

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

ГЕРМАН ДАР'Я ГЕННАДІЇВНА

УДК 618.14-006.5-08-036.839

ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАННЯ ПОЛПІВ ЕНДОМЕТРІЯ

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у 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 відділенням ендокринної гінекології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Бенюк Василь Олексійович**, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України (м. Київ), завідувач кафедри акушерства та гінекології №3

доктор медичних наук, професор **Жук Світлана Іванівна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ), завідувач кафедри акушерства, гінекології та медицини плода

Захист відбудеться « 21 » лютого 2017 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

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

Автореферат розісланий « 19 » січня 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Л. В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність дослідження. На сьогодні поліпи ендометрія (ПЕ) є найпоширенішими структурними аномаліями слизової оболонки матки, що виникають при нез'ясованому безплідді. Так, за даними ряду дослідників, їх виявляють у 10–32% неплодних жінок (Mollo A., 2011; Jayaprakasan K. et al., 2012). Статистичні дані щодо поширеності ПЕ досить неоднорідні, і достовірно оцінити справжній масштаб проблеми неможливо. Частка ПЕ в структурі гінекологічної захворюваності, за різними даними, коливається від 25 до 70% на тлі відсутності будь-якої тенденції до зниження (Salim S., 2011; Cohen S. et al., 2011; Annan J., 2012; Вовк І.Б., 2016).

Незважаючи на розвиток нових діагностичних методик, натепер відсутня єдина думка щодо причин виникнення ПЕ. Одні дослідники дотримуються запальної теорії їхнього походження (Mollo A., 2011; Carvalho F. M., 2013), інші пов'язують їх розвиток з гормональними порушеннями, зокрема гіперестрогенемією (Иванов И. И., 2010; Kilicdag E., 2011), а деякі автори вважають виникнення ПЕ наслідком зміненої експресії естрогенових рецепторів, що призводить до надмірного локального росту ендометрія у відповідь на циркулюючі естрогени (de Carvalho S. Et al., 2011; Бенюк В. О., 2012). Зростає інтерес дослідників і до мікрополіпів (МП), які є гістероскопічним маркером хронічного ендометриту (ХЕ) (Cicinelli E. et al., 2005). Спільність їхньої макро- і мікроскопічної структури з ПЕ свідчить про можливі подібні патогенетичні механізми розвитку і потребує більш детального вивчення.

Останніми роками завдяки використанню імуногістохімічних методів для оцінки функціонального стану ендометрія велику увагу приділяють показникам місцевого імунітету. Встановлено, що зміна складу субпопуляцій ендометріальних лейкоцитів, яка відбувається при ХЕ, модифікує тканинні ефекти гормонів, факторів росту і цитокінів, впливаючи на експресію рецепторів стероїдних гормонів в ендометрії (Kitaya K., 2013; Авраменко Н. В., 2015). Важливо відзначити, що хронічне запалення приховує в собі потенціал патологічної регенерації. Проте, які саме порушення і особливості взаємодії гормональної та імунної систем призводять до посиленої проліферації клітин ендометрія при ХЕ та до утворення ПЕ, на сьогодні невідомо. Не визначено також, чи існує певна стадійність у розвитку ПЕ і яку роль у цьому процесі відіграють МП. Відкритим залишається питання про взаємозв'язок механізмів, що регулюють процеси проліферації, з морфофункціональними та мікробіологічними особливостями ендометрія.

Все вищевикладене є доказом того, що ПЕ, так само як і ХЕ, незважаючи на дані щодо їхньої високої поширеності і результати численних наукових досліджень, продовжують залишатися terra incognita сучасної гінекології.

Зв'язок теми з планом наукових праць установи. Дисертаційну роботу виконано 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: підвищення ефективності лікування пацієнок з поліпами ендометрія шляхом розробки диференційних підходів до терапії на основі вивчення взаємозв'язків між морфофункціональними характеристиками ендометрія, гормональним гомеостазом та мікробіоценозом органів репродуктивної системи.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості клінічного перебігу поліпів ендометрія залежно від їхніх морфологічних варіантів.

2. Вивчити видовий спектр мікрофлори піхви, цервікального каналу та ендометрія у жінок з поліпами ендометрія.

3. Дослідити гормональний гомеостаз та визначити рівень експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів у поліпах та навколишньому ендометрії.

4. Провести імуноморфологічні дослідження проліферативної активності в ендометріальних поліпах та ендометрії шляхом встановлення експресії білка Ki67 і виявити її взаємозв'язок з експресією рецепторів естрогену і прогестерону та маркерів запалення.

5. Вивчити та оцінити показники місцевого імунітету в поліпах та навколишньому ендометрії за допомогою імуногістохімічної техніки з визначенням кількості CD56, CD16, CD45, CD68 і CD138 та встановити їхній взаємозв'язок із гістологічною будовою поліпів.

6. Розробити диференційний підхід до протирецидивного лікування пацієнок з поліпами ендометрія та провести його клінічну апробацію.

Об'єкт дослідження – поліпи ендометрія у жінок репродуктивного віку.

Предмет дослідження – клінічний перебіг, ехографічні, гістоскопічні, морфологічні особливості поліпів ендометрія, мікробіоценоз піхви, цервікального каналу, ендометрія, імуногістохімічна характеристика поліпів та навколишнього ендометрія, гормональний гомеостаз та експресія естрогенових і прогестеронових рецепторів в ендометрії, проліферативна активність поліпів ендометрія.

Методи дослідження: клінічні, інструментальні, лабораторні та математично-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше обґрунтовано, що стратифікація ПЕ за клініко-патогенетичними варіантами (МП, ПЕ в поєднанні з МП, ізольовані ПЕ) має патоморфологічну основу і дозволяє вдосконалити діагностику захворювання і ведення хворих з цією нозологією.

Вперше на основі поваріантного вивчення мікроекології статевих шляхів, фенотипічного складу імунокомпетентних клітин в ендометрії та особливостей гормонального гомеостазу встановлено: МП є морфологічною характеристикою ХЕ в активній фазі розвитку, ПЕ в поєднанні з МП – це результат реалізації вірусно-грибкового інфікування ендометрія на тлі прогестеронового дефіциту та активного хронічного запального процесу в слизовій оболонці матки, а ізольовані ПЕ – наслідок хронічного запального процесу на тлі вірусно-грибкового інфікування ендометрія та дефіциту прогестерону в неактивній його стадії.

На підставі імунних і мікробіологічних порушень в ендометрії, що виникають на тлі дефіциту прогестерону в лютеїнову фазу менструального циклу (МЦ),

науково обґрунтовано роль запалення як однієї з ключових ланок патогенезу ПЕ.

Вперше обґрунтовано та апробовано комплексну, диференційовану (залежно від клініко-патогенетичного варіанта) терапію ПЕ.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено рекомендації щодо вибору оптимальної тактики лікування жінок фертильного віку з ПЕ.

Обґрунтовано доцільність гістероскопічного, імуногістохімічного, мікробіологічного, гормонального дослідження в оцінці функціонального стану ендометрія.

На основі встановлених взаємозв'язків між структурно-функціональним станом ендометрія, його морфологічними та імуногістохімічними особливостями, гормональним гомеостазом та мікробіоценозом органів репродуктивної системи розроблено патогенетично обґрунтований комплекс протирецидивного лікування пацієнок з ПЕ. За даними кореляційного аналізу виявлено найбільш значущі чинники, які впливають на розвиток ПЕ та обумовлюють доцільність проведення терапії, спрямованої на зменшення їхньої вираженості.

Результати дослідження використовуються в практичній роботі таких лікувальних закладів: Київська міська лікарня № 9 (м. Київ), лікарня для вчених НАМН України (м. Київ), КНП «КДЦ № 2 Дарницького району» (м. Київ), Міський пологовий будинок № 1 (м. Миколаїв), Вінницька центральна районна клінічна лікарня (м. Вінниця), КУ «Міська лікарня № 7» (м. Запоріжжя), Житомирський обласний перинатальний центр (м. Житомир), МНС «Мотор Січ» (м. Запоріжжя).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто виконано інформаційно-патентний пошук, зроблено аналіз літературних даних, обрано тему та розроблено дизайн дослідження. Здобувачем особисто проведено клінічне, ультразвукове та гістероскопічне обстеження пацієнок, забір матеріалу для гормональних, бактеріологічних, гістологічних та імуногістохімічних досліджень, сформовано дослідницькі групи. Самостійно розроблено схеми диференційованого лікування пацієнок із ПЕ та здійснено їхню подальшу клінічну апробацію. Проведено статистичну обробку, проаналізовано, узагальнено та викладено отримані результати, сформульовано висновки, науково обґрунтовано та впроваджено в роботу лікувальних закладів практичні рекомендації.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи було викладено на другій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Гармонія гормонів – основа здоров'я жінки» (м. Київ, 2014), на міжобласній науково-практичній конференції лікарів Південного регіону України Миколаївської, Херсонської, Одеської, Кіровоградської областей і м. Кривий Ріг «Безпечне материнство: союз лікарів акушерів-гінекологів та анестезіологів» (м. Коблево, 2014), на науково-практичній конференції з міжнародною участю та пленумі ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» «Актуальні питання охорони материнства та дитинства в Україні» (м. Київ, 2015), на XIV з'їзді акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (м. Київ, 2016).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць (з них 8 – у фахових виданнях, що рекомендовані ВАК України), у тому числі: 6 статей –

у журналах; 1 – у збірнику наукових праць; 1 – у матеріалах наукової конференції; отримано 1 патент України.

Структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 237 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 43 рисунками, що займають 22 сторінки машинопису, та 33 таблицями, які займають 15 сторінок машинопису. Список літератури налічує 315 найменувань та займає 36 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження було проведено на клінічних базах відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України» (м. Київ) та у гінекологічному відділенні Міського пологового будинку № 1 (м. Миколаїв).

У дослідження було включено пацієнок віком від 18 до 35 років, які звернулися по консультативну допомогу з метою планування вагітності. Після вивчення анамнезу та проведення ультразвукового дослідження (УЗД) виділено 30 здорових жінок, які склали ІІІ (контрольну) групу.

Всім пацієнткам із виявленими порушеннями репродуктивної функції (безпліддя, невиношування вагітності, ПЕ), встановленими за даними ехографічного дослідження, було проведено гістероскопію. Після аналізу гістероскопічних ознак і вивчення результатів патогістологічного дослідження обстежених розділили в дві групи. І групу склали 70 жінок, у яких ПЕ були виявлені під час гістероскопії та підтверджені гістологічно. У ІІ групу увійшли 30 жінок з МП, зафіксованими під час гістероскопії. З огляду на те, що специфічність виявлення МП при ХЕ становить 99%, до ІІ групи увійшли жінки, у яких точність морфологічної верифікації ХЕ була збільшена за рахунок обов'язкової детекції плазматичних клітин за допомогою маркера CD138. Порівняльний аналіз клініко-анамнестичних, сонографічних, гістероскопічних, морфологічних даних і результатів мікробіологічного дослідження став підсумком першого етапу дослідження.

Після морфологічного та імуногістохімічного підтвердження діагнозу ХЕ з метою подальшого детальнішого вивчення патогенетичних процесів пацієнок І групи розділили в дві підгрупи. До підгрупи Іа увійшли жінки з ізольованим ПЕ, до підгрупи Іб – пацієнтки, у яких ПЕ співіснував із МП. Дослідження другого етапу проводили в групах Іа, Іб, ІІ і ІІІ та передбачали: імуногістохімічне дослідження (ІГХД) імунореактивних клітин (CD138, CD56, CD16, CD45, CD68), маркера проліферації (Ki67), рецепторів до естрогену (ER) та прогестерону (PR) в залозах і стромі ендометрія, а також оцінку гормонального статусу (визначення рівня фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізувального гормону (ЛГ), пролактину, естрадіолу та прогестерону).

Клінічну оцінку стану здоров'я обстежених жінок проводили з урахуванням відомостей про наявність професійних шкідливих умов, спадковість, перенесені інфекційні та соматичні захворювання. Детально оцінювали МЦ, особливості

статевого життя, дітородну функцію, перенесенні гінекологічні та оперативні втручання в минулому.

Для об'єктивної оцінки обсягу менструальної крововтрати використовували методику РВАС (Pictorial Blood Assessment Chart), вираженість больового феномена визначали за Мак-Гіловським опитувальником болю.

Сонографічне дослідження разом з доплерівським картуванням проводили на апараті Nemio XG («Toshiba», Японія) та Voluson E8 («General Electric», Австрія) з використанням абдомінального та вагінального трансдюсерів на 5–9-й день МЦ.

Комплексне мікробіологічне дослідження проводили в лабораторії «Діла». Оцінка стану вагінального мікроценозу включала: рН-метрію, дослідження нормобіоти (*Lactobacillus spp.*), аеробної, анаеробної флори, дріжджоподібних грибів з використанням тест-систем «Фемофлор». Діагностичним титром для умовно-патогенної флори (УПФ) вважали показники $>10^4$, а для грибів – $>10^3$ колонієутворювальних одиниць на 1 мл (КУО/мл). З метою вивчення мікрофлори цервікального каналу та ендометрія використовували полімеразно-ланцюгову реакцію (ПЛР) для виявлення специфічних ДНК-фрагментів *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* та *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum* та *Ureaplasma parvum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, вірусу простого герпесу (ВПГ) 1, 2 і 6-го типу, цитомегаловірусу, ентеровірусу, вірусу папіломи людини (ВПЛ) з генотипуванням та культуральні методи для виявлення факультативно-анаеробних бактерій і грибів.

Для визначення рівня гормонів використовували імунохімічний метод з електрохемілюмінесцентною детекцією. Базальні рівні ФСГ, ЛГ, естрадіолу та пролактину визначали на 3–5-й день МЦ. Вміст прогестерону розраховували в середню лютеїнову фазу, на 21-й день МЦ.

Гістероскопічне дослідження проводили на 7–10-й день МЦ за допомогою обладнання фірми «Karl Storz» (Німеччина) і «Stryker» (США) з оптикою 7,5 мм і кутом огляду 30 ° за загальноприйнятою методикою.

У пацієнток контрольної групи біопсію ендометрія здійснювали за допомогою аспіраційної кюретки Pipelle de Cornie на 7–10-й день МЦ.

Морфологічні та імуногістохімічні дослідження проводили в лабораторії ДУ «ІПАГ НАМН України» (керівник – д. мед. н., проф. Задорожна Т. Д.). Для загальногістологічного дослідження використовували серійні парафінові зрізи, пофарбовані гематоксиліном і еозином та пікрофуксином за методом Ван-Гізона. Для ІГХД ендометрія використовували непрямий стрептавидин-пероксидазний метод, заснований на виявленні експресії відповідного фактора за допомогою первинних і вторинних Kit-моноклональних антитіл до антигенів ER і PR, Ki-67, CD138, CD16, CD56, CD45, CD68. Усі мікрофотографії виконано за допомогою фотоцифрової апаратури Olympus DP50 і збережено в базі даних комп'ютера.

Статистичну обробку даних проведено за допомогою стандартного пакета програм «Statistica for Windows» версії 13.0, StatSoft Inc (США). Для безперервних змінних розраховували середнє значення (M), медіану (Me), 95% довірчий інтервал (95% ДІ), стандартне відхилення (SD) та інтерквартильний розмах (IQR). З метою визначення статистичної значущості відмінностей між показниками в

досліджуваних вибірках використовували параметричний дисперсійний аналіз ANOVA і метод Краскела – Уолліса. Аналіз категоріальних даних проводили з використанням критерію χ^2 , критерію χ^2 з поправкою Йетса і точного двостороннього критерію Фішера. При $p < 0,05$ відмінності між порівнюваними величинами визнавали статистично значущими. Для оцінки показників, що характеризували ефективність лікування в динаміці, застосовували парний критерій Стюдента та критерій Вілкоксона, а також критерій χ^2 . Зв'язок між досліджуваними показниками оцінювали за результатами кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Пірсона (r) або Спірмена (r_s) і подальшим встановленням його значущості за критерієм t .

Результати дослідження та їх обговорення. Детальний аналіз скарг показав, що причиною звернення до лікувального закладу стала відсутність настання вагітності при регулярному статевому житті протягом року і більше у 67% жінок I групи і у 87% – II. Больовий синдром у вигляді альгодисменореї та хронічного тазового болю реєстрували відповідно у 49 та 39% пацієток I групи. В II групі аналогічні скарги були зафіксовані у кожної другої жінки (57%). Частота аномальних маткових кровотеч в структурі скарг у хворих I групи склала 64%, у пацієток II – 60%.

Групи були репрезентативними за віком (середній вік пацієток I групи – $30,2 \pm 4,11$ року, II – $32,4 \pm 2,57$ року, контрольної – $31,0 \pm 2,77$ року) і індексом маси тіла (ІМТ): його середнє значення в I групі склало $23,0 \pm 4,1$ кг/м², у II – $20,9 \pm 2,26$ кг/м², у III – $21,0 \pm 1,52$ кг/м².

Середній вік настання менархе у пацієток з ПЕ склав $13,1 \pm 1,34$ року і не відрізнявся від такого у жінок з МП ($13,3 \pm 0,76$ року) і осіб контрольної групи ($13,3 \pm 0,95$ року). Середня тривалість МЦ також значуще не варіювала і склала при ПЕ $28,0 \pm 3,02$ дня, при МП – $28,1 \pm 1,95$ дня, у здорових жінок – $29,1 \pm 3,58$ дня. Медіана тривалості менструації у жінок I групи склала 5 днів (5–6), у пацієток II групи – $5,3 \pm 0,95$ дня, III – 4 дні (4–6).

Об'єм менструальної крововтрати в I та II групах склав 94 (62–142) і 119 (106–320) балів відповідно і значуще відрізнявся від такого в контрольній групі ($p_{I-III} = 0,032$, $p_{II-III} = 0,003$). При цьому на рясні менструації з крововтратою як понад 200 балів, так і в діапазоні від 100 до 200 балів вказували в 2 рази більше жінок з МП, ніж з ПЕ (30% проти 15% і 57% проти 31% відповідно; $p = 0,000$).

При аналізі структури гінекологічних захворювань у жінок з ПЕ звертали на себе увагу висока частота безпліддя (66%), здебільше первинного (49%), доброякісних захворювань шийки матки матки (49%; $p_{I-II} = 0,038$) та яєчників (37%; $p_{I-III} = 0,042$). Серед жінок з МП 87% мали безпліддя в анамнезі, частка вторинного склала 57% ($p_{I-II} < 0,0001$), а епізоди невиношування вагітності реєстрували у 30% пацієток ($p_{I-II} = 0,015$).

В структурі екстрагенітальної патології у жінок з ПЕ і МП переважали захворювання органів дихання (відповідно у 20 та 30%; $p_{I-III} = 0,009$, $p_{I-II} = 0,002$).

Аналіз даних УЗД у жінок з ПЕ показав, що лише в 59% випадків ПЕ мали типову ехокартину: овальне або округле утворення середньої чи підвищеної ехогенності з чіткою межею між ПЕ і навколишніми тканинами у вигляді ан- або

гіпоехогенного обідка та судинною ніжкою, що було підтверджено даними кольорової доплерографії. У решти (41%) пацієнок ПЕ мали нетипову ехокартину. При цьому варіанті реєстрували тільки ехографічні ознаки ХЕ: гіперехогенні вклучення (24%), нерівний контур ендометрія (25%), неоднорідну, із зонами різної ехогенності ехоструктуру ендометрія (9%), а поліпи розцінювали лише як гістероскопічну та морфологічну знахідку. МП не мали специфічних сонографічних критеріїв, ХЕ в даній когорті при УЗД був діагностований в 60% випадків. При ехографічному дослідженні у 20% жінок з ПЕ було виявлено мультифолікулярну ехоструктуру яєчників на відміну від такої у жінок з МП, у яких подібна структура не була зареєстрована взагалі ($p=0,009$).

Статистично значущих відмінностей в кількісному складі вагінальної мікрофлори у жінок усіх досліджуваних груп не визначено. Серед представників УПФ в кожній з трьох груп найчастіше виявляли *Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium spp.* та *Ureaplasma spp.* У відсотковому відношенні розподіл цих мікроорганізмів у пацієнок з ПЕ виглядав таким чином: 34, 36 і 36 відповідно, у жінок з МП – 30, 17 і 17 відповідно, у здорових учасниць дослідження – 53, 30 і 30 відповідно. При цьому тільки у здорових жінок високі титри УПФ ($>10^4$ КУО/мл) врівноважувалися нормальним вмістом лактобактерій. Зміни мікробіоценозу піхви, які полягали в зниженні рівня лактобацил ($<10^7$ КУО/мл), були властиві пацієнткам обох груп і мали більшу вираженість за наявності МП, ніж у разі виявлення ПЕ.

Аналіз контамінації цервікального каналу показав відносно високий відсоток його стерильності у жінок усіх груп. Зростання мікроорганізмів не було виявлено у 29% жінок I групи, у 47% – II і у 30% – III. Спектр виділених патогенних агентів виявився значно вужчим порівняно з таким у піхві і був представлений переважно уреоплазмою та мікоплазмою, частота виявлення яких у представниць I, II і III груп склала відповідно 29, 20, 30% та 6, 7, 13%. Найбільшу поширеність серед вірусів мали високоонкогенні штами ВПЛ, хоча виявлені відмінності в частоті не були статистично значущими. Слід також відзначити значно вище інфекційне навантаження у пацієнок I групи порівняно з таким у жінок контрольної і II груп (31% проти 13 і 20% відповідно).

Частота виявлення мікробного агента в ендометрії була достатньо високою і склала 83% у пацієнок з ПЕ, 73% – з МП та 77% у здорових жінок. Складові ендометріального мікробіоценозу у пацієнок з МП достовірно не відрізнялися від такого у жінок контрольної групи і були представлені переважно *Ureaplasma spp.* (27 та 30% відповідно), *Streptococcus spp.* (10 та 13% відповідно) і *Enterococcus faecalis*. Останній виявляли в ендометрії в осіб контрольної групи достовірно частіше, ніж у пацієнок I та II груп (43% проти 11 і 17% відповідно; $p_{I-III}=0,001$, $p_{II-III}=0,049$). Особливо слід відзначити, що у 17% жінок з ПЕ ендометрій був колонізований ВПГ 1, 2, 6-го типу, у 12% – грибами роду *Candida*, в той час як у здорових жінок ВПГ та гриби роду *Candida* не виявляли в жодному випадку ($p_{I-III}=0,016$ і $p_{II-III}=0,012$ відповідно).

За результатами гістероскопічного дослідження розмір ПЕ не перевищував 10 мм у 79% пацієнок, у 19% – варіював від 10 до 15 мм і лише у 2% жінок склав 20 мм. Місця локалізації ПЕ були розподілені таким чином: передня стінка – 33%,

задня стінка – 28%, лівий матковий кут – 13%, права і ліва бокові стінки – по 11%, правий матковий кут – 4%. У пацієток II групи висновок про наявність МП ґрунтувався на виявленні дуже дрібних (діаметром 1–2 мм) поліпоподібних випинань у порожнині матки при гістероскопічному дослідженні. За даними гістероскопії найчастішими ознаками запального процесу в ендометрії у жінок цієї групи були: нерівномірна товщина ендометрія (90%), гіперемія слизової оболонки (87%), набряк строми і крапчасті крововиливи (по 70%) та нерівномірне забарвлення ендометрія (43%).

Гістологічне дослідження, проведене у жінок I групи, виявило характерні морфологічні особливості ПЕ: овальні та щілиноподібні залози з дрібними криптами і порушеним просторовим розташуванням; строма зі змінами у вигляді фіброзу; лімфоцитарно-гістіоцитарна інфільтрація строми; «клубок» судин з потовщеною стінкою в основі поліпа. У випадках МП спостерігали два гістологічних типу мікрополіпoidних розростань: перший – набрякле набухання слизової оболонки (18%), другий – поліпоподібне випинання слизової оболонки із судинною петлею і запальною інфільтрацією (82%).

Слід зазначити, що у жінок як з ПЕ, так і з МП у біоптатах ендометрія морфологічна картина ХЕ частіше була неповною (43 і 63% відповідно). Підтвердження адекватності висновків у таких випадках отримували на підставі імуногістохімічного маркування біоптатів маркером плазматичних клітин CD138. З цієї причини розподіл групи ПЕ на підгрупи залежно від наявності морфологічних критеріїв ХЕ і подальші описові характеристики здійснювали вже на другому етапі дослідження із застосуванням імуногістохімічних маркерів.

За даними ІГХД ендометрія встановлено, що для ізольованого ПЕ (Ia група) характерним було достовірне зменшення кількості CD56 і CD16 – 17 (15–20) і $19,67 \pm 3,43\%$ відповідно. ПЕ в поєднанні з мікрополіпами (Iб група) характеризувалися дисбалансом субпопуляцій лімфоцитів зі зменшенням кількості CD16 (15 (12–15)%), нормальним рівнем CD56 (35 (34–35)%), наявністю CD138 ($14 \pm 9,01\%$) та високим вмістом CD45 (54 (50–55)%). МП відрізнялись високою щільністю CD56 (45 (35–45)%), достовірним збільшенням кількості CD45 ($54,14 \pm 3,44\%$), зростанням більш ніж у 4,5 разу рівня CD68 (30 (30–32)%) та експресією CD138 ($10,1 \pm 2,4\%$) (табл. 1). Суттєвої кореляції між відсотковим вмістом кожного підвиду мононуклеарних клітин в ендометрії та кількістю ПЕ і МП не встановлено (r_s в діапазоні від $-0,39$ до $+0,26$ ($p=0,582$) і $-0,19$ до $+0,26$ ($p=0,492$) відповідно).

Рівень проліферації клітин в ендометрії оцінювали під час ІГХД за експресією маркера Ki-67. Найвищий рівень експресії Ki-67 у клітинах залозистого епітелію був зареєстрований при МП. У групах Iб і II його значення було майже однаковим і склало $42,89 \pm 10,61$ і $44,29 \pm 8,86\%$ відповідно, що у 8 разів перевищувало показник у контрольній групі ($5,43 \pm 1,13\%$; $p_{Iб-III}=0,000$, $p_{II-III}=0,000$) і в 1,5 разу – групи ПЕ ($p_{Ia-Iб}=0,000$, $p_{Ia-II}=0,000$). У пацієток з ПЕ, навіть за відсутності ХЕ, також мало місце підвищення мітотичної активності клітин епітелію залоз, рівень експресії Ki-67 склав у них $28,78 \pm 7,73\%$ і був значно вищим, ніж у здорових жінок ($p_{Ia-III}=0,000$).

**Фенотипічний склад імунокомпетентних клітин
в ендометрії обстежених жінок**

Показник, %	Ia група (n=34)	Iб група (n=36)	II група (n=30)	III група (n=30)
CD138	0 ^{c, d}	14±9,01 ^{a, b}	10,1±2,41 ^{a, b}	0
CD56	17 (15–20) ^{a, c, d}	35 (34–35) ^b	45 (35–45) ^{a, b}	24,57±3,6
CD16	19,67±3,43 ^{a, d}	15 (12–15) ^{a, d}	35 (30–35) ^{b, c}	32,57±5,13
CD45	38,89±6,97 ^d	54 (50–55) ^a	54,14±3,44 ^{a, b}	30 (30–35)
CD68	11,56±6,37 ^d	13,44±4,45	30 (30–32) ^{a, c}	6,71±1,25
Ki 67 залози	28,78±7,73 ^{a, c, d}	42,89±10,61 ^{a, b}	44,29±8,86 ^{a, b}	5,43±1,13
Ki 67 строма	6,67±1,0 ^{c, d}	18 (15–20) ^b	14 (12–15) ^b	12,0±1,53

Примітки. Залежно від виду розподілу ознаки дані представлені у вигляді M±SD (тест Шапіро – Уїлка, p>0,05) або Me (IQR) (тест Шапіро – Уїлка, p<0,05):

a – різниця достовірна відносно такої в III групі (p<0,05);

b – різниця достовірна відносно такої в Ia групі (p<0,05);

c – різниця достовірна відносно такої в Ib групі (p<0,05);

d – різниця достовірна відносно такої в II групі (p<0,05).

В процесі вивчення механізмів розвитку ПЕ проаналізовано зміни гормонального гомеостазу (табл. 2). Середні показники базального рівня ФСГ, ЛГ, естрадіолу та пролактину у жінок усіх обстежених груп перебували в межах нормальних значень. Співвідношення ФСГ/ЛГ у пацієток груп Ib, II та III наближалось до 1, тоді як у жінок з ПЕ (група Ia) даний показник збільшувався до 1,4, що свідчило про виснаження стероїдпродукуючої функції яєчників.

Гормонограма обстежених пацієток

Показник	Ia група (n=34)	Iб група (n=36)	II група (n=30)	III група (n=30)	p
ФСГ, Од/л	6,2 (5,3–7,3)	7,21±3,01	4,93±1,3	5,73±1,73	0,221 ^{c, b}
ЛГ, Од/л	4,5 (4,3–7,7)	6,43±2,82	4,44±1,01	6,12±3,13	0,789 ^{c, b}
Естрадіол, пг/мл	70,4±36,45	61,51±25,81	99,71±17,41	88,99±17,63	0,076 ^{a, b}
Пролактин, нг/мл	14,08±4,59	12,91±8,13	18,64±4,75	15,43±5,34	0,291 ^{a, b}
Прогестерон, нг/мл	5,25±4,43 ^{1, 2}	9,32±5,65 ¹	15,6±2,44	20,96±1,06	0,0000 ^c

Примітки. Залежно від виду розподілу ознаки дані представлені у вигляді M±SD (тест Шапіро – Уїлка, p>0,05) або Me (IQR) (тест Шапіро – Уїлка, p<0,05):

a – параметричний, однофакторний дисперсійний аналіз варіацій (ANOVA);

b – немає відмінностей в групах, проведення парного аналізу груп є недоцільним;

c – ранговий аналіз варіацій за методом Краскела – Уолліса;

1 – різниця достовірна відносно такої в III групі (p<0,05);

2 – різниця достовірна відносно такої в II групі (p<0,05).

У всіх жінок з ПЕ незалежно від наявності чи відсутності МП було виявлено абсолютну гіпогестагенію у II фазу МЦ. Середній вміст прогестерону в сироватці крові у пацієток Ia групи склав $5,25 \pm 4,43$ нг/мл, що в 4 рази нижче, ніж в осіб контрольної групи ($20,96 \pm 1,06$ нг/мл; $p=0,000$), і в 3 рази, ніж у жінок II групи ($15,6 \pm 2,44$ нг/мл; $p=0,017$). Аналогічне явище спостерігали у пацієток Ib групи – середній вміст прогестерону у них склав $9,32 \pm 5,65$ нг/мл ($p=0,004$).

Імуногістохімічна оцінка рецепторного апарату ендометрія в обстежених не виявила будь-якої нерівномірності експресії ER і PR як в залозах, так і в стромі (табл. 3).

Таблиця 3

Експресія стероїдних рецепторів в ендометрії

Показник, %	Ia група (n=34)	Ib група (n=36)	II група (n=30)	III група (n=30)	p
ER α залоз	$99,67 \pm 2,0$	$100,0 \pm 1,58$	$99,43 \pm 1,72$	$99,29 \pm 1,8$	0,863 ^{a, b}
ER α стромі	$88,11 \pm 5,51$	$89,44 \pm 4,61$	89 (85–91)	$88,29 \pm 4,35$	0,902 ^{c, b}
PR залоз	$96,78 \pm 4,55$	$99,33 \pm 1,58$	$97,43 \pm 4,79$	$97,0 \pm 4,16$	0,717 ^{c, b}
PR стромі	$87,44 \pm 6,19$	$88,22 \pm 6,3$	$84,57 \pm 14,42$	$85,43 \pm 14,42$	0,821 ^{a, b}

Примітки. Залежно від виду розподілу ознаки дані представлені у вигляді $M \pm SD$ (тест Шапіро – Уїлка, $p > 0,05$) або Me (IQR) (тест Шапіро – Уїлка, $p < 0,05$):

a – параметричний, однофакторний дисперсійний аналіз варіацій (ANOVA);

b – немає відмінностей в групах, проведення парного аналізу груп є недоцільним;

c – ранговий аналіз варіацій за методом Краскела – Уолліса.

Наявності дисбалансу рецепторної активності в самому поліпі також не було виявлено. В Ia групі концентрація ER і PR в залозах ($99,33 \pm 2,35$ і $97,44 \pm 4,48\%$ відповідно) і в стромі (90 (89–92) і $89,11 \pm 5,67\%$ відповідно) поліпа не відрізнялася від такої в групі Ib. Існування ПЕ на тлі ХЕ у пацієток цих груп не спричинило значущих змін рецепторного апарату ні в залозистому, ні в стромальному компоненті поліпа.

Проведення кореляційного аналізу між досліджуваними чинниками дозволило проаналізувати природу і взаємозв'язок патологічних процесів в ендометрії. За рівнем експресії стероїдних рецепторів залозистий епітелій і строма ендометрія у жінок з ПЕ і МП відповідали фазі проліферації. При цьому будь-яких кореляційних залежностей між рівнем експресії Ki67 та ER і PR не було виявлено. Якщо підвищення мітотичної активності в ендометрії не пов'язано зі зміною рецепції, то ймовірно причина криється в змінах локального імунітету. Дане припущення підтвердили результати кореляційного аналізу.

Ендометрій жінок з ізольованими ПЕ характеризувався зворотною кореляційною залежністю між підвищеною експресією Ki67 та зменшеною кількістю CD16 ($r=0,81$; $p=0,007$) і CD56 ($r_s=0,63$; $p=0,016$). Таке зменшення НК-клітин свідчило про наявність імунної гіпореактивності і гіпофункції та можливу роль зниженого противірусного і протипухлинного захисту у формуванні поліпа. У

тих пацієнток, у яких ПЕ існували на тлі МП, подібні зміни були встановлені щодо CD16 ($r_s=0,84$; $p=0,003$ в залозах і $r_s=0,76$; $p=0,017$ в стромі), CD138 ($r=0,66$; $p=0,046$ в залозах і $r_s=0,75$; $p=0,019$ в стромі) та CD68 ($r_s=0,62$; $p=0,014$ в залозах і $r_s=0,82$; $p=0,006$ в стромі). Проліферативна активність ендометрія у даних пацієнток доведено залежала як від вираженості імунодефіциту, так і від інтенсивності запального процесу. МП продемонстрували наявність прямого кореляційного взаємозв'язку величини Ki67 із кількістю макрофагів (CD68) ($r_s=0,91$; $p=0,043$) і плазматичних клітин (CD138) ($r=0,84$; $p=0,001$ в залозах і $r_s=0,51$; $p=0,042$ в стромі).

Отже, на підставі вивчених клініко-анамнестичних даних, результатів сонографічного, мікробіологічного, гормонального дослідження та показників ПГХД морфофункціонального стану ендометрія було виділено окремі клініко-патогенетичні варіанти ПЕ: МП; ПЕ в поєднанні з МП; ізольовані ПЕ (табл. 4).

У механізмі розвитку ізольованого ПЕ велику роль відіграють дефіцит прогестерону і локальний імунний дисбаланс з вираженою гіпофункцією НК-клітинної ланки, які, існуючи на тлі вірусної і грибової інвазії, доведено призводять до надлишкової проліферації клітин ендометрія. У разі поєднання ПЕ з МП усі перераховані вище механізми потенціують активний запальний процес шляхом додаткової ініціації проліферації. МП, як макроскопічний прояв активного запального процесу при ХЕ, характеризуються вогнищевими клітинними інфільтратами, частіше представленими плазматичними клітинами, макрофагами і НК-клітинами, активність яких призводить до надлишкової патологічної проліферації ендометрія навіть за відсутності гормонально-рецепторних порушень.

Виявлені особливості дозволили обґрунтувати доцільність використання різного об'єму лікувальних заходів при кожному з клініко-патогенетичних варіантів ПЕ окремо.

Третій етап проведеного дослідження передбачав апробацію та оцінку ефективності розробленого курсу патогенетичної терапії ПЕ. Для цього всіх жінок у кожній з груп випадковим методом було розділено в дві підгрупи. Пацієнтки, які отримали повний лікувальний комплекс (ПЛК), склали підгрупи ПЛК. Жінки, що отримали базисний обсяг терапії (у нашому дослідженні він мав назву «частковий лікувальний комплекс» – ЧЛК), склали групи порівняння (табл. 5).

Розробляючи схеми лікування, ми керувалися принципом поетапного вирішення цілої низки завдань. Поліпектомія, як перше з них, передбачала застосування стандартної уніфікованої методики з використанням гістероскопічного або гістерорезектоскопічного обладнання. Враховуючи той факт, що у відповідь на зниження рівня прогестерону в ендометрії виникає запальна реакція, метою наступного завдання було її нівелювання. Цільовими точками для терапевтичного впливу за таких умов були: тучні клітини (ТК), циклооксигеназа-2 (СОХ-2), гіпоксія, інфламмасоми та симбіонтна флора.

З усього розмаїття лейкоцитів, що виникають у відповідь на зниження рівня прогестерону в ендометрії, високоактивними і численними є ТК. Взаємодія ТК і фібробластів є критично важливою подією для такого явища, як фіброз, впливаючи на ендотеліальні клітини, які запускають ангиогенез; взаємодіючи з епітеліоцитами,

Основні клініко-патогенетичні варіанти ПЕ

Показник	ПЕ ізольований	ПЕ в поєднанні з МП	МП	
Клінічні симптоми	<ul style="list-style-type: none"> первинне безпліддя; надлишкова маса тіла або ожиріння 		<ul style="list-style-type: none"> вторинне безпліддя; поліменорея 	
Анамнестичні дані	<ul style="list-style-type: none"> доброякісні захворювання яєчників і подальше оперативне лікування; доброякісні захворювання шийки матки і подальше лікування (деструктивні методи) 		<ul style="list-style-type: none"> невиношування вагітності 	
Ехографічні особливості	<ul style="list-style-type: none"> 59% – типова ехокартина, овальне чи округле утворення середньої або підвищеної ехогенності з гіпоехогенним обідком і судинною ніжкою; 41% – нетипова ехокартина, тільки деформація гіперехогенної структури М-еха; мультифолікулярна структура яєчників 		<ul style="list-style-type: none"> не візуалізуються під час УЗД; розширені вени міометрія і параметрія; нормальна структура яєчників 	
Інфект: • піхва • порожнина матки	<i>Lactobacillus</i> 10 ⁶ –10 ⁷ КОЕ/мл		<i>Lactobacillus</i> <10 ⁶ КОЕ/мл	
	<i>Candida</i> , ВПГ 1, 2, 6-го типу		УПФ ідентична такій у здорових жінок	
Гормональний гомеостаз	ФСГ/ЛГ=1,4 ↓↓ прогестерон	ФСГ/ЛГ=1 ↓ прогестерон	ФСГ/ЛГ=1 N прогестерон	
ER	Норма	Норма	Норма	
PR	Норма	Норма	Норма	
	↓	CD56, CD16	CD16	-
	↑	-	CD138, CD45	CD138, CD45, CD56, CD68
Проліферація (Кі67)	↑	↑↑	↑↑	
Кореляційний взаємозв'язок	ПРОЛІФЕРАЦІЯ/ ІМУНОДЕФІЦИТ	ПРОЛІФЕРАЦІЯ/ ІМУНОДЕФІЦИТ/ ЗАПАЛЕННЯ	ПРОЛІФЕРАЦІЯ/ ЗАПАЛЕННЯ	

вони ініціюють їхнє зростання; стимулюючи ріст пухлинних клітин, разом з тим здійснюють імуносупресивну дію на клітини імунної системи і пригнічують їхню здатність до детекції онкоклетин. Враховуючи доведену нами роль дефіциту прогестерону в розвитку ПЕ, а також наявні дані літератури, що вказують на виявлення ТК в структурі ПЕ, з метою впливу на активацію і дегрануляцію ТК до складу ПЛК1 і ПЛК2 було включено Кетотифен, стабілізатор мембран ТК, внутрішньо по 1 мг двічі на добу протягом 2 міс.

Дефіцит прогестерону неминуче призводить до надмірної експресії COX-2 і підвищення концентрації простагландину E (PgE2) і простагландину F2 α (PgF2 α). COX-2 затримує апоптоз та активує неоангіогенез. PgE2 збільшує синтез естрогенів, підсилює ангіогенез, гальмує апоптоз і активує зріст фібробластів, що, своєю чергою, призводить до формування аномального автономного вогнища проліферації в ендометрії. З метою уповільнення активності COX-2 у ПЛК1, ПЛК2 і ПЛК3 було включено неспецифічний протизапальний препарат (НПЗП) індометацин у формі ректальних супозиторіїв по 100 мг курсом на 7 діб. Додаткове включення ацетилсаліцилової кислоти до запропонованої схеми лікування дозволяє усунути локальні порушення мікроциркуляції в ендометрії та подальшу гіпоксію. Ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75 мг на добу призначали в ПЛК1, ПЛК2 і ПЛК3 після курсу введення супозиторіїв з індометацином тривалістю 3 міс.

У публікаціях останніх десятиліть, присвячених проблемам ХЕ і безпліддя, все частіше висловлюється припущення про можливу неадекватну імунну відповідь скомпromетованого ендометрія на наявність бактерій-синантропів у матці. Проявляється він в ініціації аутоімунного (асептичного) запалення, коли на персистенцію цілком легітимних мікробів в імуноцитах слизової оболонки матки відбувається збірка, активація і, що не менш важливо, тривала персистенція інфламмасом. Саме функціонування «нерозібраних» комплексів інфламмасом, які постійно генерують запальну реакцію, і лежить в основі хронізації процесу. З огляду на це в комплекс лікування пацієнок з ПЕ було включено Епігалін. Епігаллокатехін-3-галлат, що входить до складу цього препарату, здатен усувати хронічне запалення завдяки гальмуванню активності інфламмасом. Крім того, він має здатність активувати фагоцитоз та пригнічувати активність COX-2, простагландину та ангіогенезу. Індол-3-карбінол, який є другою складовою Епігаліну, індукує процеси апоптозу в патологічно змінених клітинах, нейтралізує дію факторів росту, справляє потужний противірусний ефект, блокуючи синтез проонкогенних білків і спричиняючи виборчу загибель заражених клітин, а також тих, що зазнали вірогенної пухлинної трансформації. Жінки підгруп ПЛК1, ПЛК2 і ПЛК3 отримували Епігалін по одній капсулі двічі на день упродовж 3 міс.

Згідно з рекомендаціями CDC (2015) в групах пацієнок з ХЕ як у складі ЧЛК2 і ЧЛК3, так і у складі ПЛК2 та ПЛК3 в якості антибактеріальної терапії було обрано схему: доксициклін (по 100 мг внутрішньо двічі на день протягом 2 тиж) + цефтріаксон (250 мг внутрішньом'язово одноразово). З метою відновлення вагінальної мікрофлори до складу ПЛК усіх підгруп було включено пробіотик Пробіс Феміна по одній капсулі внутрішньо двічі на день протягом 14 днів.

Комплекс лікувальних заходів

Об'єм лікувальних заходів	ПЕ ізольований		ПЕ в поєднанні з МП		МП	
	ЧЛК1 (n=15)	ПЛК1 (n=19)	ЧЛК2 (n=17)	ПЛК2 (n=19)	ЧЛК3 (n=13)	ПЛК3 (n=17)
	Поліпектомія	Поліпектомія	Поліпектомія	Поліпектомія		
			Доксициклін	Доксициклін	Доксициклін	Доксициклін
		Алокін-альфа		Алокін-альфа		
		Індометацин		Індометацин		Індометацин
		Епігалін		Епігалін		Епігалін
		Пробіз Феміна		Пробіз Феміна		Пробіз Феміна
		Ітраконазол		Ітраконазол		Ітраконазол
		Кетотифен		Кетотифен		Детралекс
			Дистрептаза		Дистрептаза	
Дидрогестерон з 11-го по 25-й день МЦ	Дидрогестерон з 5-го по 25-й день МЦ	Дидрогестерон з 11-го по 25-й день МЦ	Дидрогестерон з 5-го по 25-й день МЦ	Дидрогестерон з 11-го по 25-й день МЦ	Дидрогестерон з 11-го по 25-й день МЦ	
	Ацетилсаліцилова кислота		Ацетилсаліцилова кислота		Ацетилсаліцилова кислота	
			Апі-Норм		Апі-Норм	

З огляду на те, що у жінок з ПЕ порожнина матки достовірно частіше була інфікована грибами роду *Candida*, а також зважаючи на тривалу антибіотикотерапію, ПЛК раціонально було доповнити протигрибковим лікуванням. Ітраконазол жінкам підгруп ПЛК1, ПЛК2 і ПЛК3 призначали за такою схемою: по 100 мг двічі на добу протягом 7 днів, потім 200 мг у перший день менструації впродовж трьох МЦ.

Враховуючи високу інфікованість ендометрія ВПГ у жінок з ПЕ, а також встановлений факт локального зниження протиінфекційного імунітету, в комплексну терапію ПЕ було включено препарат Алокін-альфа. Завдяки впливу на дві основні системи противірусного захисту, які відіграють основну роль у стримуванні вірусної агресії – систему інтерферону і НК-клітини, він покращує розпізнавання уражених клітин, дозволяє ліквідувати осередки реплікації вірусу і загалом чинить не тільки і не стільки противірусну, скільки імуномодельовальну дію. Жінкам підгруп ПЛК1 і ПЛК2 Алокін-альфа вводили підшкірно в дозі 1 мг через день (6 ін'єкцій на курс). Після 3 тиж перерви препарат призначали у дозі 1 мг підшкірно один раз на тиждень (усього 3 ін'єкції).

З метою гальмування розвитку і для досягнення регресії продуктивного компонента хронічного запалення, а також процесів фіброзу, поліпшення кровообігу і мікроциркуляції у вогнищі запалення за наявності МП у поєднанні з ПЕ або з їхньою відсутністю застосовували протеолітичний ферментний препарат Дистрептазу у формі ректальних супозиторіїв. Його призначали жінкам підгруп ПЛК2 і ПЛК3 таким чином: по одному супозиторію тричі на добу протягом 3 днів, далі по одному – двічі на добу впродовж 3 днів, потім по одному – один раз на добу протягом 5 днів і далі по одному – через добу впродовж 5 днів.

Наявність ехографічних ознак тазової веностазії у жінок з МП зумовила включення в ПЛК3 препарату Детралекс по 2 таблетки на добу протягом 3 міс.

З метою відновлення фертильності і усунення дефіциту прогестерону в усіх жінок з ПЕ і МП обов'язково застосовували препарат прогестерону. Дидрогестерон у дозі 10 мг двічі на добу призначали всім пацієнткам підгруп ЧЛК1, ЧЛК2 і ЧЛК3 з 11-го по 25-й день МЦ, підгруп ПЛК1 і ПЛК2 – з 5-го по 25-й день МЦ протягом 6 міс. Пацієнткам з МП (ПЛК3) препарат призначали за аналогічною схемою в групі порівняння з 11-го по 25-й день МЦ. Таке рішення було зумовлено відсутністю необхідності усунення дефіциту прогестерону. Основною метою призначення дидрогестерону цим пацієнткам полягало в посиленні біосинтетичних реакцій, активації гормональної чутливості та відновленні рецептивності ендометрія.

З метою поліпшення трофіки ендометрія та зменшення вираженості запальних процесів ПЛК пацієнткам з ХЕ (ПЛК2, ПЛК3) додатково призначали апіфітопрепарат Апі-Норм за такою схемою: по одному ректальному супозиторію на ніч протягом 10 днів щоденно, потім – двічі на тиждень упродовж 5 тиж.

Контроль ефективності терапевтичних заходів здійснювали через 3 міс по закінченні лікування. Важливим критерієм ефективності ПЛК була позитивна динаміка в реалізації репродуктивної функції. Протягом року кількість настання спонтанних вагітностей серед жінок, яким проводили ПЛК, склала 59–68% і

достовірно перебільшувала відповідний показник у групах ЧЛК (12–27%).

Аналіз результатів корекції локальних імунних порушень продемонстрував, що в підгрупі ПЛК1 спостерігалось достовірне збільшення кількості CD16 ($30,0 \pm 3,39\%$) і CD56 ($23,0 \pm 1,58\%$) порівняно з показниками до лікування ($18,6 \pm 2,61$ і $16,6 \pm 2,07\%$ відповідно; $p_1=0,0002$) і підсумковими показниками в контрольній групі ($16,75 \pm 2,22$ і $17,0 \pm 2,45\%$ відповідно; $p_2=0,000$). У когорті жінок, яким проводили ПЛК2, поряд зі збільшенням кількості CD16 (з $14,83 \pm 1,33$ до $33,0 \pm 2,83\%$; $p_1=0,000$, $p_2=0,028$) реєстрували зменшення кількості CD56 (з $36,17 \pm 4,49$ до $30,83 \pm 2,14\%$; $p_1=0,003$, $p_2=0,000$). У пацієток підгрупи ПЛК3 також було виявлено статистично значущу нормалізацію кількості CD56 (з $41,25 \pm 4,79$ до $20,5 \pm 1,29\%$; $p_1=0,005$) без істотних коливань кількості CD16. При проведенні ЧЛК достовірних відмінностей щодо кількості CD56 і CD16 до і після лікування не відзначено. Кількість макрофагів (CD68) після лікування достовірно зменшилася до контрольних значень в групах ПЛК1 (з 15 (12–15) до 8 (7–9)%; $p_1=0,043$), ПЛК2 (з $15,67 \pm 4,03$ до $9,0 \pm 2,28\%$; $p_1=0,049$), ПЛК3 (з $27,5 \pm 8,66$ до $7,75 \pm 0,96\%$; $p_1=0,022$) і ЧЛК3 (з $30,0 \pm 0,63$ до $14,0 \pm 2,65\%$; $p_1=0,009$). У жінок підгрупи ПЛК2 CD138 після лікування не були виявлені в жодному випадку ($p_1=0,013$). При МП їхня кількість у підгрупі ПЛК3 склала $0,63 \pm 0,48\%$, що також було статистично значущим результатом відносно початкового рівня ($10,25 \pm 3,30\%$; $p_1=0,009$). Визначення вмісту плазмоцитів у підгрупах ЧЛК2 і ЧЛК3 також виявило зниження показника в 2–3 рази, проте отримані результати не були розцінені як статистично значущі.

Після лікування відзначено нормалізацію проліферативних процесів в ендометрії. Кількість епізодів неадекватної експресії Ki67 виявилася значно меншою як в когорті ЧЛК, так і в когорті ПЛК. При цьому слід зазначити, що найменші показники все ж були зареєстровані у пацієток, які отримали лікування в повному обсязі. У цих жінок рівень Ki67 після лікування був максимально наближений до нормального: 9 (8–9)% в групі ПЛК1 ($p_1=0,043$, $p_2=0,020$), $9,17 \pm 1,17\%$ в групі ПЛК2 ($p_1=0,000$, $p_2=0,016$) і $4,75 \pm 0,96\%$ в групі ПЛК3 ($p_1=0,003$, $p_2=0,009$).

Отримані результати свідчать, що проведення комплексної терапії при ПЕ і ХЕ сприяє досягненню достовірно більш виражених змін у структурі ендометрія, ніж неповний курс лікування. Запропонований диференційований патогенетично обґрунтований підхід до лікування пацієток з ПЕ дозволив достовірно зменшити вираженість клінічних симптомів захворювання, відновити репродуктивну функцію, ехографічну та морфологічну картину ендометрія, усунути мікробіологічні порушення, а також нормалізувати рівень імунокомпетентних клітин, процесів проліферації та апоптозу в ендометрії.

ВИСНОВКИ

1. Поліпи ендометрія і хронічний ендометрит – дві найпоширеніші причини нез'ясовного безпліддя у жінок репродуктивного віку. За даними проведеного дослідження визначено, що питома вага неплідності складає у пацієток з такою патологією 67 і 87% відповідно.

2. На підставі вивчених клініко-анамнестичних даних, результатів сонографічного, мікробіологічного, гормонального дослідження та імуногістохімічних характеристик морфофункціонального стану ендометрія виділено окремі клініко-патогенетичні варіанти поліпів ендометрія:

- мікрополіпи як наслідок хронічного запального процесу в ендометрії;
- поліпи ендометрія в поєднанні з мікрополіпами;
- ізольовані поліпи ендометрія, які існують на тлі інтактного ендометрія.

3. Клінічна картина за наявності як мікрополіпів, так і поліпів ендометрія характеризувалася перш за все больовим синдромом (відповідно 57 і 39%), аномальними матковими кровотечами (відповідно 60 і 64%) та дисменореї (відповідно 57 і 49%). При цьому в анамнезі 67% жінок з поліпами були відомості про неплідність: у 72% пацієнток – внаслідок первинного, тоді як за наявності мікрополіпів неплідність складала 87% (у 65% – здебільшого за рахунок вторинного), а епізоди невиношування реєстрували у 30% жінок.

4. Типову ультразвукову картину поліпів ендометрія, що характеризувалася наявністю овального утворення підвищеної ехогенності з ан- або гіпоехогенним обідком, спостерігали лише у 59% жінок з поліпами. У решти реєстрували тільки ехографічні ознаки хронічного ендометриту: гіперехогенні включення, нерівний контур ендометрія, неоднорідну, із зонами різної ехогенності ехоструктуру ендометрія, а поліпи вважали лише гістероскопічною та морфологічною знахідкою.

5. Пацієнткам обстежених груп порівняно зі здоровими жінками властиві зміни мікробіоценозу піхви, які полягали в зменшенні кількості лактобацил (менше 10^7 КУО/мл) та підвищенні титрів умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів (більше 10^4 КУО/мл) і були більш виражені за наявності мікрополіпів, ніж у разі виявлення поліпів. Мікробіологічна характеристика ендометрія у пацієнток з мікрополіпами достовірно не відрізнялась від такої у здорових жінок. У пацієнток з поліпами, ізольованими чи в поєднанні з мікрополіпами, виявлено колонізацію ендометрія вірусами простого герпесу 1, 2, 6-го типу (17%) і грибами роду *Candida* (21%), що суттєво перевищувало відповідні показники у здорових жінок та у пацієнток з мікрополіпами.

6. Пацієнткам з ізольованими поліпами ендометрія властиві виражена гіпогестагенія в лютеїнову фазу менструального циклу ($5,25 \pm 4,43$ нг/мл) і знижений індекс фертильності (ФСГ/ЛГ=1,4). У жінок з поліпами ендометрія у поєднанні з мікрополіпами також реєстрували достовірне зниження вмісту прогестерону ($9,32 \pm 5,65$ нг/мл). У той же час за наявності мікрополіпів будь-які гормональні порушення були відсутні.

7. Дослідження стану рецепторного апарату не виявило будь-яких характерних порушень в експресії стероїдних рецепторів до естрогенів і прогестерону в ендометріальних залозах і стромі для жодного з клінічних варіантів поліпів ендометрія, що свідчить про відсутність істотного значення порушеної тканинної рецепції в генезі даної патології.

8. При ізольованому поліпі ендометрія виражені локальні імуногістохімічні зміни у вигляді зменшення кількості CD56 і CD16 свідчили про наявність імунної гіпореактивності і гіпофункції і можливу роль зниженого противірусного і

протиухлинного захисту у формуванні поліпа, що підтверджено наявністю зворотної кореляційної залежності між підвищеною експресією Ki67, CD16 ($r=0,81$) і CD56 ($r=0,63$). Поліпи ендометрія в поєднанні з мікрополіпами характеризувалися дисбалансом субпопуляцій лімфоцитів зі зменшенням кількості природних кілерів CD16 на тлі високого вмісту плазмоцитів (CD138) і CD45. Проліферативна активність ендометрія у цих пацієнток доведено залежала як від вираженості дизимунних порушень в ендометрії ($r=0,84$), так і від інтенсивності запального процесу ($r=0,62-0,82$). Мікрополіпи відрізнялися високою щільністю природних кілерів (CD56), достовірним збільшенням кількості CD45, підвищенням більш ніж у 4,5 разу рівня макрофагів (CD68) і CD138-лейкоцитів, що корелювало з підвищеною експресією Ki67 ($r=0,91$; $r=0,84$).

9. Запропонований диференційований патогенетично обґрунтований підхід до лікування пацієнток з поліпами ендометрія шляхом багатоланкового таргетного впливу сприяє усуненню запального мікрооточення, локальних імунних порушень і відновленню балансу в системі проліферація/апоптоз, завдяки чому вдається досягти стійкого терапевтичного ефекту і відновлення репродуктивної функції.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. ПЕ є важливим чинником розвитку патології репродуктивної функції і потребують обов'язкової верифікації та лікування у жінок з безпліддям, невиношуванням вагітності, невдалими спробами екстракорпорального запліднення, а також перед програмами допоміжних репродуктивних технологій.

2. Діагностичний алгоритм ПЕ поряд із загальноклінічними методами дослідження і ехографією органів малого таза має включати в себе комплексне мікробіологічне дослідження мікрофлори піхви, цервікального каналу і порожнини матки з обов'язковою детекцією вірусів (ВПЛ, ВПГ) в біоптаті ендометрія.

3. З огляду на високий відсоток нетипової ехокартини ПЕ і неможливість їхньої ідентифікації під час УЗД, доцільним є проведення гістероскопічного дослідження у всіх пацієнток з порушеннями репродуктивної функції.

4. Метод вибору адекватної тактики ведення пацієнток з ПЕ визначається його відповідністю одному з клініко-патогенетичних варіантів і ґрунтується на результатах досліджень:

- гормонального профілю (визначення рівня ФСГ і ЛГ на 3–5-й, прогестерону – на 21-й день МЦ);
- імуногістохімічного дослідження для уточнення наявності ХЕ (CD138), деталізації стану локальної імунної системи (CD56, CD16) і визначення проліферативної активності ендометрія (Ki67).

5. Комплексна терапія ПЕ має бути патогенетично обґрунтованою, спрямованою на усунення етіопатогенетичних чинників і включати протизапальні, антибактеріальні (за наявності ХЕ) і противірусні засоби.

6. З метою профілактики рецидивів патологічного процесу і обмеження проліферативної активності ендометрія при ендоскопічному видаленні ПЕ необхідно відразу в післяопераційний період призначати прогестагени та проводити комплексне протизапальне лікування. Такий підхід дозволяє нівелювати клінічні

симптоми захворювання (аномальні маткові кровотечі), знизити ризик розвитку аденоміозу та відновити структурно-функціональні характеристики ендометрія.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Неспецифический вульвовагинит смешанной этиологии: местное лечение – терапия выбора / Л. В. Калугина, Т. Ф. Татарчук, И. Н. Шакало, Д. Г. Герман // Репродуктивная эндокринология. – 2016. – № 1. – С. 94–100. *Збір та аналіз матеріалу, клінічне обстеження жінок.*

2. Герман Д. Г. Полипы эндометрия в репродуктивном возрасте: штрихи к клиническому портрету / Д. Г. Герман // Репродуктивная эндокринология. – 2016. – № 3. – С. 39–43.

3. Татарчук Т. Ф. Особенности ультразвуковой картины полипов и микрополипов эндометрия у женщин репродуктивного возраста / Т. Ф. Татарчук, Д. Г. Герман // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – № 4. – С. 322–331. *Збір та аналіз матеріалу, клінічне обстеження жінок, підготовка статті до друку.*

4. Татарчук Т. Ф. Особенности состояния шейки матки у женщин репродуктивного возраста с полипами и микрополипами эндометрия / Т. Ф. Татарчук, Д. Г. Герман // Здоровье женщины. – 2016. – № 7. – С. 108–111. *Збір матеріалу, клінічне спостереження, статистична обробка даних, підготовка статті до друку.*

5. Tatarchuk T. F. Progesteron: a little-known role of the well-known hero / T. F. Tatarchuk, D. G. Herman // Репродуктивная эндокринология. – 2016. – № 4. – С. 56–62. *Збір та аналіз матеріалу, обстеження жінок, підготовка статті до друку.*

6. Tatarchuk T. F. Endometrial polyps and micropolyps. Microbial landscape of the uterine cavity and its role in their formation / T. F. Tatarchuk, D. G. Herman // Репродуктивная эндокринология. – 2016. – № 6. – С. 14–21. *Набір матеріалу, клінічне спостереження, статистична обробка даних, підготовка статті до друку.*

7. Татарчук Т. Ф. Новое в диагностике хронического эндометрита / Т. Ф. Татарчук, Д. Г. Герман, Н. А. Редько // Збірник наукових праць. – Київ, 2014. – С. 290–294. *Збір та аналіз матеріалу, клінічне обстеження жінок, підготовка статті до друку.*

8. Патент на корисну модель № 91913 UA, МПК (2014.01) А61В 10/00. Спосіб діагностики запалення при гіперплазії ендометрія / Коваленко Є. П., Татарчук Т. Ф., Кубишкін А. В., Литвинова С. В., Алієв Л. Л., Редько Н. А., Герман Д. Г. ; заявник та патентовласник ДУ «Кримський державний медичний університет імені С. І. Георгієвського». – № u201400037 ; заявл. 08.01.14 ; опубл. 25.07.2014, Бюл. № 4. – 4 с. *Збір матеріалу, обстеження жінок, оформлення.*

9. Татарчук Т. Ф. К вопросу о патогенезе и лечении полипов эндометрия / Т. Ф. Татарчук, Д. Г. Герман // Матеріали XIV з'їзду акушерів-гінекологів України та наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (Київ, 22–23 верес. 2016 р.) // Збірник

наукових праць. – Київ, 2016. – Т. 38, № 2. – С. 32. *Збір та аналіз матеріалу, обробка даних, підготовка тез до друку.*

АНОТАЦІЯ

Герман Д. Г. Оптимізація комплексу лікування поліпів ендометрія. – 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, 2017.

Робота присвячена питанню підвищення ефективності лікування поліпів ендометрія у жінок репродуктивного віку.

Виділені окремі клініко-патогенетичні варіанти поліпів ендометрія: ізольовані поліпи, мікрополіпи, поліпи в поєднанні з мікрополіпами. Встановлено, що дефіцит прогестерону та локальний імунний дисбаланс з вираженою гіпофункцією NK-клітинної ланки на тлі вірусної і грибової інвазії ендометрія призводять до надлишкової проліферації клітин та розвитку ізольованого поліпа. У разі поєднання поліпа з мікрополіпами всі перераховані вище механізми потенціують активний запальний процес. Мікрополіпи, як макроскопічний прояв активного запального процесу при хронічному ендометриті, характеризуються вогнищевими інфільтраціями з лейкоцитів (CD45), макрофагів (CD68), плазматичних (CD138) та NK- (CD56) клітин, активність яких призводить до надлишкової патологічної проліферації ендометрія навіть за відсутності гормонально-рецепторних порушень.

Розроблено і апробовано комплексну, патогенетично обґрунтовану та диференційовану терапію поліпів ендометрія, яка дозволяє ліквідувати запальний процес, сприяє досягненню стійкого терапевтичного ефекту і відновленню репродуктивної функції.

Ключові слова: поліп ендометрія, мікрополіп, хронічний ендометрит, безпліддя, гістероскопія, гістерорезектоскопія, лікування, профілактика.

АННОТАЦИЯ

Герман Д. Г. Оптимизация комплекса лечения полипов эндометрия. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». – Киев, 2017.

Работа посвящена вопросу повышения эффективности лечения полипов эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

Выделены основные клинико-патогенетические варианты полипов эндометрия: изолированные полипы, микрополипы, полипы в сочетании с микрополипами.

Установлено, что наличие как микрополипов, так и полипов эндометрия сопровождается наличием болевого синдрома (57 и 39% случаев соответственно), аномальных маточных кровотечений (60 и 64% соответственно), дисменореи (57 и

49% соответственно) и бесплодия (87 и 67% соответственно).

По данным сонографического исследования органов малого таза установлено, что типичная ультразвуковая картина полипов эндометрия характерна для 59% женщин. У остальных пациенток с полипами эндометрия регистрировали только эхографические признаки хронического эндометрита.

Изучение микробиологического спектра влагалища продемонстрировало уменьшение количества лактобацилл и повышение удельного веса условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, которые были более выражены при микрополипах, нежели при полипах. Микробиологическая характеристика эндометрия у пациенток с микрополипами значимо не отличалась от таковой у женщин контрольной группы, тогда как у пациенток с изолированными полипами или в сочетании с микрополипами отмечена колонизация эндометрия вирусами простого герпеса 1, 2, 6-го типа (17%) и грибами рода *Candida* (21%).

Анализ гормонального гомеостаза выявил, что для пациенток с полипами эндометрия, как изолированными, так и в сочетании с микрополипами, характерна выраженная гипогестагения в лютеиновую фазу менструального цикла ($5,25 \pm 4,43$ и $9,32 \pm 5,65$ нг/мл соответственно). При наличии микрополипов какие-либо гормональные нарушения не обнаружены.

Исследование состояния рецепторного аппарата не выявило характерных изменений в экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эндометрии.

По данным проведенного иммуногистохимического исследования эндометрия установлено, что для изолированного полипа характерно уменьшение количества NK-клеток, что свидетельствует о роли сниженной противоопухолевой и противовирусной защиты в формировании полипа и подтверждено наличием обратной корреляционной зависимости между повышенной экспрессией Ki67 и CD16, CD56. Полипы эндометрия в сочетании с микрополипами характеризуются дисбалансом субпопуляций лимфоцитов со сниженным уровнем CD16 и высоким – CD138 и CD45. Микрополипы отличаются высокой плотностью CD56, CD138, CD68 и CD45 и ее корреляция с повышенной экспрессией Ki67.

Патогенетически обоснован, разработан и апробирован дифференцированный подход к лечению пациенток с полипами эндометрия. Доказано, что устранение воспалительного процесса и локальных иммунных нарушений, а также восстановление баланса в системе пролиферация/апоптоз способствует достижению стойкого терапевтического эффекта и восстановлению репродуктивной функции.

Ключевые слова: полип эндометрия, микрополип, хронический эндометрит, бесплодие, гистероскопия, гистерорезектоскопия, лечение, профилактика.

ABSTRACT

Herman D. G. Optimization of complex treatment of endometrial polyps. – Manuscript.

A thesis submitted for the degree of Candidate of Medical Sciences, in speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology – State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Science of Ukraine». – Kyiv, 2017.

The work is devoted to the issue of effectiveness improvement in treatment of endometrial polyps in women of reproductive age.

Highlighted are separate clinical and pathogenetic variations of endometrial polyps: isolated polyps, micropolyps, polyps in conjunction with micropolyps. In the course of study, it was found that progesterone deficiency and local immune imbalance with severe hypofunctional NK cells against viral and fungal infestations result in excessive endometrial cell proliferation and development of an isolated polyp. The case of a polyp merging with micropolyps potentiates an active inflammatory process alongside all of the mechanisms mentioned above. Micropolyps as a macroscopic manifestation of an active inflammatory process in chronic endometritis are characterized by focal infiltrates of leukocytes (CD45), macrophages (CD68), plasmacells (CD138) and NK (CD56) cells, whose activity leads to excess abnormal proliferation of endometrium, even in the absence of hormone receptor disorders.

Developed and tested is a comprehensive, pathogenically justified and differentiated therapy system for endometrial polyps, which enables to eliminate inflammation, contributes to sustained therapeutic effect and restores reproductive function.

Key words: endometrial polyp, micropolyp, chronic endometritis, infertility hysteroscopy, hysteroresectoscopy, treatment, prevention.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВПГ – вірус простого герпесу
- ВПЛ – вірус папіломи людини
- ІГХД – імуногістохімічне дослідження
- ІМТ – індекс маси тіла
- КУО – колонієутворювальні одиниці
- ЛГ – лютеїнізувальний гормон
- МП – мікрополіп
- МЦ – менструальний цикл
- НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
- ПЕ – поліп ендометрія
- ПЛК – повний лікувальний комплекс
- ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція
- ТК – тучні клітини
- УЗД – ультразвукове дослідження
- УПФ – умовно-патогенна флора
- ФСГ – фолікулостимулювальний гормон
- ХЕ – хронічний ендометрит
- ЧЛК – частковий лікувальний комплекс
- CD138 – маркер плазматичних клітин
- CD45 – загальний лейкоцитарний антиген
- CD68 – маркер макрофагів
- СОХ-2 – циклооксигеназа-2
- ER – естрогенові рецептори
- NK (CD56, CD16) – натуральні кілери

PR – прогестеронові рецептори

PgE – простагландин E

PgF₂ α – простагландин F₂ α

IQR – інтерквартильний розмах