

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

РЕДЬКО НАТАЛІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 618.14-006.36-089-08-039.71

**ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДІВ ПРОФІЛАКТИКИ
ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК
ПІСЛЯ РІЗНИХ ВИДІВ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОГО
ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ**

14.01.01 ☒ акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2015

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ)

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України

Татарчук Тетяна Феофанівна, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ), завідувач відділення ендокринної гінекології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, **Венцківський Борис Михайлович**, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця (м. Київ), завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1

доктор медичних наук, професор **Булавенко Ольга Василівна**, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України (м. Вінниця), завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2

Захист дисертації відбудеться «02» лютого 2016 р. о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ), (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8)

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ), (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8)

Автореферат розісланий «31» грудня 2015 р.

Вчений секретар

Спеціалізованої вченої ради



Л. В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. Лейоміома матки (ЛМ) – найбільш розповсюджена доброякісна гінекологічна пухлина, яка зустрічається у 70–80 % жінок старше 50 років. Міома матки у 20–50 % випадків є симптомною, що знижує не тільки якість життя жінки, а й можливість реалізації фертильної функції. Сьогодні міома матки – найбільш розповсюджене показання до гістеректомії в усьому світі, сполучене з високим ризиком ускладнень, що має велике соціальне та економічне значення (D.D. Baird, D.V. Dunson, 2003; L.D. Boyd, A.P. Novesky, 2010).

Відкладання сучасними жінками народження дитини, діагностика даної патології у молодому віці, ще до реалізації фертильної функції, широке впровадження та вдосконалення допоміжних репродуктивних технологій приводять до підвищення кількості хворих на дану патологію з репродуктивними планами (А.Г. Корнацька, О.Ю. Борисюк, І.А. Біль, 2002).

Саме тому на зміну радикальним хірургічним методам лікування даної пухлини приходять органозберігаючі – як класичні, так і малоінвазивні. Що стосується органозберігаючих технологій, консервативна міомектомія (КМ) залишається найбільш розповсюдженим втручанням та в останнє десятиріччя все частіше виконується мініінвазивними доступами – лапароскопічним та гістероскопічним (D.L. Clark-Pearson, E.L. Galler, 2013).

Також широку популярність придбала емболізація маткових артерій (ЕМА), яка при правильному урахуванні показань та протипоказань дає стабільний ефект та є альтернативою інвазивним втручанням (J. Martin, K. Bhanot, 2013).

Застосування хірургічних, навіть малоінвазивних, методів лікування лейоміоми матки супроводжується ішемією міометрія та ендометрія, розвитком асептичного запалення. Це обумовлює актуальність вивчення функціонального стану ендометрія після їх виконання у жінок з ЛМ, що мають репродуктивні плани, розробки заходів, спрямованих на профілактику та лікування порушень функції ендометрія, враховуючи важливу роль останнього у процесах імплантації.

Зв'язок теми з планом наукових праць установи. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДУ «ІПАГ НАМН України» в ході комплексної теми: «Вивчення пренатальних аспектів репродуктивного здоров'я жінок як фактора зменшення перинатальних втрат в умовах психосоціальної дезадаптації» (№ державної реєстрації 0108U000773). Проведені дослідження узгоджуються з державною програмою «Репродуктивне здоров'я», схваленою постановою Кабінету Міністрів України № 1849 від 27.12.2006 р. і спільним Наказом МОЗ та НАМН України 372/34 від 01.07.2007 р.

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування лейоміоми матки шляхом розробки методів поліпшення функціонального стану ендометрія після застосування різних видів органозберігаючого хірургічного лікування.

Задачі дослідження:

1. Визначити клінічні особливості менструального циклу у жінок фертильного віку після застосування різних видів органозберігаючого хірургічного лікування лейоміоми матки.

2. Вивчити гістероскопічні особливості порожнини матки та стан ендометрія після застосування різних видів органозберігаючого хірургічного лікування лейоміоми матки.

3. Вивчити морфофункціональний стан ендометрія після застосування різних видів органозберігаючого хірургічного лікування лейоміоми матки.

4. Вивчити імуногістохімічні особливості, в тому числі імуногістохімічні маркери запалення в ендометрії після застосування різних видів органозберігаючого хірургічного лікування лейоміоми матки.

5. Вивчити особливості кровопостачання ендометрія після застосування різних видів органозберігаючого хірургічного лікування лейоміоми матки.

6. Вивчити мікробіологічний спектр вагіни та ендометрію після застосування різних видів органозберігаючого хірургічного лікування лейоміоми матки.

7. Проаналізувати особливості функціонального стану ендометрія залежно від локалізації фіброматозних вузлів та перебігу раннього та пізнього післяопераційного періоду.

8. Розробити комплекс профілактики та лікування дисфункції ендометрія після застосування різних видів органозберігаючого хірургічного лікування лейоміоми матки.

Об'єкт дослідження – структурно-функціональний стан ендометрія.

Предмет дослідження – клінічні прояви, гематологічні показники, гормональний гомеостаз, сонографічні особливості, особливості кровообігу, мікробіологічна характеристика, морфологія, імуногістохімія ендометрія у жінок після застосування різних видів органозберігаючого хірургічного лікування ЛМ.

Методи дослідження: анкетні, клінічні, лабораторні, інструментальні, ультразвукові, математично-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Доповнено наукові дані про структурно-функціональний стан ендометрія після застосування різних методик органозберігаючого хірургічного лікування ЛМ у жінок репродуктивного віку.

Уточнені наукові дані про відповідність ендометрія фазі менструального циклу після КМ без проникнення в порожнину матки.

Встановлено, що після гістероскопічної резекції вузла та КМ, під час якої відбулося проникнення в порожнину матки підвищується ризик формування синехій з розвитком гіпопластичних змін ендометрія, знижується експресія рецепторів естрогенів та прогестерону та ендометріальний кровоток.

Вперше встановлено, що після ЕМА, незалежно від наявності чи відсутності експульсії вузла, відмічаються явища хронічного ендометриту (ХЕ) з вираженим підвищенням імуногістохімічних маркерів запалення, які супроводжуються формуванням поліпів, гіперплазії ендометрія, порушенням рецепції останнього.

Вперше на підставі отриманих даних розроблені заходи щодо профілактики порушень та відновлення функції ендометрія у жінок фертильного віку після різних видів органозберігаючого хірургічного лікування з метою збереження репродуктивного потенціалу.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено рекомендації щодо вибору оптимального виду органозберігаючого оперативного лікування ЛМ у

жінок фертильного віку з урахуванням віку, репродуктивних планів, локалізації та розмірів міоматозних вузлів.

Обґрунтовано доцільність ехографічного, доплерометричного, імуногістохімічного, мікробіологічного дослідження в оцінюванні функціонального стану ендометрія у жінок з ЛМ.

На основі встановлених взаємозв'язків між структурно-функціональним станом, морфологічними та імуногістохімічними особливостями ендометрія та характером перебігу післяопераційного періоду розроблено патогенетично обґрунтований комплекс з профілактики порушень функції ендометрію після хірургічного органозберігаючого лікування ЛМ.

Впровадження результатів досліджень. Результати дослідження впроваджені в клінічну практику роботи наступних лікувальних закладів: Київської міської лікарні № 9, лікарні для вчених НАН України (м. Київ), КНП «КДЦ № 2 Дарницького району» (м. Київ), міського пологового будинку № 1 (м. Миколаїв), Бершадської окружної лікарні інтенсивного лікування (м. Бершадь), Житомирського обласного перинатального центру (м. Житомир) та використовуються в практичній роботі лікарів при проведенні профілактики та лікуванні дисфункції ендометрію у жінок з ЛМ після хірургічного органозберігаючого лікування. Матеріали дисертації використовуються в постійно діючому циклі семінарів «Школа ендокринної гінекології» ДУ «ІПАГ НАМН України»

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто виконано інформаційно-патентний пошук, проведено аналіз літературних джерел щодо вивчення сучасного стану проблеми, розроблено дизайн дослідження, здійснено ретроспективний аналіз історій хвороб жінок з ЛМ.

Під час виконання роботи здобувачем особисто було проведено клінічне та ультразвукове обстеження пацієнок, забір матеріалу для гормональних і функціональних досліджень, сформовано дослідницькі групи.

Автором здійснено статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано висновки, науково обґрунтовано практичні рекомендації.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації було викладено на: науково-практичній конференції «Гармонія гормонів – основа здоров'я жінки» (Київ, 2012), на III всеукраїнській науково-практичній конференції «Внутрішня патологія в акушерстві та гінекології» (Тернопіль, 2013), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я: актуальні питання сьогодення» (Київ, 2013), на другій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Гармонія гормонів – основа здоров'я жінки» (Київ, 2014), на конференції молодих вчених «Актуальні проблеми педіатрії, акушерства та гінекології» ДУ «ІПАГ НАМН України» (Київ, 2014), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання охорони материнства та дитинства в Україні» (Київ, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, у тому числі 4 статті у фахових виданнях України та інших держав, 3 статті у збірниках наукових праць, 2 тези доповідей. Отримано 4 патенти України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 215 сторінках тексту і складається із вступу, огляду літератури, методів досліджень, 7 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Список літератури викладено на 27 сторінках та налічує 333 найменування. Роботу ілюстровано 35 рисунками та 60 таблицями, які займають 18 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали та методи дослідження. З метою реалізації поставлених задач комплексно обстежено 216 пацієнток фертильного віку (від 20 до 45 років), з них 182 жінки з ЛМ, яким залежно від показань і за відсутності протипоказань без попередньої гормональної підготовки було проведено органозберігаюче хірургічне лікування ЛМ. Групу контролю склали 34 гінекологічно здорових пацієнток з репродуктивними планами.

Залежно від проведеного органозберігаючого хірургічного лікування пацієнтки були поділені на три основні групи. I основну групу склали 30 пацієнток з субмукозною ЛМ, яким була виконана гістероскопічна резекція вузла, II основну групу склали 74 пацієнток з ЛМ, яким була виконана КМ лапаротомним способом, III основну групу склали 78 пацієнтки з ЛМ, яким була виконана емболізація маткових артерій. Групу порівняння склали 34 здорові пацієнтки репродуктивного віку, які пройшли обстеження перед плануванням вагітності.

Пацієнтки II основної групи (n=74) були поділені на дві підгрупи за фактом проникнення в порожнину матки під час оперативного втручання:IIA підгрупу склали 43 жінки, у яких проникнення в порожнину матки під час операції не було, IIB – 31 пацієнтка, у яких під час операції було проникнення в порожнину матки.

Пацієнтки III основної групи (n=78) були поділені на дві підгрупи за фактом експульсії вузла в порожнину матки після проведення ЕМА:IIIA підгрупу склали 48 жінок, у яких після проведення ЕМА експульсія міоматозного вузла в порожнину матки не відбулась, IIIB – 30 пацієнток, у яких після ЕМА відбулася експульсія міоматозного вузла в порожнину матки.

Апробацію розробленого комплексу з профілактики та лікування дисфункції ендометрія залежно від виду проведеного оперативного лікування ЛМ було проведено у 150 жінок групи порівняння (x). I_x групу склали 30 жінок після гістероскопічної резекції вузла, IIA_x групу – 30 пацієнток після консервативної міомектомії без проникнення в порожнину матки, IIB_x групу – 30 жінок після консервативної міомектомії з проникненням в порожнину матки, IIIA_x групу – 30 жінок після ЕМА без експульсії вузла в порожнину матки, IIIB_x групу – 30 жінок після ЕМА з експульсією вузла в порожнину матки. Отримані результати порівнювали з відповідними групами пацієнтів основних груп.

Обстеження пацієнток здійснювали на клінічній базі відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України» – гінекологічному відділенні лікарні для вчених НАН України з 2012 по 2015 р.

Для встановлення діагнозу та формування груп дослідження нами було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження з вивченням скарг, даних

гінекологічного, соматичного, спадкового анамнезу, проведенням спеціального гінекологічного обстеження з наступним ультразвуковим дослідженням органів малого тазу з доплерометричним картуванням. Також здійснювалося проведення загальних та спеціальних лабораторних методів обстеження. Всі дані заносили в спеціально розроблену анкету.

Об'єм менструальної крововтрати визначали з використанням методу візуального графічного оцінювання за шкалою Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC).

Усім пацієнткам проводили ехографічне обстеження геніталій (матки, ендометрія, придатків) на ультразвуковому апараті Nemio XG (Toshiba виробництва Японії) із застосуванням вагінального (зі змінною частотою 4–7,5 мГц) та, за необхідності, абдомінального (з частотою 3,5 мГц) трансдюсерів. Основне дослідження здійснювали в першу фазу МЦ, під час якого оцінювали кількість, розміри, ехографічну щільність міоматозних вузлів та їх локалізацію, визначали товщину ендометрія та його структуру, стан придатків матки. Вивчення регіональної гемодинаміки матки та ендометрію проводили також на апараті Toshiba Nemio XG за допомогою кольорового доплерівського картування і енергетичного доплера. Оцінювали характеристики кривих швидкості кровотоку – максимальну систолічну швидкість (МСШ), показники циркуляторного опору: індексу резистентності (ІР), індексу пульсації (ІП) в маткових артеріях та ендометрії.

Бактеріологічні дослідження проводилися в лабораторії бактеріології лікарні для вчених НАН України (зав. лабораторією – Мазій С.І.). Бактеріологічний аналіз вагінального вмісту включав дослідження аеробної та анаеробної флори. Бактеріологічні дослідження проводили якісним методом з використанням набору селективних диференціально-діагностичних поживних середовищ. Посіви здійснювали методом секторного посіву на щільні середовища, що дозволяє визначити ступінь мікробного обсіменіння та виявити максимально можливий спектр аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори. Ідентифікацію лактобактерій проводили за морфотінкторіальними та культуральними властивостями. Кількість усіх видів бактерій в 1 мл виділень визначали за числом колоній, що виростили, з урахуванням ступеня розведення посівного матеріалу. Дані перераховували в десятинні логарифми. Кількість мікрофлори 10^4 – 10^5 КУО/мл (4,0–5,0 lgКУО/мл), згідно рекомендаціям щодо обліку виявлених мікроорганізмів, вважали за діагностичну концентрацію та розцінювали як середній ступінь мікробного обсіменіння вагіни, 10^6 КУО/мл (6 lgКУО/мл) і більше – як високий ступінь.

Діагностику інфекцій, що передаються статевим шляхом, та вірусів проводили в медичній лабораторії «Діла» напівкількісним методом ПЛР, вірусу папіломи людини високого канцерогенного ризику за методом комплексного генотипування ДНК ВПЛ в напівкількісному форматі методом REAL TIME, вірусу простого герпеса типу 1/2 методом ПЛР, цитомегаловірусу методом ПЛР. Реагенти: «Anyplex™ II STI-7 Detection» (Seegene, Корея Anyplex™ II HPV 28 Detection» (Seegene, Корея). Обладнання: «CFX-96» (Bio-Rad, USA). Виявлення ДНК вірусу простого герпесу типу 1/2, ДНК цитомегаловірусу методом ПЛР – реагенти – «АмпліСенс»

(Росія), Обладнання: «Ампліфікатор MyCycler» (Bio-Rad, USA), Gel Doc (Bio-Rad, USA).

Гістероскопічне дослідження було проведено з використанням гістероскопічного обладнання фірми «Stryker» та «Karl Storz» діаметром 8 мм, кутом огляду 30 градусів, операційного тубуса та набору інструментів на 7–10 день менструального циклу. У пацієнтів першої групи гістероскопія одночасно була як діагностичною, так і лікувальною.

Гістологічне, електронномікроскопічне та імуногістохімічне дослідження ендометрія проводили в лабораторії патоморфології ДУ «Інститут ПАГ НАМН України» (керівник – проф. Задорожна Т.Д.). Матеріали біоптатів ендометрія фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Подальша обробка проводилася за стандартною загальноприйнятою уніфікованою методикою із подальшою заливкою в парафінові блоки. Зрізи товщиною 5 мкм готували на роторних мікротомах і фарбували гематоксином і еозином. Дослідження гістологічних препаратів проводилося в світловому мікроскопі при збільшенні від $\times 50$ до $\times 400$.

Для імуногістохімічного дослідження використовували серійні парафінові зрізи. Дослідження проводили з демаскування антигенів в СВЧ-печі при 600 Вт в цитратному буфері при $\text{pH} = 6.0$. Дослідження проводилося методом подвійних антитіл з використанням системи детекції Ultra Vision Quanto пероксидаза полімер і DAB плюс хромоген. В якості первинних антитіл використовувалися такі моноклональні антитіла виробництва Thermo Fisher Scientific Anatomical Pathology (UK): CD138 Ab-2 (Clone Mi 15) – маркер плазматичних клітин; Ki-67 (Clone SP6) – маркер клітинної проліферації; CD16 (Clone 2H7) – маркер натуральних кілерних клітин; CD56 (Clone 56TO4) – маркер натуральних кілерних клітин; CD45 (Clone PD7/26/16+2B11) – загальний лімфоцитарний антиген; Estrogen Receptor (ER) (Clone SP1) – рецептори до естрогенів; Progesterone Receptor (EP) (Clone YR85) – рецептори до прогестерону; моноклональні антитіла виробництва Novocastra Reagents: CD68 (Clone 514H12) – маркер макрофагів та пухлинних клітин макрофагального походження. В якості вторинних антитіл застосовувалися універсальні вторинні кон'юговані антитіла з полімером, міченим ферментом, який виявляє мишачий і кролячий імуноглобулін. Полімерний комплекс потім візуалізувався за допомогою відповідної системи, субстрат – хромоген. Результати реакцій оцінювали за відсотками забарвлених клітин (ядер) певного типу при підрахунку 100 клітин даного типу.

Дослідження препаратів у прохідному світлі проводили на дослідницькому мікроскопі Olympus AX70 (Японія) із цифровою відеокамерою Olympus DP50. Мікрофотографування та морфометричне вивчення препаратів здійснено з використанням програми Analisis Pro 3.2 (фірма Soft Imaging, Німеччина). Всі мікрофотографії виконані за допомогою апаратури Olympus DP50 і зберігаються в базі даних комп'ютера.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася на персональному комп'ютері за допомогою електронних таблиць Excel Microsoft Office 2010 та пакету прикладних програм StatSoft Statistica v.6.0 із визначенням достовірності за методом Стюдента для абсолютних чисел та методу ϕ -кутового перетворення Фішера – для

відносних. Різницю між величинами, що порівнювали, вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Всі обстежені жінки були співставні за віком, індексом маси тіла, за структурою екстрагенітальної патології, даними гінекологічного та спадкового анамнезу. Серед симптомів ЛМ переважали симптоми кровотечі, здавлювання суміжних органів, больовий синдром, диспареунія, безпліддя, анемія. При цьому в I групі жінок, куди увійшли пацієнтки з субмукозною міомою матки, переважало безпліддя (63,33 % в I групі проти 23,26 % в ПА, 35,48 % в ПБ, 25 % в ША групі, 36,67 % в ШБ групі ($p_{1-2, 1-3, 1-4} < 0,05$), запальні захворювання сечостатевої системи (16,67 % проти 9,3 % в ПА групі, 9,68 % в ПБ групі, 10,42 % в ША групі, 10 % в ШБ групі ($p > 0,05$), анемія (73,33 % проти 41,86 % в ПА групі, 48,39 % в ПБ групі, 43,75 % в ША групі, 46,67 % в ШБ групі ($p_{1-2, 1-4} < 0,05$). В цій же групі міоматозні вузли були меншими за розміром у порівнянні з II та III групою, в яких переважали симптоми стискання суміжних органів (16,67 % в I групі проти 32,56 % в ПА групі, 29,03 % в ПБ групі, 39,58 % в ША групі, 33,33 % в ШБ групі $p_{1-4} < 0,05$).

Оцінка середнього обсягу крововтрати показала наступні результати: сума балів за шкалою РВАС в I основній групі склала $242,3 \pm 11,3$ балу, в ПА – $222,6 \pm 11,6$ балу, в ПБ – $258,5 \pm 14,3$ балу, в ША – $234,7 \pm 10,8$ балу, в ШБ – $246,3 \pm 12,6$ балу проти $56,4 \pm 3,8$ балу серед жінок контрольної групи ($p_{1-6, 2-6, 3-6, 4-6, 5-6} < 0,05$).

При оцінюванні менструальної крововтрати після проведеного лікування отримали наступні дані: частота аномальної маткової кровотечі (АМК) зменшилася в I групі з 93,33 % до 10 % через 3 міс., до 6,67 % – через 6 міс. та склала 13,3 % через 12 міс. спостереження ($p < 0,05$); в ПА групі зменшилася відповідно з 81,4 % до 9,3 % через 3 міс., до 6,98 % через 6 міс. та склала 11,63 % через 12 міс.; в ПБ групі – зменшилася з 87,09 % до 9,68 % через 3 міс., до 6,45 % через 6 міс. та склала 9,68 % через 12 міс. ($p < 0,05$). АМК в III А групі зменшилася з 68,75 % до 20,83 % через 3 міс., до 6,25 % – через 6 міс. та до 4,16 % – через 12 міс. ($p < 0,05$); в III Б групі – відповідно з 76,66 % до 43,33 % через 3 міс., до 6,67 % – через 6 та до 3,33 % – через 12 міс. ($p < 0,05$).

Під час аналізу частоти дисменореї після проведеного лікування отримали наступні дані: питома вага в I групі зменшилася з 43,33 % до 10 % через 3 міс., склала 10 % та 6,67 % через 6 та 12 міс. спостереження ($p < 0,05$); в ПА групі – зменшилася з 34,88 % до 18,6 % через 3 міс., до 11,63 % – через 6 міс. та склала 16,28 % через 12 міс. спостереження відповідно ($p < 0,05$), в ПБ групі зменшилася відповідно з 41,93 % до 22,58 % через 3 міс., до 16,12 % – через 6 міс., склала 19,35 % через 12 міс. ($p < 0,05$); в III А групі – зменшилася з 29,17 % до 16,67 % через 3 міс., до 12,5 % через 6 та до 10,42 % через 12 міс. ($p < 0,05$); в III Б групі – відповідно з 26,67 % до 23,33 % через 3 міс., до 16,67 % – через 6 та до 10 % – через 12 міс. ($p < 0,05$).

Середня тривалість менструації через 3 міс. після лікування скоротилася з $8,4 \pm 0,8$ до $6,9 \pm 0,4$ дня в III групі, з $9,9 \pm 0,2$ до $7,1 \pm 0,3$ дня в II групі, з $8,2 \pm 0,2$ до $5,6 \pm 0,3$ дня – в I групі; через 6 міс. після лікування вона склала $5,4 \pm 0,2$ дня в III групі, $6,1 \pm 0,1$ дня в II групі, $5,1 \pm 0,2$ дня в I групі; через 12 міс. після лікування

середня тривалість менструації склала $4,8 \pm 0,3$ дня в III групі, $7,2 \pm 0,3$ дня в II групі, $5,0 \pm 0,3$ дня – в I групі ($p < 0,05$).

Середній обсяг менструальної крововтрати через 3 міс. після проведеного лікування в I групі знизився з початкового $242,3 \pm 11,3$ до $66,1 \pm 5,1$ балу, в ПА групі відповідно з $222,6 \pm 11,6$ до $80,4 \pm 7,3$ балу, в ПБ групі – відповідно з $258,5 \pm 14,3$ до $110,1 \pm 7,5$ балу, в ША групі – відповідно з $234,7 \pm 10,8$ до $65,4 \pm 4,6$ балу, в ШБ групі – з $246,3 \pm 12,6$ до $118,2 \pm 6,4$ балу ($p < 0,05$). Середній обсяг менструальної крововтрати через 6 міс. після проведеного лікування в I групі знизився до $63,2 \pm 4,2$ балу, в ПА групі склав $63,1 \pm 4,2$ балу, в ПБ групі – $75,5 \pm 3,6$ балу, в ША групі – $62,3 \pm 3,7$ балу, в ШБ групі $67,5 \pm 3,6$ балу ($p < 0,05$); через 12 міс. після проведеного лікування – в I групі склав $57,9 \pm 4,3$ балу, в ПА групі – $86,4 \pm 4,8$ балу, в ПБ групі – $92,3 \pm 4,4$ балу, в ША групі – $30,2 \pm 2,3$ балу, в ШБ групі – $59,3 \pm 3,1$ балу, що мало достовірну різницю відносно показників до лікування ($p < 0,05$). (рис. 1). Аменорея на протязі всього періоду спостереження мала місце лише у 1 (3,33 %) пацієнтки I групи та носила транзиторий характер.

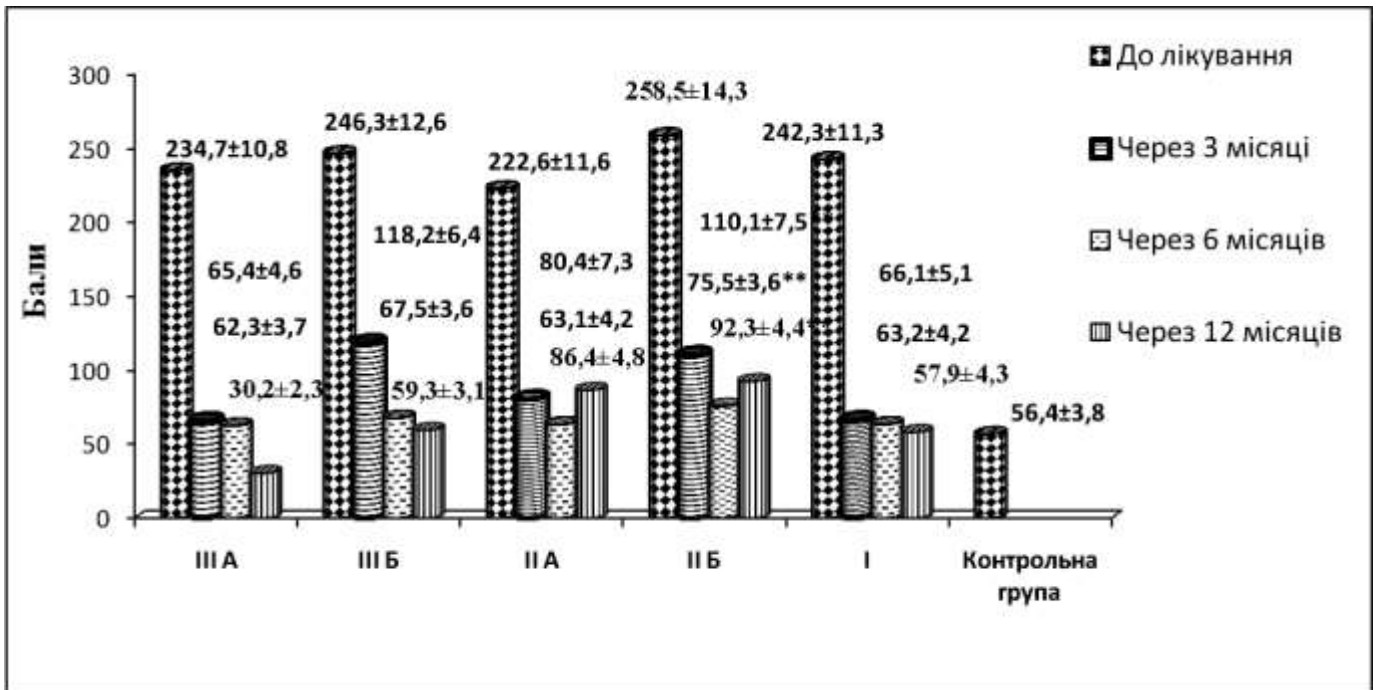


Рис. 1 Середній обсяг менструальної крововтрати у жінок після різних видів органозберігаючого хірургічного лікування міоми матки

При патогістологічному дослідженні ендометрія були отримані наступні результати: ендометрій, який відповідав фазі МЦ, спостерігався у 4 (13,33 %) пацієнток I основної групи, 8 (18,6 %) жінок II А групи, 5 (16,13 %) пацієнток – II Б, 9 (18,75 %) пацієнток – III А і 5 (16,67 %) жінок – III Б групи, що було достовірно нижче у порівнянні з відповідним показником в IV контрольній групі, де ендометрій відповідав фазі МЦ у 29 (85,29 %) жінок ($p_{1-6, 2-6, 3-6, 4-6, 5-6} < 0,05$).

Патогістологічний висновок, що свідчив про наявність ХЕ був зроблений стосовно 10 жінок I основної групи, що склало 33,33 % випадків, 8 (18,6 %) жінок II А групи, 6 (19,35 %) пацієнток – II Б; 10 (20,83 %) жінок – III А, 6 (20 %) пацієнток –

ШБ групи. В контрольній групі дана патологія не спостерігалася в жодному випадку.

Поліпи ендометрія були виявлені у 12 (40 %) пацієток І групи, 11 (25,58 %) – ІА групи, 8 (25,8 %) – ІБ групи; 11 (22,91 %) – ІІА і 7 (23,33 %) жінок – ІІБ групи, що значно перевищувало частку даної патології в контрольній групі – 1 (2,94 %) випадків ($p_{1-6, 2-6, 3-6, 4-6, 5-6} < 0,05$).

Гістологічна картина простої гіперплазії ендометрія мала місце у 2 пацієток І групи, що склало 6,67 % випадків, 12 (27,9 %) жінок ІА групи, 10 (32,26 %) пацієток ІБ групи; 14 (29,16 %) жінок – ІІА, 9 (30 %) хворих – ІІБ групи, на відміну від контрольної групи пацієток, де проста гіперплазія ендометрія не була виявлена в жодному випадку.

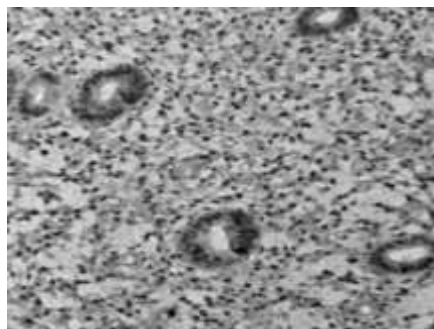
Гістологічна картина комплексної гіперплазії ендометрія спостерігалася у 1 (3,33 %) пацієтки І групи, 4 (9,3 %) пацієток ІА групи, 2 (6,45 %) – ІБ; 4 (8,33 %) – ІІА, 3 (10 %) – ІІБ групі. В контрольній групі пацієток комплексна гіперплазія ендометрія також не спостерігалася в жодному випадку.

Дані, отримані при гістероскопічному дослідженні, збіглися з даними патогістологічних висновків у 98,2 %. Цей факт ще раз підтверджує високу діагностичну цінність та інформативність гістероскопії, необхідність якої для практики акушера-гінеколога важко переоцінити.

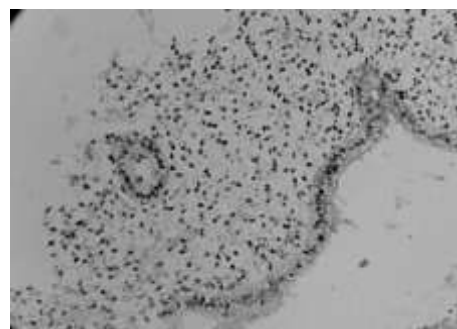
Через 6 міс. після оперативного втручання нормальна гістероскопічна картина спостерігалася в 73,33 % жінок після гістероскопічної резекції вузла, у 95,35 % пацієток після виконання консервативної міомектомії без проникнення в порожнину матки, у 70,97 % – після КМ з проникненням в порожнину матки, у 81,25 % – після проведення ЕМА без наступної експульсії вузла, та лише у 33,33 % жінок – після ЕМА з наступною експульсією вузла.

При патогістологічному дослідженні ендометрія через 6 міс. після проведеного органозберігаючого хірургічного лікування отримали наступні результати: в групах після гістероскопічної резекції вузла, КМ з проникненням в порожнину матки, ЕМА без експульсії, ЕМА з наступною експульсією вузла виявлена гіпоплазія ендометрія на тлі внутрішньоматкових синехій (відповідно в 20 %, в 22,58 %, в 2,08 % та 10 %), поліпів ендометрію (33,33 % в ІІБ групі, 8,33 % – в ІІА групі, 6,67 % – в І групі, 6,45 % – в ІБ групі та лише 4,65 % – в ІА групі), простої гіперплазії ендометрію (6,25 % в ІІА групі, 10 % – в ІІБ групі) та хронічного ендометриту (4,16 % в ІІА групі, 13,33 % – в ІІБ групі).

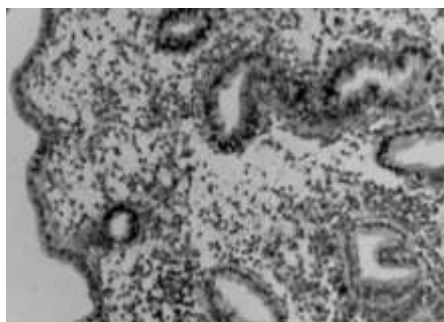
Імуногістохімічне дослідження ендометрія показало незначне зниження ЕР та ПР в групі після КМ без проникнення в порожнину матки та нерівномірно вогнищеве зниження рецепторів естрогенів та прогестерону після гістероскопічної резекції вузла. (рис. 2). Найбільш виражене зниження експресії рецепторів естрогенів та прогестерону на тлі гіпоплазії ендометрію спостерігалася в групі КМ з проникненням в порожнину матки ($25,4 \pm 1,5$ % – ЕР та $30,5 \pm 3,1$ % – ПР) та в групі ЕМА з експульсією вузла на тлі ХЕ ($29,3 \pm 0,17$ та $55,6 \pm 2,8$ % відповідно) (табл. 1).



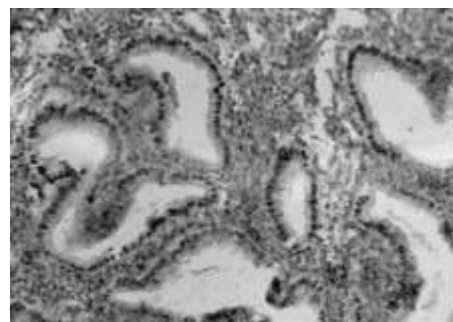
I група. Нерівномірне вогнищеве зниження експресії рецепторів естрогенів в ядрах епітелію залоз та стромі



II А група. Помірно знижена експресія рецептора прогестерона в ядрах епітелію залоз і стромі



III Б група. Знижена експресія рецепторів естрогенів в ядрах епітелію залоз та стромі



III Б група. Знижена експресія рецептора прогестерону в ядрах епітелію залоз та стромі

Рис. 2 Експресія рецепторів естрогенів та прогестерону в ендометрії жінок після різних видів органозберігаючого хірургічного лікування міоми матки

Таблиця 1

Показники стероїдних рецепторів в ендометрії в групах обстеження, (%)

Показники	I група (n=30)	II А група (n=43)	II Б група (n=31)	III А група (n=48)	III Б група (n=30)	IV група (n=34)
Естрогенові рецептори α у залозах	57,7 \pm 2,9*	90,4 \pm 1,8	25,4 \pm 1,5*	35,2 \pm 0,6*	29,3 \pm 0,1*	97,4 \pm 10,7
Естрогенові рецептори α у стромі	50,1 \pm 1,2*	81,3 \pm 2,1	15,1 \pm 1,4*	40,7 \pm 1,2*	32,4 \pm 1,5*	90,6 \pm 8,6
Прогестеронові рецептори у залозах	60,4 \pm 0,8*	75,2 \pm 2,4	30,5 \pm 3,1*	62,1 \pm 3,3	55,6 \pm 2,8*	93,4 \pm 3,3
Прогестеронові рецептори у стромі	42,3 \pm 5,6*	57,1 \pm 1,9	15,6 \pm 3,7*	53,7 \pm 2,5	42,5 \pm 4,4*	75,3 \pm 7,2

Примітка. * – різниця вірогідна у порівнянні з показниками контрольної групи, $p < 0,05$

Підвищена експресія маркерів запалення CD 138, CD 68, CD 16, CD 56, CD 45 виявлена переважно в III групі, особливо у разі експульсії вузла, при чому експресія CD 138 була позитивною лише в групах після ЕМА (7,6±0,42 % в IIIА групі, 16,71±1,34 % в IIIБ) (рис. 3).

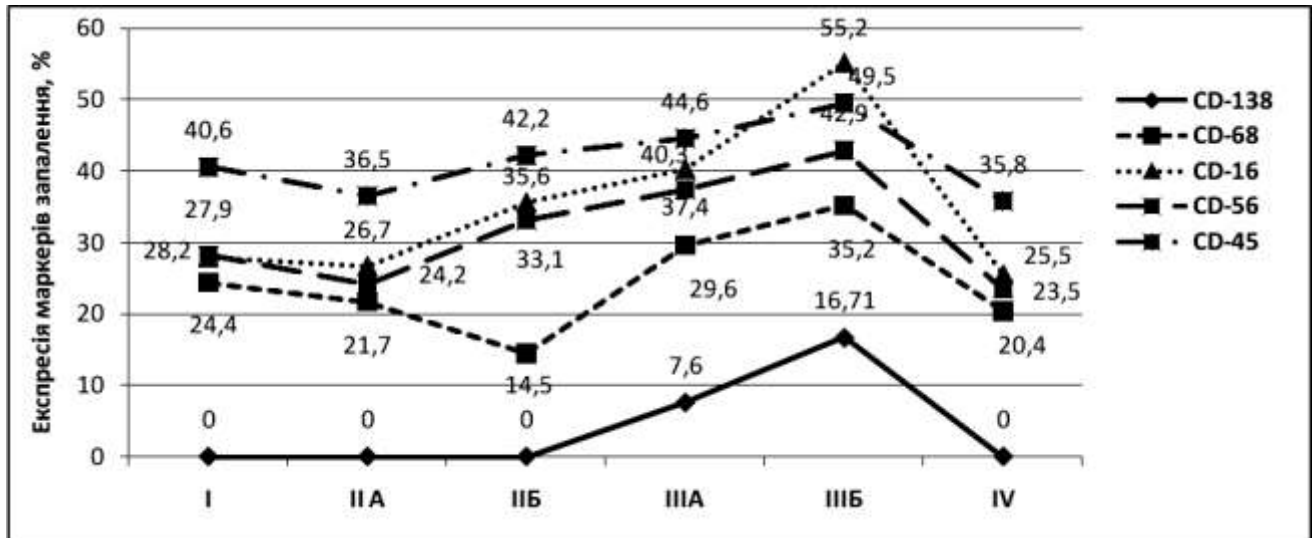


Рис. 3 Експресія маркерів запалення в ендометрії жінок після різних видів органозберігаючого хірургічного лікування лейоміоми матки

При визначенні маркеру проліферації Ki-67 (табл. 2) не виявлено достовірних відмінностей даного показника в епітелії ендометрія в I, IIА та IIIБ групах. При цьому звертає на себе увагу найвищий показник експресії даного показника в стромі ендометрія пацієнток IIIБ групи, де найвища частота не стільки гіперпроліферативних процесів останнього, скільки ХЕ, що вказує на потенційний ризик розвитку гіперпроліферацій на тлі запальних процесів ендометрія.

Достовірне зниження даного показника як в епітелії, так і стромі ендометрія у жінок IIБ та IIIА групи узгоджується з більшою частотою атрофічних змін та внутрішньоматкових синехій в IIБ групі та, незважаючи на незначну кількість виявлених морфологічних змін, в IIIА групі, що можна пояснити наявністю ХЕ. Отримані дані дають підставу віднести цих жінок до контингенту, що потребує особливої уваги в плані подальшого дослідження на предмет дисфункції ендометрія.

Таблиця 2

Експресія маркерів проліферації в ендометрії (%)

Показники	I група (n=30)	II А група (n=43)	II Б група (n=31)	III А група (n=48)	III Б група (n=30)	IV група (n=34)
Кі 67 у залозах	60,3±4,9	50,6±3,42	20,6±2,22*	15,2±2,8*	50,3±4,1	52,4±1,36
Кі 67 у стромі	10,5±2,6	15,7±0,85	10,4±1,36	8,2±2,6	40±0,32*	12,3±3,25

Примітка. * – різниця вірогідна у порівнянні з показниками контрольної групи, $p < 0,05$

При дослідженні доплерографічних характеристик ендометріального кровотоку виявили відповідність змін морфологічним характеристикам ендометрія. Для гіперплазії ендометрія, незалежно від виду хірургічного втручання, характерно підвищення васкуляризації під час кольорової доплерографії, збільшення МСШ ендометріального кровотоку до $12,5 \pm 1,06$ см/с та зниження ІР до $0,54 \pm 0,11$. При гіпопластичних процесах ендометрія спостерігалось зниження його васкуляризації під час кольорової доплерографії в секреторну фазу МЦ, підвищення ІР до $0,86 \pm 0,1$. Для хронічного ендометриту відмінностей ІР та МСШ не спостерігалось, під час кольорової доплерографії спостерігалась знижена васкуляризація ендометрія в секреторну фазу МЦ. При цьому слід відмітити, що після гістероскопічної резекції вузла, КМ без проникнення в порожнину матки відмічається переважно 3-й та 4-й тип васкуляризації (відповідно в 93,33 % та 100 % випадків), в той час як в групах після КМ з проникненням в порожнину матки, після ЕМА, особливо у разі експульсії вузла, був присутній 1-й та 2-й тип васкуляризації (9,67 %, 16,67 %, 26,67 %).

При вивченні мікробіологічного спектру піхви та ендометрія пацієнток з ЛМ виявили зменшення кількості лактобацил, підвищення питомої ваги умовно-патогенної та патогенної мікрофлори. Серед мікробних агентів ПСШ переважали хламідії, уреаплазми, мікоплазми, гарднерели та ВПЛ у порівнянні із гінекологічно здоровими пацієнтками, при цьому достовірно вищий рівень інфікованості спостерігався за умов субмукозної локалізації вузлів. Незважаючи на те, що на доопераційному етапі всім жінкам було проведено протизапальне лікування з відновленням біоценозу вагіни, виявлена залежність між ступенем контамінації піхви до санації та ступенем вираженості запальних процесів в післяопераційному періоді, перш за все морфологічними та особливо – імуногістохімічними проявами ХЕ.

Виявлена позитивна кореляція ($r=0,87$) ступеню мікробного обсіменіння піхви до санації і розвитком ХЕ, що може вказувати на роль мікробного фактору не тільки в розвитку ЛМ, а й в розвитку порушення функціонального стану ендометрія після оперативного втручання (рис. 4).

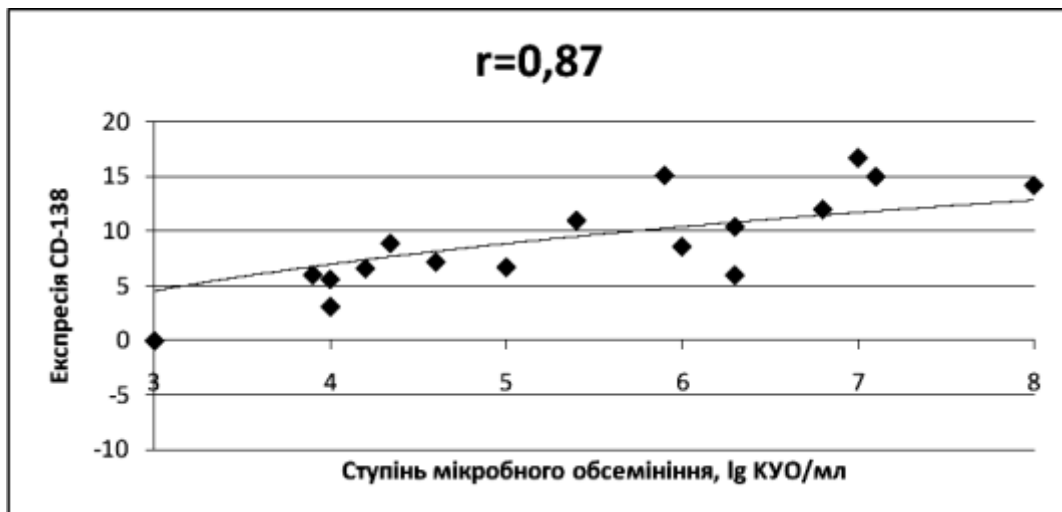


Рис. 4 Корелятивна залежність між ступенем мікробного обсіменіння і експресією CD-138

З урахуванням виявлених механізмів розвитку дисфункції ендометрія було розроблено патогенетично обґрунтований комплекс для лікування та профілактики останньої, який застосовувався окрім стандартної антибактеріальної та протизапальної терапії. До лікувально-профілактичного комплексу увійшли препарати антиадгезивної, імуномодулюючої, протизапальної, протимікробної, антиоксидантної, антиагрегантної дії. На попередньому етапі проведено невеликі пілотні дослідження з оцінки ефективності кожного препарату окремо, за даними яких визначено позитивний вплив кожного з них, але без вірогідної різниці, тому на підставі виявлених патогенетичних ланок розвитку дисфункції ендометрія було створено наступні комбінації.

При проведенні гістероскопічної резекції вузла лікувально-профілактичний комплекс включав антиадгезивний гель на основі гіалуронової кислоти Девіскар 10 мг/мл 2,5 мл, який вводився в порожнину матки одразу після операції, створював бар'єр між пошкодженими поверхнями та забезпечував їх ефективне розділення на час загоєння; та препарат Глутоксим, що одночасно володіє протизапальною та імуностимулюючою дією, з перспективою відновлення функціональності ушкодженої зони, який застосовувався за схемою: 1 мл 1 % розчину 1 раз на добу внутрішньом'язово протягом 10 днів після оперативного втручання та препарат L-аргініну – сироп Тівортін 1г/5 мл по 5 мл три рази на добу протягом 14 днів.

При проведенні КМ без проникнення в порожнину матки застосовували Глутоксим 1 % 1 мл 1 раз на добу внутрішньом'язово на протязі 10 днів після оперативного втручання та пероральну форму препарату L-аргініну – сироп Тівортін 1г/5 мл по 5 мл три рази на добу протягом 14 днів, який є попередником оксиду азоту, що забезпечує антиоксидантний, антиагрегантний, фібрінолітичний ефект та покращує ендометріальний кровоток.

Після операції КМ, під час якої було проникнення в порожнину матки, застосовували комплекс, до складу якого входив Девіскар 10 мг/мл 2,5 мл, який вводився в порожнину матки одразу після операції, Глутоксим 1 % 1 мл 1 раз на добу внутрішньом'язово протягом 10 днів після оперативного втручання та препарат L-аргініну Тівортін 100 мл 1 раз на добу внутрішньовенно крапельно протягом 5 днів, з наступним переходом на сироп Тівортін 1г/5 мл по 5 мл три рази на добу протягом 14 днів.

Після проведення ЕМА призначали Глутоксим 1 % 1 мл 1 раз на добу внутрішньом'язово протягом 10 днів після оперативного втручання, Тівортін 100 мл 1 раз на добу внутрішньовенно крапельно протягом 5 днів з наступним переходом на пероральну форму – сироп Тівортін 1 г/5 мл по 5 мл три рази на добу протягом 14 днів, а також препарат Апі-Норм, що створений на базі натуральних апіфітопрепаратів, які мають комбіновані профілактичні властивості завдяки протизапальній, протимікробній, противірусній та спазмолітичній дії, що попереджає розвиток післяопераційних запальних ускладнень та можливих рецидивів запальних захворювань органів малого тазу.

Застосування даного комплексу в реабілітаційному періоді дозволило знизити частоту виникнення внутрішньоматкових синехій після гістероскопічної резекції вузла з 16,67 % до 3,33 %, після КМ з проникненням в порожнину матки з 16,13 %

до 3,23 %, розвитку ХЕ (з 4,16 % до 0 % після ЕМА без експульсії вузла, з 13,33 % до 3,33 % після ЕМА з експульсією вузла), покращити кровопостачання та рецептивність ендометрія.

ВИСНОВКИ

1. Використання різних видів хірургічних технік у жінок з ЛМ, що мають репродуктивні плани, обумовлює актуальність вивчення функціонального стану ендометрія після їх використання. Існують лише поодинокі дослідження, що відображають вплив хірургічної травми на функціональний стан ендометрія, їх результати досить неоднозначні та суперечливі, хоча доведено, що застосування хірургічних, навіть малоінвазивних, методів лікування лейоміоми матки супроводжується ішемією міометрія та ендометрія, розвитком асептичного запалення.

2. Після проведення гістероскопічної резекції вузла, КМ без проникнення в порожнину матки та ЕМА без наступної експульсії вузла спостерігалось відновлення регулярного МЦ вже через 3 місяці з нормалізацією середнього обсягу крововтрати під час менструації (відповідно $66,1 \pm 5,1$ балу, $80,4 \pm 7,3$ та $65,4 \pm 4,6$ балу). Після КМ з проникненням в порожнину матки та ЕМА з наступною експульсією вузла МЦ відновився дещо пізніше, і через 6 місяців був регулярним з нормальним середнім обсягом крововтрати у переважної більшості жінок. В останніх групах жінок більш вираженою залишилась дисменорея, яка через 3 місяці відмічалася у 23,3 % пацієнтів після ЕМА з експульсією вузла проти 13,67 % без експульсії, у 22,58 % – після КМ з проникненням в порожнину матки проти 12,9 % – без проникнення та 10 % – після гістероскопічної резекції вузла. Лише у 3,33 % після гістероскопічної резекції вузла, у 6,45 % після КМ з проникненням в порожнину матки, у 2,08 % після ЕМА без експульсії вузла, у 6,67 % після ЕМА з експульсією вузла відмічалася аменорея протягом трьох місяців.

3. Через 6 місяців після оперативного втручання нормальна гістероскопічна картина спостерігалася в 95,35 % пацієток після виконання КМ без проникнення в порожнину матки, у 81,25 % після проведення ЕМА без наступної експульсії вузла, у 73,33 % – після гістероскопічної резекції вузла, і лише у 70,97 % – після КМ з проникненням в порожнину матки, у 33,33 % у жінок після ЕМА з наступною експульсією вузла. В групі після гістероскопічної резекції вузла, КМ з проникненням в порожнину матки, ЕМА з наступною експульсією вузла виявлена наявність внутрішньоматкових синехій (відповідно в 16,87 %, в 16,13 % та 6,67 %) та гіпоплазії ендометрія (відповідно в 3,33 %, в 6,45 % та 3,33 %). Гіперплазія ендометрія, поліпи ендометрія та явища ХЕ були виявлені переважно в групі після ЕМА як з експульсією вузла (10 %, 33,33 % та 13,33 %), так і без експульсії останнього (6,25 %, 2,08 %, 8,33 % відповідно).

4. Гістологічне дослідження ендометрія у більшості жінок обстежених груп показало його відповідність фазі менструального циклу (після КМ без проникнення в порожнину матки – 95,35 %, після ЕМА без експульсії вузла – 79,26 %, після КМ з проникненням в порожнину матки – 70,97 %, після гістероскопічної резекції вузла – 73,33 %) за виключенням пацієток після ЕМА з наступною експульсією вузла,

де даний показник склав 33,33 %. Патологія ендометрія у жінок досліджених груп представлена у вигляді гіпоплазії ендометрія, яка переважала у пацієток з травмою порожнини матки (22,58 % після КМ з ушиванням порожнини матки, 20 % після гістероскопічної резекції вузла, 10 % після ЕМА з наступною експульсією вузла та лише 2,08 % після ЕМА без експульсії вузла), поліпів ендометрія (33,33 % після ЕМА з експульсією вузла, 8,33 % після ЕМА без експульсії вузла, 6,67 % після гістероскопічної резекції вузла, 6,45 % після КМ з проникнення в порожнину матки та лише 4,65 % після КМ без проникнення в порожнину матки), простої гіперплазії ендометрія (6,25 % після ЕМА без експульсії вузла, 10 % після ЕМА з експульсією вузла) та ХЕ (4,16 % після ЕМА без експульсії вузла, 13,33 % після ЕМА з експульсією вузла).

5. Імуногістохімічне дослідження ендометрія показало відсутність зниження експресії ЕР та ПР в групі після КМ без проникнення в порожнину матки. Найбільш виражене зниження експресії ЕР та ПР спостерігалось в групі КМ з проникненням в порожнину матки на тлі гіпоплазії ендометрія ($25,4 \pm 1,5$ % – ЕР та $30,5 \pm 3,1$ % ПР) та в групі ЕМА з експульсією вузла на тлі ХЕ ($29,3 \pm 0,17$ та $55,6 \pm 2,8$ % відповідно). Підвищена експресія маркерів запалення CD 138, CD 68, CD 16, CD 56, CD 45 виявлена переважно в групі ЕМА, особливо у разі експульсії вузла, при цьому CD-138 був позитивний лише в групах після ЕМА.

6. Дослідження доплерографічних характеристик ендометрія не виявило достовірних відмінностей залежно від виду органозберігаючого оперативного втручання, при цьому особливості кровотоку відповідали морфологічним характеристикам ендометрія. Для гіперплазії ендометрія, незалежно від виду хірургічного втручання, характерно підвищення васкуляризації під час кольорової доплерографії, підвищення МСШ до $12,5 \pm 1,06$ см/с та зниження ІР до $0,54 \pm 0,11$. При гіпопластичних процесах ендометрія спостерігалось зниження васкуляризації під час кольорової доплерографії в секреторну фазу МЦ та підвищення ІР до $0,86 \pm 0,1$. Для ХЕ специфічних ознак не спостерігалось, під час кольорової доплерографії виявлялось зниження васкуляризації ендометрія в секреторну фазу МЦ.

7. При вивченні мікробіологічного спектру вагіни та ендометрія пацієток з ЛМ виявили порушення мікробіоценозу піхви з підвищенням концентрацій умовно-патогенної та патогенної мікрофлори. Виявлений високий рівень ІПСШ, серед яких переважали хламідії, уреоплазми, мікоплазми, гарднерели та ВПЛ у порівнянні з гінекологічно здоровими пацієнтками, при цьому достовірно вищий рівень інфікованості спостерігався за умов субмукозної локалізації вузлів. Виявлена залежність між ступенем контамінації піхви, важкістю перебігу післяопераційного періоду, частотою виникнення запальних процесів ендометрія.

8. Найбільш значущими факторами, які впливають на розвиток дисфункції ендометрія за умови проведення ЕМА у жінок з ЛМ є: локалізація вузла, його розмір, стан мікробіоценозу піхви до проведення санації; за умови проведення гістероскопічної резекції вузла: локалізація вузла, його розмір, стан мікробіоценозу піхви до проведення санації, особливості післяопераційного перебігу – тривалість лихоманки та субфебрилітету, ступень вираженості анемії в післяопераційному

періоді; за умови проведення КМ: локалізація вузла, його розмір, стан мікробіоценозу піхви до проведення санації, тривалість лихоманки та субфебрилітету в післяопераційному періоді, ступень вираженості анемії в післяопераційному періоді

9. Призначення розробленого комплексу профілактики та лікування дисфункції ендометрія з використанням препаратів антиадгезивної, імуномодулюючої, протизапальної, ангіопротекторної дії після застосування різних видів органозберігаючого хірургічного лікування у жінок з лейоміомою матки обумовлює зниження частоти виникнення внутрішньоматкових синехій, розвитку ХЕ, покращує кровопостачання та рецептивність ендометрія.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У жінок з ЛМ на доопераційному етапі необхідно проводити дослідження стану мікробіоценозу піхви та в разі наявності дисбіозу проводити його корекцію з метою профілактики запальних процесів ендометрія.

2. З метою профілактики дисфункції ендометрія перед застосуванням гістероскопічної резекції вузла та КМ, особливо жінкам з анемією, рекомендовано застосовувати засоби, направлені на зменшення розміру вузла.

3. З метою попередження утворення синехій після гістероскопічної резекції вузла та КМ з проникненням в порожнину матки доцільно введення в порожнину матки антиадгезивного гелю, що містить гіалуронат натрія.

4. Жінкам, що мають репродуктивні плани, для вчасної діагностики ХЕ після ЕМА доцільно проводити імуногістохімічне дослідження ендометрія з визначенням специфічного маркера запального процесу CD-138.

5. Враховуючи більш високу частоту патології ендометрія після ЕМА, особливо у випадках експульсії вузла у жінок з репродуктивними планами, доцільно після даного втручання проводити діагностичну гістероскопію.

6. З метою зниження ризику виникнення запальних процесів ендометрія та відновлення його рецептивності після гістероскопічної резекції вузла та КМ в післяопераційному періоді, окрім антибіотикопротілактики, слід застосовувати засіб неспецифічної протизапальної дії з відновними властивостями – Глутоксим та препарат L-аргініну – Тівортін, який забезпечує антиоксидантний, антиагрегантний, фібрінолітичний ефект та покращує ендометріальний кровоток. В разі проведення ЕМА рекомендовано доповнити терапію застосуванням препарату на основі натуральних апіфітокомпонентів – Апі-Норм, що забезпечує протизапальну, протимікробну та спазмолітичну дію.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Татарчук Т. Ф. Антианемическая терапия – важное звено в лечении лейомиомы матки / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Н. А. Редько // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 6 (14) – С. 7–17 (узагальнення даних, статистична обробка інформації).

2. Функциональное состояние системы гипофиз-яичники у женщин с лейомиомой матки больших размеров при применении различных методов терапии /

Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Л. А. Васильченко, В. А. Джупин, Н. А. Редько // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2014. – № 6 (36) – С. 120–132 (набір матеріалу, клінічні спостереження).

3. Диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Н. А. Редько, В. А. Джупин // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – № 5 (19) – С. 22–32 (набір матеріалу, статистична обробка інформації).

4. Гістероскопічні, морфофункціональні та імуногістохімічні особливості ендометрію у жінок з лейоміомою матки після різних видів органозберігаючого хірургічного лікування / Т. Д. Задорожна, Н. О. Редько, Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, С. М. Килихевич // Репродуктивная эндокринология. – 2015. – № 6. – С. 42–48 (набір матеріалу, узагальнення даних, оформлення).

5. Татарчук Т. Ф. Роль коррекции железодефицитной анемии на этапе предоперационной подготовки к эмболизации маточных артерий / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Н. А. Редько // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2013. – С. 374–375 (набір матеріалу, клінічні спостереження, отримання результатів).

6. Татарчук Т. Ф. Новое в диагностике хронического эндометрита / Т. Ф. Татарчук, Д. Г. Герман, Н. А. Редько // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2014. – № 2 (34). – С. 290–294 (отримання результатів, оформлення).

7. Особливості менструального циклу після застосування різних видів органозберігаючого хірургічного лікування лейоміоми матки / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Н. О. Редько, Н. В. Яроцька // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2015. – № 2 (36). – С. 245–251 (узагальнення даних, статистична обробка інформації).

8. Патент UA 91913 України на корисну модель, МПК А61В 10/00. Спосіб діагностики запалення при гіперплазії ендометрію / Коваленко Є. П., Татарчук Т. Ф., Кубишкін А. В., Литвинова С. В., Алієв Л. Л., Редько Н. О. Герман Д. Г. – № u201400037 ; заявл. 08.01.14 ; опубл. 25.07.14, Бюл. № 14 (аналіз літератури, статистична обробка інформації).

9. Патент UA 91914 України на корисну модель, МПК А61В 10/00. Спосіб виявлення деструктивного компоненту при запаленні, асоційованому з гіперплазією ендометрію / Кубишкін А. В., Коваленко Є. П., Алієв Л. Л., Фомочкіна І. І., Редько Н. О., Литвинова С. В. – № u201400038 ; заявл. 18.01.14 ; опубл. 25.07.14, Бюл. № 14 (набір матеріалу, патентний пошук).

10. Патент UA 100789 України на корисну модель, МПК А61К 38/08, А61Р 7/02, А 61F 6/14. Спосіб лікування пацієток з аномальними матковими кровотечами на тлі антикоагуляційної терапії / Татарчук Т. Ф., Косей Н. В., Редько Н. О. – № u201501629 ; заявл. 24.02.15 ; опубл. 10.08.15, Бюл. № 15 (статистична обробка інформації, оформлення).

11. Патент UA 100790 України на корисну модель, МПК А61К 31/00, А61К 31/40, А61Р 15/00. Спосіб лікування симптомної лейоміоми матки / Татарчук Т. Ф., Косей Н. В., Васильченко Л. А., Редько Н. О. – № u201501630 ; заявл. 24.02.15 ; опубл. 10.08.15, Бюл. № 15 (патентний пошук, клінічні спостереження, оформлення).

АНОТАЦІЯ

Редько Н. О. Обґрунтування методів профілактики дисфункції ендометрія у жінок після різних видів органозберігаючого хірургічного лікування лейоміоми матки. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». – Київ, 2015.

Робота присвячена питанню профілактики розвитку дисфункції ендометрія у жінок з лейоміомою матки після різних видів органозберігаючого хірургічного лікування.

При вивченні особливостей функціонального стану ендометрія після різних видів органозберігаючого хірургічного лікування виявлено більшу частоту гіпоплазії ендометрія після гістероскопічних резекції вузла та КМ з проникненням в порожнину матки під час оперативного втручання, що характеризується також наявністю синехій, зниженням рецепторів естрогенів та прогестерону та помірним підвищенням маркерів запалення. Після ЕМА, особливо у випадках експульсії вузла, зазначена більша питома вага запальних процесів ендометрія, в тому числі ХЕ, про що свідчила позитивна експресія CD138, а також високий рівень експресії інших маркерів запалення (CD 68, CD 45, CD 16, та CD 56). Найбільш близьким до норми був стан ендометрія при проведенні КМ без проникнення в порожнину матки.

Розроблено алгоритм та математичну модель з прогнозування виникнення дисфункції ендометрія та запропоновано патогенетично обґрунтований профілактичний комплекс у залежності від виду оперативного втручання з приводу ЛМ, який дозволяє знизити ризик її виникнення.

Ключові слова: лейоміома матки, ендометрій, емболізація маткових артерій, консервативна міомектомія, гістероскопічна резекція вузла, прогнозування, профілактика.

АННОТАЦИЯ

Редько Н. А. Обоснование методов профилактики дисфункции эндометрия у женщин после разных видов органосохраняющего хирургического лечения лейомиомы матки. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». – Киев, 2015.

Работа посвящена вопросу профилактики дисфункции эндометрия после разных видов органосохраняющего хирургического лечения лейомиомы матки (ЛМ), а именно после гистероскопической резекции узла, после консервативной миомэктомии (КМ), после эмболизации маточных артерий (ЭМА).

На основании проведенных исследований определены особенности менструального цикла (МЦ) женщин с ЛМ в течение первого года после проведения гистероскопической резекции узла, КМ и ЭМА. Изучены особенности гистероскопической картины эндометрия и полости матки через 6 месяцев после оперативного лечения, проведено морфологическое и иммуногистохимическое

исследование эндометрия с изучением экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, маркеров воспаления (CD 138, CD 68, CD 16, CD 56, CD 45) и пролиферации (Ki-67). Установлены также эхографические и доплерометрические особенности эндометрия, состояние микробиоценоза влагалища и эндометрия в течение первого года после проведенного органосохраняющего хирургического лечения ЛМ.

Доказано, что применение органосохраняющих хирургических методов лечения лейомиомы матки, таких как гистероскопическая резекция узла, КМ, ЭМА способствует уменьшению менструальной кровопотери без достоверных преимуществ того или иного метода.

При изучении особенностей функционального состояния эндометрия после различных видов органосохраняющего хирургического лечения ЛМ выявлено большую частоту гипоплазии эндометрия после гистероскопической резекции узла и КМ с проникновением в полость матки во время операции, что характеризовалось также наличием синехий, снижением рецепторов эстрогенов и прогестерона и умеренным повышением маркеров воспаления. После ЭМА, особенно в случаях экспульсии узла, отмечался большой удельный вес воспалительных и гиперпластических процессов эндометрия, о чем свидетельствовала положительная экспрессия CD – 138, а также высокий уровень экспрессии других маркеров воспаления (CD 45, CD 16, CD 68 и CD 56). Наиболее близким к норме было состояние эндометрия при проведении КМ без проникновения в полость матки.

Гиперплазия эндометрия, независимо от вида хирургического вмешательства, характеризовалась повышением васкуляризации в виде увеличения количества цветковых локусов при цветной доплерографии, в то время как гипопластические процессы эндометрия – снижением его васкуляризации в секреторную фазу МЦ. Наиболее выраженное нарушение кровоснабжения эндометрия имело место после КМ с проникновением в полость матки при проведении оперативного лечения и ЭМА с экспульсией узла.

Изучение микробиологического спектра влагалища пациенток с ЛМ показало снижение контаминации его лактобациллами, повышение удельного веса условно-патогенной и патогенной микрофлоры. В структуре инфекций, передающихся половым путем, преобладали хламидии, уреоплазмы, микоплазмы, гарднереллы, вирус папилломы человека. Несмотря на то, что на дооперационном этапе всем женщинам было проведено противовоспалительное лечение с восстановлением биоценоза влагалища, выявлена зависимость между степенью контаминации влагалища до санации и выраженностью воспалительных процессов в послеоперационном периоде, прежде всего проявлениями ХЭ.

С помощью метода пошагового дискриминантного анализа разработан алгоритм и создана математическая модель прогнозирования возникновения дисфункции эндометрия после гистероскопической резекции узла, КМ и ЭМА у женщин репродуктивного возраста с ЛМ, что позволило оптимизировать индивидуальный подбор метода органосохраняющего хирургического лечения и своевременно провести профилактические мероприятия.

На основании полученных результатов исследования, разработан и апробирован патогенетически обоснованный комплекс профилактики дисфункции эндометрия, в зависимости от вида оперативного вмешательства. С целью предупреждения образования синехий после гистероскопической резекции узла и КМ с проникновением в полость матки использовали введение внутриматочно антиадгезивного геля, содержащего гиалуронат натрия.

Для снижения риска возникновения воспалительных процессов в эндометрии и восстановления его рецептивности в послеоперационном периоде после гистероскопической резекции узла, КМ и ЭМА, помимо антибиотикопрофилактики, применялись препараты неспецифического противовоспалительного, иммуномодулирующего, противомикробного, антиоксидантного, антиагрегантного, фибринолитического действия.

Ключевые слова: лейомиома матки, эндометрий, эмболизация маточных артерий, консервативная миомэктомия, гистероскопическая резекция узла, прогнозирование, профилактика.

SUMMARY

Redko N. A. Justification of methods of preventing endometrial dysfunction in women after different types of organ saving surgical treatment of uterine leiomyoma. – Manuscript.

The thesis for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – State Institution «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology AMS of Ukraine». – Kyiv, 2015.

The work is dedicated to the prevention of endometrial dysfunction in women with uterine leiomyomas after various types of organ saving surgical treatment. Studying the features of endometrium functional status after different types of organ saving surgery we received the following information. The endometrium status after KM without penetration into the uterus more often matches the standard criteria. Changes after hysteroscopic endometrial resection site and after the CM with penetration into the uterus during the surgery procedure are characterized by the development of endometrial hypoplasia, endometrial synechiae, reduced expression of estrogen and progesterone receptors, moderate increase expression of inflammatory markers. Immunohistochemical study performed in endometrium in women after EMA, especially in case of expulsion of myoma node into the uterus, showed positive expression of CD 138, which indicates the presence of chronic endometritis in the group. It was also found high levels of expression of inflammatory markers (CD 68, CD 45, CD 16 and CD 56) in patients after EMA.

It was developed the algorithm and a mathematical model of forecasting occurrence of endometrial dysfunction, and offered pathogenetically reasonable preventive complex of treatment depending on the type of surgery, which reduces the risk of endometrial dysfunction in patients of this category.

Keywords: uterine leiomyoma, endometrium, uterine artery embolization, conservative myomectomy, hysteroscopic resection site, forecasting, prevention.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АМК – аномальна маткова кровотеча
ЕМА – емболізація маткових артерій
ЕР – рецептори до естрогенів
ПР – рецептори до прогестерону
ІІ – індекс пульсації
ІІСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом
ІР – індекс резистентності
КМ – консервативна міомектомія
КШК – крива швидкості кровотоку
ЛМ – лейоміома матки
МСШ – максимальна систолічна швидкість
МЦ – менструальний цикл
ХЕ – хронічний ендометрит
РВАС – Pictorial Blood Assessment Chart

Підписано до друку 30.12.2015 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 122.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua