значного розвитку, виявивши складний взаємозв'язок між цією процедурою, маркерами запалення, емоційним стресом і болем [228]. Епізіотомія, як хірургічна процедура, призводить до виникнення запальної реакції в організмі, а процес загоєння та відновлення тканин включає вивільнення різних прозапальних маркерів, таких як інтерлейкіни, цитокіни та простагландини. В свою чергу моніторинг маркерів запалення може дати уявлення про прогресування загоєння ран і допомогти клініцистам втрутитися у випадках аномального або тривалого запалення. Так, надмірне або тривале запалення може призвести до сповільненого або ускладненого загоєння рани та посилення дискомфорту, що може бути наслідком інфікування рани та призводити до хронічного болю та надмірного емоційного стресу.

Переживання пологів, особливо в поєднанні з хірургічними втручаннями, такими як епізіотомія, може викликати значний емоційний стрес у матері після пологів. Страх і тривога, пов'язані з процесом пологів, у поєднанні з очікуванням болю та необхідністю хірургічного втручання можуть сприяти підвищенню рівня стресу. Підвищені гормони стресу, такі як кортизол і адреналін, можуть модулювати імунну відповідь і впливати на запальний каскад, потенційно впливаючи на процес загоєння після епізіотомії. Крім того, емоційний стрес може вплинути на сприйняття болю, посилюючи дискомфорт, що пов'язаний з розрізом.

Епізіотомія, зазвичай, пов'язана з післяпологовим болем у промежині, який може значно вплинути на фізичне та емоційне благополуччя матері. Сила та тривалість болю змінюються залежно від таких факторів, як ступінь розрізу,

індивідуальні больові пороги та наявність ускладнень. Тривалий біль може сприяти емоційному стресу, що призводить до циклу підвищеного стресу та потенційного загострення запальної реакції. Однак, незважаючи на загальноприйняті стратегії ведення епізіотомної рани, що включають фармакологічні та немедикаментозні підходи, питання покращення лікувальних та діагностичних методів залишається актуальним.

У ході дослідження було проведено порівняльний аналіз факторів, які можуть впливати на загоєння епізіотомної рани, а саме: маркерів запалення, післяпологового болю та психоемоційного стресу між пацієнтками двох груп. Так, дано оцінку і проведено аналіз: рівнів білків теплового шоку HSP60 та його бактеріального гомолога GroE1, рівнів сироваткового інтерлейкіну-6 через 24 та через 72 години після пологів, рівнів сироваткового кортизолу через 24 та через 72 години після пологів, вираженості післяпологових больових відчуттів через 24, 72 та 240 годин після пологів (згідно візуальної аналогової шкали), вираженості післяпологової депресії (згідно Единбурзької шкали післяпологової депресії). Результати порівняльного аналізу занесено до таблиці 4.1. У таблиці 4.1 представлено медіану (Me) та міжквартильний інтервал (QI – QIII), закон розподілу відмінний від нормального.

Таблиця 4.1

Аналіз маркерів запалення, післяпологового болю та стресу

Показник	Група порівняння (n=63)	Група дослідження (n=60)	Рівень значущості відмінності, p
HSP60, нг/мл	321.3 (147.4 – 557.3)	379 (190.05 – 620.35)	0.493
GroE1, нг/мл	51.4 (24.2 – 66.8)	52.4 (29.15 – 74.45)	0.567
Інтерлейкін-6 (24), пкг/мл	10.03 (8.692 – 11.918)	10.1 (6.050– 14.55)	0.871
Інтерлейкін-6 (72), пкг/мл	12.35 (10.478 – 14.09)	6.9 (4.5 – 9.85)	<0.001
Біль (24)	5 (3 – 5.75)	4 (3 – 5)	0.575
Біль (72)	4 (3 – 5)	3 (3 – 4)	<0.001
Біль (240)	3 (2 – 3)	2 (2 – 3)	0.010
Кортизол (24), мкг/дл	28.98 (26.682 – 33.55)	30.8 (23.2 – 33.7)	0.820
Кортизол (72), мкг/дл	25.22 (23.113 – 29.335)	23.5 (19.6 – 26)	<0.001
ЕШПД	16 (13 – 19.75)	11.5 (9 – 15.5)	<0.001

Примітки: порівняння проводилося за критерієм Манна-Уїтні, закон розподілу відмінний від нормального. Умовні позначення «(24), (72), (240)» відображають час у годинах після пологів та проведення відповідного тесту. ЕШПД - Единбурзька шкала післяпологової депресії.

Дослідження рівнів білку теплового шоку HSP60 та його бактеріального гомолога GroE1 у сироватці крові жінок після проведення епізіотомії, в ході дійсного дослідження, не виявило статистично-значущої відмінності в рівнях цих білків між пацієнтками двох груп. Отримані дані можуть свідчити, що кліренс цих білків може відповідати фізіологічній нормі, оскільки пацієнтки обох груп на момент дослідження були клінічно та соматично здоровими. Проте, необхідно враховувати, що ці результати можуть бути обмежені обраними параметрами дослідження, відсутністю динамічного виміру показників, та обсягом зразків, і інші аспекти ролі HSP60 та GroE1 можуть виявитись під час більш глибокого аналізу репарації та запалення.

З огляду на процес запальної реакції при епізіотомії, як і при будь-якій травмі, вона викликає в організмі імунні реакції, що пов'язані з травмою, та активацію специфічних рецепторів на імунних клітинах. Так, перші «кроки» можуть Toll-подібні рецептори на тканинних макрофагах і інфільтруючих нейтрофілах [244]. Внаслідок активації макрофаги виділяють прозапальні цитокіни, зокрема Інтерлейкін-6 (IL-6), який є ключовим регулятором гострої запальної відповіді. В подальшому IL-6 впливає на диференціювання CD4+ T-клітин, сприяючи диференціації Th2 і Th17 [245] та пригнічуючи диференціацію T-регуляторних клітин, що залежить від TGF- β [246]. Цей процес важливий для переходу від запальної фази загоєння рани до проліферативної фази, що і прискорює процес репарації. Також було описано, що фагоцитоз апоптичних нейтрофілів під кінець запального процесу сприяє поляризації макрофагів, перехід від прозапального фенотипу M1, який продукує IL-6, до репаративного фенотипу M2, що продукує TGF- β [247, 248]. З огляду на глибину проведення епізіотомії варто зауважити, що більш глибокі

дермальні фібробласти продукують значно більше ІЛ-6, ніж поверхневі, що може пояснити різницю в процесі загоєння між поверхневими і глибшими ранами [249].

Враховуючи значний внесок ІЛ-6 у процесі запалення та репарації рани, в ході дійсного дослідження було оцінена динаміка зміни рівнів ІЛ-6 у пацієток двох груп. По закінченню першої доби після пологів, а саме через 24 години вимір сироваткового рівнів ІЛ-6 не виявив статично значущої відмінності. Так, рівні ІЛ-6 для групи порівняння в середньому склали 10.03 пкг/мл (8.692–11.918), проти 10.1 пкг/мл (6.050–14.55) для групи дослідження, $p=0.871$. Однак, на третю добу після пологів, а саме через 72 години, аналіз виявив статистично-значущу відмінність між рівнями ІЛ-6. Так, рівні ІЛ-6 для групи порівняння в середньому склали 12.35 пкг/мл (10.478 – 14.09), проти 6.9 пкг/мл (4.5–9.85) для групи дослідження $p<0.001$. Порівняння рівнів ІЛ-6 між пацієтками двох груп відображено на рисунку 4.1

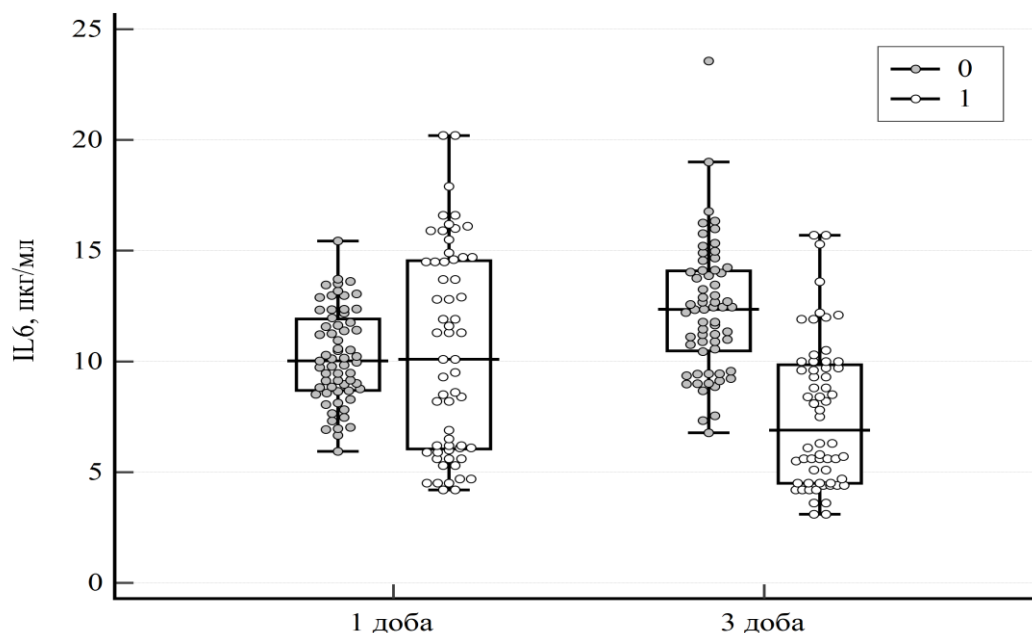


Рис. 4.1. Порівняння зміни показників сироваткового інтерлейкіну-6 між пацієнтами двох груп. Указано медіанне значення, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення: 0 (група порівняння), 1 (група дослідження).

Отримані результати свідчать про те, що застосування гідрогелевих пов'язок з лідокаїном має позитивний вплив на динаміку рівнів IL-6 в перші дні після пологів у порівнянні з пацієнтками із групи порівняння. Системне зниження рівня IL-6 в групі дослідження на третю добу після пологів може вказувати на його роль у сповільненні запального процесу та підтриманні швидкого встановлення процесу репарації. Слід зауважити, що один із ключових позитивних ефектів використання гідрогелевих пов'язок є їх здатність створювати оптимальне середовище для загоєння рани, що особливо важливо для пацієток після проведеної епізіотомії. Гідрогелеві пов'язки також мають відмінні поглинаючі властивості, що дозволяють їм вбирати екссудат з рани та створювати бар'єр для захисту від зовнішніх інфекцій. Ці властивості набувають важливого значення, оскільки епізіотомна рана через своє розташування має більший ризик інфікування. Так, вагінальні виділення, та лохії можуть створювати сприятливе середовище для росту мікроорганізмів, тим сам самим збільшуючи ризик інфікування рани. Крім того, гнучкість та адаптивність гідрогелевих пов'язок дозволяють їм ідеально пристосовуватись до форми рани та забезпечують комфорт пацієнту під час носіння. Це є особливо важливим у випадках епізіотомії, де забезпечення комфорту пацієнта під час процесу загоєння відіграє ключову роль у загальному успіху лікування, зменшуючи при цьому неприємні та больові відчуття.

Наступним важливим аспектом відновлення після проведення епізіотомії є біль, який є взаємопов'язаними поняттям в акушерській та гінекологічній практиці. Так, багато досліджень показують, що жінки, яким проведено епізіотомію, частіше скаржаться на біль у промежині після пологів порівняно з тими, у кого не було цього втручання. Біль може ускладнити звичайні рухи та затримати повне одужання після пологів, впливаючи на загальний комфорт та якість життя матері у перші місяці після народження.

Епізіотомія, як і розрив промежини, тісно пов'язані з наявністю болю в промежині під час безпосереднього післяпологового періоду та через 3 місяці після пологів [250, 251]. Через 3 місяці 20% із 89 жінок після епізіотомії

описали біль помірного до нестерпного за шкалою болю Макгілла, а 44 % мали біль, який був присутній більшу частину часу [250]. В іншому дослідженні повідомлялось, що 9% із 274 першороділь повідомили, що біль заважає рутинній діяльності «надзвичайно» або «дуже трохи» в перші 2 місяці після спонтанних вагінальних пологів у загальнонаціональному опитуванні в США [252]. Біль у промежині може виникнути і після народження при неушкодженій промежині; 38% із 84 жінок, які народили з неушкодженою промежиною, повідомили про біль через 7 днів після пологів [251]. Klein та інші повідомили, що 11% жінок мали біль, оцінений як тривожний або гірший через 3 місяці після пологів після епізіотомії [250]. Подібним чином Macarthur та інші виявили, що 36% із 96 жінок з епізіотомією описали свій біль як тривожний або гірший у перший день після пологів, а 6% повідомили про такий самий рівень болю на сьомий день після пологів [251]. Ці дані підтверджують попередні висновки про те, що низькі показники епізіотомії можуть сприятливо впливати на частоту та стійкість післяпологового болю [253]. У дослідженні 7,3% жінок повідомили про біль через 3 місяці; однак перевірені шкали болю не використовувалися [254]."

Враховуючи вагоме значення болю при веденні епізіотомної рани, наступним в ході дослідження було оцінено вираженість больових відчуттів між пацієнтками двох груп. Так, самооцінка больових відчуттів за візуально-аналоговою шкалою включала оцінку болю через 24, 72 та 240 години після проведення епізіотомії, а відповідні дані зображені на рисунку 4.2. Так, показник болю через 24 години склав 5 (3 – 5.75) балів для пацієнтів групи порівняння проти 4 (3 – 5) балів для групи дослідження при $p=0.575$, що вказує на те, що різниця між цими двома групами не є статистично-значущою. Оцінка показників болю через 72 години склала для пацієнток групи порівняння склала 4 (3 – 5) бали проти 3 (3 – 4) балів для пацієнток із групи дослідження при $p<0.001$. Оцінка через 72 години свідчить про те, що різниця між цими двома групами є статистично значущою. Оцінка показників болю через 240

годин для пацієток групи порівняння склала 3 (2 – 3) бали проти 2 (2 – 3) балів для пацієток групи дослідження при $p=0.010$.

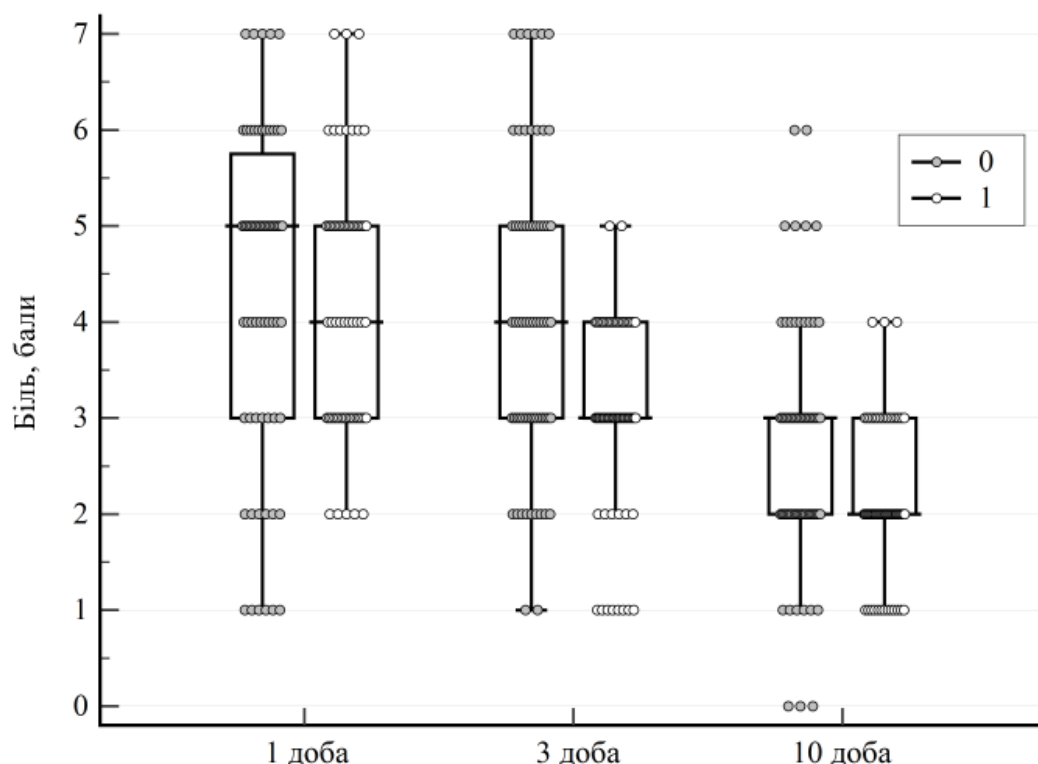


Рис. 4.2. Оцінка показників болю між пацієтками двох груп. Указано медіанне значення, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення: 0 (група порівняння), 1 (група дослідження).

Аналіз отриманих даних показників болю виявив, що оцінка болю при веденні епізіотомних ран за допомогою ВАШ надає кількісну оцінку ступеню болю, яка дозволяє об'єктивно оцінити ефективність застосованих методів полегшення болю та забезпечити оптимальне лікування та комфорт пацієнтам. Вимірювання болю за допомогою ВАШ також дозволяє вести моніторинг і оцінку ефективності лікувальних заходів на різних етапах відновлення після епізіотомії. Отримані дані свідчать, що застосування гідрогелевих пов'язок з лідокаїном сприяють зменшенню больових відчуттів на 3 та 10 добу при загоєнні епізіотомної рани. Схожі результати було отримано Treadwell T. та ін., які також оцінювали вплив гелю з лідокаїном при загоєнні рани. Так, автори зазначили що лідокаїн, що входить до складу гелю, дозволяє зменшити больові

відчуття, тим самим покращити перебіг загоєння рани [255]. Проведене нами дослідження може сприяти удосконаленню методів менеджменту болю та покращенню планування лікувальних заходів, що допоможе знизити больові відчуття для пацієток після проведення епізіотомії, а також підвищити їх задоволення від медичного обслуговування та сприяти швидшому одужанню.

4.2 Дослідження рівнів кортизолу та постнатального стресу

Післяпологова депресія є серйозним станом психічного здоров'я, який може виникнути у жінок після народження дитини. Цей стан необхідно визнавати та вчасно діагностувати, оскільки він може значно впливати на благополуччя матері та дитини. Симптоми післяпологової депресії можуть включати почуття пригніченості, безнадійності, апатію, втрату інтересу до ранише приємних справ, сонливість або безсоння, зміни апетиту, низьку самоповагу та іноді навіть думки про самогубство або шкоду дитині. Такі симптоми можуть впливати на здатність матері доглядати за своєю дитиною та на її загальний стан фізичного та емоційного благополуччя.

Враховуючи значну роль кортизолу у виникненні післяпологової депресії, наступним в ході дослідження було оцінено зміни рівня сироваткового кортизолу та рівня стресу згідно Единбургської шкали депресії між пацієтками двох груп. Так, рівень кортизолу для пацієток групи порівняння через 24 години після проведення епізіотомії склав 28.98 мкг/дл (26.682 – 33.55) проти 30.8 мкг/дл (23.2 – 33.7) для пацієток групи дослідження при $p=0.820$. Аналіз рівнів кортизолу через 72 години після проведення епізіотомії вияв концентрацію гормону на рівні 25.22 мкг/дл (23.113 – 29.335) для жінок групи порівняння проти 23.5 мкг/дл (19.6 – 26) для породіль групи дослідження при $p<0.001$. Порівняння рівнів кортизолу між пацієтками відображені на рисунку 4.3.

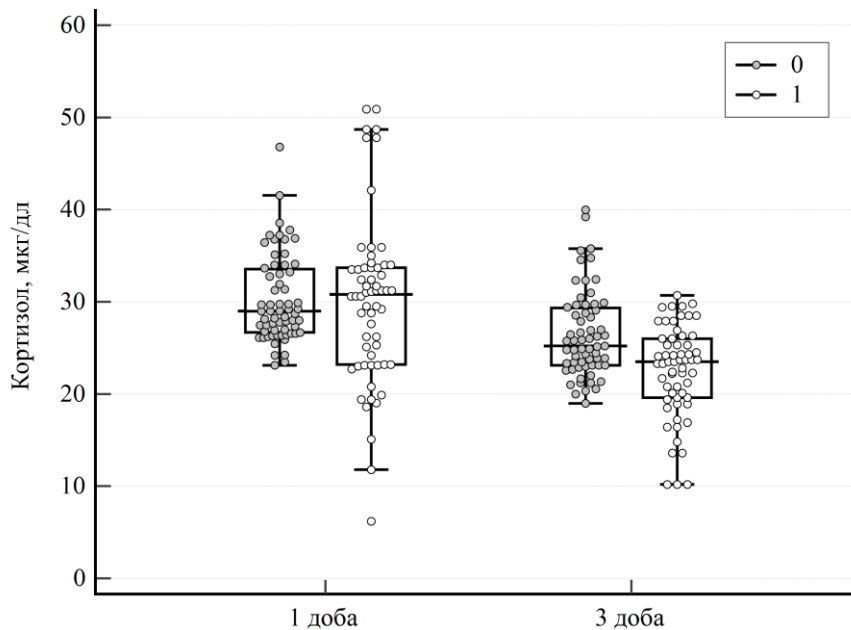


Рис. 4.3. Порівняння рівнів кортизолу між пацієнтками двох груп. Указано медіанне значення, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення: 0 (група порівняння), 1 (група дослідження).

Порівнюючи отримані дані, варто зауважити, що пацієнтки із групи дослідження мали статистично значуще зниження рівнів кортизолу на 3 добу після проведення епізіотомії. Так, застосування гідрогелевих пов'язок з лідокаїном сприяє зниженню запалень, больових відчуттів, що в свою чергу результує зниженням рівнів кортизолу. В свою чергу, зниження рівня кортизолу, ймовірно, сприяє зниженню ризику стресових розладів, а саме післяпологової депресії. Так, оцінка ризику післяпологової депресії згідно ЕШПД виявила, що через 72 години після проведення епізіотомії пацієнти із групи порівняння набрали в середньому 16 балів (13 – 19.75) проти 11.5 балів (9 – 15.5) для породіль групи дослідження при $p < 0.001$.

Так, після епізіотомії жінки можуть відчувати фізичний та емоційний стрес через біль, дискомфорт, знижену мобільність та загальний дискомфорт. Ці фізичні та емоційні труднощі можуть впливати на рівень стресу в організмі та спричиняти зміни у рівнях кортизолу. Вимірювання рівня сироваткового кортизолу може допомогти виявити пацієток з підвищеним ризиком

виникнення післяпологової депресії та вчасно надати їм необхідну медичну та психологічну підтримку.

Визначення рівня кортизолу може допомогти в адаптації лікувальних підходів та розробці індивідуальних планів післяпологової реабілітації для зниження ризику виникнення депресії. Це може включати психологічну підтримку, терапію, фізичні вправи, які сприяють зниженню стресу, та інші методи, спрямовані на поліпшення емоційного стану пацієнок. Індивідуальний підхід до лікування та підтримки може сприяти зменшенню ризику виникнення післяпологової депресії та поліпшенню загального стану пацієнок після епізіотомії.

Резюмуючи отримані результати у даному розділі, слід зауважити, що розуміння складного зв'язку між епізіотомією, маркерами запалення, стресом і болем, є обов'язковим для надання комплексної допомоги матерям після пологів. Впровадження стратегій, що ґрунтуються на фактичних даних, включаючи персоналізовані протоколи лікування болю, психологічну підтримку та ретельний моніторинг маркерів запалення, може сприяти покращенню самопочуття та більш плавному процесу післяпологового відновлення. Крім того, сприяння спільному прийняттю рішень між медичними працівниками і пацієнтами щодо необхідності епізіотомії може допомогти звести до мінімуму непотрібні хірургічні втручання та пом'якшити пов'язані з цим ускладнення. Ефективне відновлення епізіотомної рани має першочергове значення для сприяння оптимальному післяпологовому відновленню та зниженню ризику віддалених ускладнень.

Включення маркерів запалення в звичайні післяпологові обстеження має величезну перспективу для раннього виявлення ускладнень, таких як інфекція, уповільнене загоєння або несприятливий прогноз загоєння рани. Цей проактивний підхід не тільки може допомогти вчасно відреагувати, але й може покращити розробку індивідуальних стратегій догляду, які відповідають унікальним профілям одужання окремих пацієнтів.

Резюме

Складна взаємодія між маркерами запалення та епізіотомією підкреслює розвиток спектру догляду за промежиною в акушерстві та гінекології. Цілісне розуміння запальної реакції після епізіотомії має вирішальне значення для просування орієнтованої на пацієнта допомоги та забезпечення благополуччя матерів під час вразливої післяпологової фази. В контексті епізіотомії, на основі дійсного дослідження можливо припустити, що гідрогелеві пов'язки з лідокаїном можуть сприяти зменшенню маркерів запалення, больових відчуттів та зменшенню стресового навантаження в післяпологовому періоді.

Даний розділ висвітлено в матеріалах наступної публікації

1. Liashko, M. V., & Govsiev, D. O. (2023). Клінічне дослідження ефективності гідрогелевих пов'язок із лідокаїном у зменшенні запалення епізіотомної рани, післяпологового стресу та болю. *Ukrainian Journal «Health of Woman»*, (6 (169)), 26-33.

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОЦЕСУ РЕПАРАЦІЇ ПРИ ВИКОРИСТАННЯ ГІДРОГЕЛЕВИХ ПОВ'ЯЗОК

Епізіотомія, як хірургічне втручання під час пологів, створює необхідність уважного та компетентного догляду після пологів. Особливо важливою є ефективність загоєння епізіотомної рани, оскільки це безпосередньо впливає на фізичне та психологічне благополуччя жінки. Першочерговим завданням є збереження інтегритету тканин промежини, які піддавалися розрізу під час епізіотомії. Так, дотримання правильної техніки накладання швів та кваліфікований догляд можуть значно вплинути на якість загоєння рани.

Враховуючи важливість оцінки загоєння рани, наступним в ході дослідження був проведений порівняльний аналіз динаміки відновлення епізіотомних ран між пацієнтками двох груп. В аналіз увійшла інтегральна оцінка за REEDA (Redness, Oedema, Ecchymosis, Discharge, Approximation) (почервоніння, набряк, екхімоз, виділення, розходження) та суми балів на 1, 2, 3 та 10 добу, а відповідні дані занесені у таблиці 5.1 – 5.6. У таблицях представлено медіану (Me) та міжквартильний інтервал ($Q_I - Q_{III}$), закон розподілу відмінний від нормального.

Таблиця 5.1

Аналіз виникнення почервоніння епізіотомних ран

Показник	Група порівняння (n=63)	Група дослідження (n=60)	Рівень значущості відмінності, p
Почервоніння 1	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	0.833
Почервоніння 2	2 (2 – 2)	2 (1 – 2)	0.025
Почервоніння 3	2 (1 – 2)	1 (1 – 2)	0.349
Почервоніння 10	1 (1 – 1)	1 (1 – 1)	0.111

Примітки: порівняння проводилося за критерієм Манна-Уїтні, закон розподілу відмінний від нормального. 1, 2, 3 та 10 – доба проведення оцінки.

Отримані результати стосовно порівняльної оцінки ступеня почервоніння між двома групами дозволяють зробити кілька важливих висновків. У випадку аналізу ступеня почервоніння на 1 добу, порівняння між двома групами вказує на відсутність статистично значущих відмінностей ($p = 0.833$). Можна стверджувати, що гідрогелеві пов'язки із лідокаїном не впливають на вираженість почервоніння епізіотомної рани при аналізі на 1 добу дослідження.

У випадку оцінки почервоніння на 2 добу, зафіксовано ($p = 0.025$), статистично значущі розбіжності між групою порівняння та групою дослідження в контексті цього показника. Так, можна стверджувати, що гідрогелеві пов'язки із лідокаїном знижують вираженість почервоніння епізіотомної рани при аналізі на 2 добу дослідження.

Щодо аналізу виникнення почервоніння на 3 добу, результати показують відсутність статистично значущих відмінностей ($p=0.349$), що свідчить про відсутність впливу гідрогелевих пов'язок із лідокаїном на вираженість почервоніння епізіотомної рани на 3 добу дослідження. У випадку оцінки вираженості почервоніння на 10 добу, порівняння двох груп також не виявило статистично значущих відмінностей ($p=0.111$).

Резюмуючи, слід зазначити, що гідрогелеві пов'язки із лідокаїном можуть знижувати вираженість почервоніння на другу добу, однак по завершенні оцінки на 10 добу результат не відрізняється від стандартного підходу до ведення епізіотомних ран.

Таблиця 5.2

Аналіз виникнення набряку епізіотомних ран

Показник	Група порівняння (n=63)	Група дослідження (n=60)	Рівень значущості відмінності, p
Набряк 1	2 (1 – 2)	2 (1 – 3)	0.951
Набряк 2	3 (2 – 3)	2 (1 – 3)	<0.001
Набряк 3	2 (2 – 3)	2 (1 – 2)	<0.001
Набряк 10	2 (1 – 2)	1 (1 – 2)	<0.001

Примітки: порівняння проводилося за критерієм Манна-Уїтні, закон розподілу відмінний від нормального. 1, 2, 3 та 10 – доба проведення оцінки.

Аналіз наявності набряку епізіотомної рани у двох групах виявив, що у випадку оцінки набряку на 1 добу між групами не було статистично значущих відмінностей ($p = 0.951$). Однак, у випадку порівняльного аналізу виникнення набряку на 2, 3 та 10 доби, зафіксовані статистично значущі відмінності, $p < 0.001$ в усіх випадках, що свідчить про потенційну ефективність та користь використання гідрогелевих пов'язок у адсорбції виділень, а також ранового вмісту епізіотомної рани, тим самим зменшуючи набряк з 2 по 10 добу у порівнянні зі стандартним методом лікування.

Таблиця 5.3

Аналіз виникнення екхімозу епізіотомних ран

Показник	Група порівняння (n=63)	Група дослідження (n=60)	Рівень значущості відмінності, p
Екхімоз 1	1 (0 – 1)	1 (0 – 1)	0.555
Екхімоз 2	1 (1 – 1.75)	1 (0 – 1)	0.085
Екхімоз 3	1 (1 – 1)	1 (0 – 1)	0.219
Екхімоз 10	1 (0 – 1)	1 (0 – 1)	>0.999

Примітки: порівняння проводилося за критерієм Манна-Уїтні, закон розподілу відмінний від нормального. 1, 2, 3 та 10 – доба проведення оцінки.

Аналіз отриманих даних, щодо оцінки вираженості екхімозу на 1 добу між пацієнтами двох груп виявив відсутність статистично значущих розбіжностей між групою порівняння та групою дослідження стосовно даного показника ($p = 0.555$). У випадку оцінки вираженості екхімозу на 2 добу, зафіксовано значення $p = 0.085$, що може вказувати на тенденцію до різниці, а саме зменшення вираженості екхімозу на 2 добу, однак статистично ця різниця не є значимою.

Щодо оцінки вираженості екхімозу на 3 та 10 добу, виявлено, що значення p ($p=0.219$ та $p>0.999$ відповідно) не досягають статистичної значущості, а отже немає достовірних підстав вважати, що існують статистично значущі відмінності між групами. Отже, можна зробити висновок, що відсутність статистично значущих результатів може вказувати на те, що

використання гідрогелевих пов'язок з лідокаїном не впливають на ступінь вираженості екхімозу.

Таблиця 5.4

Аналіз виникнення виділень з епізіотомних ран

Показник	Група порівняння (n=63)	Група дослідження (n=60)	Рівень значущості відмінності, p
Виділення 1	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0.150
Виділення 2	1 (0 – 1)	1 (0 – 1)	0.132
Виділення 3	1 (0 – 1)	1 (0 – 1)	0.844
Виділення 10	1 (0 – 1)	1 (0 – 1)	0.424

Примітки: порівняння проводилося за критерієм Манна-Уїтні, закон розподілу відмінний від нормального. 1, 2, 3 та 10 – доба проведення оцінки.

Наступним в ході дослідження було оцінено вираженість виділень з епізіотомних ран між пацієнткам двох груп. Так, з урахуванням наданих результатів, можливо дійти висновку, що оцінка кількості виділень на 1, 2, 3 та 10 добу, відповідно, не виявило статистично значущої різниці між групою порівняння та групою дослідження, а отже використання гідрогелевих пов'язок з лідокаїном не впливає на кількість виділень з епізіотомної рани.

Таблиця 5.5

Аналіз виникнення розходження епізіотомних ран

Показник	Група порівняння (n=63)	Група дослідження (n=60)	Рівень значущості відмінності, p
Розходження 1	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0.884
Розходження 2	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0.355
Розходження 3	1 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0.136
Розходження 10	0 (0 – 1)	0 (0 – 0)	0.113

Примітки: порівняння проводилося за критерієм Манна-Уїтні, закон розподілу відмінний від нормального. 1, 2, 3 та 10 – доба проведення оцінки.

Розходження епізіотомних ран, враховуючи отримані результати на 1, 2, 3 та 10 добу пуерперію не виявлено статистично значущих відмінностей між пацієнтками із групи порівняння та групи дослідження. Зокрема, використання

гідрогелевих пов'язок із лідокаїном не впливає на вираженість розходження епізіотомних ран.

Таблиця 5.6

Аналіз суми балів згідно шкали REEDA

Показник	Група порівняння (n=63)	Група дослідження (n=60)	Рівень значущості відмінності, p
Sum* 1	5 (3.25 – 6)	4 (3 – 6)	0.589
Sum 2	7 (6 – 8)	6 (4 – 7.5)	0.001
Sum 3	6 (5 – 7)	6 (3 – 6.5)	0.014
Sum 10	4 (4 – 5)	3 (3 – 4)	<0.001

Примітки: порівняння проводилося за критерієм Манна-Уїтні, закон розподілу відмінний від нормального. 1, 2, 3 та 10 – доба проведення оцінки. Sum – сума балів за шкалою REEDA.

В подальшому було проведено порівняльний аналіз інтегрального показнику загоєння епізіотомної рани. Так, результати аналізу сумарних значень, відповідно (Sum) суми балів згідно шкали REEDA, між двома групами свідчать про наявність статистично значущих відмінностей в деяких випадках. У випадку аналізу суми балів за першу добу (Sum 1), не виявлено статистично значущої відмінності між групою порівняння та групою дослідження ($p=0.589$). Отриманий результат свідчить, що стан загоєння епізіотомної рани між двома групами пацієнтів перебігав однаково. Однак, у випадку аналізу суми балів (Sum 2) на кінець другої доби спостереження, результати вказують на наявність статистично значущої відмінності ($p=0.001$). Різниця між групами на другий день можливо пов'язана з тим фактом, що гідрогелеві пов'язки можуть покращувати у загальному процес репарації епізіотомної рани починаючи з другого дня дослідження.

Щодо аналізу суми балів на кінець 3 та 10 доби спостереження (Sum 3 та Sum 10), зафіксовані статистично значущі відмінності ($p=0.014$ та $p<0.001$ відповідно) між групами, а саме нижчі бали у групі дослідження. Так, можливо зробити висновок, що використання гідрогелевих пов'язок може сприяти кращому загоєнню епізіотомної рани.

На рисунку 5.1 представлено динаміку оцінки ступеню загоєння епізіотомної рани згідно шкали REEDA для групи порівняння.

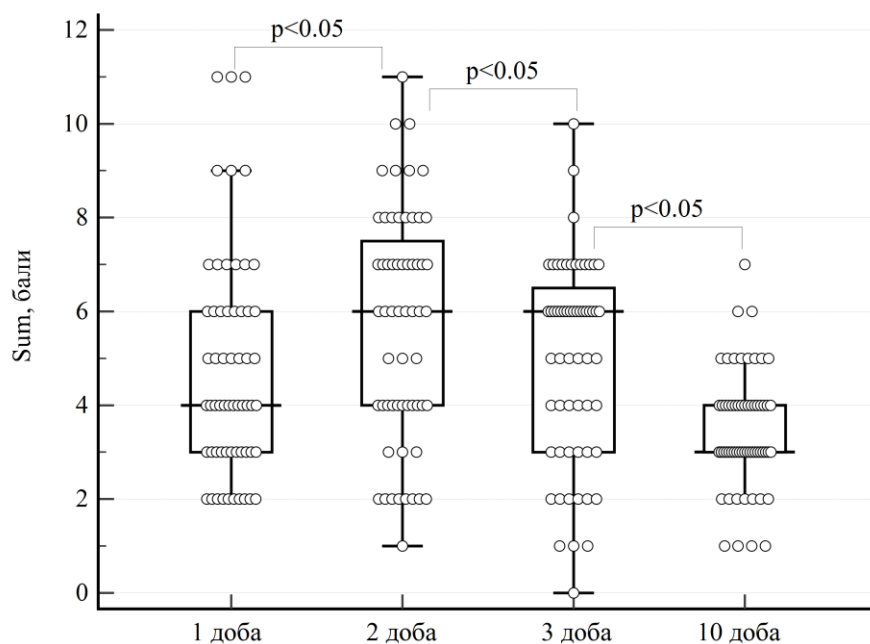


Рис. 5.1. Сума балів за шкалою REEDA для групи порівняння. Вказано медіанне значення, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення.

При проведенні аналізу виявлено зміну суми балів згідно шкали REEDA протягом усього періоду спостереження ($p < 0.001$ за критерієм Фрідмана для повторних вимірювань). При цьому, на другу добу виявлено зростання ($p < 0.05$ за Conover, 1999) показника у порівнянні з першою добою, із подальшим зниженням ($p < 0.05$ за Conover, 1999) оцінки, а від так - загоєння епізіотомної рани згідно шкали REEDA відбувалось до початкового рівня (відмінності між показниками на першу та 10-у добу не виявлено, $p > 0.05$).

На рисунку 5.2 представлено динаміку оцінки ступеню загоєння епізіотомної рани згідно шкали REEDA для групи дослідження.

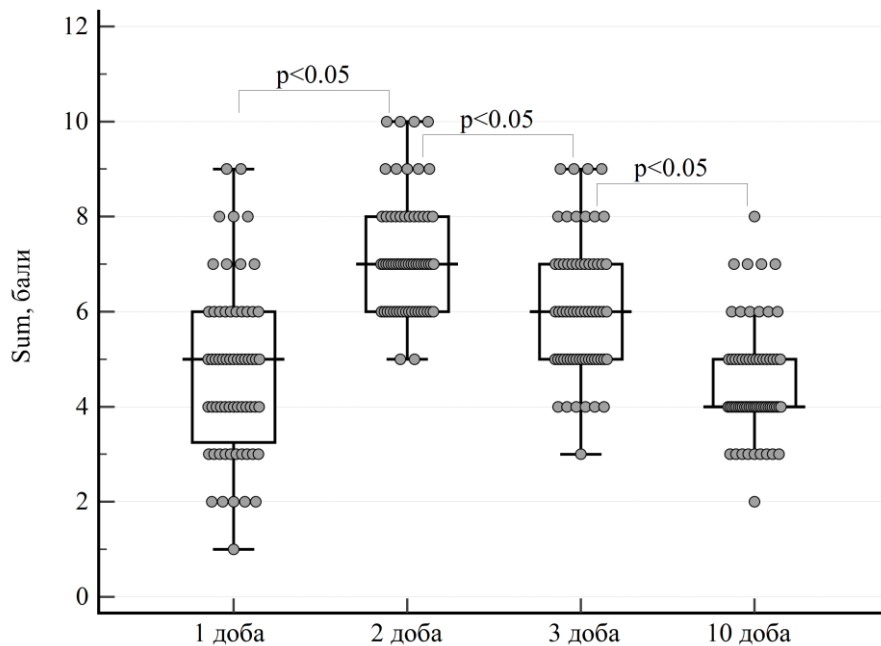


Рис. 5.2. Сума балів за шкалою REEDA для групи дослідження. Указано медіанне значення, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення.

При проведенні аналізу виявлено зміну показника суми балів за шкалою REEDA протягом періоду спостереження ($p < 0.001$ за критерієм Фрідмана для повторних вимірювань). При цьому, на другу добу виявлено зростання ($p < 0.05$ за Conover, 1999) показника у порівнянні з першою добою, із подальшим зниженням ($p < 0.05$ за Conover, 1999) оцінки згідно шкали REEDA нижче початкового рівня (відмінності між показниками на першу та 10-у добу статистично значущі, $p < 0.05$). При цьому слід зазначити, що на першу добу оцінка ступеня загоєння епізіотомної рани згідно шкали REEDA для групи дослідження та групи порівняння не відрізнялась ($p = 0.589$, див. Таблиця 5.6). Із другої доби показник у групі дослідження був нижчим ($p < 0.05$, див. Таблиця 5.6), ніж у групі порівняння.

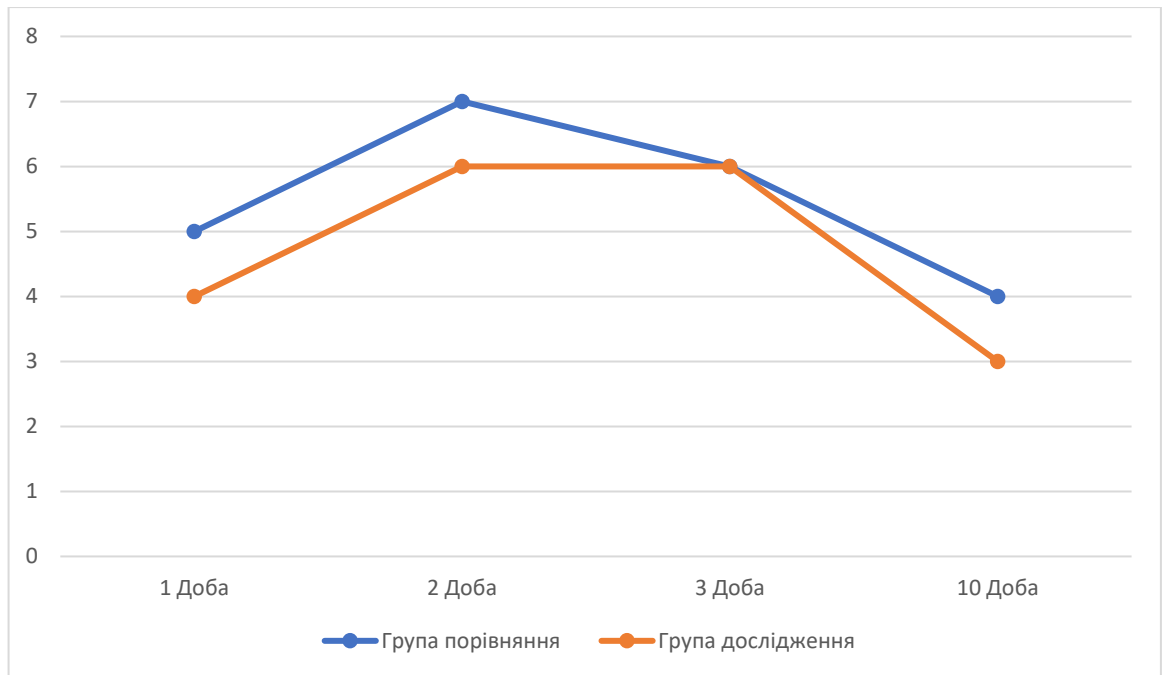


Рис. 5.3. Порівняльна оцінка ефективності загоєння між пацієнтами групи порівняння та групи дослідження. На графіку наведені медіанні значення.

Резюме

Резюмуючи отримані дані у даному розділі, а саме суми балів згідно шкали REEDA, можна зробити переконливі висновки щодо ефективності загоєння епізіотомних ран у пацієнтів із групи дослідження при співставленні з групою порівняння (див. Рисунок 5.3). На перший погляд, на початковому етапі спостереження (Sum 1) не виявлено статистично значущих відмінностей між групами, що може свідчити про подібний стан загоєння епізіотомної рани в обох групах пацієнтів. Однак, важливим є той факт, що на кінець другого дня (Sum 2) виявлено статистично значущу відмінність ($p=0.001$), і група дослідження показала кращі результати у порівнянні з групою порівняння. Це вказує на активізацію процесу загоєння епізіотомної рани під впливом гідрогелевих пов'язок, що може бути пов'язано з їхнім позитивним впливом на репаративні властивості тканин. Додатково, аналіз сумарних балів на кінець третьої та десятої доби (Sum 3 та Sum 10) підтверджує статистично значущі відмінності ($p=0.014$ та $p<0.001$ відповідно). Пацієнтки із групи дослідження мають нижчі бали, що свідчить про більш ефективний процес загоєння

епізіотомної рани в порівнянні з породіллями групи порівняння. Отже, на підставі цих висновків можна зазначити, що використання гідрогелевих пов'язок із лідокаїном сприяє поліпшенню ефективності загоєння епізіотомних ран, особливо на другий та подальші дні спостереження, засвідчуючи їх корисність у клінічному контексті.

Даний розділ висвітлено в матеріалах наступної публікації

1. Liashko, M. V., & Govsiev, D. O. (2023). Вплив гідрогелевих пов'язок на процес репарації епізіотомної рани. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, (4 (96)), 57-63.

РОЗДІЛ 6

ПРОГНОЗУВАННЯ УСПІШНОСТІ ЗАГОЄННЯ ЕПІЗІОТОМНИХ РАН ПРИ ВИКОРИСТАННЯ ГІДРОГЕЛЕВИХ ПОВ'ЯЗОК

У сучасній акушерсько-гінекологічній науці виріс інтерес до вивчення та оптимізації пологового процесу, що визначається важливістю цієї події в житті кожної жінки та необхідністю забезпечення якісної та безпечної медичної допомоги. Одним із ключових аспектів у цьому контексті є питання прогнозування та оптимізації процесу загоєння епізіотомних ран. Велике значення приділяється використанню гідрогелевих пов'язок, як потенційного фактору, що сприяє покращенню репарації тканин та забезпеченню успішного відновлення після епізіотомії.

Даний розділ присвячений глибокому аналізу отриманих даних, що стосуються використання гідрогелевих пов'язок у разі епізіотомії. Так, для аналізу зв'язку ризику високого значення суми балів згідно шкали REEDA (Sum) використано метод побудови моделей логістичної регресії. При сумарній оцінці суми балів на 10 добу (Sum10) більше 3 вважали, що лікування не було ефективним (результуюча ознака $Y=1$ – 81 пацієнтка), в іншому випадку ефект використання вважали досягнутим (результуюча ознака $Y=0$ – 42 пацієнтки). У таблиці 6.1 наведені результати аналізу однофакторних моделей для даних, що розраховані на момент початку застосування гідрогелевих пов'язок.

Таблиця 6.1

Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику балів згідно шкали REEDA.

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності ВШ від 1, p	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ДІ)
Група	Порівняння	Референтний		
	Дослідження	-1.80±0.43	<0.001	0.16 (0.07–0.38)
Вік		0.051±0.038	0.184	–
Індекс маси тіла		0.067±0.050	0.182	–
Гравідитет		0.04±0.22	0.859	–

Втрати вагітності		0.09±0.23	0.690	–
Індукція пологів	Відсутня	Референтний		
	Балон*	0.18±0.51	0.723	–
	Гель**	0.25±0.51	0.629	–
Тривалість пологів		0.06±0.96	0.954	–
Тривалість потуг, на 0.01 ***		0.20± 0.09	0.024	1.22 (1.02 – 1.45)
Термін гестації		0.50±0.18	0.006	1.65 (1.16 – 2.35)
Крововтрата		0.003±0.002	0.175	–
Маса дитини, на 100 г.		-0.024±0.035	0.495	–
Слабкість пологової діяльності		-0.10 ± 0.47	0.827	–
Ручна ревізія порожнини матки		-0.16±0.56	0.762	–
Вакуум-екстракція плода		0.04 ± 0.51	0.931	–
Знеболення під час пологів	Місцева анестезія	Референтний		
	Епідуральна анестезія	0.14±0.40	0.75	–
	Загальна анестезія	-0.89 ± 0.72	0.217	–
HSP60, на 0.001		0.23 ± 0.62	0.709	–
GroE1, на 0.01		0.23 ± 0.52	0.657	–
Інтерлейкін-6 (24)****		-0.057±0.054	0.293	–
Кортизол (24) ****		0.049±0.029	0.089	–
Біль (24) ****		-0.08 ± 0.12	0.533	–

Примітка: *Балон - балонна дилатація шийки матки, **гель - цервікальний гель з простагландином E2. ***Для аналізу тривалості пологів та потуг використовували добу, а саме 24 години як 1 - одиницю виміру. ****(24) – вимір показника проводився через 24 години після проведення епісіотомії.

Порівняльний аналіз вияв, що у групі дослідження, яка використовувала гідрогелеві пов'язки із лідокаїном, виявлено значно менший відсоток пацієнок із високими балами згідно шкали REEDA на 10-й день порівняно з групою порівняння. Так, у групі дослідження 28 з 60 пацієнок (46.67%) мали бали вище 3, тоді як у групі порівняння цей показник був вищий і склав 53 з 63 пацієнок (84.13%).

Отримані результати виявили зниження ($p < 0.001$) ризику високої суми балів згідно шкали REEDA для пацієнок групи дослідження, ВІШ = 0.16 (95% ДІ 0.07 – 0.38) у співставленні з групою порівняння. Виявлено зростання

($p=0.024$) ризику високої суми балів згідно шкали REEDA при зростанні тривалості потуг, ВШ = 1.22 (95% ДІ 1.02 – 1.45) на кожні 0.01 доби (для аналізу тривалість пологів та потуг використовували добу, а саме 24 години як 1) та показника терміну гестації ($p=0.006$), ВШ = 1.65 (95% ДІ 1.16 – 2.35) на кожен тиждень вагітності.

Аналізуючи отримані результати можливо стверджувати, що виявлено статистично значуще зниження ризику високої суми балів за шкалою REEDA у пацієнток групи дослідження, які використовували гідрогелеві пов'язки ($p<0.001$), що відображає значущий позитивний вплив використання гідрогелевих пов'язок на процес загоєння епізіотомій. Також, виявлено зростання ризику високої суми балів за шкалою REEDA при збільшенні тривалості потуг та терміну гестації підкреслюють важливість урахування тривалості пологів та терміну вагітності при розгляді факторів, які можуть впливати на результати загоєння епізіотомій.

Резюмуючи дані однофакторних моделей логістичної регресії слід зазначити, що використання гідрогелевих пов'язок має потенціал до покращення процесу загоєння епізіотомій, а також важливість урахування індивідуальних особливостей пацієнток, таких як тривалість пологів та термін вагітності у клінічній практиці.

На другому етапі аналізу для виявлення набору ознак, пов'язаних із ризиком високої (>3) суми балів згідно шкали REEDA було проведено відбір показників, пов'язаних із результируючою ознакою. Для відбору використано метод покрокового включення/виключення факторних ознак (із порогом включення $p<0.1$ та порогом виключення $p>0.2$). Так, було відібрано 4 незалежні факторні ознаки, а саме: група дослідження, індекс маси тіла, тривалість потуг, термін гестації – для яких побудовано 4-и факторну модель логістичної регресії (Таблиця 6.2).

Таблиця 6.2

Аналіз 4-ох факторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику високої суми балів згідно шкали REEDA

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності ВШ від 1, p	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ДІ)
Група	Порівняння	Референтний		
	Дослідження	-1.65±0.46	<0.001	0.19 (0.08–0.47)
Індекс маси тіла		0.10±0.06	0.084	–
Тривалість потуг, на 0.01*		0.20± 0.09	0.025	1.22 (1.02 – 1.45)
Термін гестації		0.57±0.22	0.007	1.78 (1.16 – 2.71)

Примітка: Для аналізу тривалості потуг використовували добу, а саме 24 години як 1 - одиницю виміру

Варто зазначити, що у багатофакторній моделі виявлено зниження ($p < 0.001$) ризику високої суми балів згідно шкали REEDA для пацієток групи дослідження, ВШ = 0.19 (95% ДІ 0.08 – 0.47) у співставленні із групою порівняння (при врахуванні впливу інших значущих факторів ризику). Враховуючи результати багатофакторної моделі, які показали статистично значуще зниження ризику високої суми балів за шкалою REEDA у пацієток групи дослідження, підкреслено важливість гідрогелевих пов'язок у покращенні процесу загоєння епізіотомій, який залишається стійким, з урахуванням інших можливих впливових чинників.

Наступним в ході дослідження, з метою виявлення сукупності факторних ознак, пов'язаних із ризиком високих балів згідно шкали REEDA, використано метод побудови та аналізу багатофакторних моделей логістичної регресії. Значимі ознаки дослідження були виділені покроково методом включення або виключення. Під час аналізу було виділено чотири значимих ознаки: застосування гідрогелевих пов'язок із лідокаїном, індекс маси тіла, тривалість потуг, термін гестації. Чотирифакторна модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик моделі (Рис.6.1) $AUC = 0.81$ (95% ДІ 0.73–0.88), що свідчить про наявність сильного зв'язку ризику із застосуванням гідрогелевих пов'язок, індексом маси тіла, тривалістю потуг, терміном гестації. Вибір оптимального порогу (за Youden Index) визначив чутливість моделі, яка становить 82.3% (95% ДІ 72.7% –

90.2%), специфічність – 73.8% (95% ДІ 58.0% – 86.1%). Обраний оптимальний поріг гармонійно забезпечує баланс між чутливістю та специфічністю, що робить модель ефективним інструментом для ідентифікації пацієток, які стикаються з високим ризиком у зв'язку з загоєнням епізіотомій.

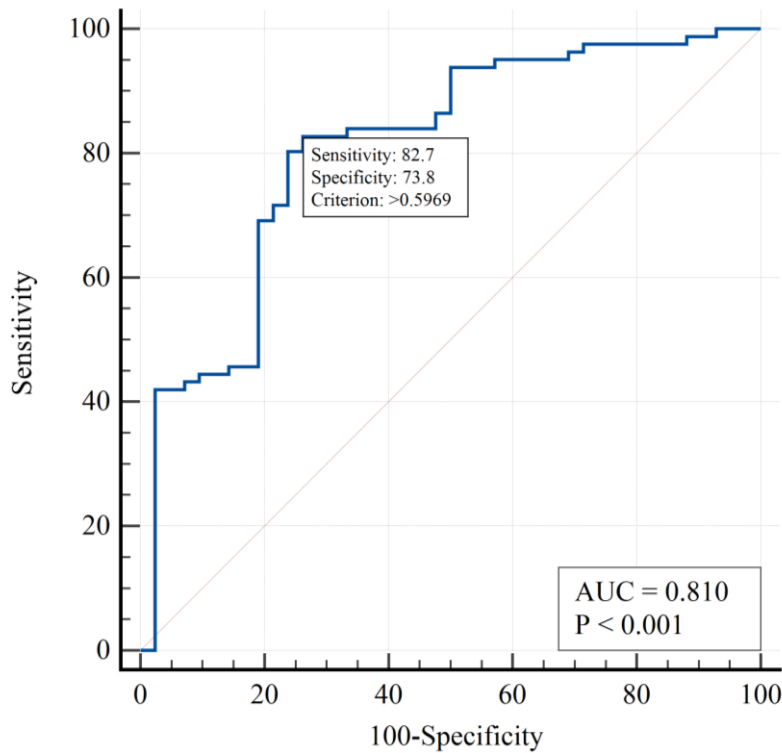


Рис.6.1. Крива операційних характеристик чотирифакторної моделі прогнозування ризику високих балів згідно шкали REEDA.

Резюме

Узагальнюючи результати дослідження ризику високих балів за шкалою REEDA при загоєнні епізіотомій, виявлено, що застосування гідрогелевих пов'язок із лідокаїном суттєво знижує цей ризик у порівнянні з традиційним підходом ($p < 0.001$). Використання гідрогелевих пов'язок із лідокаїном покращило ефективність загоювання епізіотомних ран у групі дослідження в 1,81 разів (84.13% / 46.67%). Це свідчить про значний позитивний вплив гідрогелевих пов'язок із лідокаїном на загоювання та зменшення ризику

виникнення післяпологових ускладнень порівняно зі стандартним лікуванням. Багатофакторна модель виявила також інші фактори, пов'язані зі збільшенням ризику, такі як індекс маси тіла, тривалість потуг та термін гестації. Модель демонструє високу ефективність ($AUC = 0.81$), підтверджуючи її можливість ідентифікації пацієток з підвищеним ризиком. Враховуючи це, використання гідрогелевих пов'язок та врахування деяких аспектів пологів, а саме тривалості пологів та терміну гестації може сприяти зменшенню ризику ускладнень при загоєнні епізіотомних ран. Такий комплексний підхід підтримує ефективність та значущість використання гідрогелевих пов'язок у практиці сучасного акушерства для поліпшення результатів лікування пацієток з епізіотомною раною.

Даний розділ висвітлено в матеріалах наступної публікації

1. Ляшко, М.Б., & Говсеєв, Д. О. (2024). Прогнозування ефективності загоювання епізіотомних ран при використанні гідрогелевих пов'язок із лідокаїном. Репродуктивне здоров'я жінки, (1).

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Станом на сьогодні одним з найбільш обговорюваних питань акушерства залишається пологовий травматизм. Провідне місце в структурі пологового травматизму належить порушенням цілісності промежини. Частота пошкодження вульви під час пологів, особливо у першонароджуючих, є високою і сягає до 90% [1]. Причини виникнення розривів різноманітні та неоднорідні: запальні захворювання жіночих статевих органів, пологи при крупному плоді, особливості періоду вигнання, стрімкі пологи, тривалість потужного періоду, індивідуальні особливості, такі як недостатня еластичність промежини. Задля вирішення проблеми пологового травматизму у вигляді неконтрольовано глибоких розривів в 1742 році Ф. Оулдом було запропоновано виконувати перінеотомію. В 1933 році Д.О. Отт підтримав ідею використання профілактичної епізіотомії та запропонував використовувати її в усіх пологах. Всі ці кроки визначили акушерську тактику щодо профілактичних епізіотомій. До сьогоднішнього дня між лікарями акушерами-гінекологами точаться дискусії з приводу рутинної епізіотомії, та немає переконливих даних щодо ефективності рутинного її використання в пологах. В світі частота епізіотомій складає близько 20-50% [2]. В той же час, варто зазначити, що особливості перебігу вагітності і пологів, висока частота інфекційних захворювань, які передаються статевим шляхом, хронічних персистуючих грибкових та бактеріальних інфекцій, цукрового діабету (в тому числі і гестаційного) погіршують перебіг загоєння епізіотомних ран в післяпологовому періоді. Ці факти дають підстави для пошуку ефективних підходів до ведення епізіотомних ран в післяпологовому періоді, зводячи можливі ускладнення до мінімуму [3].

Висловлене вище викликає потребу у докладному та повному дослідженні висунутої проблеми. Це вимагає не лише уваги до основних

аспектів, але й аналізу додаткових факторів, що можуть впливати на клінічний перебіг.

За мету було поставлено створення комплексу лікувально-профілактичних заходів задля поліпшення репарації епізіотомних ран з урахуванням клінічних, імунних, стресових факторів.

З метою проведення дослідження та досягнення поставлених цілей, роботу було розділено на чотири етапи. На першому етапі було здійснено проспективне рандомізоване дослідження, яке охоплювало клінічні, лабораторні та анамнестичні дані 123 пацієток, що вперше народжували та мали епізіотомні рани, в КНП "Київський міський пологовий будинок №5" протягом 2021-2022 років. Учасниць дослідження розподілили на дві групи за допомогою рандомізації:

1. Група порівняння включала (63 пацієтки) середній вік – $28 \pm 5,3$ років, для лікування яких застосовувались стандартні методи догляду за епізіотомною раною, включаючи антисептичну обробку швів, забезпечення належного догляду за раною та обмеження фізичного навантаження на область промежини.

2. Група дослідження включала 60 пацієток середній вік – $28,2 \pm 5,1$ років, котрим, крім стандартного догляду за епізіотомною раною, також проводили лікувально-профілактичні заходи з використанням гідрогелевих пов'язок, що містять лідокаїн.

На другому етапі проведено аналіз медичної документації, щодо анамнезу життя, хвороби, перебігу вагітності та пологів. Проведено клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження, відповідно до мети та задач пацієнтів у дійсному дослідженні розподіляли згідно критеріїв включення та виключення.

Критерії включення визначають специфічні групи осіб, які підходять для участі в дослідженні. Ці критерії охоплюють жінок, які народжували вперше та мали в пологах епізіотомію та епізіорафію. Крім того, важливою умовою для включення є наявність інформованої згоди від жінки щодо її участі у

дослідженні. Це гарантує етичність та забезпечує згоду пацієнта на участь у відповідному науковому дослідженні.

Критерії виключення враховують широкий спектр факторів, що можуть впливати на результати дослідження. Ці критерії охоплюють жінок, які мали пологи в анамнезі або мають історію інших травм пологових шляхів. Також вони включають осіб, у яких були діагностовані серцево-судинні захворювання, цукровий діабет різних типів, хвороби печінки, щитоподібної залози та легень. Не менш важливо враховувати історію пацієнтів стосовно злоякісних новоутворень. Додатково, залежність від алкоголю та нікотину, когнітивні порушення, а також інші захворювання органів та систем, які можуть впливати на дослідження, є причинами для виключення. Це може також включати інфекції, такі як вірус імунодефіциту людини, туберкульоз, сифіліс, вірусні гепатити та інші захворювання, які можуть виникнути впродовж періоду дослідження. Враховуючи ці фактори, виключення певних груп пацієнтів допомагає забезпечити точність і надійність результатів дослідження.

Згідно з медичними показаннями, пацієнтки отримували консультації від фахівців інших медичних спеціальностей та проходили додаткові інструментальні дослідження. Жодна з учасниць дослідження не мала медичних протипоказань для застосування стандартних методик управління епізіотомією та використання запропонованої терапії.

Всім пацієнткам обох груп було проведено:

- Перегляд попередніх медичних записів проводився для визначення скарг, вивчення медичного анамнезу та аналізу історії захворювання та анамнезу життя пацієнтів.
- Було проведено аналіз акушерського і гінекологічного анамнезу та історії поточної вагітності, включаючи такі аспекти, як: кількість попередніх вагітностей та пологів, переривання вагітностей та мимовільних викиднів. Також було вивчено хід поточної вагітності, включаючи використання преіндукції тапологопідсилення, застосування методів вакуум-екстракції,

тривалість пологів та методи знеболення в пологах.

- Проведено вимірюванням маси тіла, зросту для розрахунку індексу маси тіла (ІМТ);
- Дослідження сироваткового інтерлейкіну-6, гормонального профілю (сироваткового кортизолу);
- Проведено визначення рівнів антитіл класу IgG проти Hsp60 та імунологічних показників прозапальної ланки імунітету (ІЛ-6).
- Проводилась оцінка болю після епізіотомії за візуально-аналоговою 10 - бальною шкалою болю. Оцінка болю проводилась у трьох часових точках: 24, 72 та 240 годин після процедури епізіотомії. Ці часові рамки були вибрані для оцінки як короткострокових, так і довгострокових аспектів болю, який може виникнути після епізіотомії.
- Для аналізу процесу загоєння використовувалася шкала REEDA, порівняння динаміки загоєння епізіотомних ран відбувалось на 1-й, 2-й, 3-й, та 10-й день після народження дитини. Акронім REEDA визначає п'ять основних параметрів, які беруться до уваги при оцінці загоєння: рівень почервоніння, набряклість та синці в області промежини, присутність будь-яких виділень з епізіотомної рани, а також ступінь злиття країв рани.
- Для аналізу психо-емоційного стану жінок, які перенесли процедуру епізіотомії під час пологів, застосовувалася Единбурзька шкала післяпологової депресії (ЕШПД). Цей інструмент дозволив ефективно оцінити наявність та інтенсивність симптомів післяпологової депресії, яка може розвинути у жінок після народження дитини.

Виконано оцінку результативності комплексу лікувально-діагностичних заходів у пацієток з епізіотомією. Проведено аналіз впливу факторів ризику на успішність загоєння. Вивчено діагностичні предиктори патологічного загоєння епізіотомної рани. Поділ пацієток, які мали епізіотомію, на групи проводився за допомогою рандомізованого підходу: шляхом врахування парності або непарності номера історії пологів. Таким чином, пацієтки з непарними номерами потрапили до групи порівняння, тоді як ті, у кого номер

історії був парним, включалися до основної групи.

Було розроблено прогностичні критерії для передбачення виникнення патологічного зцілення епізіотомій на основі аналізу клінічних та анамнестичних даних, рівнів антитіл (IgG) до білків теплового шоку, гормонального та імунного профілів, а також результатів інструментальних методів дослідження та лікування. Отримані результати було впроваджено в практику клінічної медицини.

Порівнюючи загально-клінічні дані між пацієнтами досліджуваних груп не виявлено відмінностей між показниками гравідитету, попередніх втрат вагітностей, індукції пологової діяльності, слабкості пологової діяльності, ручної ревізії стінок порожнини матки, вакуум-екстракції плода, знеболення та методів знеболення під час пологів ($p > 0.05$). Однак, було знайдено відмінність ($p < 0.001$) у тривалості потуг для пацієток групи порівняння, яка склала 72 хвилини (57.6 – 86.4), а для групи дослідження - 43.2 хвилин (28.8 – 57.6). В подальшому аналізі цю відмінність було враховано.

Враховуючи значний внесок ІЛ-6 у процесі запалення та репарації рани в ході дійсного дослідження було оцінена динаміка зміни рівнів ІЛ-6 у пацієток двох груп. Так, на третю добу після пологів, а саме через 72 години аналіз виявив статистично-значущу відмінність між рівнями ІЛ-6. Рівні ІЛ-6 для групи порівняння в середньому склали 12.35 пкг/мл (10.478 – 14.09), проти 6.9 пкг/мл (4.5–9.85) для групи дослідження $p = < 0.001$. Отримані результати свідчать про те, що застосування гідрогелевих пов'язок з лідокаїном має вплив на динаміку рівнів ІЛ-6 в перші дні після пологів у порівнянні з пацієтками із групи порівняння. Системне зниження рівня ІЛ-6 в групі дослідження на третю добу після пологів може вказувати на його роль у сповільненні запального процесу та підтримання швидкого встановлення процесу репарації. Гідрогелеві пов'язки також мають відмінні поглинаючі властивості, що дозволяють їм вбирати ексудат з рани та створювати бар'єр для захисту від зовнішніх інфекцій. В додаток, слід зауважити, що один з ключових позитивних ефектів використання гідрогелевих пов'язок є їх здатність

створювати оптимальне середовище для загоєння рани, що є важливим у пацієток після проведеної епізіотомії. Ці властивості набувають важливого значення, оскільки епізіотомна рана через своє розташування має більший ризик інфікування. Так, вагінальні виділення, та лохії можуть створювати сприятливе середовище для росту мікроорганізмів, тим сам самим збільшуючи ризик інфікування рани. Крім того, гнучкість та адаптивність гідрогелевих пов'язок дозволяють їм ідеально пристосовуватись до форми рани та забезпечують комфорт пацієткам під час носіння. Це є особливо важливим у випадках епізіотомії, де забезпечення комфорту породіллі під час процесу загоєння відіграє ключову роль у загальному успіху лікування, зменшуючи при цьому неприємні та больові відчуття.

Враховуючи вагоме значення болю при веденні епізіотомної рани в ході дослідження було оцінено вираженості больових відчуттів між пацієтками двох груп. Самооцінками больових відчуттів за візуально-аналоговою шкалою включала оцінку болю через 24, 72 та 240 години після проведення епізіотомії. Так, оцінка показників болю через 72 години склала для пацієток групи порівняння склала 4 (3 – 5) бали проти 3 (3 – 4) балів для пацієток із групи дослідження при $p < 0.001$. Оцінка показників болю через 240 годин для пацієток групи порівняння склала 3 (2 – 3) бали проти 2 (2 – 3) балів для пацієток групи дослідження для другої групи при $p = 0.010$. Аналіз отриманих даних показників болю виявив, що оцінка болю при веденні епізіотомних ран за допомогою ВАШ надає кількісну оцінку ступеню болю, що дозволяє об'єктивно оцінити ефективність застосованих методів полегшення болю та забезпечити оптимальне лікування та комфорт пацієнтам. Вимірювання болю за допомогою ВАШ також дозволяє вести моніторинг і оцінку ефективності лікувальних заходів на різних етапах відновлення після епізіотомії. Отримані дані свідчать, що застосування гідрогелевих пов'язок з лідокаїном сприяють зменшенню больових відчуттів на 3 та 10 добу при загоєнні епізіотомної рани. Так, проведене нами дослідження може сприяти удосконаленню методів менеджменту болю та покращенню планування лікувальних заходів, що

допоможе знизити больові відчуття для пацієток після проведення епізіотомії, а також підвищити їх задоволення від медичного обслуговування та сприяти швидшому одужанню.

Враховуючи значну роль кортизолу у виникненні післяпологової депресії в ході дослідження було оцінено зміни рівня сироваткового кортизолу та рівня стресу згідно Единбургської шкали депресії між пацієтками двох груп. Аналіз рівнів кортизолу через 72 години після проведення епізіотомії вияв концентрацію гормону на рівні 25.22 мкг/дл (23.113 – 29.335) для групи порівняння проти 23.5 мкг/дл (19.6 – 26) для групи дослідження при $p < 0.001$. Так, застосування гідрогелевих пов'язок з лідокаїном сприяє зниженню запалення, больових відчуттів, що в свою чергу результує зниженням рівнів кортизолу. В свою чергу, зниження кортизолу, ймовірно, сприяє і зниженню ризику стресових розладів, а саме післяпологової депресії. Так, оцінка ризику післяпологової депресії згідно ЕШПД виявила, що через 72 години після проведення епізіотомії пацієтки із групи порівняння набрали в середньому 16 балів (13 – 19.75) проти 11.5 балів (9 – 15.5) для групи дослідження при $p < 0.001$.

Після проведення епізіотомії жінки можуть відчувати фізичний та емоційний стрес через біль, дискомфорт, знижену мобільність та загальний дискомфорт. Фізичні та емоційні труднощі можуть впливати на рівень стресу в організмі та спричиняти зміни у рівнях кортизолу. Вимірювання рівня сироваткового кортизолу може допомогти виявити пацієток з підвищеним ризиком виникнення післяпологової депресії та вчасно надати їм необхідну медичну та психологічну підтримку.

Визначення рівня кортизолу може допомогти в адаптації лікувальних підходів та розробці індивідуальних планів післяпологової реабілітації для зниження ризику виникнення депресії. Це може включати психологічну підтримку, терапію, фізичні вправи, які сприяють зниженню стресу, та інші методи, спрямовані на поліпшення емоційного стану породіль. Індивідуальний підхід до лікування та підтримки може сприяти зменшенню

ризиком виникнення післяпологової депресії та поліпшенню загального стану пацієнток після епізіотомії.

Розуміння складного зв'язку між епізіотомією, маркерами запалення, стресом і болем є обов'язковим для надання комплексної допомоги матерям після пологів. Впровадження стратегій, що ґрунтуються на фактичних даних, включаючи персонафіковані протоколи лікування болю, психологічну підтримку та ретельний моніторинг маркерів запалення, може сприяти покращенню самопочуття та більш плавному процесу післяпологового відновлення. Крім того, сприяння спільному прийняттю рішень між медичними працівниками і пацієнтами щодо необхідності епізіотомії може допомогти звести до мінімуму непотрібні хірургічні втручання та пом'якшити пов'язані з цим ускладнення. Ефективне відновлення епізіотомної рани має першочергове значення для сприяння оптимальному післяпологовому відновленню та зниженню ризику віддалених ускладнень.

Результати аналізу сумарних значень, згідно шкали REEDA, між двома групами на кінець другої доби спостереження вказують на наявність статистично значущої відмінності ($p=0.001$). Різниця між групами на другий день можливо пов'язана з тим фактом, що гідрогелеві пов'язки можуть покращувати у загальному процес репарації епізіотомної рани починаючи з другого дня у групі дослідження. Щодо аналізу суми балів на кінець 3 та 10 доби спостереження, зафіксовані статистично значущі відмінності ($p=0.014$ та $p<0.001$ відповідно) між групами, а саме нижчі бали у групі дослідження. Так, використання гідрогелевих пов'язок може сприяти кращому загоєнню епізіотомної рани.

Порівняльний аналіз вияв, що у групі дослідження, яка використовувала гідрогелеві пов'язки із лідокаїном, виявлено значно менший відсоток пацієнток із високими балами згідно шкали REEDA на 10-й день порівняно з групою порівняння. Так, у групі дослідження 28 з 60 пацієнток (46.67%) мали бали вище 3, тоді як у групі порівняння цей показник був вищий і склав 53 з 63 пацієнток (84.13%). Отримані результати виявили зниження ($p<0.001$)

ризиком високої суми балів згідно шкали REEDA для пацієток групи дослідження, ВШ = 0.16 (95% ДІ 0.07 – 0.38) у порівнянні із групою порівняння. Виявлено зростання ($p=0.024$) ризику високої суми балів згідно шкали REEDA при зростанні тривалості потуг, ВШ = 1.22 (95% ДІ 1.02 – 1.45) на кожні 0.01 доби (для аналізу тривалість пологів та потуг використовували добу, а саме 24 години як 1) та показника терміну гестації ($p=0.006$), ВШ = 1.65 (95% ДІ 1.16 – 2.35) на кожен тиждень вагітності.

Аналізуючи отримані результати можна стверджувати, що виявлено статистично значуще зниження ризику високої суми балів за шкалою REEDA у пацієток групи дослідження, які використовували гідрогелеві пов'язки ($p<0.001$), що відображає значущий позитивний вплив їх використання на процес загоєння епізіотомій. Також, виявлено зростання ризику високої суми балів за шкалою REEDA при збільшенні тривалості потуг та терміну гестації, що підкреслює важливість урахування тривалості пологів та терміну вагітності при розгляді факторів, які можуть впливати на результати загоєння епізіотомій.

Резюмуючи дані однофакторних моделей логістичної регресії слід зазначити, що використання гідрогелевих пов'язок має потенціал до покращення процесу загоєння епізіотомій, а також важливість урахування індивідуальних особливостей пацієток, таких як тривалість пологів та термін вагітності у клінічній практиці.

На другому етапі аналізу для виявлення набору ознак, пов'язаних із ризиком високої (>3) суми балів згідно шкали REEDA було проведено відбір показників пов'язаних із результируючою ознакою. Для відбору використано метод покрокового включення/виключення факторних ознак (із порогом включення $p<0.1$ та порогом виключення $p>0.2$). Так, було відібрано 4 незалежні факторні ознаки, а саме: група дослідження, індекс маси тіла, тривалість потуг, термін гестації – для яких побудовано 4-ох факторну модель логістичної регресії.

Варто зазначити, що у багатфакторній моделі виявлено зниження

($p < 0.001$) ризику високої суми балів згідно шкали REEDA для пацієток групи дослідження, ВШ = 0.19 (95% ДІ 0.08 – 0.47) у порівнянні із групою порівняння (при врахуванні впливу інших значущих факторів ризику). Враховуючи результати багатофакторної моделі, які показали статистично значуще зниження ризику високої суми балів за шкалою REEDA у пацієток групи дослідження, підкреслено важливість гідрогелевих пов'язок у покращенні процесу загоєння епізіотомій, який залишається стійким і при врахуванні інших можливих впливових чинників.

Наступним в ході дослідження, з метою виявлення сукупності факторних ознак, пов'язаних із ризиком високих балів згідно шкали REEDA, використано метод побудови та аналізу багатофакторних моделей логістичної регресії. Значимі ознаки виділені методом покрокового включення/виключення. Було виділено 4 значимих ознаки: застосування гідрогелевих пов'язок із лідокаїном, індекс маси тіла, тривалість потуг, термін гестації. Чотирифакторна модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC = 0.81$ (95% ДІ 0.73–0.88), що свідчить про наявність сильного зв'язку ризику із застосуванням гідрогелевих пов'язок, індексом маси тіла, тривалістю потуг, терміном гестації. При виборі оптимального (за Youden Index) порогу чутливість моделі становить 82.3% (95% ДІ 72.7% – 90.2%), специфічність – 73.8% (95% ДІ 58.0% – 86.1%). Так, оптимальний поріг гармонійно забезпечує баланс між чутливістю та специфічністю, що робить модель ефективним інструментом для ідентифікації пацієток, які стикаються з високим ризиком в зв'язку із загоєнням епізіотомій.

Узагальнюючи результати дослідження ризику високих балів за шкалою REEDA при загоєнні епізіотомій, виявлено, що застосування гідрогелевих пов'язок із лідокаїном суттєво знижує цей ризик у порівнянні з традиційним підходом ($p < 0.001$). Використання гідрогелевих пов'язок із лідокаїном покращило ефективність загоювання епізіотомних ран у групі дослідження в 1,81 разів (84.13% / 46.67%). Це свідчить про значний позитивний вплив

гідрогелевих пов'язок із лідокаїном на загоювання та зменшення ризику виникнення післяпологових ускладнень порівняно зі стандартним лікуванням. Багатофакторна модель виявила також інші фактори, пов'язані зі збільшенням ризику, такі як індекс маси тіла, тривалість потуг та термін гестації. Модель демонструє високу ефективність ($AUC = 0.81$), підтверджуючи її можливість ідентифікації пацієток з підвищеним ризиком. Враховуючи це, використання гідрогелевих пов'язок та врахування деяких аспектів пологів, а саме тривалості пологів та терміну гестації може сприяти зменшенню ризику ускладнень при загоєнні епізіотомних ран. Такий комплексний підхід підтримує ефективність та значущість використання гідрогелевих пов'язок у практиці сучасного акушерства для поліпшення результатів лікування пацієток з епізіотомною раною.

ВИСНОВКИ

1. Зростання тривалості потуг призводить зростання ($p=0.024$) ризику високої суми балів згідно шкали REEDA, ВШ = 1.22 (95% ДІ 1.02 – 1.45) на кожні 0.01 доби та показника терміну гестації ($p=0.006$), ВШ = 1.65 (95% ДІ 1.16 – 2.35) на кожен тиждень вагітності.
2. Вивчено вплив прозапальних маркерів та визначено зниження концентрації інтерлейкіну-6 на 3-ю добу після застосування гідрогелевих пов'язок з лідокаїном ($p<0.001$). В той же час не виявлено відмінностей у рівнях білків теплового шоку HSP60 ($p=0.493$) та GroE1 ($p=0.567$), що свідчить про необхідність проведення дослідження у динаміці.
3. Доведено факт зменшення вираженості болю на третю ($p<0.001$) та десятю добу ($p=0.010$) післяпологового періоду у породіль при застосуванні гідрогелевих пов'язок з лідокаїном. Крім того, спостерігалися зміни у вираженості стресу за допомогою Единбурзької шкали депресії ($p<0.001$), а також зменшення концентрації кортизолу на третю добу ($p<0.001$).
4. Виявлено зниження ($p<0.001$) ризику високої суми балів згідно шкали REEDA для пацієнток, що використовували гідрогелеві пов'язки з лідокаїном, ВШ = 0.16 (95% ДІ 0.07 – 0.38). На 10-й день дослідження виявлено в 1.8 рази менше породіль із вищими балами шкали REEDA.
5. Визначено 4 значимі показники щодо покращення загоєння: застосування гідрогелевих пов'язок із лідокаїном, індекс маси тіла, тривалість потуг, термін гестації. Побудована в результаті 4-факторна модель на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик моделі AUC=0.81 (95% ДІ 0.73–0.88), що свідчить про наявність сильного зв'язку ризику із застосуванням гідрогелевих пов'язок, індексом маси тіла, тривалістю потуг, терміном гестації. При виборі оптимального (за Youden Index) порогу чутливість моделі становить 82.3% (95% ДІ 72.7% – 90.2%), специфічність – 73.8% (95% ДІ 58.0% – 86.1%). Обраний оптимальний поріг гармонійно забезпечує баланс між чутливістю та специфічністю, що робить модель ефективним інструментом для ідентифікації пацієнток, які стикаються з

високим ризиком в зв'язку із загоєнням епізіотомій.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Ефективність загоєння епізіотомної рани слід розглядати через призму факторів, що мають вплив на успішність загоєння.
2. Для забезпечення оптимального процесу догляду за епізіотомною раною рекомендується проводити оцінку за допомогою шкали REEDA на всіх етапах пуерперію.
3. Ведення породіль, яким проводилось епізіотомія, здійснювати згідно з запропонованим удосконаленим комплексом лікувально-профілактичних заходів, що включає застосування гідрогелевих пов'язок з лідокаїном.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Al-Ghamdi T, Al-Thaydi AH, Chamsi A, Mardawi E. Incidence and Risk Factors for Development of Third-and Fourth-Degree Perineal Tears: A Four-Year Experience in a Single Saudi Center. *J Women's Health Care*. 2018;7(2):423.
2. Desplanches T, Szczepanski E, Cottenet J, Semama D, Quantin C, Sagot P. A novel classification for evaluating episiotomy practices: application to the Burgundy perinatal network. *BMC pregnancy and childbirth*. 2019;19:1-9.
3. Gün İ, Doğan B, Özdamar Ö. Long-and short-term complications of episiotomy. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*. 2016;13(3):144.
4. Women's NCCf, Health Cs. Intrapartum care: care of healthy women and their babies during childbirth. 2014.
5. Sandin-Bojö AK, Kvist LJ. Care in labor: a Swedish survey using the Bologna Score. *Birth*. 2008;35(4):321-8.
6. Party MCW. Making normal birth a reality: Consensus Statement from the Maternity Care Working Party: Our Shared Views About the Need to Recognise, Facilitate and Audit Normal Birth. NCT/RCM/RCOG London; 2007.
7. Werkmeister G, Jokinen M, Mahmood T, Newburn M. Making normal labour and birth a reality--developing a multidisciplinary consensus. *Midwifery*. 2008;24(3):256-9.
8. Declercq E, Young R, Cabral H, Ecker J. Is a rising cesarean delivery rate inevitable? Trends in industrialized countries, 1987 to 2007. *Birth*. 2011;38(2):99-104.
9. Prosser SJ, Barnett AG, Miller YD. Factors promoting or inhibiting normal birth. *BMC pregnancy and childbirth*. 2018;18(1):1-10.
10. Organization WH. WHO recommendations on intrapartum care for a positive childbirth experience: World Health Organization; 2018.
11. Carroli G, Belizan J. Episiotomy for vaginal birth. *Cochrane database of systematic reviews*. 1999;(3).
12. Organization WH. WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections: World Health Organization; 2016.

13. Graham ID, Carroli G, Davies C, Medves JM. Episiotomy rates around the world: an update. *Birth*. 2005;32(3):219-23.
14. Jiang H, Qian X, Carroli G, Garner P. Selective versus routine use of episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(2).
15. Waldman R. ACOG Practice Bulletin No. 198: prevention and management of obstetric lacerations at vaginal delivery. *Obstetrics & Gynecology*. 2019;133(1):185.
16. Rogers R, Leeman L, Borders N, Qualls C, Fullilove AM, Teaf D, et al. Contribution of the second stage of labour to pelvic floor dysfunction: a prospective cohort comparison of nulliparous women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2014;121(9):1145-54.
17. Vale de Castro Monteiro M, Pereira GMV, Aguiar RAP, Azevedo RL, Correia-Junior MD, Reis ZSN. Risk factors for severe obstetric perineal lacerations. *International urogynecology journal*. 2016;27(1):61-7.
18. Bols EM, Hendriks EJ, Berghmans BC, Baeten CG, Nijhuis JG, De Bie RA. A systematic review of etiological factors for postpartum fecal incontinence. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2010;89(3):302-14.
19. Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, Thomas JM, Bartram CI. Anal-sphincter disruption during vaginal delivery. *New England journal of medicine*. 1993;329(26):1905-11.
20. Dudding TC, Vaizey CJ, Kamm MA. Obstetric anal sphincter injury: incidence, risk factors, and management. *Annals of surgery*. 2008;247(2):224-37.
21. Pergialiotis V, Vlachos D, Protopapas A, Pappa K, Vlachos G. Risk factors for severe perineal lacerations during childbirth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2014;125(1):6-14.
22. Pergialiotis V, Bellos I, Fanaki M, Vrachnis N, Doumouchtsis SK. Risk factors for severe perineal trauma during childbirth: An updated meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;247:94-100.

23. Rusavy Z, Karbanova J, Kalis V. Timing of episiotomy and outcome of a non-instrumental vaginal delivery. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2016;95(2):190-6.
24. Жук СІ, Голяновський О, Грищенко О, Дубоссарська Ю, Жилка Н, Камінський В, et al. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи». *Здоров'я України Тематичний номер «Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія»*. 2022;(1-2):16-23.
25. Sultan A, Thakar R, Ismail K, Kalis V, Laine K, Räisänen S, de Leeuw J. The role of mediolateral episiotomy during operative vaginal delivery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;240:192-6.
26. Lund NS, Persson LK, Jangö H, Gommesen D, Westergaard HB. Episiotomy in vacuum-assisted delivery affects the risk of obstetric anal sphincter injury: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;207:193-9.
27. Heres M, Pel M, Elferink-Stinkens P, Van Hemel O, Treffers P. The Dutch obstetric intervention study—variations in practice patterns. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1995;50(2):145-50.
28. Obstetricians ACo, Gynecologists. Practice Bulletin No. 165: prevention and management of obstetric lacerations at vaginal delivery. *Obstetrics and gynecology*. 2016;128(1):e1-e15.
29. Jallad K, Steele SE, Barber MD. Breakdown of perineal laceration repair after vaginal delivery: a case-control study. *Female pelvic medicine & reconstructive surgery*. 2016;22(4):276-9.
30. Lavaf M, Simbar M, Mojab F, Majd HA, Samimi M. Comparison of honey and phenytoin (PHT) cream effects on intensity of pain and episiotomy wound healing in nulliparous women. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*. 2018;15(1).

31. Carroli G, Mignini L. Episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(1). doi: 10.1002/14651858.CD000081.pub2. PubMed PMID: CD000081.
32. Gravett CA, Gravett MG, Martin ET, Bernson JD, Khan S, Boyle DS, et al. Serious and life-threatening pregnancy-related infections: opportunities to reduce the global burden. 2012.
33. Takeo M, Lee W, Ito M. Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015;5(1):a023267.
34. Naik S, Bouladoux N, Linehan JL, Han S-J, Harrison OJ, Wilhelm C, et al. Commensal–dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature*. 2015;520(7545):104-8.
35. George Broughton I, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: an overview. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;117(7S):1e-S-32e-S.
36. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of international medical research*. 2009;37(5):1528-42.
37. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood reviews*. 2015;29(3):153-62.
38. Zaidi A, Green L. Physiology of haemostasis. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2019;20(3):152-8.
39. Delavary BM, van der Veer WM, van Egmond M, Niessen FB, Beelen RH. Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology*. 2011;216(7):753-62.
40. Scully D, Sfyri P, Wilkinson HN, Acebes-Huerta A, Verpoorten S, Muñoz-Turrillas MC, et al. Optimising platelet secretomes to deliver robust tissue-specific regeneration. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2020;14(1):82-98.
41. Cognasse F, Hamzeh H, Chavarin P, Acquart S, Genin C, Garraud O. Evidence of Toll-like receptor molecules on human platelets. *Immunology and cell biology*. 2005;83(2):196-8.

42. Shiraki R, Inoue N, Kawasaki S, Takei A, Kadotani M, Ohnishi Y, et al. Expression of Toll-like receptors on human platelets. *Thrombosis research*. 2004;113(6):379-85.
43. Tang Y-Q, Yeaman MR, Selsted ME. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infection and immunity*. 2002;70(12):6524-33.
44. Mann KG. Factor VII-activating protease: coagulation, fibrinolysis, and atherothrombosis? : *Am Heart Assoc*; 2003. p. 654-5.
45. Kingsley K, Huff J, Rust W, Carroll K, Martinez A, Fitchmun M, Plopper G. ERK1/2 mediates PDGF-BB stimulated vascular smooth muscle cell proliferation and migration on laminin-5. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002;293(3):1000-6.
46. Rennert RC, Sorkin M, Garg RK, Gurtner GC. Stem cell recruitment after injury: lessons for regenerative medicine. *Regenerative medicine*. 2012;7(6):833-50.
47. Chen L, DiPietro LA. Toll-like receptor function in acute wounds. *Advances in wound care*. 2017;6(10):344-55.
48. Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends in cell biology*. 2005;15(11):599-607.
49. Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(11):692-704.
50. Weller K, Foitzik K, Paus R, Syska W, Maurer M, Weller K, et al. Mast cells are required for normal healing of skin wounds in mice. *The FASEB journal*. 2006;20(13):2366-8.
51. Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature reviews immunology*. 2013;13(3):159-75.
52. Segel GB, Halterman MW, Lichtman MA. The paradox of the neutrophil's role in tissue injury. *Journal of leukocyte biology*. 2011;89(3):359-72.
53. Kim M-H, Liu W, Borjesson DL, Curry F-RE, Miller LS, Cheung AL, et al. Dynamics of neutrophil infiltration during cutaneous wound healing and infection using fluorescence imaging. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008;128(7):1812-20.

54. Buckley CD, Ross EA, McGettrick HM, Osborne CE, Haworth O, Schmutz C, et al. Identification of a phenotypically and functionally distinct population of long-lived neutrophils in a model of reverse endothelial migration. *Journal of leukocyte biology*. 2006;79(2):303-11.
55. Rodero MP, Licata F, Poupel L, Hamon P, Khosrotehrani K, Combadiere C, Boissonnas A. In vivo imaging reveals a pioneer wave of monocyte recruitment into mouse skin wounds. *PLoS One*. 2014;9(10):e108212.
56. Das A, Sinha M, Datta S, Abas M, Chaffee S, Sen CK, Roy S. Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration. *The American journal of pathology*. 2015;185(10):2596-606.
57. Baum CL, Arpey CJ. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatologic surgery*. 2005;31(6):674-86.
58. Mantovani A, Sica A, Locati M. Macrophage polarization comes of age. *Immunity*. 2005;23(4):344-6.
59. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound repair and regeneration*. 2008;16(5):585-601.
60. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007;127(3):514-25.
61. Campbell L, Saville CR, Murray PJ, Cruickshank SM, Hardman MJ. Local arginase 1 activity is required for cutaneous wound healing. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(10):2461-70.
62. Jetten N, Roumans N, Gijbels MJ, Romano A, Post MJ, de Winther MP, et al. Wound administration of M2-polarized macrophages does not improve murine cutaneous healing responses. *PloS one*. 2014;9(7):e102994.
63. Mirza R, DiPietro LA, Koh TJ. Selective and specific macrophage ablation is detrimental to wound healing in mice. *The American journal of pathology*. 2009;175(6):2454-62.

64. Lucas T, Waisman A, Ranjan R, Roes J, Krieg T, Müller W, et al. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair. *The Journal of Immunology*. 2010;184(7):3964-77.
65. Nosbaum A, Prevel N, Truong H-A, Mehta P, Ettinger M, Scharschmidt TC, et al. Cutting edge: regulatory T cells facilitate cutaneous wound healing. *The Journal of Immunology*. 2016;196(5):2010-4.
66. Shaw TJ, Martin P. Wound repair: a showcase for cell plasticity and migration. *Current opinion in cell biology*. 2016;42:29-37.
67. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in dermatology*. 2007;25(1):9-18.
68. Wager L, Leavesley D. MicroRNA regulation of epithelial-to-mesenchymal transition during re-epithelialisation: assessing an open wound. *Wound Practice & Research: Journal of the Australian Wound Management Association*. 2015;23(3):132-42.
69. Rousselle P, Braye F, Dayan G. Re-epithelialization of adult skin wounds: Cellular mechanisms and therapeutic strategies. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2019;146:344-65.
70. Ito M, Yang Z, Andl T, Cui C, Kim N, Millar SE, Cotsarelis G. Wnt-dependent de novo hair follicle regeneration in adult mouse skin after wounding. *Nature*. 2007;447(7142):316-20.
71. Ito M, Liu Y, Yang Z, Nguyen J, Liang F, Morris RJ, Cotsarelis G. Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis. *Nature medicine*. 2005;11(12):1351-4.
72. Driskell RR, Lichtenberger BM, Hoste E, Kretzschmar K, Simons BD, Charalambous M, et al. Distinct fibroblast lineages determine dermal architecture in skin development and repair. *Nature*. 2013;504(7479):277-81.
73. Sinha M, Sen CK, Singh K, Das A, Ghatak S, Rhea B, et al. Direct conversion of injury-site myeloid cells to fibroblast-like cells of granulation tissue. *Nature Communications*. 2018;9(1):1-19.

74. Xue M, Jackson CJ. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Advances in wound care*. 2015;4(3):119-36.
75. Huang S-P, Wu M-S, Shun C-T, Wang H-P, Hsieh C-Y, Kuo M-L, Lin J-T. Cyclooxygenase-2 increases hypoxia-inducible factor-1 and vascular endothelial growth factor to promote angiogenesis in gastric carcinoma. *Journal of biomedical science*. 2005;12(1):229-41.
76. Honnegowda TM, Kumar P, Udupa EGP, Kumar S, Kumar U, Rao P. Role of angiogenesis and angiogenic factors in acute and chronic wound healing. *Plastic and Aesthetic Research*. 2015;2:243-9.
77. Cai J, Ahmad S, Jiang WG, Huang J, Kontos CD, Boulton M, Ahmed A. Activation of vascular endothelial growth factor receptor-1 sustains angiogenesis and Bcl-2 expression via the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in endothelial cells. *Diabetes*. 2003;52(12):2959-68.
78. Kalebic T, Garbisa S, Glaser B, Liotta L. Basement membrane collagen: degradation by migrating endothelial cells. *Science*. 1983;221(4607):281-3.
79. Willenborg S, Lucas T, Van Loo G, Knipper JA, Krieg T, Haase I, et al. CCR2 recruits an inflammatory macrophage subpopulation critical for angiogenesis in tissue repair. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;120(3):613-25.
80. Fantin A, Vieira JM, Gestri G, Denti L, Schwarz Q, Prykhodzhiy S, et al. Tissue macrophages act as cellular chaperones for vascular anastomosis downstream of VEGF-mediated endothelial tip cell induction. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;116(5):829-40.
81. Poché RA, Hsu C-W, McElwee ML, Burns AR, Dickinson ME. Macrophages engulf endothelial cell membrane particles preceding pupillary membrane capillary regression. *Developmental biology*. 2015;403(1):30-42.
82. Gurevich DB, Severn CE, Twomey C, Greenhough A, Cash J, Toyne AM, et al. Live imaging of wound angiogenesis reveals macrophage orchestrated vessel sprouting and regression. *The EMBO journal*. 2018;37(13):e97786.

83. Stefater III JA, Lewkowich I, Rao S, Mariggi G, Carpenter AC, Burr AR, et al. Regulation of angiogenesis by a non-canonical Wnt–Flt1 pathway in myeloid cells. *Nature*. 2011;474(7352):511-5.
84. Theocharidis G, Veves A. Autonomic nerve dysfunction and impaired diabetic wound healing: The role of neuropeptides. *Autonomic Neuroscience*. 2020;223:102610.
85. Jung N, Yu J, Um J, Dubon MJ, Park K-S. Substance P modulates properties of normal and diabetic dermal fibroblasts. *Tissue engineering and regenerative medicine*. 2016;13(2):155-61.
86. Um J, Jung N, Chin S, Cho Y, Choi S, Park KS. Substance P enhances EPC mobilization for accelerated wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. 2016;24(2):402-10.
87. Leal EC, Carvalho E, Tellechea A, Kafanas A, Tecilazich F, Kearney C, et al. Substance P promotes wound healing in diabetes by modulating inflammation and macrophage phenotype. *The American journal of pathology*. 2015;185(6):1638-48.
88. Um J, Yu J, Park KS. Substance P accelerates wound healing in type 2 diabetic mice through endothelial progenitor cell mobilization and Yes-associated protein activation. *Molecular medicine reports*. 2017;15(5):3035-40.
89. Zhu F-b, Fang X-j, Liu D-w, Shao Y, Zhang H-y, Peng Y, et al. Substance P combined with epidermal stem cells promotes wound healing and nerve regeneration in diabetes mellitus. *Neural Regeneration Research*. 2016;11(3):493.
90. Parfejevs V, Debbache J, Shakhova O, Schaefer SM, Glausch M, Wegner M, et al. Injury-activated glial cells promote wound healing of the adult skin in mice. *Nature communications*. 2018;9(1):1-16.
91. Ritossa F. Experimental activation of specific loci in polytene chromosomes of *Drosophila*. *Experimental cell research*. 1964;35(3):601-7.
92. Tissières A, Mitchell HK, Tracy UM. Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: relation to chromosome puffs. *Journal of molecular biology*. 1974;84(3):389-98.

93. Gething M-J, Sambrook J. Protein folding in the cell. *Nature*. 1992;355(6355):33-45.
94. Burel C, Mezger V, Pinto M, Rallu M, Trigon S, Morange M. Mammalian heat shock protein families. Expression and functions. *Experientia*. 1992;48:629-34.
95. Lanneau D, Wettstein G, Bonniaud P, Garrido C. Heat shock proteins: cell protection through protein triage. *The Scientific World Journal*. 2010;10:1543-52.
96. Arrigo A-P, Suhan JP, Welch WJ. Dynamic changes in the structure and intracellular locale of the mammalian low-molecular-weight heat shock protein. *Molecular and cellular biology*. 1988.
97. Voellmy R. Feedback regulation of the heat shock response. *Molecular Chaperones in Health and Disease*. 2006:43-68.
98. Conde R, Belak ZR, Nair M, O'Carroll RF, Ovsenek N. Modulation of Hsf1 activity by novobiocin and geldanamycin. *Biochemistry and Cell Biology*. 2009;87(6):845-51.
99. Vos MJ, Hageman J, Carra S, Kampinga HH. Structural and functional diversities between members of the human HSPB, HSPH, HSPA, and DNAJ chaperone families. *Biochemistry*. 2008;47(27):7001-11.
100. Beere HM, Wolf BB, Cain K, Mosser DD, Mahboubi A, Kuwana T, et al. Heat-shock protein 70 inhibits apoptosis by preventing recruitment of procaspase-9 to the Apaf-1 apoptosome. *Nature cell biology*. 2000;2(8):469-75.
101. Bruey J-M, Ducasse C, Bonniaud P, Ravagnan L, Susin SA, Diaz-Latoud C, et al. Hsp27 negatively regulates cell death by interacting with cytochrome c. *Nature cell biology*. 2000;2(9):645-52.
102. Saleh A, Srinivasula SM, Balkir L, Robbins PD, Alnemri ES. Negative regulation of the Apaf-1 apoptosome by Hsp70. *Nature cell biology*. 2000;2(8):476-83.
103. Didelot C, Schmitt E, Brunet M, Maingret L, Parcellier A, Garrido C. Heat shock proteins: endogenous modulators of apoptotic cell death. *Molecular chaperones in health and disease*. 2006:171-98.

104. Asea A, Kraeft S-K, Kurt-Jones EA, Stevenson MA, Chen LB, Finberg RW, et al. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine. *Nature medicine*. 2000;6(4):435-42.
105. Tamura Y, Torigoe T, Kutomi G, Hirata K, Sato N. New paradigm for intrinsic function of heat shock proteins as endogenous ligands in inflammation and innate immunity. *Current molecular medicine*. 2012;12(9):1198-206.
106. Wettstein G, Bellaye PS, Micheau O, Bonniaud P. Small heat shock proteins and the cytoskeleton: an essential interplay for cell integrity? *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2012;44(10):1680-6.
107. Bellaye P-S, Burgy O, Causse S, Garrido C, Bonniaud P. Heat shock proteins in fibrosis and wound healing: good or evil? *Pharmacology & therapeutics*. 2014;143(2):119-32.
108. Kubota H. *Heat Shock Proteins: HSP60 Family Genes*. 2007.
109. Berestoviy V, Mahmood A, Venckivska I, Ginzburg V, Sokol I, Berestoviy O, Govsiev D. The overview and role of heat shock proteins (HSP) especially HSP 60 and 70 in reproduction and other pathologies (a literature review). *Медичні перспективи*. 2021;26(1):54-62.
110. Voos W, Röttgers K. Molecular chaperones as essential mediators of mitochondrial biogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2002;1592(1):51-62.
111. Merendino AM, Bucchieri F, Campanella C, Marciàno V, Ribbene A, David S, et al. Hsp60 is actively secreted by human tumor cells. *PloS one*. 2010;5(2):e9247.
112. Ellett F, Pase L, Hayman JW, Andrianopoulos A, Lieschke GJ. mpeg1 promoter transgenes direct macrophage-lineage expression in zebrafish. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117(4):e49-e56.
113. Habich C, Kempe K, van der Zee R, Burkart V, Kolb H. Different heat shock protein 60 species share pro-inflammatory activity but not binding sites on macrophages. *FEBS letters*. 2003;533:105-9.

114. De Graaf R, Kloppenburg G, Kitslaar PJ, Bruggeman CA, Stassen F. Human heat shock protein 60 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through Toll-like receptors 2 and 4. *Microbes and Infection*. 2006;8(7):1859-65.
115. Bocharov AV, Baranova IN, Vishnyakova TG, Remaley AT, Csako G, Thomas F, et al. Targeting of scavenger receptor class B type I by synthetic amphipathic α -helical-containing peptides blocks lipopolysaccharide (LPS) uptake and LPS-induced pro-inflammatory cytokine responses in THP-1 monocyte cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(34):36072-82.
116. Baranova IN, Vishnyakova TG, Bocharov AV, Leelahavanichkul A, Kurlander R, Chen Z, et al. Class B scavenger receptor types I and II and CD36 mediate bacterial recognition and proinflammatory signaling induced by *Escherichia coli*, lipopolysaccharide, and cytosolic chaperonin 60. *The Journal of Immunology*. 2012;188(3):1371-80.
117. Chen W, Syldath U, Bellmann K, Burkart V, Kolb H. Human 60-kDa heat-shock protein: a danger signal to the innate immune system. *The Journal of Immunology*. 1999;162(6):3212-9.
118. Bonior J, Jaworek J, Konturek S, Pawlik W. Leptin is the modulator of HSP60 gene expression in AR42J cells. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2006;57:135.
119. Kleinridders A, Lauritzen HP, Ussar S, Christensen JH, Mori MA, Bross P, Kahn CR. Leptin regulation of Hsp60 impacts hypothalamic insulin signaling. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(11):4667-80.
120. Wong SL, Demers M, Martinod K, Gallant M, Wang Y, Goldfine AB, et al. Diabetes primes neutrophils to undergo NETosis, which impairs wound healing. *Nature medicine*. 2015;21(7):815-9.
121. Pei W, Tanaka K, Huang SC, Xu L, Liu B, Sinclair J, et al. Extracellular HSP60 triggers tissue regeneration and wound healing by regulating inflammation and cell proliferation. *NPJ Regenerative medicine*. 2016;1(1):1-11.
122. Johnson A, Thakar R, Sultan AH. Obstetric perineal wound infection: is there underreporting? *British journal of Nursing*. 2012;21(Sup5):S28-S35.

123. Dudley L, Kettle C, Ismail K. Prevalence, pathophysiology and current management of dehisced perineal wounds following childbirth. *British Journal of Midwifery*. 2013;21(3):160-71.
124. Dudley L, Kettle C, Waterfield J, Ismail KM. Perineal resuturing versus expectant management following vaginal delivery complicated by a dehisced wound (PREVIEW): a nested qualitative study. *BMJ open*. 2017;7(2):e013008.
125. Jones K, Webb S, Manresa M, Hodgetts-Morton V, Morris RK. The incidence of wound infection and dehiscence following childbirth-related perineal trauma: A systematic review of the evidence. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;240:1-8.
126. Frykberg Robert G. Challenges in the treatment of chronic wounds. *Advances in wound care*. 2015.
127. Wolcott RD, Rhoads DD, Dowd SE. Biofilms and chronic wound inflammation. *Journal of wound care*. 2008;17(8):333-41.
128. Edwards R, Harding KG. Bacteria and wound healing. *Current opinion in infectious diseases*. 2004;17(2):91-6.
129. Ben-Porath I, Weinberg RA. The signals and pathways activating cellular senescence. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2005;37(5):961-76.
130. Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair and Regeneration*. 1996;4(4):411-20.
131. Lauer G, Sollberg S, Cole M, Krieg T, Eming SA, Flamme I, et al. Expression and proteolysis of vascular endothelial growth factor is increased in chronic wounds. *Journal of Investigative Dermatology*. 2000;115(1):12-8.
132. Ågren MS, Steenfos HH, Dabelsteen S, Hansen JB, Dabelsteen E. Proliferation and mitogenic response to PDGF-BB of fibroblasts isolated from chronic venous leg ulcers is ulcer-age dependent. *Journal of investigative dermatology*. 1999;112(4):463-9.

133. Kuo P-C, Kao C-H, Chen J-K. Glycated type 1 collagen induces endothelial dysfunction in culture. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*. 2007;43(10):338-43.
134. Reigle KL, Di Lullo G, Turner KR, Last JA, Chervoneva I, Birk DE, et al. Non-enzymatic glycation of type I collagen diminishes collagen–proteoglycan binding and weakens cell adhesion. *Journal of cellular biochemistry*. 2008;104(5):1684-98.
135. Liao H, Zakhaleva J, Chen W. Cells and tissue interactions with glycated collagen and their relevance to delayed diabetic wound healing. *Biomaterials*. 2009;30(9):1689-96.
136. Death AK, Fisher EJ, McGrath KC, Yue DK. High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cells: potential impact on atherosclerosis in diabetes. *Atherosclerosis*. 2003;168(2):263-9.
137. Lee SJ, Bae SS, Kim KH, Lee WS, Rhim BY, Hong KW, Kim CD. High glucose enhances MMP-2 production in adventitial fibroblasts via Akt1-dependent NF- κ B pathway. *FEBS letters*. 2007;581(22):4189-94.
138. Dalton SJ, Whiting CV, Bailey JR, Mitchell DC, Tarlton JF. Mechanisms of chronic skin ulceration linking lactate, transforming growth factor- β , vascular endothelial growth factor, collagen remodeling, collagen stability, and defective angiogenesis. *Journal of investigative dermatology*. 2007;127(4):958-68.
139. Lobmann R, Zemlin C, Motzkau M, Reschke K, Lehnert H. Expression of matrix metalloproteinases and growth factors in diabetic foot wounds treated with a protease absorbent dressing. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2006;20(5):329-35.
140. Shu W, Wang Y, Zhang X, Li C, Le H, Chang F. Functional hydrogel dressings for treatment of burn wounds. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2021;9:788461.
141. Xu Y, Patino Gaillez M, Rothe R, Hauser S, Voigt D, Pietzsch J, Zhang Y. Conductive hydrogels with dynamic reversible networks for biomedical applications. *Advanced Healthcare Materials*. 2021;10(11):2100012.

142. Hu H, Xu F-J. Rational design and latest advances of polysaccharide-based hydrogels for wound healing. *Biomaterials science*. 2020;8(8):2084-101.
143. Liang Y, He J, Guo B. Functional hydrogels as wound dressing to enhance wound healing. *ACS nano*. 2021;15(8):12687-722.
144. Kamoun EA, Kenawy E-RS, Chen X. A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. *Journal of advanced research*. 2017;8(3):217-33.
145. Chen J, He J, Yang Y, Qiao L, Hu J, Zhang J, Guo B. Antibacterial adhesive self-healing hydrogels to promote diabetic wound healing. *Acta biomaterialia*. 2022;146:119-30.
146. Brumberg V, Astrelina T, Malivanova T, Samoilo A. Modern wound dressings: Hydrogel dressings. *Biomedicines*. 2021;9(9):1235.
147. Wang H, Xu Z, Zhao M, Liu G, Wu J. Advances of hydrogel dressings in diabetic wounds. *Biomaterials science*. 2021;9(5):1530-46.
148. Firlar I, Altunbek M, McCarthy C, Ramalingam M, Camci-Unal G. Functional hydrogels for treatment of chronic wounds. *Gels*. 2022;8(2):127.
149. Huang C, Dong L, Zhao B, Lu Y, Huang S, Yuan Z, et al. Anti-inflammatory hydrogel dressings and skin wound healing. *Clinical and Translational Medicine*. 2022;12(11):e1094.
150. Kaiser P, Wächter J, Windbergs M. Therapy of infected wounds: overcoming clinical challenges by advanced drug delivery systems. *Drug Delivery and Translational Research*. 2021;11(4):1545-67.
151. Siddiqui AR, Bernstein JM. Chronic wound infection: facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2010;28(5):519-26.
152. Gjødsbøl K, Christensen JJ, Karlsmark T, Jørgensen B, Klein BM, Kroghfelt KA. Multiple bacterial species reside in chronic wounds: a longitudinal study. *International wound journal*. 2006;3(3):225-31.
153. Owens C, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *Journal of hospital infection*. 2008;70:3-10.

154. Kirketerp-Møller K, Jensen PØ, Fazli M, Madsen KG, Pedersen J, Moser C, et al. Distribution, organization, and ecology of bacteria in chronic wounds. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(8):2717-22.
155. Kalan L, Grice EA. Fungi in the wound microbiome. *Advances in wound care*. 2018;7(7):247-55.
156. Leaper DJ, Schultz G, Carville K, Fletcher J, Swanson T, Drake R. Extending the TIME concept: what have we learned in the past 10 years? *International wound journal*. 2012;9:1-19.
157. Swanson T, Angel D. International wound infection institute wound infection in clinical practice update principles of best practice. *Wounds International*. 2022;24(8):33.
158. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nature reviews microbiology*. 2004;2(2):95-108.
159. De la Fuente-Núñez C, Reffuveille F, Fernández L, Hancock RE. Bacterial biofilm development as a multicellular adaptation: antibiotic resistance and new therapeutic strategies. *Current opinion in microbiology*. 2013;16(5):580-9.
160. Percival SL. Biofilms and their potential role in wound healing. *Wounds*. 2004;16:234-40.
161. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999;284(5418):1318-22.
162. James GA, Swogger E, Wolcott R, Pulcini Ed, Secor P, Sestrich J, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair and regeneration*. 2008;16(1):37-44.
163. Schierle CF, De la Garza M, Mustoe TA, Galiano RD. Staphylococcal biofilms impair wound healing by delaying reepithelialization in a murine cutaneous wound model. *Wound repair and regeneration*. 2009;17(3):354-9.
164. Cirioni O, Ghiselli R, Minardi D, Orlando F, Mocchegiani F, Silvestri C, et al. RNAIII-inhibiting peptide affects biofilm formation in a rat model of staphylococcal ureteral stent infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(12):4518-20.

165. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound repair and regeneration*. 2003;11:S1-S28.
166. Brown S, Lumley J. Physical health problems after childbirth and maternal depression at six to seven months postpartum. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2000;107(10):1194-201.
167. Eisenach JC, Pan PH, Smiley R, Lavand'homme P, Landau R, Houle TT. Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. *Pain*. 2008;140(1):87-94.
168. Association AP. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Arlington. 2013.
169. Wisner KL, Moses-Kolko EL, Sit DK. Postpartum depression: a disorder in search of a definition. *Archives of women's mental health*. 2010;13(1):37-40.
170. Katon W, Russo J, Gavin A. Predictors of postpartum depression. *Journal of women's health*. 2014;23(9):753-9.
171. Corwin EJ, Guo Y, Pajer K, Lowe N, McCarthy D, Schmiede S, et al. Immune dysregulation and glucocorticoid resistance in minority and low income pregnant women. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(9):1786-96.
172. Raison CL, Miller AH. Malaise, melancholia and madness: the evolutionary legacy of an inflammatory bias. *Brain, behavior, and immunity*. 2013;31:1-8.
173. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in immunology*. 2006;27(1):24-31.
174. Anderson G, Maes M. Postpartum depression: psychoneuroimmunological underpinnings and treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2013;9:277.
175. Leigh B, Milgrom J. Risk factors for antenatal depression, postnatal depression and parenting stress. *BMC psychiatry*. 2008;8(1):1-11.
176. Taylor A, Glover V, Marks M, Kammerer M. Diurnal pattern of cortisol output in postnatal depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(8):1184-8.

177. Lewis AJ, Galbally M, Bailey CM. Perinatal mental health, antidepressants and neonatal outcomes: findings from the Longitudinal Study of Australian Children. *Neonatal, Paediatric & Child Health Nursing*. 2012;15(3):21-7.
178. Lewis AJ, Galbally M. adverse effects of antidepressants use during pregnancy. *Evidence-Based Mental Health*. 2011;14(2):40-.
179. Galbally M, Lewis AJ, van IJzendoorn M, Permezel M. The role of oxytocin in mother-infant relations: a systematic review of human studies. *Harvard review of psychiatry*. 2011;19(1):1-14.
180. Seth S, Lewis AJ, Saffery R, Lappas M, Galbally M. Maternal prenatal mental health and placental 11 β -HSD2 gene expression: initial findings from the mercy pregnancy and emotional wellbeing study. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(11):27482-96.
181. Lewis AJ, Austin E, Knapp R, Vaiano T, Galbally M, editors. Perinatal maternal mental health, fetal programming and child development. *Healthcare*; 2015: Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
182. Lancaster CA, Gold KJ, Flynn HA, Yoo H, Marcus SM, Davis MM. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;202(1):5-14.
183. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of psychosomatic research*. 2002;53(4):865-71.
184. Kammerer M, Taylor A, Glover V. The HPA axis and perinatal depression: a hypothesis. *Archives of women's mental health*. 2006;9:187-96.
185. De Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature reviews neuroscience*. 2005;6(6):463-75.
186. Pariante CM. The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem? *Journal of psychopharmacology*. 2006;20(4_suppl):79-84.
187. Penninx BW, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC medicine*. 2013;11:1-14.

188. Seth S, Lewis AJ, Galbally M. Perinatal maternal depression and cortisol function in pregnancy and the postpartum period: a systematic literature review. *BMC pregnancy and childbirth*. 2016;16:1-19.
189. Zunszain PA, Hepgul N, Pariante CM. Inflammation and depression. *Behavioral neurobiology of depression and its treatment*. 2012:135-51.
190. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA psychiatry*. 2013;70(1):31-41.
191. Dantzer R, O'connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews neuroscience*. 2008;9(1):46-56.
192. Dunn AB, Paul S, Ware LZ, Corwin EJ. Perineal injury during childbirth increases risk of postpartum depressive symptoms and inflammatory markers. *Journal of midwifery & women's health*. 2015;60(4):428-36.
193. Corwin EJ, Johnston N, Pugh L. Symptoms of postpartum depression associated with elevated levels of interleukin-1 beta during the first month postpartum. *Biological research for nursing*. 2008;10(2):128-33.
194. Maes M, Lin A-h, Ombelet W, Stevens K, Kenis G, De Jongh R, et al. Immune activation in the early puerperium is related to postpartum anxiety and depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2000;25(2):121-37.
195. Groer MW, Morgan K. Immune, health and endocrine characteristics of depressed postpartum mothers. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(2):133-9.
196. Allen JE, Wynn TA. Evolution of Th2 immunity: a rapid repair response to tissue destructive pathogens. *PLoS pathogens*. 2011;7(5):e1002003.
197. Marucha PT, Kiecolt-Glaser JK, Favagehi M. Mucosal wound healing is impaired by examination stress. *Psychosomatic medicine*. 1998;60(3):362-5.
198. Ebrecht M, Hextall J, Kirtley L-G, Taylor A, Dyson M, Weinman J. Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adults. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(6):798-809.

199. Weinman J, Ebrecht M, Scott S, Walburn J, Dyson M. Enhanced wound healing after emotional disclosure intervention. *British Journal of Health Psychology*. 2008;13(1):95-102.
200. Kiecolt-Glaser JK, Loving TJ, Stowell JR, Malarkey WB, Lemeshow S, Dickinson SL, Glaser R. Hostile marital interactions, proinflammatory cytokine production, and wound healing. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(12):1377-84.
201. Gouin J-P, Kiecolt-Glaser JK, Malarkey WB, Glaser R. The influence of anger expression on wound healing. *Brain, behavior, and immunity*. 2008;22(5):699-708.
202. Goldberg D. General health questionnaire (GHQ-12) edn. NFER-Nelson: Windsor, UK. 1992.
203. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, MacCallum RC, Laskowski BF, Malarkey WB. Stress-related changes in proinflammatory cytokine production in wounds. *Archives of general psychiatry*. 1999;56(5):450-6.
204. Mori H-M, Kawanami H, Kawahata H, Aoki M. Wound healing potential of lavender oil by acceleration of granulation and wound contraction through induction of TGF- β in a rat model. *BMC complementary and alternative medicine*. 2016;16(1):1-11.
205. Macêdo MDM, Dantas HKB, de Souza MF, Pedrosa TC, de Azevedo ACS, Ferreira VP, et al. Chitosan and Aloe vera gel formulations as wound healing agents in episiotomy. *Research, Society and Development*. 2021;10(6):e36310614895-e.
206. Mardani F, Hadizadeh-Talasaz F, Bahri N. Effect of medicinal plants on episiotomy wound healing in Iran: a systematic review study. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2020;23(5):79-94.
207. Nikpour M, Delavar MA, Khafri S, Ghanbarpour A, Moghadamnia AA, Esmaeilzadeh S, Behmanesh F. The use of honey and curcumin for episiotomy pain relief and wound healing: A three-group double-blind randomized clinical trial. *Nursing and Midwifery Studies*. 2019;8(2):64.

208. Alvarenga MB, Francisco AA, Oliveira SMJVd, Silva FMBd, Shimoda GT, Damiani LP. Episiotomy healing assessment: redness, oedema, ecchymosis, discharge, approximation (REEDA) scale reliability. *Revista latino-americana de enfermagem*. 2015;23:162-8.
209. Hill PD. Psychometric properties of the REEDA. *Journal of nurse-midwifery*. 1990;35(3):162-5.
210. Perkins E, Tohill S, Kettle C, Bick D, Ismail K. Women's views of important outcomes following perineal repair. *BJOG*. 2008;115(Suppl 1):67-253.
211. Wiseman O, Rafferty AM, Stockley J, Murrells T, Bick D. Infection and wound breakdown in spontaneous second-degree perineal tears: An exploratory mixed methods study. *Birth*. 2019;46(1):80-9.
212. Karbanova J, Rusavy Z, Betincova L, Jansova M, Necesalova P, Kalis V. Clinical evaluation of early postpartum pain and healing outcomes after mediolateral versus lateral episiotomy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2014;127(2):152-6.
213. Cunningham F, Williams J, Leveno K, Bloom S, Hauth J. *Bibliographic information*. New York: McGraw-Hill Medical; 2009.
214. Kalis V, Stepan Jr J, Novotny Z, Chaloupka P, KRALICKOVA M, Rokyta Z. Material and type of suturing of perineal muscles used in episiotomy repair in Europe. *Pelvipерineology*. 2008;27(1):17.
215. Kettle C, Hills RK, Ismail KM. Continuous versus interrupted sutures for repair of episiotomy or second degree tears. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;(4).
216. Kokanali D, Ugur M, Kuntay Kokanali M, Karayalcın R, Tonguc E. Continuous versus interrupted episiotomy repair with monofilament or multifilament absorbed suture materials: a randomised controlled trial. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;284(2):275-80.
217. Bharathi A, Reddy DD, Kote GS. A prospective randomized comparative study of vicryl rapide versus chromic catgut for episiotomy repair. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2013;7(2):326.

218. Golezar S. Ananas comosus effect on perineal pain and wound healing after episiotomy: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2016;18(3).
219. Toomari E, Hajian S, Mojab F, Omidkhah T, Nasiri M. Evaluation the effect of *Silybum marianum* ointment on episiotomy wound healing and pain intensity in primiparous women: a randomized triple blind clinical trial. *BMC complementary medicine and therapies*. 2021;21(1):1-11.
220. Faraji A, Aghdaki M, Hessami K, Hosseinkhani A, Roozmeh S, Asadi N, et al. Episiotomy wound healing by *Commiphora myrrha* (Nees) Engl. and *Boswellia carteri* Birdw. in primiparous women: A randomized controlled trial. *Journal of Ethnopharmacology*. 2021;264:113396.
221. Hadizadeh-Talasaz F, Mardani F, Bahri N, Rakhshandeh H, Khajavian N, Taghieh M. Effect of Rosemary Cream on Episiotomy Wound Healing in Primiparous Women: A Randomized Clinical Trial. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 2022;22(1):1-10.
222. Davidson N. REEDA: evaluating postpartum healing. *Journal of Nurse-Midwifery*. 1974;19(2):6-8.
223. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone marrow transplantation*. 2013;48(3):452-8.
224. Гур'янов В, Лях Ю, Парій В, Короткий О, Чалий О, Чалий К, Цехмістер Я. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics): Навчальний посібник. К: Вістка. 2018.
225. Shmueli A, Gabbay Benziv R, Hiersch L, Ashwal E, Aviram R, Yogev Y, Aviram A. Episiotomy–risk factors and outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017;30(3):251-6.
226. Gerdin E, Sverrisdottir G, Badi A, Carlsson B, Graf W. The role of maternal age and episiotomy in the risk of anal sphincter tears during childbirth. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;47(4):286-90.
227. Dalbye R, Gunnes N, Blix E, Zhang J, Eggebø T, Nistov Tokheim L, et al. Maternal body mass index and risk of obstetric, maternal and neonatal outcomes: A

cohort study of nulliparous women with spontaneous onset of labor. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2021;100(3):521-30.

228. Bączek G, Rychlewicz S, Sys D, Rzońca P, Teliga-Czajkowska J. Episiotomy for Medical Indications during Vaginal Birth—Retrospective Analysis of Risk Factors Determining the Performance of This Procedure. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(15):4334.

229. Thangarajah F, Scheufen P, Kirn V, Mallmann P. Induction of labour in late and postterm pregnancies and its impact on maternal and neonatal outcome. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2016;76(07):793-8.

230. Sosa CG, Althabe F, Belizán JM, Buekens P. Risk factors for postpartum hemorrhage in vaginal deliveries in a Latin-American population. *Obstetrics and gynecology*. 2009;113(6):1313.

231. Al Ghamdi DS. A retrospective study of the incidence and predisposing factors of third-and fourth-degree perineal tears. *Saudi medical journal*. 2020;41(11):1241.

232. Issakhanova A, Issanov A, Ukybassova T, Kaldygulova L, Marat A, Imankulova B, et al. Depression, Anxiety, and Stress in Kazakhstani Women with Recurrent Pregnancy Loss: A Case–Control Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(2):658.

233. Terzic M, Aimagambetova G. Prothrombotic gene polymorphisms and adverse reproductive outcomes in assisted reproductive technology. *Management of Infertility: Elsevier*; 2023. p. 55-63.

234. La X, Wang W, Zhang M, Liang L. Definition and multiple factors of recurrent spontaneous abortion. *Environment and Female Reproductive Health*. 2021:231-57.

235. Carlson N, Ellis J, Page K, Dunn Amore A, Phillippi J. Review of Evidence-Based Methods for Successful Labor Induction. *Journal of midwifery & women's health*. 2021;66(4):459-69.

236. Ballesteros-Meseguer C, Carrillo-García C, Meseguer-de-Pedro M, Canteras-Jordana M, Martínez-Roche M. Episiotomy and its relationship to various clinical

variables that influence its performance. *Revista latino-americana de enfermagem*. 2016;24.

237. Perlman NC, Carusi DA. Retained placenta after vaginal delivery: risk factors and management. *International journal of women's health*. 2019;527-34.

238. Sullivan C, Hayman R. Instrumental vaginal delivery. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2008;18(4):99-105.

239. Thies-Lagergren L, Kvist LJ, Christensson K, Hildingsson I. No reduction in instrumental vaginal births and no increased risk for adverse perineal outcome in nulliparous women giving birth on a birth seat: results of a Swedish randomized controlled trial. *BMC pregnancy and childbirth*. 2011;11(1):1-9.

240. Shields SG, Ratcliffe SD, Fontaine P, Leeman L. Dystocia in nulliparous women. *American family physician*. 2007;75(11):1671-8.

241. Penuela I, Isasi-Nebreda P, Almeida H, López M, Gomez-Sanchez E, Tamayo E. Epidural analgesia and its implications in the maternal health in a low parity community. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019;19:1-9.

242. Antonakou A, Papoutsis D. The effect of epidural analgesia on the delivery outcome of induced labour: a retrospective case series. *Obstetrics and gynecology international*. 2016;2016.

243. Jiang Q, Jin Z, Wang W, Ji Q, Qi C. Retrospective study to assess the effect of epidural analgesia on labor progress and women's pelvic floor muscle from the perspective of electromyography. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2023;36(1):2211198.

244. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010;464(7285):104-7.

245. Yang R, Masters AR, Fortner KA, Champagne DP, Yanguas-Casás N, Silberger DJ, et al. IL-6 promotes the differentiation of a subset of naive CD8⁺ T cells into IL-21-producing B helper CD8⁺ T cells. *Journal of Experimental Medicine*. 2016;213(11):2281-91.

246. Nish SA, Schenten D, Wunderlich FT, Pope SD, Gao Y, Hoshi N, et al. T cell-intrinsic role of IL-6 signaling in primary and memory responses. *elife*. 2014;3:e01949.
247. Prame Kumar K, Nicholls AJ, Wong CH. Partners in crime: neutrophils and monocytes/macrophages in inflammation and disease. *Cell and tissue research*. 2018;371:551-65.
248. Yang W, Tao Y, Wu Y, Zhao X, Ye W, Zhao D, et al. Neutrophils promote the development of reparative macrophages mediated by ROS to orchestrate liver repair. *Nature communications*. 2019;10(1):1076.
249. Dunkin CS, Pleat JM, Gillespie PH, Tyler MP, Roberts AH, McGrouther DA. Scarring occurs at a critical depth of skin injury: precise measurement in a graduated dermal scratch in human volunteers. *Plastic and reconstructive surgery*. 2007;119(6):1722-32.
250. Klein MC, Gauthier RJ, Robbins JM, Kaczorowski J, Jorgensen SH, Franco ED, et al. Relationship of episiotomy to perineal trauma and morbidity, sexual dysfunction, and pelvic floor relaxation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994;171(3):591-8.
251. Macarthur AJ, Macarthur C. Incidence, severity, and determinants of perineal pain after vaginal delivery: a prospective cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(4):1199-204.
252. Declercq E, Cunningham DK, Johnson C, Sakala C. Mothers' reports of postpartum pain associated with vaginal and cesarean deliveries: results of a national survey. *Birth*. 2008;35(1):16-24.
253. Eason E, Labrecque M, Marcoux S, Mondor M. Anal incontinence after childbirth. *Cmaj*. 2002;166(3):326-30.
254. Albers L, Garcia J, Renfrew M, McCandlish R, Elbourne D. Distribution of genital tract trauma in childbirth and related postnatal pain. *Birth*. 1999;26(1):11-7.
255. Treadwell T, Walker D, Nicholson B, Taylor M, Alur H. Treatment of pain in wounds with a topical long acting lidocaine gel. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2019:117-21.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А1

Відомості про публікації результатів дослідження

1. Liashko, M. B., & Govsieiev, D. O. (2022). Раціоналізація підходів до ведення епізіотомної рани. *Ukrainian Journal «Health of Woman»*, (6 (163)), 14-21.
2. Liashko, M. B., & Govsieiev, D. O. (2023). Клінічне дослідження ефективності гідрогелевих пов'язок із лідокаїном у зменшенні запалення епізіотомної рани, післяпологового стресу та болю. *Ukrainian Journal «Health of Woman»*, (6 (169)), 26-33.
3. Liashko, M. B., & Govsieiev, D. O. (2023). Вплив гідрогелевих пов'язок на процес репарації епізіотомної рани. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, (4 (96)), 57-63.
4. Ляшко, М.Б., & Говсеєв, Д. О. (2024). Прогнозування ефективності загоювання епізіотомних ран при використанні гідрогелевих пов'язок із лідокаїном. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (1).

ДОДАТОК А2

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні тези дисертації були представлені та відзвітовано на засіданнях кафедри акушерства, гінекології та неонатології ІПО НМУ імені О.О. Богомольця у 2022 та 2023 роках. В рамках цих зустрічей було представлено ключові висновки та обговорено їх з метою отримання відгуків та підтвердження з боку академічної спільноти.

ДОДАТОК АЗ

Акт впровадження №1



Затверджую
 Директор КНП «Перинатальний центр м.Києва»
 Говсєєв Д.О.
 «06» березня 2024 року

Акт впровадження №5

1. Найменування пропозиції для впровадження: Оцінити ефективність запропонованого лікувального комплексу ведення епізіотомних ран за допомогою детального вивчення та аналізу клініко-лабораторних, імунологічних даних. Дослідити вплив факторів стресу у післяпологовому періоді на процес репарації епізіотомної рани.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці : кафедра Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти ІПО НМУ імені О.О.Богомольця, м.Київ, п-т Лобановського 2; КНП «Київський пологовий будинок №5».
3. Автор : Ляшко Мар'яна Богданівна, аспірантка кафедри.
4. Джерело інформації:
 1. Liashko, M. V., & Govsieiev, D. O. (2022). Рационалізація підходів до ведення епізіотомної рани. Ukrainian Journal «Health of Woman», (6 (163)), 14-21.
 2. Liashko, M. V., & Govsieiev, D. O. (2023). Клінічне дослідження ефективності гідрогелевих пов'язок із лідокаїном у зменшенні запалення епізіотомної рани, післяпологового стресу та болю. Ukrainian Journal «Health of Woman», (6 (169)), 26-33.
5. Місце впровадження : післяпологові відділення, гінекологічні відділення, жіночі консультації.
6. Термін впровадження : 2024-2026 рр..
7. Переважність впровадженої пропозиції: ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
8. Ефективність впровадження: запропоновано алгоритм ведення епізіотомних ран задля покращення перебігу загоєння та зменшення больових відчуттів при загоєнні, а також задля зменшення кількості ускладнень.
9. Зауваження, пропозиції: розроблено алгоритм ведення епізіотомних ран у породіль в післяпологовому періоді, задля покращення загоєння, зменшення больових відчуттів, а також зменшення кількості ускладнень пов'язаних із загоєнням епізіотомної рани.

Відповідальний за впровадження :

Медичний директор,
 лікар акушер-гінеколог вищої
 категорії, к.м.н.

Вікторія БІЛА

ДОДАТОК А4

Акт впровадження №2

Затверджую
Т.в.о. директора,
Голова комісії з реорганізації
КНП «КМПБ №5» Ярошук О.Б.
“ 06” березня 2024 року



Акт впровадження №3

1. Найменування пропозиції для впровадження: Вивчити вплив гідрогелевих пов'язок на загоєння епізіотомних ран, вплив стресу на больові відчуття та репарацію епізіотомної рани, на основі клінічних, лабораторних та імунологічних даних.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти ІПО НМУ імені О.О.Богомольця, м.Київ, п-т Лобановського 2; КНП «Київський пологовий будинок №5».
3. Автор: Ляшко Мар'яна Богданівна, аспірантка кафедри;
4. Джерело інформації:
 1. Liashko, M. V., & Govsiev, D. O. (2023). Клінічне дослідження ефективності гідрогелевих пов'язок із лідокаїном у зменшенні запалення епізіотомної рани, після пологового стресу та болю. Ukrainian Journal «Health of Woman», (6 (169)), 26-33.
 2. Liashko, M. V., & Govsiev, D. O. (2023). Вплив гідрогелевих пов'язок на процес репарації епізіотомної рани. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics, (4 (96)), 57-63.
5. Місце впровадження: акушерські відділення, гінекологічні відділення, жіночі консультації.
6. Термін впровадження: 2024-2026 рр..
7. Переважність впроваджені пропозиції: ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
8. Ефективність впровадження: розроблений алгоритм ведення епізіотомних ран із застосуванням гідрогелевих пов'язок.
9. Зауваження, пропозиції: запропоновано алгоритм ведення епізіотомних ран у породіль в післяпологовому періоді, задля зменшення больових відчуттів, покращення репарації епізіотомних ран та зменшення кількості ускладнень.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач акушерським відділенням з
сімейними пологовими палатами та
післяпологовими палатами для спільного
перебування матері і новонародженого,
лікар акушер-гінеколог вищої
категорії, к.м.н.


Володимир ГУЗЬ