

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М.І. ПИРОГОВА

АНТОНЕЦЬКА НАТАЛІЯ БОРИСІВНА

УДК 618.312-072.1

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ ПРИ
ВИКОРИСТАННІ ЛАПАРОСКОПІЇ ТА ДОПОМІЖНИХ
РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В ЖІНОК ІЗ МІКОПЛАЗМОЗОМ

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Вінниця – 2008

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Юзько Олександр Михайлович,

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології №1

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Мазорчук Борис Федорович,

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології №1

доктор медичних наук, професор

Беседін Віктор Миколайович,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології №1

Захист відбудеться «___»_____2008 року о _____годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «___»_____ 2008р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професор

С.Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хронічні запальні захворювання геніталій негативно впливають на стан здоров'я жінок, їх репродуктивну функцію, ускладнюють перебіг вагітності та пологів. Несвоєчасне і неадекватне лікування даної патології є причиною безпліддя, позаматкової вагітності та тазового болю (В.И. Кулаков и соавт., 2005). Запальні захворювання жіночих статевих органів є наслідком інфікування статевих шляхів, в першу чергу піхви, як аеробними, так і анаеробними мікроорганізмами. Часто в пацієнток виявляються 2-3 анаеробних збудника та 1-5 аеробні культури. Багатьма дослідженнями доведений синергізм у стосунках між ними (Е.Б.Рудакова и соавт., 2000).

Урогенітальний мікоплазмоз відноситься до розповсюджених інфекцій сечостатевого тракту серед жінок репродуктивного віку та перебігає у вигляді уретритів, циститів, вульвовагінітів, бартолінітів, ендocerвіцитів з подальшими ускладненнями у вигляді сальпінгітів і оофоритів в 15-40% (Козлова В.И., Пухнер А.Ф., 2003). У 10-16% хворих можливо безсимптомне носійство (Л.А. Быстров, 2006; М.А. Башмакова и соавт., 2006).

До урогенітальних відносять 5 видів мікоплазм: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma fermentans*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma penetrans*. Найчастіше при урогенітальних інфекціях знаходять - *Ureaplasma urealyticum* та *Mycoplasma hominis*, решта зустрічаються рідко. Мікоплазми відносять до умовно патогенних мікроорганізмів, вони здатні викликати виражені патологічні зміни запального характеру з формуванням тривалоперсистуючої інфекції та торпідним перебігом з вираженими аутоімунними ускладненнями (В.И. Козлова, А.Ф. Пухнер, 2003).

Значимість проблеми збільшується внаслідок постійного підвищення частоти інфекцій, які передаються статевим шляхом і створюють загрозу порушення репродуктивної функції жінки (Л.А. Быстров, 2006). Неодноразово автори (В.И. Кулаков, Б.В. Леонов, 2002; В.М. Запорожан, Р.В. Соболев, 2003) звертали увагу на роль молікутів при безплідді та необхідність діагностики і лікування даної інфекції. Безперечно виникає ризик зменшення ефективності програм допоміжних репродуктивних технологій інфікованої пари та лапароскопічного лікування безпліддя (В.М. Беседін, 2004; Кулаков В.И. и соавт., 2005; О.А. Таран, Б.Ф. Мазорчук, 2005; Л.А. Быстров, 2006).

Поліетіологічність мікробних збудників захворювань статевої сфери диктує необхідність диференціальної антибактеріальної терапії та чіткого визначення термінів її проведення, що є важливим для ефективною елімінації збудників інфекцій та подальшої профілактики рецидивів захворювання (И.Б. Венцовская и соавт., 2005). Слід вказати на те, що дані літератури з питання лікування урогенітальних інфекцій та застосування антибіотиків, антисептичних засобів, імунокорегуючої та симптоматичної терапії, залежно від перебігу захворювання і форм його прояву, надзвичайно суперечливі (В.П. Вдовиченко и соавт., 2005). Враховуючи суттєві варіації етіологічного фактору хронічних запальних захворювань геніталій, перспективним є пошук нових препаратів комбінованої дії. Клінічна ефективність лікування мікоплазмозу із застосуванням сучасних етіотропних препаратів з урахуванням чутливості збудника складає за даними різних авторів 65-80% (Козлова В.И., Пухнер А.Ф., 2003), що стало підставою для переоцінки традиційних підходів у лікуванні досліджуваної патології та включення до комплексної терапії препаратів імунотропної дії (Л.А. Быстров, 2006).

Впровадження ефективних методів діагностики та лікування безпліддя, спричиненого мікоплазмозом, потребує детальної оцінки та розробки цього питання. Суттєвим є діагностика стану репродуктивного здоров'я, що часто зумовлено не лише пізнім звертанням пацієнтів, але й застосуванням нераціональних медичних втручань і методів. Використання адекватних, сучасних методів лікування з попередньо проведеною

діагностикою підвищує ефективність лікування безпліддя (В.М. Запорожан, Р.В. Соболев, 2003, В.И. Кулаков, 2006).

Все вищезазначене стало підставою щодо проведення наукових досліджень в цьому напрямку з метою досягнення зменшення захворюваності жінок на безпліддя, яке пов'язане із запальними захворюваннями геніталій, спричиненими молікутами.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства та гінекології №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика на тему: «Розробка, обґрунтування та впровадження методів діагностики, лікування та профілактики порушень репродуктивної системи у дівчат та жінок, а також при патологічних станах в перинатальному періоді» (№ державної реєстрації 01.07 U 000123). Тема дисертації затверджена на засіданні експертної комісії АМН та МОЗ України «акушерство та гінекологія» (протокол №2 від 25.05.2007)

Мета роботи - підвищити ефективність відновлення репродуктивної функції жінок із безпліддям трубного походження та мікоплазмозом шляхом оптимізації діагностичних та лікувальних заходів при використанні лапароскопії та допоміжних репродуктивних технологій.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати частоту виявлення мікоплазменної інфекції в піхві та цервікальному каналі у жінок із безпліддям трубного походження.
2. Дослідити частоту виявлення мікоплазменної інфекції в маткових трубах у жінок із безпліддям трубного походження під час лапароскопії.
3. Визначити особливості лапароскопічної картини стану матки та додатків у жінок з безпліддям трубного походження та мікоплазмозом.
4. Вивчити стан вродженого неспецифічного (природного) та набутого (адаптивного) специфічного імунітету в жінок із безпліддям трубного походження та мікоплазмозом.
5. Впровадити альтернативний спосіб корекції імунного статусу та лікування мікоплазмозу до лапароскопії та після операції в жінок із безпліддям трубного походження.
6. Оцінити ефективність запропонованого комплексу лікувальних заходів в поєднанні з використанням лапароскопії та допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя трубного походження в жінок із мікоплазмозом.

Об'єкт дослідження – жінки з безпліддям та мікоплазмозом, які оперовані лапароскопічно; жінки контрольної групи без мікоплазмозу із збереженою репродуктивною функцією.

Предмет дослідження – генітальне інфікування мікоплазмами, показники вродженого неспецифічного (природного) та набутого специфічного (адаптивного) імунітету, лапароскопічна хірургія при безплідді трубного походження, її ефективність, діагностичні швидкі тести, реабілітаційна терапія.

Методи дослідження – клінічно- лабораторні (культуральний, експрес-тест, ІФА для виявлення антитіл, імунологічний), інструментальні (УЗД, лапароскопія) та статистичний.

Наукова новизна одержаних результатів. Результати дослідження, які отримані при комплексному вивченні мікробного пасажу вагіни та цервікального каналу, імунного статусу та функціонального стану репродуктивної системи жінок із безпліддям трубного

походження свідчать про специфічний вплив мікоплазму на місцевий та системний імунітет.

Виходячи із виявленого співвідношення дисбіозу вагіни та мікоплазменної колонізації маткових труб при безплідді трубного походження, вперше запропоновано нами патогенетично обґрунтовану антибактеріальну та імуномодельючу терапію, ефективність якої доведено.

На основі оригінального алгоритму дослідження нами розроблена комплексна програма підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій у пацієнок із безпліддям трубного походження в програмі запліднення *in vitro* після лапароскопічних операцій.

Практичне значення одержаних результатів. Впроваджена нова патогенетично обґрунтована тактика лікування в жінок із безпліддям трубного походження асоційованим мікоплазменною інфекцією, що дозволило підвищити ефективність допоміжних репродуктивних технологій в програмі запліднення *in vitro*. Розроблено алгоритм дослідження і визначені перспективи відновлення фертильності жінок із безпліддям трубного походження асоційованим мікоплазмозом, доведена необхідність пошуку нових засобів імунокорекції та антибактеріальної терапії.

Результати дослідження та діагностично-лікувальний алгоритм впроваджено у роботу Буковинського центру репродуктивної медицини та гінекологічних відділень вузлової клінічної лікарні ст. Чернівці та Хмельницької обласної клінічної лікарні. Теоретичні положення роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології №1 і кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача. Планування та проведення всіх досліджень виконано за період з 2004 по 2008 рр. Автором разом із науковим керівником обрано тему, визначено мету та напрямки проведення досліджень. Здобувачем проаналізовано дані літератури з цього питання, проведено інформаційний пошук. Власноруч проведено набір і обробку фактичного матеріалу, сформульовано основні наукові положення та висновки. Науково обґрунтовано практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові роботи та виступи. Самостійно проведено забір і підготовку біологічного матеріалу. Усі лабораторні та функціональні методи дослідження виконані безпосередньо дисертантом або з його участю. Автором особисто проведено лікування безпліддя, спричиненого мікоплазменною інфекцією до застосування програм допоміжних репродуктивних технологій, оцінено ефективність запропонованого лікувального комплексу.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення та результати дисертаційної роботи були викладені та обговорені на конференціях: «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2007); «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Судак, 2007); «Досягнення та перспективи репродуктивних технологій в лікуванні безпліддя» (Київ, 2007); «Медична наука: сучасні досягнення та інновації» (Харків, 2007); «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2008).

Публікації.

За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 6 наукових робіт, 5 з яких у часописах та збірниках, затверджених ВАК України, 1- у матеріалах з'їзду та отримано патент на корисну модель

Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 160 сторінках машинописного тексту. Вона складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалу та методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який вміщує 261 бібліографічних описів, із них – 181 кирилицею та 80 латиницею. Дисертація ілюстрована 21 таблицею та 3 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Для вирішення поставленої мети і завдань нами було обстежено 150 жінок, із них 100 жінок основної групи (ОГ) із безпліддям трубного походження, оперованих лапароскопічно, та 50 жінок контрольної групи (КТ), які були соматично здорові, без хронічних інфекційних уrogenітальних захворювань із збереженою репродуктивною функцією. Основну групу, в залежності від перебігу запального захворювання органів малого тазу, було розподілено на 2 групи: I – 32 жінки із безпліддям трубного походження з гострим перебігом ЗЗОМТ; II – 68 жінок із безпліддям трубного походження та хронічним перебігом ЗЗОМТ. Залежно від перебігу запального процесу та застосованого лікувального комплексу жінок ОГ було розподілено на 4 підгрупи: IA - 16 жінок із безпліддям трубного походження при мікоплазмозі з гострим перебігом ЗЗОМТ, які отримували запропонований комплекс лікувальних заходів: вільпрафен по 500 мг 2 р/день – 7 днів, ліастен 5 мл в/м №3 та віферон св. рег. vag. №12; IB - 16 жінок із безпліддям трубного походження при мікоплазмозі з гострим перебігом ЗЗОМТ, які отримували традиційний комплекс лікувальних заходів; IIA - 34 жінки із безпліддям трубного походження при мікоплазмозі з хронічним перебігом ЗЗОМТ, які отримували запропонований нами комплекс лікувальних заходів: вільпрафен по 500 мг 2 р/день – 10 днів та ліастен 5 мл в/м №5 та віферон рег. vag. №12; IIB - 34 жінки із безпліддям трубного походження при мікоплазмозі з хронічним перебігом ЗЗОМТ, які отримували традиційний комплекс лікувальних заходів. На першому етапі проведено клініко-статистичний аналіз медичної документації. При цьому були застосовані: клінічні, лабораторні (культуральний, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), експрес-тест для визначення антигену мікоплазм та уреоплазм, імуноферментний аналіз (ІФА) для виявлення антитіл, імунологічний (Т, В та 0-лімфоцити, Ig A, М та G, ЦІК, ФГА, ТК), інструментальні (ультразвукова діагностики (УЗД) на апараті «НАWK 2102 EXL», лапароскопія) та статистичні методи дослідження. Засіданням експертів КЕ НМАПО імені П.Л.Шупика МОЗ України прийнято рішення – схвалити вищезазначене клінічне дослідження, яке відповідає сучасним етичним нормам та принципам щодо проведення клінічних досліджень (протокол засідання КЕ №2(37) від 04.02.2008). Лапароскопію проводили під ендотрахеальним наркозом за загальноприйнятою методикою з використанням обладнання фірми «Karl Storz» (Німеччина) з проведенням візуального контролю і відеозапису за допомогою ендоскопічної відеосистеми. Алгоритм лапароскопічного втручання включав: визначення величини, положення, форми матки, стану її серозного покриву; розташування, форми, довжини, загального вигляду маткових труб, стану їх фімбріальних відділів; дослідження прохідності маткових труб за проникненням контрасту (індигокармін) в черевну порожнину; визначення наявності, вираженості і поширення спайкового процесу у малому тазі; характеру спайок та їх переважної локалізації; величини, розташування, характеру поверхні яєчників, наявність стигм, овуляції, фолікулярних кіст, жовтих тіл та ін. Для оцінки спайкового процесу у малому тазі використовували класифікацію аднексальних спайок Американського товариства фертильності (AFS, 1988), яка дає змогу не тільки оцінити тяжкість спайкового процесу, а й спрогнозувати можливість настання вагітності. Ступінь оклюзії маткових труб оцінювали за класифікацією (J.Donnez et al. 1986), за якою при 1 ступені візуалізуються спайки фімбрій, при 2 ступені – повна непрохідність дистального відділу без збільшення діаметру, при 3 ступені – повна оклюзія маткових труб

з розширенням ампулярного відділу до 2,5 см і при 4 ступені – з розширенням понад 2,5 см. Інтраопераційно для діагностики мікоплазмозу ми використали Цито-тест на мікоплазми – швидкий імунохроматографічний експрес-тест для якісного визначення загального антигену *M. hominis*, *U. urealyticum* у мазках з метою діагностики мікоплазменної інфекції впродовж 10 хвилин.

Лікування та реабілітація хворих з безпліддям, яке зумовлене чи ускладнене мікоплазменною інфекцією, базувалось на поєднанні антибіотика вільпрафен, імуномодулятора ліастен та віферон, в залежності від перебігу патологічного процесу: з гострим перебігом ЗЗОМТ - вільпрафен по 500 мг 2 р/добу – 7 днів, ліастен 5 мл в/м №3 та віферон №12; з хронічним перебігом ЗЗОМТ - вільпрафен по 500 мг 2 р/добу – 10 днів, ліастен 5 мл в/м №5 та віферон №12

Результати досліджень та їх обговорення. Вік жінок, включених у дослідження, коливався від 20 до 44 років, складав у середньому $28,6 \pm 4,7$ років і достовірно не різнився між сформованими групами хворих ($p > 0,05$).

Жінки обох груп хворіли на гострі респіраторні вірусні захворювання (дитячі інфекції, грип, ангіна та ін.). В основній групі жінок дані захворювання виявлені в 60 випадках ($60,0 \pm 6,2\%$), а в контрольній - лише у 15 ($30,0 \pm 3,4\%$), тобто, в 2,0 рази менше ($p < 0,05$).

Соціальна зайнятість жінок була майже однаковою. Серед обстежених жінок основної групи службовці становили $35,0 \pm 4,7\%$, домогосподарки – $45,0 \pm 4,9\%$, робітниці – $15,0 \pm 1,5\%$, студентки – $5,0 \pm 0,5\%$. В контрольній групі службовці склали $50,0 \pm 5,0\%$, домогосподарки – $28,0 \pm 6,3\%$, робітниці – $4,4 \pm 1,2\%$, студентки – $11,0 \pm 4,4\%$ ($p > 0,05$).

Звертає на себе увагу, що в жінок основної групи частіше зустрічалась вегето-судинна дистонія, гіпертонічна хвороба I-II ступеня, патологія шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, синдром подразненого кишківника) ніж у жінок контрольної групи ($p > 0,05$).

Слід наголосити, що у жінок з верифікованим генітальним інфікуванням (основна), частіше зустрічались такі захворювання сечовидільної системи, як хронічний цистит та сечокам'яна хвороба, менше хронічний пієлонефрит.

У жінок основної та контрольної груп кількість абортів, в цілому, суттєво не відрізнялась. Меншою була кількість родів у жінок основної групи в порівнянні з контрольною ($p < 0,05$). Слід зауважити, що основну групу сформовано з жінок із безпліддям, у частини з яких воно було вторинним.

Таким чином, аналізуючи наведені вище дані щодо клінічної характеристики обстежених жінок, слід зробити висновок, що пацієнтки основної групи з безпліддям трубного походження в цілому не відрізнялись від жінок контрольної групи. Це дало нам можливість надалі обстежити жінок як основної, так і контрольної групи спеціальними лабораторними та інструментальними методами, враховуючи репрезентативність даних груп.

Нами проведено аналіз діагностично-лікувальних заходів на всіх етапах надання допомоги 100 безплідним подружнім парам, які мали тривалий анамнез попереднього лікування безпліддя (від 5 до 15 років). Залежно від тривалості безпліддя у подружніх пар обсяг обстежень, проведених на етапі амбулаторної допомоги, суттєво не різнився між собою.

У 35 ($35,0\%$) чоловіків, обстежених нами, були виявлені ознаки астенотератозооспермії та запального процесу. Нормозооспермія була у 65 ($65,0\%$) чоловіків.

На амбулаторному етапі діагноз змішаного генітального інфікування був встановлений у 67 (67,0%) обстежених жінок із безпліддям трубного походження. В подальшому їм проведено лікування. Одночасне лікування статевого партнера проводилось у 73 (73,0%) випадках. Тривалість лікування з приводу ЗЗОМТ складала від 6 місяців до 2 років.

За позитивним анамнезом наявності мікоплазменної інфекції при культуральному методі діагностики було відібрано 100 історій жінок із безпліддям трубного походження, яким проводилась лапароскопія для подальшого дослідження. Первинне безпліддя мало місце у 43 (43,0%), вторинне — у 57 (57,0%) хворих ОГ. Тривалість безпліддя у шлюбі в обстежених жінок коливалась від 1,5 до 14,7 років і, в середньому, становила $8,1 \pm 1,4$ років. Ми проаналізували частоту та характер оперативних втручань, проведених на органах черевної порожнини та малого тазу в обстежених жінок. Всього оперативні втручання на органах черевної порожнини і малого тазу були проведені у 67 (67,0%) хворих ОГ і у 39 (78,0%) – в КГ. Відомо, що в генезі спайкового процесу внутрішніх геніталій важливу роль відіграють перенесені оперативні втручання.

Достовірно вищою в цілому у жінок ОГ була частота оперативних втручань на органах черевної порожнини, ніж у жінок КГ ($p < 0,05$). Частіше в ОГ спостерігалась апендектомія (30,0% в ОГ та 16% в КГ), тубектомія (13,0%), оваріоектомія (2,0%), аднексектомія та цистектомія (по 1%), адгезіолізіс та сальпінгонеостомія (по 4%). У 7 (7,0%) хворих ОГ в анамнезі були оперативна та/або діагностична лапароскопії. В усіх випадках були сальпінгооваріолізіс та неосальпінгостомія.

В контрольній групі у 27 (54,0%) жінок була проведена лапароскопічна стерилізація, яка не веде до утворення спайок органів малого тазу. Менархе у жінок основної групи встановилось, в середньому, у $12,1 \pm 0,8$ років, що відповідає віковій нормі регіону і суттєво не відрізнялось від часу появи менархе у жінок контрольної групи.

Регулярний ритм менструацій у жінок основної групи встановився, в середньому, через $8,2 \pm 0,7$ місяців ($p > 0,05$ порівняно з основною групою).

До ймовірного початку захворювання регулярний менструальний цикл мав місце у всіх хворих основної групи.

В жінок основної групи частіше зустрічались гіперменорея і поліменорея, (відповідно 17,0% та 12,0%). У всіх жінок основної групи в анамнезі були вказівки на ЗЗОМТ, у 32 (32,0%) жінок основної групи - післяабортні і післяпологові гнійно-септичні ускладнення; більш ніж у половини хворих - вказівки на перенесені запальні захворювання нижнього відділу статевих органів, що є причиною розвитку висхідного інфікування за наявності неадекватного лікування змішаних генітальних інфекцій.

У 71,0% жінок основної групи були кольпіти різної етіології, що свідчить про ймовірність у них висхідного шляху поширення збудників, що спричиняють ураження верхніх відділів статевих органів.

В анамнезі у жінок основної групи нами констатована висока частота невиношування вагітності, що може вказувати на наявність перенесених ЗЗОМТ. Важливим є те, що у 6,0% хворих основної групи мали місце післяпологові, а у 26,0% - післяабортні ускладнення запального характеру. Це свідчить про значну роль внутрішньоматкових оперативних втручань, кількість яких є достовірно більшою у жінок з безпліддям трубного походження, у розвитку запальних захворювань органів малого тазу. Відсутність відповідної підготовки та обстеження на ЗЗОМТ веде до поширення запального процесу у верхні відділи статевих органів та ураження маткових труб.

Дані загальноклінічних обстежень (загальний аналіз крові, сечі, біохімічні аналізи крові, рівень глюкози у крові, коагулограма, тощо) у обстежених жінок основної групи спостереження достовірно не відрізнялись від показників контрольної групи.

У 20 (20,0%) жінок ОГ в анамнезі були курси гідротубацій із загальною кількістю процедур від 1 до 14, причому у половини жінок маніпуляції були проведені без обстеження на інфікування збудниками, що передаються переважно статевим шляхом.

На момент звернення у клініку лише 25 (25,0%) жінок основної групи інших скарг, крім безпліддя, не пред'являли. Скарги на значні по об'єму та тривалі менструальні виділення пред'являли 30 (30,0%) жінок. Альгодисменорея спостерігалась у 33 (33,0%) жінок. Скарги на надмірні виділення з піхви висловлювали 41 (41,0%) жінка. У 30 (30,0%) жінок діагностовано синдром хронічного тазового болю.

Гінекологічне обстеження виявило ектропіон у 11 (11,0%), ерозію шийки матки — у 18 (18,0%), кольпіт — у 41 (41,0%) жінки. У 30 (30,0%) жінок виявлена обмежена рухомість тіла матки, її зміщення (ретрофлексія, декстра- або синістропозиція), гіпертрофія шийки матки, тяжистість та чутливість в ділянці додатків матки. В 3 (3,0%) жінок пальпувались м'яко-еластичної консистенції, чутливі при пальпації, обмежено рухомі тубооваріальні утвори.

З допомогою ультразвукового дослідження встановили стан додатків матки та проводили співставлення з анамнестичними даними та клінічною картиною. При виявленні ехонегативних об'ємних утворів проводили диференціацію з іншими рідинними утворами, які локалізуються в параметральних ділянках (ендометріодні та тератодермоїдні утворення).

При УЗД сактосальпінкси діагностовано у 3 (3,0%) жінок основної групи. З них 2 (2,0%) жінки належали до I підгрупи. Спайковий процес у малому тазі діагностовано у 10 (10,0%) жінок основної групи.

Дані анамнезу свідчать, що гострий сальпінгіт з початком статевого життя був у 14 жінок основної групи, цистит - у 13 (3,0%). В цілому у всіх хворих основної групи було 27 епізодів ЗЗОМТ, що обумовило неодноразове перебування їх на стаціонарному лікуванні.

“Первинних” пацієток на обстеженні та лікування з приводу безпліддя у шлюбі було 36 (36,0%). Раніше з приводу запальних захворювань органів малого тазу лікувалась 41 (41,0%) жінка. Не було діагностовано генітальне інфікування у 6 (6,0%) жінок при проведених раніше обстеженнях на ЗЗОМТ. Специфічне лікування хламідіозу протягом одного року отримували 6 (6,0%) пацієток ще до звернення у клініку.

Частота ураження мікоуреаплазменної інфекції серед жінок основної групи, за даними методів ідентифікації збудників у зішкрібах слизових цервікального каналу та уретри, склала 40,0%.

Провівши аналіз попереднього лікування ЗЗОМТ у жінок з безпліддям, нами виділені фактори, які могли зумовити неефективність лікування вказаних захворювань: недостатня тривалість курсу лікування – 15 (15,0%) жінок, неповна (взагалі відсутня) санація первинного джерела інфікування – 5 (5,0%), недотримання принципів лікування змішаних генітальних інфекцій – 23 (23,0%), нехтування обов'язковим правилом обстеження і лікування статевого партнера – 8 (8,0%) та відсутність адекватного лабораторного контролю ефективності проведеного лікування – 14 (14,0%) жінок. Наступним діагностично-лікувальним етапом у жінок з безпліддям трубного походження була лапароскопія: у 32 (32,0%) жінок діагностовано перший (мінімальний) ступінь важкості спайкового процесу ($3,5 \pm 1,1$ балів), у 21 (21,0%) - другий (середній) ступінь важкості спайкового процесу ($7,9 \pm 1,3$ балів), у 17 (17,0%) - третій (помірний) ступінь

важкості спайкового процесу ($15,7 \pm 2,4$ балів), у 10 (10,0%) - четвертий (важкий) ступінь спайкового процесу ($26,0 \pm 2,4$ балів).

Отримані дані проведеного дослідження свідчать, що найбільш виражений спайковий процес мав місце у жінок зі змішаним інфікуванням і хронічним перебігом ЗЗОМТ в анамнезі.

Під час проведення діагностичної лапароскопії виявляли спайки двох типів: I тип - розташовані переважно перитубарно та в ділянці яєчникової ямки, за характером прозорі, без судинні, пливчасті, які легко роз'єднуються без попередньої коагуляції; II тип - непрозорі, щільні, васкуляризовані. Збережену прохідність і функціональну спроможність маткових труб лапароскопічно встановлено у 11 (11,0%) обстежених жінок, при цьому у 8 (8,0%) з них - спайки I типу та першого-другого ступеня важкості спайкового процесу. Повну двобічну непрохідність маткових труб діагностовано у 33 (33,0% всіх обстежених хворих і 37,0% хворих з патологією маткових труб). У частини хворих, при проведенні лапароскопії, нами виявлені ознаки хронічного сальпінгіту - ін'єкованість судин, гідрофільність тканин маткової труби при відсутності клініко-лабораторних ознак активності запального процесу внутрішніх статевих органів. У 84 (84,0%) жінок діагностувалась матка нормальних розмірів, незначне збільшення матки виявлено у 6 (6,0%) жінок, зменшення розмірів матки (гіпоплазія I ступеня) мало місце у 6 (6,0%) хворих, у 4 (4,0%) візуалізація розмірів матки внаслідок спайкового процесу була утрудненою. Субсерозний міоматозний вузол виявлено у 1 (1,0%) жінки, параоваріальні кісти - у 2 (2,0%), фолікулярна кіста - у 1 (1,0%) . Декстра- або сіністра-позиція внаслідок раніше проведеної тубектомії та вираженого зростового процесу відзначались у 7 (7,0%) жінок.

Прогноз зачаття за даними, отриманими при лапароскопії, для 28 (28,0%) пацієнток з переважаючим безпліддям трубного походження був оцінений як добрий, як середній - для 18 (18,0%), як сумнівний - 23 (23,0%), як негативний - для 31 (31,0%) жінок. Найбільш несприятливим прогноз був у хворих з тривалим перебігом безпліддя (більше 5 років), частими (2-3 рази) епізодами загострення запальних захворювань, тривалим (більше 2 років) неадекватним протизапальним лікуванням без етіологічної верифікації збудника запального процесу та з використанням гідротубацій для відновлення прохідності маткових труб.

Таким чином, морфологічні зміни маткових труб у 78,0% хворих на безпліддя характеризувались різноманітністю форм, різною поширеністю та локалізацією уражень. У переважній більшості вони поєднувались з вираженим спайковим процесом, при цьому характер спайок коливався у широких межах - від багатошарових щільних довкола матки, маткових труб і яєчників до тонких прозорих періоваріальних спайок.

Детальний аналіз анамнезу, даних клінічного дослідження, результатів обстеження спеціальними методами жінок з безпліддям у шлюбі показав, що лише ретельне обстеження згідно існуючих алгоритмів дозволяє попередньо верифікувати можливі чинники безпліддя, підготувати хворих для проведення інвазивних методів обстеження при зведенні до мінімуму можливих ускладнень. У двох третин обстежених жінок на первинному етапі дослідження та лікування не були взяті до уваги клініко-анамнестичні дані та не проведені вчасно специфічні методи дослідження і лікування.

Проведене співставлення даних важкості спайкового процесу, тривалості безпліддя і характеру інфікування у обстежених хворих показав, що існує пряма залежність вираженості спайкового процесу з типом генітального інфікування. У пацієнток із масивними, щільними спайками III ступеня за класифікацією Hulka мало місце змішане мікоплазменне інфікування.

Слід зазначити, що в 77 (77,0%) з 100 пацієток був виявлений один збудник (мікоплазми – у 17, уреаплазми – у 60), в інших випадках інфікованість носила змішаний характер і становила собою сполучення цих збудників. Оптимальне значення рН для розмноження мікоплазм – 6,5-8,0. У вагіні в нормі рН складає 3,8-4,4. Кисле середовище підтримується за рахунок молочної кислоти, яка продукується лактобацилами із глікогену клітин слизової оболонки генітального тракту. В нормі 90-95% мікроорганізмів складають лактобацили, решту 5-10% (дифтероїди, стрептококи, стафілококи, кишкова паличка, гарднелла). В результаті дії різних несприятливих факторів виникає стан дисбіозу та збільшується кількість умовно-патогенної мікрофлори. *G.vaginalis* утворює янтарну кислоту, яка використовується іншими мікроорганізмами і одночасно змінюється рН до 6,8-8,5, отже створюються сприятливі умови для розмноження мікоплазм. Тому, нашим завданням було оцінити частоту мікоплазменної інфекції в піхві, цервікальному каналі та маткових трубах інтраопераційно з допомогою культурального методу (табл.1).

Таблиця 1

Мікоплазменна інфекція в піхві в жінок із безпліддям трубного походження

Види мікоплазм	Основна група n=100		І група n=32		ІІ група n=68	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>U.u.</i>	60	60,0	21	65,6	39	57,3
<i>M.h.</i>	17	17,0	3	9,4	14	20,7
<i>U.u.+ M.h.</i>	23	23,0	8	25,0	15	22,0
Всього	100		32		68	

У піхві в жінок із безпліддям трубного походження при мікоплазмозі та гострому перебізі ЗЗОМТ, що у 21(65,6%) випадку збудником була *U.urealyticum*, у 3(9,4%) – *M.hominis* і в 8(25,0%) - асоціація цих збудників. При хронічному перебігу в: 39 випадках (57,3%) - *U.urealyticum*, 14(20,7%) - *M.hominis* та у 15(22%) – два збудника, що в свою чергу не суперечить даним літератури (В.И. Кулаков, 2003; Л.А. Быстров, 2006).

Безперечно, заслуговує на увагу той факт, що в цервікальному каналі мікоплазменна інфекція виявляється в меншій мірі (\approx в 60%) при наявності інфекції в піхві: при гострому перебігу *U.urealyticum* – 12(37,5%), *M.hominis* – 2(6,25%) та в поєднанні *U.urealyticum* і *M.hominis* – 5(15,6%); відповідно при хронічному – у 21(30,9%), у 5(7,4%) та в 9(13,2%) випадках. Ці показники свідчать про висхідний шлях передачі мікоплазменної інфекції на цьому етапі.

Наступним кроком було визначення частоти знаходження мікоплазменної інфекції в маткових трубах інтраопераційно при лапароскопії у жінок із безпліддям трубного походження з мікоплазменною інфекцією в піхві. Дане дослідження проводилось наступним чином: під час операції при підтвердженні діагнозу безпліддя трубного походження ми розширювали фімбріальний кінець маткової труби, одноразовою петлею забирали вміст труби, досліджували матеріал з допомогою швидких тестів «Міко-скан» та «Уреа-скан». Два мазки висушували, фіксували 96% етанолом протягом 5 хвилин. Мічені мікоплазменні та уреаплазменні антитіла наносили на мазок мікропіпеткою в об'ємі 30 мкл, інкубували в термостаті при 37°C протягом 15 хвилин. Вмонтовували препарат в забуференному до рН 7,5-8,5 гліцерином розчині, мікроскопували в люмінесцентному мікроскопі. Уреаплазми і мікоплазми поставали у вигляді поліморфних структур, що мають яскраво-зелене свічення, розташованих на поверхні епітеліальних клітин, а також вільно. Для остаточного підтвердження отриманих результатів паралельно зробили мазки для культурального та ПЛР методів діагностики.

В маткових трубах інтраопераційно мікоплазменна інфекція виявлена нами культуральним методом при гострому перебігу: *U.urealyticum* – 22(62,5%), *M.hominis* – 2(6,25%) та в поєднанні *U.urealyticum* і *M.hominis* – 7(21,9%); відповідно, при хронічному – у 34(50,0%), – у 14(20,6%) та – у 9(13,2,0%) випадках. Мікоплазменна інфекція в маткових трубах інтраопераційно за допомогою культурального методу виявляється в меншій мірі (\approx в 40,0%): при гострому перебігу *U.urealyticum* – 8(25,0%), *M.hominis* – 1(3,1%) та в поєднанні *U.urealyticum* і *M.hominis* – 3(9,4%); відповідно, при хронічному – у 18(26,5%), – у 3(4,4%) та – у 6(8,8%) випадках.

Мікоплазменна інфекція в маткових трубах інтраопераційно за допомогою ПЛР виявляється: при гострому перебігу *U.urealyticum* – 16(50,0%), *M.hominis* – 5(15,6%) та в поєднанні *U.urealyticum* і *M.hominis* – 3(9,4%); відповідно, при хронічному – у 38(55,9%), – у 9(13,2%) та – у 12(17,6%) випадках.



Порівнюючи результати бактеріологічного дослідження та ПЛР, треба зазначити, що позитивний результат ПЛР-діагностики був підтверджений культуральним методом тільки в 43,0% для *U.urealyticum* та 22,0% для *M.hominis* (рис. 1 та 2).

Ми також проаналізували результати бактеріологічного дослідження та методу ППФ. Позитивний результат ППФ-діагностики був підтверджений культуральним методом тільки в 43,0% для *U.urealyticum* та 22,0% для *M.hominis* (рис.3). Враховуючи вище наведені дані можна зробити висновок, що при виявленні їх збудників процент гіпердіагностики ППФ та ПЛР склав для *U.urealyticum* – 48,5% та для *M.hominis* – 68,0%.



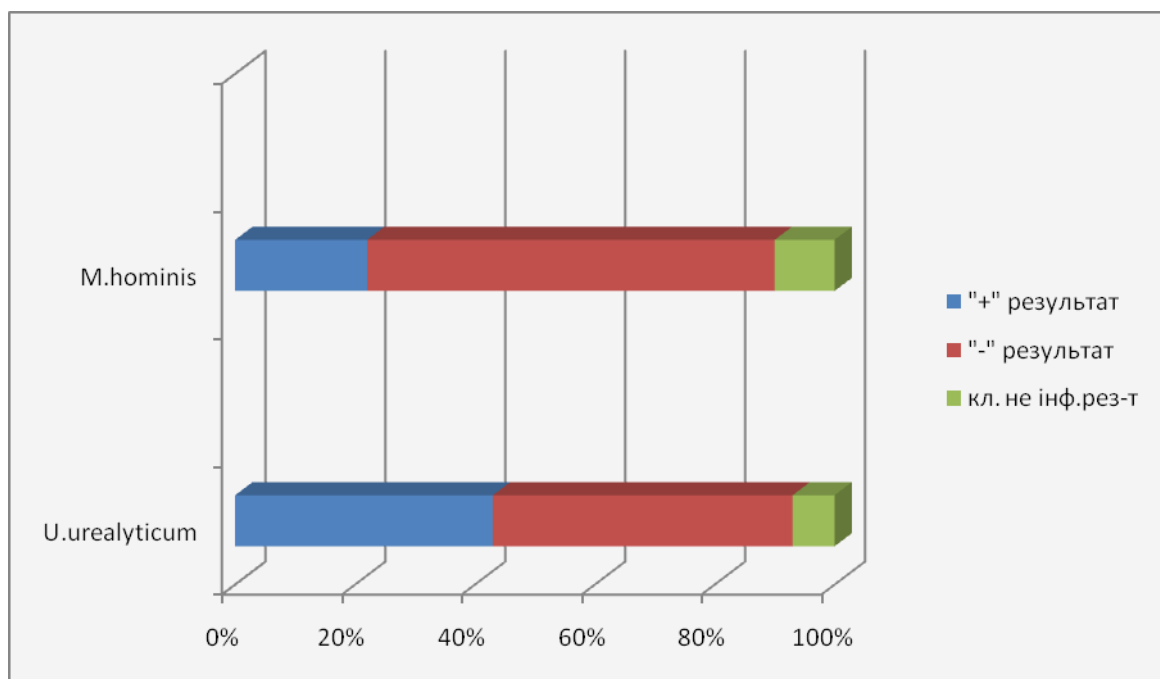


Рис.3 Результати культурального дослідження на U.urealyticum та M.hominis з позитивним аналізом, отриманим методом ППФ.

Ми провели визначення абсолютної та відносної кількості провідних імунокомпетентних клітин у периферичній крові жінок, що страждають безпліддям трубного походження (за спеціальними інструментальними дослідженнями та клінічним діагнозом) і в анамнезі яких спостерігали клінічний діагноз мікоплазменної інфекції, встановлений за допомогою імуноферментного аналізу.

У практично здорових жінок (КГ) показники лейкоцитарної формули, а також аналітичні індекси знаходились у межах фізіологічної норми для жінок дітородного віку. Ці показники сприяли контролю наших параклінічних клініко-імунологічних досліджень.

У жінок із безпліддям трубного походження та мікоплазмозом, в анамнезі яких виявлялась мікоплазменна інфекція, мають місце порушення в абсолютній та відносній кількості основних імунокомпетентних клітин. Ці порушення відносяться до I, II та III ступеня. При цьому у жінок із безпліддям трубного походження, в яких діагностовано раніше мікоплазмоз, зменшується абсолютна кількість лейкоцитів на 8,16% та еозинофілів – на 36,36%, моноцитів у 2 рази, лімфоцитів на 34,87% та індекс алергізації на 43,35%. Зростає відносна кількість паличкоядерних нейтрофільних лейкоцитів на 5%, сегментоядерних нейтрофілів на 25,8%. Перераховані зміни вплинули на індексні показники. У жінок із безпліддям трубного походження на фоні мікоплазмозу підвищується імунологічна реактивність на 56,4%, а також лейкоцитарний індекс інтоксикації на 84,46%, що свідчить про інтоксикацію середнього ступеню у цієї групи жінок.

Таким чином, у жінок, що страждають на безпліддя, в анамнезі яких зазначена мікоплазменна інфекція, настає зниження абсолютної кількості лейкоцитів, еозинофілів, лімфоцитів, моноцитів та зменшення індексу алергізації. На цьому фоні зростає відносна кількість паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, інтоксикація та підвищення рівня імунної реактивності.

Результати вивчення показників факторів та механізмів неспецифічного протиінфекційного захисту у жінок із безпліддям трубного походження з мікоплазм

енною інфекцією за анамнезом, мають місце порушення функції факторів та механізмів неспецифічної ефекторної системи проти інфекційного захисту. При збереженій фагоцитарній активності та захоплюючій здатності фагоцитарних клітин в жінок спостерігаються порушення фагоцитозу на заключних етапах. При цьому в жінок із безпліддям знижена потенційна здатність бактерицидної активності фагоцитарних клітин на 49,5% та коефіцієнт активності фагоцитозу на 49,3%, що підтверджується низьким резервом бактерицидної активності фагоцитарних клітин (на 77,3%), у порівнянні з контролем.

Збереження фагоцитарної та захоплюючої активності поліморфоядерних лейкоцитів можна пояснити зростанням концентрації нормальних антитіл. Отримані нами зміни обумовлюють зростання імунологічного коефіцієнту, характеризують готовність до формування специфічної імунної відповіді. При цьому різко зростає кількість 0-лімфоцитів, що мають кілерну активність.

Таким чином, у жінок із безпліддям, у яких в анамнезі встановлено факт захворювання на мікоплазменну інфекцію, характерним є значне зниження активності фагоцитозу за рахунок глибоких порушень потенційної бактерицидної активності поліморфоядерних нейтрофілів та її резерву, а також збільшення імунологічного коефіцієнту та відносної кількості 0-лімфоцитів.

Отже, у жінок із безпліддям, в анамнезі яких встановлена мікоплазменна інфекція, має місце зростання імунної реактивності та імунологічного коефіцієнту, що свідчить про можливі зміни у клітинній та гуморальній ланці системного імунітету. З метою уточнення цих змін нами проведені дослідження, спрямовані на вивчення показників клітинної та гуморальної ланок системного імунітету.

У жінок із безпліддям трубного походження, в анамнезі яких встановлено захворювання мікоплазменної інфекції, значно (на 55,7%) зменшується відносна кількість Т-лімфоцитів, не дивлячись на зростання (на 58,9%) CD8-цитолітичних лімфоцитів, які впливають на змінені власні клітини, інфіковані молекулами. Збільшення відносної кількості CD8-цитолітичних лімфоцитів при незмінній відносній кількості CD4-хелперних/індукторних лімфоцитів змінює автономну саморегуляцію, про що свідчить зниження на 56,9% імунорегуляторного індексу та відносної кількості CD3-лімфоцитів у загальному поділі лімфоцитів.

Дані результати свідчать про зменшення показників гуморальної ланки системного імунітету у жінок із безпліддям та мікоплазмозом - на 8,7% відносної кількості CD20-лімфоцитів, імуноглобулінів М та А на 30,0 та 12,5%.

Зростання концентрації загальних циркулюючих імунних комплексів на 14,3% та 24,6% імуноглобуліну G у жінок із безпліддям та мікоплазмозом свідчить про постійне поступлення антигенів, які з'єднуються із специфічними антитілами, утворюючи імунні комплекси, що підтверджує відносно ефективну гуморальну імунну відповідь при мікоплазменній інфекції.

У жінок із безпліддям трубного походження, в яких в анамнезі встановлено мікоплазмоз, значно зменшується відносна кількість загальних Т-лімфоцитів, лейко-Т-клітинний індекс та імунорегуляторний індекс на фоні збільшення відносної кількості CD8-цитолітичних лімфоцитів.

Таким чином, у жінок із безпліддям трубного походження та мікоплазмозом зростає концентрація імуноглобуліну G та його підсилений синтез плазматичними клітинами (BCD20-лімфоцитами), що підтверджує хронічний перебіг мікоплазменної

інфекції (вторинна імунна відповідь), на фоні зниження концентрації імуноглобуліна М та сироваткового імуноглобуліна А.

У жінок із безпліддям трубного походження та мікоплазмозом знижується абсолютна кількість лейкоцитів та відносна кількість еозінофілів, моноцитів та лімфоцитів, зростає відносна кількість паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофільних лейкоцитів, а також зростає інтоксикація та посилюється рівень імунної реактивності. Відбувається порушення фагоцитозу за рахунок глибоких порушень потенційної бактерицидної активності нейтрофілів, а також зростає відносна кількість ТCD8-цитолітичних лімфоцитів й О-лімфоцитів, що формують кілінгову систему організму та імунологічний коефіцієнт.

Зростання концентрації імуноглобулінів вторинної імунної відповіді (IgG) при зниженні концентрації імуноглобулінів М та сироваткового IgA зумовлені тим, що група досліджуваних жінок, переважно, складалась з пацієнок, які неодноразово лікувались з приводу ЗЗОМТ. Зібравши додатково дані щодо лікувального комплексу, було виявлено, що в жодному випадку не призначали при антибіотикотерапії імуномодулятор. Перш за все, ми розпочали лікування із призначення імуномодулятора ліастену №5.

Лікування та реабілітація хворих із безпліддям, яке зумовлене чи ускладнене урогенітальною інфекцією, базувалось на використанні імуномодулюючого препарату ліастену в комбінації з антибіотиком – вільпрафеном. Контрольну групу склали хворі, які отримували традиційну терапію.

Водночас з базовою терапією хворим проводилося патогенетичне лікування (протизапальне, гепатопротектори, профілактика злукового процесу, терапія дисбіозу піхви та вітамінотерапія). Протягом місяця хворі додатково отримували пробіотики за схемою 30 крапель двічі на день за 30 хвилин до їди.

Велику увагу було приділено аналізу переносимості препарату та реєстрації побічних явищ. Місцеві та загальні алергічні реакції у всіх жінок в процесі лікування були відсутні, лікування не супроводжувалось виникненням будь-яких терапевтичних ускладнень.

Ми вивчили динаміку змін показників клітинної ланки імунітету під впливом комплексної терапії у жінок ОГ. Застосування традиційної терапії в жінок із безпліддям при мікоплазмозі, яка включала рифампіцин та вагінальні супозиторії свідчить про те, що вона веде лише до зростання відносної кількості ТCD3-лімфоцитів у 21,5% випадках. Інші показники клітинної ланки спонтанного імунітету не зазнають суттєвих змін.

Поєднана лікувальна тактика, яка включала антибіотик вільпрафен, специфічний імуномодулятор ліастен та віферон сприяє підвищенню відносної кількості ТCD3-лімфоцитів на 22,0%, ТCD4-лімфоцитів – на 14,0% та імуnoreгуляторного індексу – на 23,0%. Разом з тим, комплексна терапія нормалізує відносну кількість ТCD8-цитолітичних лімфоцитів.

У жінок ІА та ІА підгруп після лікування спостерігали позитивну клінічну динаміку на період обстеження, через 4 тижні та 8 тижнів не було болю в нижніх ділянках живота, змінився характер виділень та зменшилась їх інтенсивність, зникли пастозність та болючість з боку додатків матки. Терапію з вільпрафеном, ліастеном та віфероном всі пацієнти добре перенесли. Як видно з наведених даних, у хворих ІА та ІА підгруп відмічається не лише позитивна динаміка клініко-мікробіологічних показників, а й найбільш об'єктивна, за даними серологічного дослідження. Знижувались титри антитіл,

що свідчить про адекватність терапії й ліквідацію запального процесу, зумовленого молікутами. Індекс ефективності при застосуванні вільпрафену та ліастену був високим.

У жінок, яким призначалось лікування лише рифампіцином з вагінальними супозиторіями позитивна клінічна динаміка спостерігалась через 2 тижні після проведеної терапії. Водночас цитологічно та за допомогою ПЛР реєстрували ДНК молікутів та інших бактеріальних збудників. Згадані результати свідчать, що у групі жінок, в лікуванні яких застосовано тільки рифампіцин та супозиторії, аналізовані показники були гіршими у плані позитивної динаміки лікування мікоплазменної інфекції.

Проведені нами дослідження показали, що використання вільпрафену, ліастену та віферону при лікуванні жінок із безпліддям трубного походження та мікоплазмозом після лапароскопічних операцій не має побічних ефектів і добре переноситься пацієнтами. Порівняльна оцінка терапевтичної ефективності двох схем застосування препаратів показала, що включення їх до комплексу відновної терапії після лапароскопічних операцій у жінок із безпліддям трубного походження та міко-уреаплазмозом, який верифікований з використанням цито-тестів «Міко-скан» та «Уреа-скан» супроводжується нормалізацією клінічних та мікробіологічних показників протягом місяця після лікування. Впродовж 8 місяців спостережень вагітність настала у 32 (47,03%) пацієнток із безпліддям трубного походження при мікоплазмозі, в яких прогноз для зачаття був оцінений як добрий, і у 12 (15,4%) жінок із середнім прогнозом. Слід зазначити, що лапароскопічне лікування трубного безпліддя із врахуванням етіологічного фактору (мікоплазмоз) дозволяє скоротити терміни та удешевити сам підхід до вирішення питання про доцільність використання програм допоміжних репродуктивних технологій, що безперечно є позитивним моментом.

Запропонований комплексний метод поетапної реабілітації порушеної генеративної функції внаслідок ЗЗОМТ дозволив нам досягти кінцевого результату, а саме - вагітності і народження доношених дітей у 41(62,1%) пацієнток з трубно-перитонеальним фактором (I-III ст.) безпліддя при мікоплазмозі після контрольованої індукції овуляції, в яких прогноз для зачаття був оцінений як добрий та середній.

При виборі часу для проведення лапароскопічного втручання з діагностичною та діагностично-лікувальною метою слід враховувати стан репродуктивного здоров'я статевого партнера. Лапароскопічне втручання проводити при наявності підтвердженої фертильності статевого партнера.

Використання допоміжних репродуктивних технологій було рекомендовано 34 жінкам з негативним, за даними обстеження, прогнозом для настання вагітності в природних (натуральних) циклах. Вагітність наступила у 8 (23,5%) з 34 подружніх пар, яким застосовували даний метод.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і представлено нові підходи до діагностики та лікування мікоплазменної інфекції, а також подолання його негативних наслідків у жінок із безпліддям трубного походження та мікоплазмозом, що досягається шляхом застосування діагностичних швидких тестів інтраопераційно, прогнозуванням ймовірності настання вагітності після лапароскопічного втручання, використанням допоміжних репродуктивних технологій та проведенням комплексної реабілітаційної протизапальної та імуномодулюючої терапії.

1. В обстежених нами жінок ОГ із безпліддям трубного походження та мікоплазмозом, яких ми оперували лапароскопічно та готували до програм допоміжних

репродуктивних технологій, при виявленні мікоплазменної інфекції в піхві культуральним методом, в цервікальному каналі вона знайдена у 72,0% випадках, а в маткових трубах – у 39,0%. Метод ППФ підтвердив наявність мікоплазменної інфекції в маткових трубах в 88,0% випадках, а метод ПЛР - в 85,0%.

2. Використання цито-тестів «Міко-скан» та «Уреа-скан» під час лапароскопії у жінок із безпліддям трубного походження дозволило покращити діагностику та виявити мікоплазменну інфекцію у 88,0% жінок з асимптоматичним перебігом. Із них інтраопераційно при гострому перерігу в маткових трубах *U.urealyticum* виявили – у 22(62,5%), *M.hominis* – у 2(6,2%) та в асоціації *U.urealyticum* і *M.hominis* – у 7(21,9%); при хронічному перебігу, відповідно, – у 34(50,0%), 14(20,6%) та в 9(13,2,0%) випадках.

3. Жінки з безпліддям трубного походження та мікоплазмозом під час лапароскопії в 78,0% випадках потребували реконструктивно-пластичних операційних втручань в зв'язку зі спайковим процесом та патологією маткових труб. У 28,0% пацієнток після операції та дослідження на мікоплазменну інфекцію прогноз настання вагітності оцінено як “добрий”, у 18,0% – як “задовільний”, у 23,0% – як “сумнівний” та у 31,0% – як “незадовільний”.

4. У жінок із безпліддям трубного походження, в анамнезі яких зафіксовано мікоплазменна інфекція, у крові знижена потенційна здатність бактерицидної активності фагоцитарних клітин на 47,0% та коефіцієнт активності фагоцитарних клітин на 48,0% за рахунок глибоких порушень потенційної бактерицидної активності поліморфноядерних нейтрофілів та їх резерву, а також збільшений імунологічний коефіцієнт та відносна кількість 0-лімфоцитів; зменшена на 54,0% відносна кількість Т-лімфоцитів, лейко-Т-клітинний індекс та імунорегуляторний індекс на фоні збільшеної на 56,0% відносної кількості CD8+ цитолітичних лімфоцитів, що покращує клінічну систему організму.

5. Розробка, впровадження та оцінка ефективності комплексного поетапного лікування з використанням вільпрафену, ліастену та віферону виявилась більш ефективною, ніж традиційний комплекс лікувальних заходів, про що свідчить нормалізація клінічних та мікробіологічних показників протягом двох місяців після лікування а також зростання відносної кількості CD-8+ лімфоцитів, покращення процесів розпізнавання (збільшення CD-4+ лімфоцитів на 14,0%, CD-3+ - на 22,0%, імунорегуляторного індексу на 23,0% та автономної саморегуляції з формуванням імунної відповіді).

6. Застосування запропонованого діагностично-лікувального комплексу у жінок із безпліддям трубного походження та мікоплазмозом, що включав лапароскопічні операції та підтвердження мікоплазменної інфекції інтраопераційно із використанням швидких цито-тестів та культурального методів, специфічну протинфекційну та імуномодельюючу терапію, а також допоміжні репродуктивні технології дозволило забезпечити відновлення репродуктивної функції у 62,0% пацієнток із “позитивним” та у 23,0% із “негативним” прогнозом щодо настання вагітності.

Рекомендації щодо наукового та практичного використання здобутих результатів

1. Алгоритм обстеження жінок із безпліддям трубного походження та мікоплазмозом доцільно доповнити використанням швидких експрес цито-тестів «Міко-скан» та «Уреа-скан» інтраопераційно в умовах *in vitro* під час лапароскопії для визначення присутності даної інфекції в маткових трубах. При застосуванні даних тестів результат отримуємо вже через 10 хвилин. Тест повинен використовуватися для визначення антигенів мікоплазменної інфекції у клінічних зразках. Він є якісним і тому не може визначати кількісний вміст молекулів або рівень вмісту їх антигенів. Даний тест вказує на наявність антигенів молекулів у зразку в життєспроможному або нежиттєспроможному стані. Кількість мікроорганізмів у зразку для дослідження впливає

на визначення молікутів. Це обумовлено технічною стороною забору матеріалу (зразка) та такими факторами як вік пацієнтки, наявність в анамнезі захворювань, що передаються статевим шляхом, наявними симптомами, тощо. Як і в усіх випадках діагностики, результати тесту повинні розглядатися в сукупності з усією клінічною інформацією. Важливим моментом діагностики є обов'язковий контроль з використанням культурального методу діагностики для зменшення хибнопозитивних результатів.

2. Для лікування жінок із безпліддям трубного походження, у яких під час лапароскопії з допомогою швидкого теста підтверджено міко-уреаплазмоз, рекомендовано використання:

при хронічному мікоплазмозі:

- вільпрафен по 500 мг по 1 табл. 2 рази на добу – 15 - 20 днів;
- ліастен 5 мл в/м 5 днів;
- віферон №12 per rectum.

при гострому мікоплазмозі:

- вільпрафен по 500 мг по 1 табл. 2 р/добу – 10 днів;
- ліастен 5 мл в/м 3 дні;
- віферон №12 per rectum.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Антонецька Н.Б. Мікоплазмоз у жінок з безпліддям трубного походження при бактеріальних вагінозах та неспецифічних бактеріальних вагінітах /Антонецька Н.Б., Юзько Т.А. // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2007. - №1(6). – С.98-99. *(Автором особисто проведено обстеження жінок із безпліддям трубного походження при бактеріальних вагінозах та неспецифічних вагінітах, оцінено клінічний перебіг та підготовлено роботу до друку).*
2. Антонецька Н.Б. Діагностика та лікування уrogenітальних мікоплазмозів у жінок з безпліддям трубного походження. / Антонецька Н.Б., Юзько О.М. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л.Шупика. – 2007. – Випуск 16, книга 3. – С.30-33. *(Автором особисто проведено обстеження жінок із безпліддям трубного походження та мікоплазменною інфекцією, визначено напрямки діагностики та вибрано корегуючу терапію, підготовлено роботу до друку).*
3. Антонецька Н.Б. Особливості діагностики та лікування мікоплазмозу при використанні допоміжних репродуктивних технологій у жінок із безпліддям при мікоплазмозі // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л.Шупика. – 2007. – Випуск 16, книга 4. – С.627-632.
4. Антонецька Н.Б. Уrogenітальний мікоплазмоз та безпліддя: погляд на проблему // Сімейна медицина. – 2007. - №2(20) – С.18-23.
5. Антонецька Н.Б., Юзько Т.А., Калинюк Т.Г. Нові підходи до діагностики мікоплазмозової інфекції при безплідді трубного походження під час лапароскопії. // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2008 - №1 – С.85-88. *(Автором особисто проведено обстеження жінок із безпліддям трубного походження та мікоплазменною інфекцією, оцінено ефективність діагностики та вибрано корегуючу терапію, підготовлено роботу до друку).*
6. Антонецька Н.Б. Безпліддя та мікоплазмоз. // Медична наука: сучасні досягнення та інновації. – Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, 22 листопада 2007 року. – Харків, 2007. – С.5.

АНОТАЦІЯ

Антоненська Н.Б. Особливості діагностики та лікування безпліддя при використанні лапароскопії та допоміжних репродуктивних технологій в жінок із мікоплазмозом. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2008.

Наукову роботу присвячено особливостям діагностики та лікування безпліддя при використанні лапароскопії та допоміжних репродуктивних технологій в жінок із мікоплазмозом шляхом оптимізації діагностичних та лікувальних заходів. Вивчено частоту мікоплазменної інфекції в піхві, цервікальному каналі та маткових трубах у жінок із безпліддям трубного походження та мікоплазмозом, оперованих лапароскопічно. Дана оцінка вродженого неспецифічного (природного) та набутого (адаптивного) специфічного імунітету у жінок із безпліддям при мікоплазменній інфекції. Вдосконалено методику лікувально-профілактичних заходів в жінок із безпліддям трубного походження при мікоплазмозі, в яких не розвивалась вагітність після традиційного лікування. Запропоновано використання діагностичних швидких тестів інтраопераційно, прогнозування ймовірності настання вагітності після лапароскопічного втручання та проведення комплексної реабілітаційної протизапальної та імуномодуючої терапії у жінок із безпліддям трубного походження та мікоплазмозом з використанням допоміжних репродуктивних технологій.

Ключові слова: безпліддя трубного походження, мікоплазменна інфекція, діагностично швидкі тести, культуральний метод, лапароскопія, допоміжні репродуктивні технології.

Аннотация

Антоненская Н.Б. Особенности диагностики и лечения бесплодия при использовании лапароскопии и вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с микоплазмозом. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. Винницкий Национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Винница, 2008.

Научная работа посвящена восстановлению репродуктивной функции у женщин с бесплодием при микоплазмозе на основании изучения клинико-иммунологических и микробиологических особенностей данного заболевания, оптимизации диагностических и лечебных мероприятий с использованием лапароскопии и вспомогательных репродуктивных технологий. Изучена частота микоплазмоза у женщин с бесплодием трубного происхождения оперированных лапароскопически путём сравнения результатов ПЦР, экспрес-теста и культурального диагностических методов. Дана оценка состояния врожденного неспецифического (естественного) и приобретенного (адаптивного) специфического иммунитета у женщин с бесплодием при микоплазмозе в анамнезе. Определены прогностические критерии эффективности лапароскопических вмешательств при бесплодии трубного происхождения у женщин с микоплазмозом. Усовершенствована методика лечебно-профилактических мероприятий у пациенток. Предложено использование диагностических тестов «Мико-скан», «Уреа-скан» интраоперационно, прогнозирование вероятности наступления беременности после лапароскопического вмешательства и проведение комплексной реабилитационной противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии перед использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Женщинам с трубным бесплодием и микоплазмозом во время лапароскопии в 78,0% случаев были рекомендованы реконструктивно-пластические операционные вмешательства в связи с спаечным процессом и патологией маточных труб. У 28,0% пациенток после операции и выявления микоплазменной инфекции прогноз наступления беременности оценили как «хороший», у 18,0% - «удовлетворительный», у 23,0% - «сомнительный» и у 34,0% - «неудовлетворительный»

У женщин с трубным бесплодием, в анамнезе у которых зафиксировано микоплазменная инфекция, в крови снижена потенциальная способность бактерицидной активности фагоцитарных клеток на 47,0% и коэффициент активности фагоцитарных клеток на 48,0% за счёт глубоких нарушений потенциальной бактериоцидной активности полиморфноядерных нейтрофилов и их резерва, а также увеличен иммунологический коэффициент и относительное количество 0-лимфоцитов, уменьшено на 54,0% относительное количество Т-лимфоцитов, лейко-Т-клеточный индекс и иммунорегулирующий индекс на фоне увеличенного на 56,0% количества CD8+ цитолитических лимфоцитов, что улучшает киллинговую систему организма. Применение предложенного диагностического и лечебного комплекса у женщин с трубным бесплодием и микоплазмозом, который базировался на лапароскопических операциях и подтверждении микоплазменной инфекции интраоперационно с использованием быстрых цито-тестов и культурального методов, специфической противoinфекционной и иммуномодулирующей терапии, а также вспомогательных репродуктивных технологиях позволил обеспечить восстановление репродуктивной функции у 62,0% пациенток с «хорошим» и у 23,0% с «неудовлетворительным» прогнозом относительно наступления беременности.

Ключевые слова: трубное бесплодие, микоплазмоз, диагностические быстрые тесты, культуральный метод, лапароскопическое вмешательство, вспомогательные репродуктивные технологии.

ABSTRACT

N.B. Antonetska. Peculiarities of infertility diagnosis and treatment using laparoscopy and Assisted Reproductive Technologies for women with mycoplasmosis. – Manuscript.

Dissertation for the Candidate of Medical Science degree with Specialization 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – M.I. Pyrohov Vinnytsya National Medical University, Vinnytsya, 2008.

The research paper is devoted to some peculiarities of infertility diagnosis and treatment, using laparoscopy and Assisted Reproductive Technologies for women with mycoplasmosis, through optimization of diagnostic and remedial measures. The author has studied the frequency of mycoplasmal infection in the vagina, cervical canal and fallopian tubes of women with tubal infertility and mycoplasmosis who have undergone laparoscopy. The inborn non-specific (natural) immunity and the acquired (adaptive) specific immunity in women with infertility and mycoplasmal infection have been evaluated. The author has improved the methods of tubal infertility prevention and treatment in women with mycoplasmosis who did not become pregnant following a traditional treatment. It has been suggested to use diagnostic fast tests intraoperationally, to predict the probability of pregnancy following a laparoscopy, application of Assisted Reproductive Technologies and a comprehensive rehabilitative anti-inflammatory and immunomodulatory therapy for women with tubal infertility and mycoplasmosis.

Key words: tubal infertility, mycoplasmal infection, diagnostically fast tests, cultural method, laparoscopy, Assisted Reproductive Technologies.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

ОГ – основна група

КТ – контрольна група

ПФ – прямий імуноферментний аналіз

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

УЗД – ультразвукова діагностика

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого тазу

U.u. – *Ureaplasma urealyticum*

M.h. – *Mycoplasma hominis*