

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

**ДЖУПІН ВОЛОДИМИР ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК 618.14-002-005.7-006.363.03-036-084-08

**ПРОГНОЗУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ  
УСКЛАДНЕНЬ ЗАПАЛЬНОГО ХАРАКТЕРУ  
ПІСЛЯ ЕМБОЛІЗАЦІЇ МАТКОВИХ АРТЕРІЙ  
З ПРИВОДУ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук



Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

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

### **Науковий керівник**

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Косей Наталія Василівна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ), головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології.

### **Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, заслужений лікар України **Камінський В'ячеслав Володимирович**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (м. Київ), завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, директор Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини

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 « 21 » лютого 2017 р. о 14.00 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).

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

Автореферат розісланий « 20 » січня 2017 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради



Л. В. Квашніна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність роботи.** Висока частота доброякісних пухлин матки та ріст упродовж останніх десятиріч захворюваності на лейоміому матки (ЛМ), яку вважають найпоширенішою доброякісною пухлиною геніталій, обумовлюють актуальність розробки та удосконалення методів їхнього лікування (Bulun Serdar E., 2013; Lumsden M.–A., 2013; Khan A. T. et al., 2014). «Помолодіння» ЛМ, тенденція до реалізації репродуктивної функції жінками в більш старшому віці, а також розширення вікових меж фертильного періоду завдяки розвитку сучасних репродуктивних технологій обумовлюють збільшення частки пацієнок з даною патологією, які наполягають на збереженні матки та генеративної функції. Враховуючи вищенаведене, особливу важливість набувають органозберігаючі методи лікування при ЛМ (Jayakrishnan K. et al., 2013; Pitter M. C. et al., 2013; Sanooe M. F. et al., 2014; Torng P.–L., 2014).

Завдяки розвитку сучасних технологій на сьогодні запропоновано низку втручань, які дозволяють зберегти матку. Серед них консервативна міомектомія лапаротомним, лапароскопічним або вагінальним шляхом, метод сфокусованого ультразвуку, гістероскопічна резекція міоми, міолізис з використанням лазерного променя, електрокоагуляції, кріо- або радіохвильової енергії, емболізація маткових артерій (ЕМА) та їхня лапароскопічна оклюзія (Guido R. S. et al., 2013; Monleón J. et al., 2014; Sanooe M. F. et al., 2014; Segars James H. et al., 2014; Hahn M. et al., 2015; Medvedev M. V., 2015). Таке розмаїття методів лікування пацієнок з ЛМ ставить нові завдання перед лікарями, адже у кожному конкретному випадку іноді досить складно вибрати оптимальний метод. Кожна з методик має свої переваги та недоліки і характеризується певною кількістю ускладнень (Bhave Chittawar P. et al., 2014; Islam S. et al., 2014; Sanooe M. F. et al., 2014; Munro M. G., 2015). Зважаючи на вищенаведене, дуже важливим є завчасне прогнозування побічних ефектів при виконанні втручань та формування груп ризику з метою їхнього запобігання.

Однією з ефективних органозберігаючих операцій, що показані при ЛМ, є рентгеноендоваскулярна білатеральна ЕМА, яка на сьогодні є вже досить поширеною і виконується в Україні з 1998 р. (Альтман І. В. та співавт., 2014; Lumsden Obstetrics M.–A. et al., 2013; Segars James H. et al., 2014). Група міжнародних експертів визнала дане втручання за наявності цієї пухлини значною інновацією в органозберігаючому лікуванні жінок з ЛМ (Riu P. et al., 2013; Khan A. T. et al., 2014; Van Overhagen H. et al., 2015). Однак ЕМА також має свої недоліки і супроводжується ускладненнями, серед яких перше місце посідають ускладнення запального характеру (5,7 %), у тому числі з генералізацією інфекції, частота якої складає 2,6 % (Kaump G. R. et al., 2013; Mohan P. et al., 2013; Mara M. et al., 2014; McLucas B. et al., 2015). У той же час з огляду на те, що дана методика використовується не так давно (з 1995 р. в світі взагалі), на сьогодні ще недостатньо даних відносно її безпеки. Більшість робіт у доступній літературі присвячені вивченню ефективності ЕМА, і лише поодинокі дослідження – її несприятливим наслідкам (Jacobs M. A. P. et al., 2013; Kaump G. R. et al., 2013). Слід відзначити, що частота ускладнень під час госпіталізації з приводу ЛМ складає 2,7 %, а 26 % наслідків виникає після виписування пацієнтки зі стаціонару (McLucas B. et al., 2013; Mara M. et al., 2014; Torre A. et al., 2014). Ситуація ускладнюється тим, що

втручання виконує рентгеноендоваскулярний хірург, а диспансерний нагляд хворих із ЛМ здійснює гінеколог, і нерідко пацієнтки після ЕМА залишаються без нагляду, що призводить до пізньої діагностики післяопераційних ускладнень, несвоєчасної та не завжди адекватної їхньої корекції. На сьогодні відсутні чіткі рекомендації щодо підготовки хворих до ЕМА та принципів їх ведення в післяопераційний період, необхідності та обсягу проведення профілактичних заходів (Dariushnia Sean R., 2014). Усе вищевикладене обумовлює актуальність вивчення характеру ускладнень після ЕМА, розробки алгоритмів з їхнім прогнозуванням для виділення груп ризику та вибору методів профілактики і лікування.

**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).

**Мета дослідження** – зниження частоти ускладнень запального характеру при проведенні емболізації маткових артерій як методу лікування пацієнток із лейоміомою матки шляхом розробки алгоритму їхнього прогнозування, принципів профілактики та лікування на основі вивчення зв'язку змін біоценозу вагіни, показників імунітету, системи гемостазу та регіонарної гемодинаміки з особливостями перебігу післяемболізаційного періоду.

**Задачі дослідження:**

1. Дослідити клінічні особливості перебігу післяемболізаційного періоду та частоту і характер ускладнень рентгеноендоваскулярної білатеральної емболізації маткових артерій з приводу лейоміоми матки.
2. Вивчити особливості змін в системі гемостазу у досліджуємого контингенту жінок.
3. Встановити сонографічні характеристики та особливості регіонарної гемодинаміки у обстежених хворих на лейоміому матки до та після емболізації маткових артерій.
4. Дослідити зміни характеру біоценозу вагіни після проведення емболізації маткових артерій жінок з лейоміомою матки.
5. Встановити особливості клітинного та гуморального імунітету у жінок з лейоміомою матки до та після здійснення емболізації маткових артерій.
6. Розробити алгоритм і математичну модель з прогнозування розвитку післяемболізаційного синдрому у жінок з лейоміомою матки.
7. На основі отриманих даних розробити заходи з профілактики розвитку ускладнень при проведенні емболізації маткових артерій з метою лікування лейоміомою матки.
8. Розробити тактику лікування післяемболізаційного синдрому в залежності від ступеня його важкості.

**Об'єкт дослідження** – ускладнення після проведення емболізації маткових артерій.

**Предмет дослідження** – клінічні прояви, біоценоз вагіни, стан імунітету, система згортання крові, сонографічні особливості, регіонарна гемодинаміка у жінок

із лейоміомою матки після виконання емболізації маткових артерій.

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

**Наукова новизна одержаних результатів.** Доповнено наукові дані щодо особливостей перебігу післяемболізаційного періоду, а також частоти і характеру ускладнень після ЕМА залежно від кількості, величини, локалізації та кровопостачання лейоміоматозних вузлів, характеру мікробіоценозу вагіни, показників імунного статусу.

Вперше визначено чинники ризику та за допомогою методу покрокового дискримінантного аналізу розроблено алгоритм і математичну модель з прогнозування ускладнень запального характеру після ЕМА, що дозволило виділити групи ризику жінок щодо розвитку даних ускладнень.

Виявлено, що найчастіше ускладнення запального характеру після ЕМА розвиваються за наявності багатовузлової або субмукозної міоми, домінантного вузла великих розмірів, інтенсивного кровопостачання матки, а також анемії та даних запального анамнезу.

Встановлено, що виникнення зазначених ускладнень супроводжується збільшенням обсіменіння піхви умовно-патогенною і патогенною, переважно асоціативною, мікрофлорою на тлі зменшення кількості лактобацил та порушеннями клітинного і гуморального імунітету. Встановлено, що зміни імунітету за наявності ускладнень запального характеру полягають у порушенні функції фагоцитів і Т-клітинної ланки імунітету, а також підвищенні рівня IgG, IgM та низькомолекулярних субодиниць циркулюючих імунних комплексів, які справляють пошкоджуючу дію на ендотелій судин.

Вперше на підставі отриманих даних розроблено заходи з профілактики та патогенетично обґрунтовано методи лікування ускладнень запального характеру при ЛМ шляхом ЕМА залежно від їхнього характеру та ступеня важкості.

#### **Практичне значення одержаних результатів.**

Обґрунтовано доцільність бактеріологічного, імунологічного, сонографічного та доплерометричного досліджень у жінок з ЛМ перед проведенням ЕМА.

Застосування розробленої математичної моделі з прогнозування дає можливість виділити категорію пацієнток з високим ризиком виникнення ускладнень запального характеру з метою проведення вчасної їх профілактики або вибору іншого методу лікування при ЛМ.

На основі встановлених взаємозв'язків між гематологічними, імунологічними, бактеріологічними, сонографічними показниками та клінічним перебігом післяопераційного періоду розроблено патогенетично обґрунтований комплекс з профілактики виникнення ускладнень запального характеру після ЕМА.

За даними вивчення клінічних проявів запропоновано метод бальної оцінки ступеня важкості післяемболізаційного синдрому.

Розроблено диференційований лікувально-діагностичний алгоритм ведення жінок із ЛМ при ЕМА у післяемболізаційний період залежно від ступеня його важкості.

**Впровадження результатів досліджень.** Результати дисертаційної роботи

впроваджено на клінічних базах ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України», ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України», МНС «Мотор Січ» (м. Запоріжжя), Вінницького медичного центру «Людмила» та використовуються в практичній роботі лікарів з метою проведення профілактики ускладнень запального характеру у жінок з ЛМ після ЕМА.

**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 із ЛМ.

Під час виконання роботи здобувачем особисто було проведено клінічне та ультразвукове обстеження пацієнток, забір матеріалу для клініко-лабораторних і функціональних досліджень, сформовано дослідницькі групи.

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

#### **Апробація результатів дослідження.**

Основні положення дисертаційної роботи було викладено на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Безпечне материнство: на шляху реформ та інновацій» (м. Київ, 2012 р.), всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Секрети судинної хірургії: новітні мініінвазивні технології діагностики і лікування атеросклеротичних та тромботичних уражень судин» (м. Київ, 2012 р.), науково-практичній конференції «Гармонія гормонів – основа здоров'я жінки» (м. Київ, 2013 р.), конференції молодих вчених «Актуальні проблеми педіатрії, акушерства та гінекології» ДУ «ІПАГ НАМН України» (м. Київ, 2014 р.), науково-практичній конференції «Гармонія гормонів – основа здоров'я жінки» (м. Київ, 2015 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми педіатрії, акушерства та гінекології» (м. Київ, 2015 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Планування сім'ї в аспекті демографічної ситуації в державі» (м. Київ, 2016 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 19 робіт, з них – 11 статей у фахових журналах (7 статей у журналах та 4 – у збірниках наукових праць), 1 стаття у журналі та 2 тези конференцій; отримано 5 патентів України, серед них: 2 – патенти на винахід та 3 – на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 194 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, огляду літератури, методів досліджень, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Список використаних джерел викладено на 19 сторінка і включає 162 найменування, з них кирилицею 93 та латиницею 69. Роботу ілюстровано 30 рисунками та 80 таблицями.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ**

**Матеріали та методи дослідження.** Для вирішення поставлених завдань на першому етапі дослідження обстежено 150 жінок віком від 17 до 55 років з ЛМ, яким

було проведено ЕМА. До I групи було включено 41 жінку з ускладненнями запального характеру після ЕМА, до II – 109 пацієнток без запальних ускладнень після втручання, III (контрольна) групу склали 35 здорових жінок репродуктивного віку.

Крім того, критеріями відбору були: відсутність патології ендометрія і новоутворень яєчників, а також виключення гормонотерапії протягом одного року до проведення дослідження. Групи були репрезентативними за віком.

З метою апробації запропонованого комплексу профілактики розвитку запальних ускладнень після ЕМА було сформовано IVa групу дослідження, до якої включено 30 пацієнток з ЛМ із середнім або високим ризиком розвитку ускладнень запального характеру відповідно до розробленого методу прогнозування, яким проводили профілактичний комплекс лікування. Групу порівняння IVб склали 35 жінок з ЛМ із середнім або високим ризиком розвитку запальних ускладнень після ЕМА, яким було виконано втручання без проведення профілактики.

Для оцінки ефективності розробленого диференційованого лікування ускладнень запального характеру після ЕМА залежно від ступеня важкості післяемболізаційного синдрому були додатково відібрані 125 жінок з ЛМ, у яких в післяопераційний період ЕМА спостерігалися ускладнення запального характеру: V групу склали пацієнтки з післяемболізаційним синдромом середнього ступеня важкості, VI групу – жінки із післяемболізаційним синдромом важкого ступеня. Дані групи були розподілені на дві підгрупи: в підгрупі «а» застосовували запропонований лікувальний комплекс, в підгрупі «б» – проводили стандартне лікування.

Обстеження пацієнток здійснювали на клінічних базах відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України» з 2010 по 2015 р. (Київська міська клінічна лікарня № 9, Лікарня для вчених НАН України, Київський міський ендокринологічний центр). Перед проведенням обстеження всі жінки підписували інформовану згоду.

За спеціально розробленою анкетой вивчали параметри репродуктивного, гінекологічного і соматичного анамнезу, результати загальноклінічних та лабораторних методів дослідження, показники ультразвукового обстеження з доплерометрією. Крім того, у жінок аналізували показники перебігу післяопераційного періоду ЕМА: ступінь важкості післяемболізаційного синдрому, тривалість та вираженість лихоманки, інтенсивність болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) тощо. Показники соматичного здоров'я жінок оцінювали ретроспективно на підставі даних анамнезу.

Об'єм менструальної крововтрати визначали з використанням методу візуального оцінювання за Янсенем. Діагностику дефіциту заліза проводили шляхом визначення концентрації гемоглобіну та феритину.

Усім пацієнткам проводили ехографічне обстеження геніталій (матки, ендометрія, придатків) на ультразвуковому апараті NemioXG («Toshiba» виробництва Японії) із застосуванням вагінального (зі змінною частотою 4–7,5 мГц) та, за необхідності, абдомінального (з частотою 3,5 мГц) трансдьюсерів. Основне дослідження здійснювали в першу фазу менструального циклу, під час якого оцінювали кількість, розміри та локалізацію міоматозних вузлів згідно з класифікацією FIGO.

Вивчення регіональної геодинаміки матки проводили за допомогою кольорового доплерівського картування та енергетичного доплера. Аналізували доплерометричні

характеристики кривих швидкості кровотоку (КШК) — максимальну систолічну швидкість (МСШ), показники циркуляторного опору: індекс резистентності (ІР) та індекс пульсації (ІП) в маткових артеріях, у пери- та інтранодулярних судинах.

Бактеріологічні дослідження проводили в лабораторії мікробіології ДУ «ІПАГ НАМН України» (зав. лабораторією — к. б. н. Лисяна Т. О.). Бактеріологічний аналіз вагінального вмісту включав дослідження аеробної флори (стафілококів, стрептококів, кишкової палички, ентеробактерій, клібсіел, грибів роду *Candida* тощо), анаеробної флори (лактобацил, бактероїдів тощо) та збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом. Бактеріологічні дослідження проводили за допомогою якісних та кількісних методів з використанням набору селективних диференційно-діагностичних поживних середовищ. Останні здійснювали методом секторного посіву на щільні середовища, що дозволяє визначити ступінь мікробного обсіменіння та виявити максимально можливий спектр аеробної, облигатної та факультативно-анаеробної мікрофлори. Кількість усіх видів бактерій в 1 мл виділень визначали за числом колоній, що виростили, з урахуванням ступеня розведення засівного матеріалу відповідно до Наказу МОЗ України від 2005 р. Ідентифікацію лактобактерій також проводили з урахуванням морфотинкторіальних та культуральних властивостей.

З метою вивчення інфікованості статевих шляхів при ЛМ мікроорганізмами, що передаються статевим шляхом, пацієнок дослідних груп було обстежено для виявлення хламідій та гарднерел за методом полімеразної ланцюгової реакції, мікоплазм та уреоплазм — з використанням бактеріологічного культурального методу (ДУО), який вважається найефективнішим у виявленні даного збудника, трихомонад і мобілункуса — шляхом звичайної мікроскопії.

Матеріалом для імунологічних досліджень були цільна периферична кров та її сироватка. У зразках цільної периферичної крові визначали концентрацію лімфоцитарних субпопуляцій, а саме Т-лімфоцитів (CD3), активованих Т-лімфоцитів (CD3HLA-DR), В-лімфоцитів (CD19), природних кілерів (CD16/56), хелперних (CD3CD4) та цитотоксичних (CD3CD8) лімфоцитів. Визначення лімфоцитарних субпопуляцій проводили за методом двокольорової проточної цитофлуориметрії з використанням моноклональних антитіл («Becton Dickinson», США) та лізуючого розчину Lising Solution («Becton Dickinson», США). Аналіз виконували на лазерному проточному цитофлуориметрі FACScan («Becton Dickinson», США) в режимі SIMULSET Software з процедурою накладання лейкоцитарного гейту. У кожній пробі аналізували не менше 2000 клітин.

У зразках сироватки периферичної крові визначали вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за допомогою методу простої радіальної імунодифузії в агаровому гелі, рівень антифосфоліпідних антитіл (АФА) класу IgG — шляхом імуноферментного аналізу.

Кисневозалежний метаболізм моноцитів оцінювали в НСТ-тесті (відновлювання нітросинього тетразолія до формазану), спонтанному та індукованому (пірогеналом в дозі 10 мкг/мл). Імунологічні дослідження проводили в лабораторії імунології ДУ «ІПАГ АМН України» (зав. лабораторією — д.м.н., професор Чернишов В. П.).

Статистичну обробку отриманих даних виконували на персональному



комп'ютері за допомогою електронних таблиць Excel Microsoft Office 2010 та пакета прикладних програм StatSoft Statistica v.6.0 із визначенням достовірності даних за методом Стюдента для абсолютних чисел та методу  $\phi$ -кутового перетворення Фішера – для відносних. Різницю між величинами, що порівнювали, вважали достовірною при  $p < 0,05$ . При малих вибірках використовували також непараметричні методи – U-критерій Манна–Уїтні.

З метою прогнозування ймовірності виникнення запальних ускладнень у жінок з ЛМ після ЕМА використовували метод покрового дискримінантного аналізу, завдяки чому було розроблено алгоритм та створено математичну модель прогнозування.

Ефективність лікувальних комплексів оцінювали із застосуванням методу різниць. Для об'єктивізації результатів клінічних спостережень при порівняльній оцінці ефективності стандартної терапії і запропонованих нами лікувальних комплексів залежно від тяжкості перебігу післяемболізаційного періоду використано метод бальної оцінки клінічних симптомокомплексів з обчисленням інтегрального показника патології (ІПП) за методом Л. К. Андрєєвської і С. М. Макєєва.

### **Результати дослідження та їх обговорення.**

За даними аналізу клінічних проявів ЛМ у жінок I групи із запальними ускладненнями після ЕМА було виявлено більшу питому вагу та вищий ступінь вираженості анемії порівняно з показниками у пацієток II групи обстеження. Так, відсоток жінок з анемією (за показника гемоглобіну нижче 110 г/л) в I групі майже вдвічі перевищував цей показник у II групі. При цьому зниження рівня феритину (нижче 10 нг/мл) виявлено у 21,95 % пацієток I групи порівняно з 5,5 % у жінок II групи ( $p_{1-2} < 0,05$ ). У переважній більшості пацієток з ЛМ рівень феритину був у межах 10 – 20 нг/мл (60,98 % в I групі та 54,13 % у II), однак даний показник вище 20 нг/мл у I групі був лише у 17,07 % жінок проти 41,28 % – у II ( $p_{1-2} < 0,05$ ).

Перебіг післяемболізаційного періоду в більшості жінок (72,67 %) характеризувався субфебрилітетом і больовим синдромом слабкої інтенсивності. При цьому у 27,33 % обстежених розвинулись запальні ускладнення, що характеризувалися появою лихоманки, збільшенням тривалості субфебрилітету, інтенсивності та вираженості больового синдрому, гіперфібриногенемією до 6 г/л та вище, наявністю слизово-кров'янистих виділень (у 56,1 % пацієток) і гноєподібних виділень (у 34,15 %).

На підставі аналізу клінічних і лабораторних даних було розроблено метод бальної оцінки післяемболізаційного синдрому, який включав визначення наявності та вираженості кожного показника: больового синдрому, нудоти або блювання, гіпертермії, порушення загального стану (від 0 до 5 балів), слизово-кров'янистих виділень (від 0 до 2 балів), змін показників загального аналізу крові (від 0 до 10 балів).

Залежно від суми балів визначали ступінь вираженості післяемболізаційного синдрому: менше 12 балів – легкий, від 12 до 22 балів – середній, від 23 до 32 балів – важкий ступінь.

Вираженість післяемболізаційного синдрому була більшою у пацієток із запальними ускладненнями після ЕМА. Так, в I і II групах легкий перебіг післяемболізаційного синдрому спостерігали відповідно у 2 (4,88 %) і 68 (62,39 %) жінок, середньої інтенсивності – у 29 (70,73 %) і 33 (30,28), важкий – у 10 (24,39 %) і

8 (7,34 %) пацієнток ( $p_{1-2,3-4,5-6}<0,05$ ).

Згідно з результатами ехографічних досліджень у 29 (70,73 %) пацієнток I групи діагностовано багатовузлові пухлини, з яких у 13 (31,71 %) виявлено від 2 до 4 вузлів і у 16 (39,02 %) – більше 5 вузлів і лише у 12 (29,27 %) жінок була моновузлова міома. У 31 (28,44 %) пацієнтки II групи виявлено від 2 до 4 вузлів і лише у 3 (2,75 %) – більше 5 вузлів, а у 75 (68,81 %) жінок був тільки один міоматозний вузол ( $p_{3-6,4-7}<0,05$ ). У 17 (41,46 %) пацієнток I групи вузли були 0-, 1- та 2-го типів згідно з класифікацією FIGO і характеризувались високою ймовірністю експульсії в післяемболізаційний період, тоді як лише у 12 (11,01 %) жінок II групи було виявлено зазначену локалізацію вузлів ( $p<0,05$ ). При цьому в I групі достовірно переважали пацієнтки з діаметром домінантного вузла більш ніж 8 см – 26 (63,41 %) проти 12 (11,01 %) – у II групі ( $p<0,05$ ). Слід зазначити, що в I групі було виявлено достовірно більші значення середніх показників діаметра домінантного вузла –  $196,15\pm 8,46$  см<sup>3</sup> проти  $93,52\pm 6,31$  см<sup>3</sup> у II групі на тлі достовірного переважання середніх значень об'єму матки (відповідно  $585,27\pm 43,2$  см<sup>3</sup> проти  $398,54\pm 37,19$  см<sup>3</sup>;  $p_{1-2,3-4}<0,05$ ). При оцінці мікроциркуляції домінантного вузла було виявлено, що у пацієнток I групи переважав високошвидкісний та низькорезистентний кровоплин у пери- та інтранодулярних зонах (табл.).

Таблиця

**Середні доплерометричні показники кровопостачання домінантного вузла (M±m)**

Група жінок	Середній показник кровообігу в групах жінок					
	по периферії вузла			у центрі вузла		
	МСШ, см/с	IP	III	МСШ, см/с	IP	III
I	24,67±1,02	0,62±0,03	1,29±0,08	15,81±0,66	0,43±0,05	1,04±0,06
II	22,19±0,67 <sup>a</sup>	0,78±0,03 <sup>a</sup>	1,69±0,05 <sup>a</sup>	13,62±0,53 <sup>a</sup>	0,55±0,03 <sup>a</sup>	1,28±0,07 <sup>a</sup>

Примітка. <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно відповідного показника в I групі ( $p<0,05$ ).

Застосування кольорового картування та енергетичного доплера дозволило виявити, що у 29 (70,73 %) пацієнток I групи міоми характеризувались вираженим інтранодулярним кровоплином з візуалізацією більш ніж 10 кольорових локусів, тоді як у 63 (57,8 %) жінок II групи був незначний внутрішньовузловий кровообіг з візуалізацією не більше 4 кольорових імпульсів.

У 31 (75,61 %) пацієнтки I групи зазначено вищу питому вагу варикозного розширення вен органів малого таза, що значно перевищувало кількість таких жінок у II групі – 59 (54,13 %) ( $p<0,05$ ).

Динамічний ультразвуковий контроль протягом першого року після ЕМА за наявності ускладнень запального характеру виявив менший темп зменшення середнього об'єму матки та домінантного вузла протягом першого місяця післяемболізаційного періоду, що з більшою ймовірністю пов'язано із запальними ускладненнями ЕМА та набряком у перинодулярних зонах у жінок I групи. Проте через 3 міс після ЕМА у пацієнток I групи спостерігали вже більш інтенсивний регрес середнього об'єму матки – на  $38,62\pm 0,23$  % проти  $29,84\pm 0,19$  % у II групі та

домінантного вузла – відповідно на  $42,53 \pm 0,36$  % проти  $32,71 \pm 0,28$  % ( $p_{1-2,3-4} < 0,05$ ).

Підвищення середніх показників темпу зменшення міоми в I групі в цей період значною мірою було зумовлено вищою частотою експульсії вузлів 0-, 1- та 2-го типів згідно з класифікацією FIGO. У післяемболізаційний період лейоміоматозні вузли виявлено у 17 (41,46 %) пацієток I групи, із них у 3 (7,32 %) – за типом коагуляційного (сухого) та у 14 (34,15 %) – колікваційного (вологого) некрозу. Лише у 9 (8,26 %) жінок II групи спостерігали експульсію міоми за коагуляційним (сухим) типом некрозу. Слід зазначити, що повну евакуацію некротизованих тканин вузла вдалось виконати у 22 жінок з першого разу та у 4 – під час повторного втручання.

Загалом через 1 рік після ЕМА відбулось зменшення середнього об'єму матки в I групі на  $74,62 \pm 0,56$  %, а в II – на  $61,84 \pm 0,41$  %, що свідчить про ефективність проведеного втручання в обох групах ( $p < 0,05$ ).

У жінок із запальними ускладненнями до проведення ЕМА питома вага асоціацій бактерій за даними бактеріологічних досліджень вмісту піхви перевищувала відсоток монокультур (як аеробних, так і анаеробних) на відміну від показників у пацієток, у яких ускладнень не спостерігали, та у гінекологічно здорових жінок, у яких переважали монокультури.

Так, перед проведенням втручання в I групі зазначено 43,9 % аеробно-анаеробних асоціацій порівняно з 24,77 % у II групі та 11,43 % – в III ( $p_{1-3,1-3} < 0,05$ ).

Серед аеробної мікрофлори в I групі найчастіше виявляли такі умовно-патогенні бактерії: *Str. faecalis* – у 17 (41,46 %), *St. epidermidis* – у 14 (34,15 %) та *Esherihia coli* – у 13 (31,71 %) пацієток, анаеробної – *Bacteroides fragilis* – у 18 (43,9 %), *Fusobacterium nucleatum* – в 11 (26,83 %), *Bacteroides bivius* – у 10 (24,39 %) та *Peptostreptococcus anaerobius* – у 9 (21,95 %).

Особливу увагу привертає також висока частота у пацієток I групи кандидозного обсіменіння вагіни в діагностичній концентрації 34,15 %, яка значно перевищувала таку як у здорових жінок (23,85 %), так і у пацієток II групи (8,51 %) на тлі зниження загальної концентрації лактобацил (до  $2,69 \pm 0,23$  lg КУО/мл) та високого рівня інфікування в I групі хламідіями – у 15 (36,59 %), уреоплазмами – в 11 (26,83 %) та мікоплазмами – у 9 (21,95 %) жінок.

У разі виникнення запальних ускладнень частота виявлення кількості асоціацій зростала в 1,44 разу.

Після проведення ЕМА у жінок обох груп істотно зростала питома вага аеробно-анаеробних асоціацій: в I групі – до 56,1 % через 1 міс після втручання проти 43,9 % до лікування ( $p < 0,05$ ), у II – відповідно до 39,45 % проти 28,44 % ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що через 3 міс після ЕМА в I групі спостерігали подальше підвищення частоти виявлення аеробно-анаеробних асоціацій до 63,41 %, тоді як в II групі відбулось її зниження до 20,18 % ( $p < 0,05$ ).

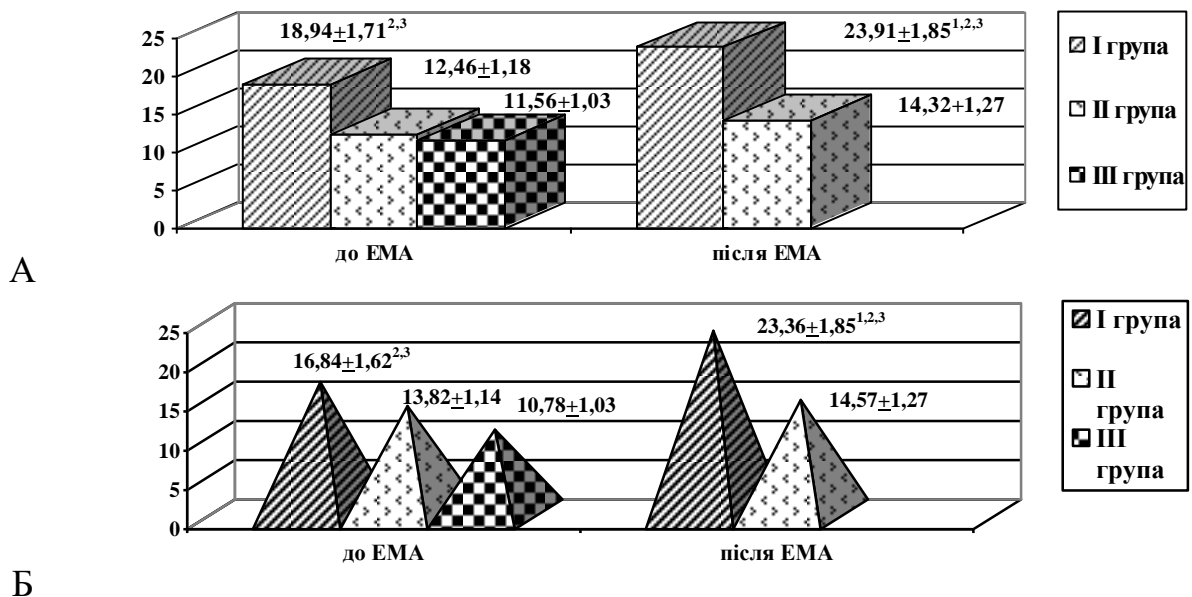
Аналіз загальної частоти висівання мікроорганізмів показав, що у жінок із запальними ускладненнями в післяемболізаційний період вже через 1 міс зростала загальна частота висівання в діагностичних концентраціях як аеробної, так і факультативно-анаеробної мікрофлори (65,85 % проти 51,22 % до ЕМА) з подальшим підвищенням даного показника через 3 міс (80,49 % проти 51,22 % до ЕМА;  $p < 0,05$ ), особливо – облігатно-анаеробної (відповідно до 70,73 % проти 58,54 % через 1 міс

після ЕМА), питома вага якої підвищувалась ще й через 3 міс після ЕМА (92,68 % проти 58,54 % до ЕМА;  $p < 0,05$ ). При цьому у пацієток II підгрупи вірогідного підвищення частоти висівання вказаної мікрофлори після ЕМА не зазначено.

Через 3 міс у II групі та через 6 міс – у I групі частота виявлення облигатних анаеробів поверталася до значень до емболізації, а частота висівання аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори у цей час була дещо підвищеною. При цьому якщо в II групі всі показники вже через півроку після ЕМА поверталися до норми, то в I групі вони нормалізувалися лише через 12 міс після втручання.

Імунологічне дослідження складалось із двох етапів. На першому етапі оцінка неспецифічного клітинного імунітету у жінок з ЛМ без їхнього розподілу з огляду на наявність запальних процесів після ЕМА не виявила суттєвих змін порівняно з показниками до її проведення, зокрема спостерігалася відсутність динамічного підвищення концентрації ЦК та АФА, що свідчило про відносну безпеку даного втручання з огляду на виникнення аутоімунних процесів.

На другому етапі було проведено імунологічне обстеження жінок з ЛМ з урахуванням особливостей перебігу післяемболізаційного періоду та розподілу пацієток на групи: із запальними ускладненнями після ЕМА та без них. Було виявлено достовірне підвищення окислювальної інтенсивності моноцитів та гранулоцитів на тлі збереження загальної кількості фагоцитуючих клітин крові у жінок з ЛМ перед виконанням ЕМА та їхнє достовірне збільшення в післяемболізаційний період саме у пацієток I групи на тлі запальних ускладнень.



**Рис.** Середні значення окислювальної інтенсивності моноцитів (А) і гранулоцитів (Б) у жінок з ЛМ до та після ЕМА ( $M \pm m$ )

**Примітки:**

- 1 – різниця вірогідна порівняно з відповідним показником до ЕМА в даній групі ( $p < 0,05$ );
- 2 – різниця вірогідна порівняно з відповідним показником у II групі ( $p < 0,05$ );
- 3 – різниця вірогідна порівняно з відповідним показником в контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Незважаючи на те, що перед проведенням ЕМА у жінок з ЛМ середні значення стимульованої та спонтанної окислювальної інтенсивності гранулоцитів були в межах референтних значень, їхнє співвідношення, тобто середнє значення індексу стимуляції у

пацієнок I групи було менше 30, що може свідчити про наявність у них хронічного запального процесу. Слід зазначити, що через 1 міс після ЕМА у жінок I групи відбулось подальше зниження середнього рівня індексу стимуляції (з  $28,46 \pm 2,61$  до  $16,66 \pm 1,35$ ), що може бути ознакою порушення функції макрофагів та, вірогідно, неефективної боротьби з патогеном, тоді як у пацієнок II групи відмічали коливання даного показника від  $53,08 \pm 4,13$  до  $50,44 \pm 4,21$  ( $p_{1-2,1-3,2-4} < 0,05$ ), що були в межах референтних значень.

Зміни специфічного клітинного імунітету після проведення ЕМА полягали у зниженні середньої концентрації активованих Т-хелперів CD3+CD4+HLA-DR+ у пацієнок I і II груп – відповідно з  $2,08 \pm 0,19$  до  $1,16 \pm 0,09$  % і з  $1,96 \pm 0,18$  до  $1,51 \pm 0,14$  % ( $p_{1-2,3-4} < 0,05$ ) на тлі підвищення середнього рівня активованих Т-лімфоцитів CD3+HLA-DR+ у I і II групах – відповідно з  $10,97 \pm 0,86$  до  $21,29 \pm 2,03$  % і з  $11,84 \pm 0,95$  до  $15,64 \pm 1,36$  % ( $p_{5-6,7-8} < 0,05$ ) та активованих Т-супресорів CD3+CD8+HLA-DR+ – відповідно з  $20,07 \pm 1,85$  до  $34,19 \pm 3,16$  % і з  $19,76 \pm 1,63$  до  $25,8 \pm 2,32$  % ( $p_{9-10,11-12} < 0,05$ ) через 1 міс після ЕМА порівняно з початковими даними і були більш виражені в I групі, що, ймовірно, пов'язано з активним запальним процесом саме у цих жінок.

Ускладнення запального характеру супроводжувалися змінами гуморального імунітету у вигляді підвищення середнього рівня як IgG (до  $24,62 \pm 2,31$  проти  $8,34 \pm 0,81$  г/л до ЕМА), так і IgM – відповідно до  $4,53 \pm 0,39$  проти  $1,92 \pm 0,13$  г/л ( $p_{1-2,3-4} < 0,05$ ), в той час як у пацієнок II групи відбулось достовірне зростання лише середньої концентрації IgG – до  $32,47 \pm 2,95$  проти  $9,03 \pm 0,89$  г/л ( $p_{5-6} < 0,05$ ) без суттєвих відхилень середніх значень IgM – до  $2,35 \pm 0,22$  проти  $1,86 \pm 0,15$  г/л ( $p_{7-8} > 0,05$ ).

Аналіз середньої концентрації ЦК у жінок I і II груп з ЛМ виявив достовірно вищі рівні як низькомолекулярних їх субодиниць (відповідно  $122,15 \pm 11,82$  і  $118,71 \pm 10,16$  ODU порівняно з  $81,2 \pm 6,42$  ODU в контрольній групі;  $p_{1-3,2-3} < 0,05$ ), так і середньомолекулярних ЦК – відповідно  $65,23 \pm 6,27$  і  $66,13 \pm 5,96$  ODU проти  $35,19 \pm 2,83$  ODU ( $p_{4-6,5-6} < 0,05$ ). Проте після ЕМА лише в I групі відбулось достовірне підвищення середньої концентрації саме низькомолекулярних ЦК (зі  $122,15 \pm 11,82$  до  $159,46 \pm 13,42$  ODU), які може спричиняти активність запального процесу в післяемболізаційний період та негативно впливати на ендотелій судин ( $p < 0,05$ ).

На підставі спеціального анкетування за методом покрового дискримінантного аналізу розроблено алгоритм та математичну модель з прогнозування виникнення запальних ускладнень у жінок з ЛМ після ЕМА.

Чинниками, що справляли найбільший вплив на виникнення запальних ускладнень ЕМА, були: наявність запальних процесів геніталій в анамнезі ( $X_1$ ), наявність варикозного розширення вен органів малого таза ( $X_2$ ), характер обсіменіння піхви умовно-патогенною мікрофлорою ( $X_3$ ), біль унизу живота ( $X_4$ ), величина матки ( $X_5$ ), рівень феритину в крові (нг/мл) ( $X_6$ ), кількість вузлів ( $X_7$ ), проведення протизапальної терапії в анамнезі ( $X_8$ ), наявність субмукозного вузла ( $X_9$ ). Отримані дискримінантні функції прогнозування ймовірності виникнення запальних ускладнень ЕМА мали такий вигляд:

$$f_1 = - 12,3 + 5,2 \times X_1 + 1,4 \times X_2 + 2,7 \times X_3 + 2,0 \times X_4 + 1,8 \times X_5 + 3,1 \times X_6 + 1,5 \times X_7 - 2,9 \times X_8 + 2,5 \times X_9;$$

$$f_2 = - 7,8 + 2,4 \times X_1 + 0,6 \times X_2 + 0,7 \times X_3 + 1,4 \times X_4 + 2,1 \times X_5 + 2,3 \times X_6 + 0,8 \times X_7 + 1,1 \times X_8 + 3,5 \times X_9,$$

де  $f_1$  – дискримінантна функція, яка визначає вірогідність виникнення цієї патології,  $f_2$  – заперечує подібну можливість. Тому при  $f_1 > f_2$  прогнозували можливість виникнення запальних ускладнень після ЕМА, а при  $f_2 > f_1$  цю можливість вважали малоімовірною.

Рівень вірогідності (F1) виникнення запальних ускладнень після ЕМА розраховували за формулою:

$$F1 = \frac{1}{e^{K_1} + e^{K_2}}.$$

Величини  $e^{K_1}$  та  $e^{K_2}$  визначали за допомогою табличних показників функції  $e^{-x}$  за таблицями А. К. Митропольского, де  $K_1$  – різниця між величинами дискримінантних функцій  $f_1$  і  $f_2$ ;  $K_2=0$ .

При  $F1 > 0,8$  імовірність розвитку запальних ускладнень після ЕМА вважали високою, при  $F1 = 0,5 - 0,8$  – середньою, а при  $F1 < 0,5$  – низькою. Різниця частоти виникнення ускладнень запального характеру середнього та високого ризику була вірогідною ( $p < 0,001$ ).

Перевірка розробленої моделі у контрольній ретроспективній групі довела її високу чутливість (95,56 %) та точність (80,37 %), що дає підстави рекомендувати її для виділення груп ризику жінок з ЛМ, у яких можливе виникнення запальних ускладнень після ЕМА.

З урахуванням виявлених механізмів розвитку запальних ускладнень після ЕМА було розроблено патогенетично обґрунтований профілактичний комплекс, який включав препарати імуномодулювальної, протизапальної, антианемічної, венотонічної, а за необхідності – антибактеріальної дії з подальшим призначенням еубіотиків. На попередньому етапі було проведено невеликі пілотні дослідження з оцінки ефективності кожного з препаратів окремо, в яких кожен з них виявив позитивний вплив без достовірної різниці. На підставі патогенетичних ланок розвитку запальних ускладнень після ЕМА було створено зазначений профілактичний комплекс. Ще на етапі підготовки до ЕМА пацієнткам з ЛМ і високим або середнім ступенем ризику виникнення запальних ускладнень після втручання призначали цей комплекс за схемою: імуномодулятор із системним цитопротекторним ефектом глутоксим 3 % (2 мл внутрішньом'язово через день, 10 ін'єкцій), діосмін (600 мг один раз на добу зранку протягом 2 міс), комплекс заліза полімальтозату з фолієвою кислотою (по одній жувальній таблетці двічі на добу), антибактеріальну терапію з урахуванням чутливості мікрофлори піхви (протягом 7 днів), симбіотик, який містить 2,5 млрд життєво спроможних бактерій *Lactobacillus plantarum* та 2,5 млрд *Bifidobacterium breve* (одну капсулу перорально один раз на добу протягом 20 днів), вагінальні таблетки протимікробної і антисептичної дії в комбінації з кортикостероїдами, які містять 500 мг орнідазолу, 100 мг міконазолу нітрату, 100 мг неоміцину сульфату та 3 мг преднізолону (протягом 8 днів), а потім вагінально еубіотик, до складу якого входить ліофілізована культура лактобактерій *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini* 341 мг, що відповідає не менше  $1 \times 10^8$  КУО життєспроможних лактобактерій (протягом 14 днів).

Апробацію розробленого профілактичного комплексу було проведено у пацієнток із середнім або високим ризиком розвитку запальних ускладнень після

ЕМА. По закінченні профілактичної терапії відзначено зниження частоти виникнення ускладнень запального характеру після даного втручання на 71,43 %.

Залежно від ступеня важкості післяемболізаційного синдрому було розроблено диференційований лікувальний комплекс, спрямований на покращання перебігу післяопераційного періоду та профілактику виникнення септичних ускладнень.

Пацієнткам із післяемболізаційним синдромом середнього ступеня важкості призначали інфузійну та дезінтоксикаційну терапію в об'ємі 1500 мл (протягом 3 днів); антибактеріальну терапію комбінованим препаратом, який містить в 200 мл розчину 500 мг левофлоксацину та 1000 мг орнідазолу один раз на добу спочатку внутрішньовенно крапельно (протягом 5 днів), а потім перорально по одній таблетці з аналогічним складом на добу (впродовж 5 днів); антитромботичну та дезагрегантну терапію еноксипарином по 20 мг або 40 мг підшкірно залежно від індивідуальної оцінки ризику венозних тромбоемболічних ускладнень за шкалою Сарґіні (протягом 7 діб); нестероїдний протизапальний препарат натрію диклофенак 100 мг ректально (протягом 10 діб); симптоматичну терапію: у разі вираженої нудоти та блювання – ондансетрон 4 мг внутрішньом'язово, за наявності вираженого больового синдрому – декскетпрофен 50 мг також внутрішньом'язово.

Пацієнткам із важким післяемболізаційним синдромом проводили інфузійну та дезінтоксикаційну терапію в об'ємі 2000 мл (протягом 5 днів); антибактеріальну терапію комбінованим препаратом, який містить в 200 мл розчину 500 мг левофлоксацину та 1000 мг орнідазолу один раз на добу спочатку внутрішньовенно крапельно (протягом 10 днів), а потім перорально по одній таблетці з аналогічним складом (впродовж 10 днів); антитромботичну та дезагрегантну терапію еноксипарином по 20 мг або 40 мг підшкірно залежно від індивідуальної оцінки ризику венозних тромбоемболічних ускладнень за шкалою Сарґіні (протягом 14 днів); нестероїдний протизапальний препарат натрію диклофенак 100 мг ректально (протягом 10 діб); симптоматичну терапію: у разі вираженої нудоти та блювання – ондансетрон 4 мг внутрішньом'язово, за наявності вираженого больового синдрому – декскетпрофен 50 мг також внутрішньом'язово.

У випадках експульсії вузла здійснювали евакуацію некротизованої тканини з подальшою санацією порожнини матки розчинами антисептиків.

Після виписування зі стаціонару усім цим пацієнткам амбулаторно призначали ацетилсаліцилову кислоту по 100 мг на добу перорально (протягом 1 міс), мультиштамовий пробіотик з метою відновлення мікробіоценозу кишечника та піхви Пробізі-феміна по одній капсулі двічі на добу перорально (на 1 міс), препарат L-аргініну аспартату по одній мірній ложці (5 мл) тричі на добу перорально (на 1 міс). Крім того, пацієнтки із післяемболізаційним синдромом середнього ступеня важкості приймали препарат з протеолітичною, антитромботичною і протизапальною активністю, який містить ферменти стрептокіназу та стрептодорназу, у формі ректальних супозиторіїв за схемою: по одному супозиторію двічі на добу (протягом 3 днів), потім по одному супозиторію один раз на добу (протягом 6 днів), а жінкам із важким перебігом післяемболізаційного синдрому - за такою схемою: по одному супозиторію тричі на добу (впродовж 3 днів), потім по одному супозиторію двічі на добу (протягом 3 днів) із подальшим застосуванням по одному супозиторію один раз на добу (протягом 6 днів).

Застосування даного комплексу диференційованого лікування ускладнень запального характеру в післяемболізаційний період дозволило скоротити тривалість больового синдрому вираженістю 4 бали і більше за ВАШ в 2 рази; тривалість гіпертермії після оперативного втручання – в 1,5 разу та загалом за даними обчислення динаміки інтегрального показника патології підвищити ефективність лікування в групі із післяемболізаційним синдромом середнього ступеня важкості в 2,08, важкого ступеня – в 2,25 разу.

## ВИСНОВКИ

1. Емболізація маткових артерій – сучасний ефективний мініінвазивний органозберігаючий метод лікування жінок із лейоміомою матки, що характеризується низьким операційним ризиком, однак може супроводжуватися низкою ускладнень, серед яких найпоширенішими є ускладнення запального характеру.

2. Перебіг післяемболізаційного періоду в більшості жінок (72,67 %) характеризується наявністю субфебрилітету та больового синдрому слабкої інтенсивності. При цьому у 27,33 % пацієнток розвиваються запальні ускладнення, що характеризуються появою лихоманки, збільшенням тривалості субфебрилітету, інтенсивності та тривалості больового синдрому, гіперфібриногенемією до 6 г/л та вище, у 56,1 % жінок виникають слизово-кров'яністі виділення, у 34,15 % – гнійноподібні.

3. Сонографічними характеристиками міом у пацієнток з ускладненим перебігом післяемболізаційного періоду були здебільшого наявність двох і більше вузлів, об'єм матки понад 600 см<sup>3</sup>, діаметр домінантного вузла 8 см і більше та вища питома вага субмукозної міоми (41,46 %) порівняно з показниками у жінок без запальних ускладнень.

4. Особливостями кровообігу у пацієнток із запальними ускладненнями після емболізації маткових артерій було інтенсивне внутрішньовузлове кровопостачання, про що свідчили велика кількість хаотично розташованих кольорових локусів, наявність декількох судинних ніжок та високошвидкісний низькорезистентний кровоплин у пери- (МШК 24,67±1,02 см/с, ІР 0,62±0,03) та інтранодулярних (МШК 15,81±0,66 см/с, ІР 0,43±0,05) зонах у поєднанні з варикозним розширенням вен органів малого таза.

5. При дослідженні мікробіоценозу піхви виявлено, що у жінок з лейоміомою матки та запальними ускладненнями до проведення втручання спостерігалось підвищення обсіменіння вагіни умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою, переважно за рахунок аеробно-анаеробних асоціацій (43,9 %) на тлі підвищення частоти виявлення *Candida albicans* (34,5 %) та зменшення кількості лактобацил (2,69±0,23 Іг КУО/мл). Після проведення емболізації маткових артерій у разі виникнення ускладнень запального характеру рівень контамінації вагіни умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою значно зростав: зокрема, відзначено підвищення загальної частоти виявлення анаеробної мікрофлори в діагностичних концентраціях в 1,58 разу та кількості асоціацій – в 1,44 разу.

6. Оцінка неспецифічної та специфічної ланок клітинного імунітету у жінок з лейоміомою матки через 1 міс після емболізації маткових артерій не виявила суттєвих змін порівняно з показниками до її проведення. Відсутність динамічного підвищення



середньої концентрації циркулюючих імунних комплексів та антифосфоліпідних антитіл свідчить про відносну безпеку даного втручання з огляду на ризик розвитку аутоімунних процесів.

7. У жінок із ускладненнями запального характеру ще до проведення емболізації маткових артерій відзначено підвищення окислювальної інтенсивності фагоцитів та зниження індексу стимуляції (менше 30), збільшення середнього відсотка активованих CD3+HLA-DR+ і відсотка активованих CD3+CD8+HLA-DR+ на тлі зменшення відсотка активованих CD3+CD4+HLA-DR+, а через 1 міс після ЕМА – ще вираженіші порушення функції фагоцитів та Т-клітинної ланки імунітету, що супроводжувалося підвищенням рівня IgM та менш вираженим – IgG, а також рівня циркулюючих імунних комплексів, переважно за рахунок низькомолекулярних субодиниць, яким властива пошкоджуюча дія на ендотелій судин.

8. Розроблені за допомогою покрокового дискримінантного аналізу алгоритм та математична модель із прогнозування виникнення ускладнень запального характеру після емболізації маткових артерій у жінок із лейоміомою матки є високоінформативними і можуть бути використані для формування груп ризику з метою вчасного проведення профілактичних заходів.

9. Застосування перед емболізацією маткових артерій профілактичного комплексу з використанням препаратів імуномодулювальної, антианемічної, венотонічної, протизапальної та за необхідності – антибактеріальної дії з подальшим призначенням еубіотиків сприяє зниженню частоти виникнення ускладнень запального характеру після втручання та зменшує ступінь вираженості післяемболізаційного синдрому за рахунок зниження контамінації піхви умовно-патогенною мікрофлорою, підвищення імунного захисту та насичення депо заліза.

10. Призначення розробленого диференційованого лікування при ускладненнях запального характеру залежно від ступеня вираженості післяемболізаційного синдрому в післяопераційний період дозволило скоротити тривалість больового синдрому вираженістю 4 бали і більше за візуально-аналоговою шкалою в 2 рази; гіпертермії після оперативного втручання – в 1,5 разу та загалом за даними обчислення динаміки інтегрального показника патології підвищити ефективність лікування в групі жінок із післяемболізаційним синдромом середнього ступеня важкості в 2,08, важкого ступеня – в 2,25 разу.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. При плануванні ЕМА всім жінкам рекомендовано проводити бактеріологічне дослідження і УЗД органів малого таза, за можливості – імунограму.

2. Перед виконанням ЕМА доцільно визначити ступінь ризику розвитку ускладнень запального характеру за допомогою запропонованого методу з прогнозування.

3. Жінкам із середнім та високим ступенем ризику виникнення ускладнень запального характеру після ЕМА рекомендовано проводити профілактику препаратами імуномодулювальної, неспецифічної протизапальної, антианемічної, а за необхідності – антибактеріальної дії з урахуванням чутливості мікрофлори та подальшим призначенням еубіотиків.

4. Після проведення ЕМА у жінок з ЛМ доцільно оцінювати ступінь вираженості післяемболізаційного синдрому за розробленим методом бальної оцінки.

5. Жінкам із середнім та важким перебігом післяемболізаційного синдрому можна рекомендувати проведення диференційованої терапії залежно від ступеня його вираженості, що включає застосування препаратів антибактеріальної, протизапальної, дезінтоксикаційної, ангіопротекторної, антиагрегантної дії, засобів для інфузійної, дезінтоксикаційної терапії та пробіотика.

6. У випадках експульсії вузла рекомендовано здійснювати евакуацію некротичної тканини з подальшою санацією порожнини матки на фоні інтенсивної антибактеріальної, протизапальної та дезінтоксикаційної терапії.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Особливості гормонального статусу при гіперпроліферативній патології матки / Н. Ф. Захаренко, З. Б. Хомінська, В. П. Ковбасій, В. О. Джупін, М. В. Мигайчук // Ліки України. – 2010. – № 10 (146). – С. 107–110 (*набір матеріалу, клінічні спостереження*).

2. Комплексне застосування інноваційних технологій у лікуванні тяжкої форми клімактеричного синдрому в жінок з лейоміомою матки / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, О. О. Самосійна, Л. А. Васильченко, В. О. Джупін // Здоров'я жінчини. – 2011. – № 2 (58). – С. 101–105 (*набір матеріалу, клінічні спостереження*).

3. Зв'язок між факторами росту в загальному та локальному кровообігу та гіперпроліферативними захворюваннями матки / Н. Ф. Захаренко, З. Б. Хомінська, Н. В. Косей, В. П. Ковбасій, В. О. Джупін // Здоров'я жінчини. – 2012. – № 1 (67). – С. 169–171 (*набір матеріалу, статистична обробка інформації*).

4. Протас Р. В. Регіональна геодинаміка та функціональний резерв яєчників у жінок з лейоміомою матки після емболізації маткових артерій / Р. В. Протас, В. О. Джупін, Л. А. Васильченко // Здоров'я жінчини. – 2012. – № 10 (76). – С. 124–127 (*узагальнення даних, статистична обробка інформації*).

5. Косей Н. В. Гиперпролактинемия в механизме развития лейомиомы матки / Н. В. Косей, Л. А. Васильченко, В. А. Джупин // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 5 (13). – С. 99-112 (*отримання результатів, оформлення*).

6. 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. Джупін, Н. А. Редько // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 6 (36). – С. 120-132. (*набір матеріалу, клінічні спостереження*).

7. Новая эра в лечении миомы матки у женщин различных возрастных групп / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Т. Н. Тутченко, В. А. Джупін // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – № 6 (20). – С. 9–20 (*набір матеріалу, статистична обробка інформації*).

8. Симптомна лейоміома матки великих розмірів. Чи можна зберегти матку? / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Л. А. Васильченко, В. О. Джупін // Репродуктивная эндокринология. – 2015. – № 3 (23). – С. 64–70 (*узагальнення даних, статистична обробка інформації*).

9. Клінічні особливості перебігу клімактеричного синдрому у жінок із лейоміомою матки в перименопаузі / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, О. О. Самосійна, В. О. Джупін // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2010. – С. 809–815 (*набір матеріалу, узагальнення даних, оформлення*).

10. Ефективність гістероскопічної міомектомії при різних типах субмукозних лейоміом / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Т. М. Тутченко, Л. А. Васильченко, В. О. Джупін // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2011. – С. 851–852 (*аналіз літератури, статистична обробка інформації*).

11. Косей Н. В. Профілактика гнійно-септичних ускладнень у жінок з лейоміомою матки після проведення емболізації маткових артерій / Н. В. Косей, В. О. Джупін, Л. А. Васильченко // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2013. – С. 211–212 (*набір матеріалу, патентний пошук*).

12. Васильченко Л. А. Профілактика осложнених воспалительного характера у женщин с лейомиомой матки после проведения билатеральной эмболизации маточных артерий / Л. А. Васильченко, В. А. Джупин // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2013. – Т. 19, дод. – С. 35 (*статистична обробка інформації, оформлення*).

13. Косей Н. В. Профілактика ускладнень запального характеру при виконанні емболізації маткових артерій у жінок з лейоміомою матки / Н. В. Косей, В. О. Джупін, Л. А. Васильченко // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2014. – С. 189–192 (*патентний пошук, клінічні спостереження, оформлення*).

14. Особливості кровопостачання яєчників у жінок з лейоміомою матки великих розмірів після емболізації маткових артерій / С. І. Регада, Л. А. Васильченко, І. М. Шакало, В. О. Джупін // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2015. – Вип. 2 (36). – С. 199–203 (*набір матеріалу, клінічні спостереження, отримання результатів*).

15. Патент UA93435 України на винахід, МПК А61В 17/00. Спосіб диференційної діагностики тяжкості перебігу післяемболізаційного синдрому у жінок з лейоміомою матки / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Р. В. Протас, В. О. Джупін. – № а200906733 ; заявл. 26.06.09 ; опубл. 10.02.11, Бюл. № 3 (*патентний пошук, клінічні спостереження, оформлення*).

16. Патент UA93436 України на винахід, МПК А61В 8/00. Спосіб діагностики темпу росту лейоміоми матки / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Р. В. Протас, В. О. Джупін. – № а200906735 ; заявл. 26.06.09 ; опубл. 10.02.11, Бюл. № 3 (*статистична обробка інформації, оформлення*).

17. Патент UA 46207 України на корисну модель, МПК А61В 10/00. Спосіб диференційної діагностики важкості перебігу післяемболізаційного синдрому у жінок з лейоміомою матки / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Р. В. Протас, В. О. Джупін. – № u200906638 ; заявл. 26.06.09 ; опубл. 10.12.09, Бюл. № 23 (*набір матеріалу, патентний пошук*).

18. Патент UA 47702 України на корисну модель, МПК А61В 10/00. Спосіб діагностики темпу росту лейоміоми матки / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Р. В. Протас, В. О. Джупін. – № u200906737 ; заявл. 26.06.09 ; опубл. 25.02.10, Бюл. № 4 (*патентний пошук, статистична обробка інформації*).

19. Патент UA 99956 України на корисну модель, МПК А61К 31/40, А61F 6/14. Спосіб комбінованого лікування лейоміоми матки у поєднанні з аденоміозом / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Л. А. Васильченко, В. О. Джупін. – № u201501628 ; заявл. 24.02.15 ; опубл. 25.06.15, Бюл. № 12 (*набір матеріалу, патентний пошук*).

### АНОТАЦІЯ

**Джупін В. О. Прогнозування, профілактика та лікування ускладнень запального характеру після емболізації маткових артерій з приводу 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, 2017.

Робота присвячена питанню профілактики розвитку ускладнень запального характеру у жінок з ЛМ після ЕМА.

Встановлено, що ускладнення запального характеру в післяемболізаційний період спостерігаються переважно у жінок із багатовузловою пухлиною і субмукозною локалізацією вузла на тлі хронічної анемії та хронічних запальних процесів геніталій, особливо за наявності порушень мікробіоценозу піхви з підвищенням концентрації умовно-патогенної і патогенної мікрофлори та збільшення кількості мікробних асоціацій.

Розроблено алгоритм та математичну модель із прогнозування виникнення запальних ускладнень у жінок з ЛМ після ЕМА та запропоновано патогенетично обґрунтований профілактичний комплекс, який сприяє зниженню ризику виникнення зазначених ускладнень та поліпшенню перебігу післяемболізаційного періоду.

Розроблено ефективний комплекс диференційованого лікування ускладнень запального характеру після ЕМА залежно від ступеня вираженості післяемболізаційного синдрому та особливостей перебігу післяопераційного періоду.

**Ключові слова:** лейоміома матки, емболізація маткових артерій, ускладнення запального характеру, післяемболізаційний синдром, прогнозування, профілактика, лікування.

### АННОТАЦИЯ

**Джупин В. А. Прогнозирование, профилактика и лечение осложненный воспалительного характера после эмболизации маточных артерий по поводу лейомиомы матки.** – 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 профилактики развития осложненный воспалительного характера у женщин с лейомиомой матки после эмболизации маточных артерий.

На основании проведенных исследований изучены особенности течения постэмболизационного периода, разработан метод балльной оценки степени выраженности постэмболизационного синдрома в зависимости от характера клинической картины и лабораторных показателей: наличия и интенсивности

суфебрилитета и/или лихорадки, особенностей изменений показателей общего анализа крови, интенсивности и длительности болевого синдрома, наличия слизисто-кровянистых или гноевидных выделений на фоне изменения общего состояния здоровья.

Согласно полученным эхографическим и доплерометрическим данным установлено, что воспалительные осложнения в послеоперационный период эмболизации маточных артерий наблюдаются преимущественно у пациенток с многоузловой миомой, объемом матки более 600 см<sup>3</sup>, диаметром доминантного узла свыше 8 см, наличием многоузловой лейомиомы матки, а также субмукозной локализации узлов, характеризующихся преимущественно интенсивным (высокоскоростным и низкорезистентным) пери- и интранодулярным кровотоком с наличием нескольких сосудистых ножек узлов.

Изучение микробиологического спектра влагалища показало, что у пациенток с осложнениями воспалительного характера после эмболизации маточных артерий по поводу лейомиомы матки наблюдается повышение обсемененности влагалища условно-патогенной и патогенной микрофлорой с увеличением количества аэробно-анаэробных ассоциаций и снижение контаминации влагалища лактобациллами.

Данные иммунологических исследований показали отсутствие в целом повышения концентрации циркулирующих иммунных комплексов и антифосфолипидных антител у женщин с лейомиомой матки после эмболизации маточных артерий, что подтверждает безопасность данного вмешательства с точки зрения возникновения аутоиммунных процессов.

При оценке специфического клеточного иммунитета у пациенток с воспалительными осложнениями выявлено снижение среднего процента активированных Т-хелперов на фоне повышения среднего процента активированных Т-лимфоцитов и процента активированных Т-супрессоров, а также нарушение процесса фагоцитоза, о чем свидетельствовало снижение индекса стимуляции фагоцитов на фоне повышения их окислительной интенсивности в сочетании с повышением концентрации циркулирующих иммунных комплексов, преимущественно за счет их низкомолекулярных субъединиц.

С помощью метода пошагового дискриминантного анализа разработан алгоритм и создана математическая модель прогнозирования возникновения осложнений воспалительного характера после эмболизации маточных артерий по поводу лейомиомы матки, что позволило оптимизировать индивидуальный подбор метода органосохраняющей терапии и своевременно провести профилактические мероприятия у женщин группы риска.

Предложен и апробирован патогенетически обоснованный профилактический комплекс, в который были включены препараты иммуномодулирующего, противовоспалительного, антианемического, вентонического, а при необходимости – антибактериального действия с последующим назначением эубиотиков, что способствовало снижению риска возникновения осложнений воспалительного характера у женщин с лейомиомой матки в постэмболизационный период.

Разработано и апробировано комплексное дифференцированное лечение осложнений воспалительного характера у женщин с лейомиомой матки после

эмболизации маточных артерий, которое состояло из инфузионных, дезинтоксикационных, антибактериальных средств, препаратов антитромботического и дезагрегантного действия с учетом индивидуальной оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений по шкале Caprini, нестероидных противовоспалительных препаратов, симптоматических лекарственных средств с противорвотным и анальгезирующим действием, при необходимости – наркотических анальгетиков. Объем и длительность терапии определялись степенью выраженности постэмболизационного синдрома и особенностями течения послеоперационного периода. В случаях экспульсии узла рекомендовано активное их наблюдение с эвакуацией некротизированной ткани и дальнейшей санацией полости матки растворами антисептиков. В реабилитационный период в течение 1 мес после эмболизации маточных артерий всем пациенткам показано проведение антикоагуляционной, ангиопротекторной, рассасывающей терапии на фоне восстановления микробиоценоза влагалища и кишечника. Предложенная дифференцированная терапия воспалительных осложнений у женщин с лейомиомой матки после эмболизации маточных артерий позволила улучшить течение послеоперационного периода и повысить эффективность лечения данных состояний.

*Ключевые слова:* лейомиома матки, эмболизация маточных артерий, осложнения воспалительного характера, постэмболизационный синдром, прогнозирование, профилактика, лечение.

## SUMMARY

**Dzhupin V. O. Prognostication, prophylaxis and treatment of inflammatory complications after uterine arteries embolization in case of leiomyoma of the uterus. – Manuscript.**

A dissertation for obtaining the scientific degree Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.01 – Obstetrics and gynecology. – SI Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. – Kyiv, 2017.

The paper deals with prophylaxis of inflammatory complications in women with uterine leiomyoma after uterine arteries embolization.

It was found that inflammatory complications in the period after embolization take place mostly in women with multinodular myomas and in case of submucous localization of nodes in combination with chronic anemia and inflammatory diseases of genitals especially caused by elevated concentrations of opportunistic and pathogenic microorganisms and the number of microbial associations.

We elaborated algorithm and mathematical model for prediction of inflammatory complications in women with uterine leiomyoma after uterine arteries embolization and presented pathogenically based prophylactic complex that helps lower the risks of these complications and make the course of postembolization period more benign.

We elaborated effective complex of differentiated treatment of inflammatory complications after UAE depending on the level of postembolization syndrome and specific features of postoperative period.

*Key words:* uterine leiomyoma, uterine arteries embolization, prevention, prognostication, postembolization syndrome, inflammatory complications, treatment.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

- АФА – антифосфоліпідні антитіла  
ВАШ – візуально-аналогова шкала  
ЕМА – емболізація маткових артерій  
ІІ – індекс пульсації  
ІІІ – інтегральний показник патології  
ІР – індекс резистентності  
КШК – крива швидкості кровотоку  
ЛМ – лейоміома матки  
МСШ – максимальна систолічна швидкість  
УЗД – ультразвукове дослідження  
ЦК – циркулюючі імунні комплекси