

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

ПАРУБІНА ДІАНА ЮРІЇВНА

УДК: 618.14-006.363.03-06:618.1-008.87

**ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ МІКРОБІОЦЕНОЗУ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ
ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ЛЕЙОМІОМУ МАТКИ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця – 2020

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, доцент
Запорожченко Марина Борисівна,
Одеський національний медичний університет МОЗ
України, професор кафедри акушерства та гінекології №1.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Дзись Наталія Петрівна,** Вінницький національний медичний університет МОЗ України ім. М.І. Пирогова, професор кафедри акушерства і гінекології №2;
- доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України **Татарчук Тетяна Феофанівна,** ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», завідувача відділенням ендокринної гінекології.

Захист дисертації відбудеться « 2 » червня 2020 року о 14-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56)

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України ім. М.І.Пирогова (21018, м. Вінниця, вул.Пирогова,56).

Автореферат розісланий « 30 » квітня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01
д. мед. н., професор

Хіміч С.Д.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Порушення біоценозу статевих органів жінки (Борис О.М. та ін., 2016; Булавенко О.В. та ін., 2017; Буянова С.Н. та ін., 2018; Дзись Н.П., 2018; Косей Н.В., 2018; Татарчук Т.Ф. та ін., 2018) залежить від багатьох факторів та є однією із причин захворювань жіночих внутрішніх статевих органів (ЖВСО) (МКХ-10: А 56.0; А 59.0; А 60.0; В 37.3). Частота генітальних інфекцій (ГІ) зростає з року в рік у всіх країнах світу, особливо в жінок репродуктивного віку (Вдовиченко Ю.П., Голчук О.М., 2016; Дронова В.Л. та ін., 2016). Дисбактеріоз піхви не є ізольованим процесом і супроводжується переважно дисбіозом сечовивідної системи, кишечника, що ускладнює клінічний перебіг генітальної (ГП), екстрагенітальної патологій (ЕГП) (Бенюк В.О. та ін., 2016; Бу Вейвей, 2016; Дронова В.Л. та ін., 2016; Савицкий Г.А., Савицкий А.Г., 2016; Радзинський В.Е. та ін., 2017; Шаповал М.В. та ін., 2017).

У літературі з минулого тисячоліття обговорюється роль ГІ як тригерних чинників виникнення пухлинних процесів ЖВСО, у тому числі доброякісної пухлини (МКХ-10: Д.25) лейоміоми матки (Лм м) (Дзись Н.П. та ін., 2017; Рожковська Н.М. та ін., 2017, 2019). Частота Лм м за даними різних авторів (Чайка В.К., 2013; Булавенко О. В. та ін., 2018; Косей Н. В., 2018; Татарчук Т.Ф. та ін., 2018) сягає від 35 до 77 % випадків. Найбільш вразливими є жінки репродуктивного віку (Кулагина Н.В., 2013; Татарчук Т.Ф. та ін., 2018; Дзись Н.П. та ін., 2019), що підкреслює актуальність питання зв'язку між біоценозом піхви і клінічним перебігом Лм м (Сидорова І.С. та ін., 2013; Бойчук А.В. та ін., 2018). Фундаментальними дослідженнями Тихомирова А.Л., Зайратянца О.В. (2014) доведено, що Лм м може формуватися внаслідок ураження міометрія запальними процесами. Інфекційні агенти як тригерні чинники провокують соматичні мутації «материнських клітин попередниць», поразки поодиноких міоцитів, що дає підставу стверджувати про роль інфекційного чинника у виникненні Лм м. У жінок репродуктивного віку такий патогенетичний механізм можна порівняти з механізмом мікротравм стінок матки в пологах, під час хірургічного лікування (Lihachov V.K. et al., 2018).

Ріст Лм м може бути «хибний», коли підвищена фібриноутворююча функція гладком'язових клітин і дегенеративних змін у тканинах вузла. «Хибний» ріст вузла у 62,1 % жінок репродуктивного віку імітує швидкий ріст пухлини внаслідок активного запального процесу, мутного набряку, дифузних лейкоцитарних накопичень, наявності активних форм опортуністичних інфекцій (Татарчук Т.Ф. та ін., 2018; Krauss-Silva L. et al., 2014), виникнення деструктивних змін у тканинах матки, пригнічення фагоцитарної активності лейкоцитів, імунодепресивних станів. Розвиток останніх на фоні бактеріально-вірусної інфекції можна розглядати як наслідок динамічної зміни етіологічної структури інфекційних захворювань піхви, піхвового мікробіоценозу, порушень функції печінки та кишкового біоценозу тощо (Камінський В.В. та ін., 2016; Сенчук М.А., Чермак І.І., 2016; U. Kaufmann U. et al., 2014).

Широке розповсюдження піхвових інфекцій, їх негативний вплив на репродуктивне здоров'я, клінічний перебіг Лм м робить актуальним удосконалення існуючих і розробку нових підходів до комплексної діагностики, профілактики та

лікування жінок репродуктивного віку, хворих на ЛМ м, шляхом корекції мікробіоценозу уrogenітального тракту та всього організму (Гладчук І.З., Панчук Е.А., 2018).

Вивчення вищенаведених факторів, з позицій можливих патогенетичних механізмів, сприятиме визначенню ролі мікробіоценозу піхви в клінічному перебігу ЛМ м у жінок репродуктивного віку з метою визначення, обґрунтування діагностичних доклінічних та профілактичних і терапевтичних заходів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є частиною науково-дослідних робіт кафедри акушерства та гінекології №1 Одеського національного медичного університету МОЗ України «Розробка та впровадження алгоритмів діагностики, лікування та профілактики актуальних захворювань репродуктивної системи жінки» (№ державної реєстрації 0112U008308) та «Вдосконалення методів профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних та молекулярно-генетичних технологій» (№ державної реєстрації №0117U007494).

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, шляхом оптимізації діагностичних заходів та корекції мікробіоценозу статевих органів і організму в цілому.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати особливості анамнезу, соматичного стану, репродуктивної функції в жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, у рамках ретроспективного та проспективного досліджень.

2. Встановити особливості мікробіоценозу статевих органів жінок репродуктивного віку, що хворіють на лейоміому матки, та визначити домінуючу мікробну флору.

3. Дослідити тканини видалених лейоматозних вузлів на наявність асоційованої мікробної флори в жінок репродуктивного віку, що хворіють на лейоміому матки клінічно безсимптомного та симптомного перебігу.

4. Співставити частоту домінуючої мікрофлори піхви, цервікального каналу, тканин лейоматозних вузлів, даних гістоморфологічного дослідження видалених лейоматозних вузлів, результатів УЗД органів малого тазу та клінічно безсимптомним, симптомним перебігом лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку.

5. Розробити, упровадити та оцінити ефективність алгоритму диференційованого підходу до ведення пацієнок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки з різним типом мікробіоценозу статевих органів та клінічним перебігом.

Об'єкт дослідження: клінічний перебіг лейоміоми матки на тлі запального процесу та ефективність корекції мікробіоценозу уrogenітального тракту в жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки.

Предмет дослідження: акушерсько-гінекологічний анамнез, клінічна характеристика, дослідження мікробіоценозу піхви, цервікального каналу, тканин лейоматозних вузлів, ультразвукові та доплерометричні характеристики стану кровотоку в матковій артерії, морфогістологічні дослідження.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні (клінічні, біохімічні, бактеріоскопічні, бактеріологічні, полімеразно-ланцюгова реакція, імуноферментні, морфогістологічні), інструментальні, апаратні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уточнені наукові дані щодо частоти Лм м, що склала 148,9 на 1000 жінок репродуктивного віку, соматичних та гінекологічних захворювань.

Розширено уявлення про загальний стан організму жінок репродуктивного віку, хворих на Лм м клінічно симптомного та безсимптомного перебігу.

Встановлено типи мікробіоценозу піхви в пацієнок репродуктивного віку, хворих на Лм м клінічно безсимптомного та симптомного перебігу.

Визначено домінуючу мікрофлору в матеріалі із піхвового вмісту жінок репродуктивного віку з клінічно безсимптомним перебігом лейоміоми матки.

Визначено домінуючу мікрофлору в матеріалі із піхвового вмісту жінок репродуктивного віку з клінічно симптомним перебігом Лм м.

У тканинах окремих лейоміоматозних вузлів, клінічно безсимптомного перебігу та симптомного клінічного перебігу Лм м у жінок репродуктивного віку, встановлена домінуюча флора методами ПЛР та бактеріологічним.

Установлена достовірна різниця між частотою визначення домінуючої мікрофлори методом ПЛР у матеріалі уrogenітального тракту та тканинах лейоматозних вузлів.

Виявлено за даними морфогістологічного дослідження наявність запальних змін у тканинах вузлів (альтерація, ексудація, інтерстиціальний набряк).

Доведено ультразвуковим дослідженням переважання швидкості кровотоку в а. uterina при Лм м клінічно симптомного типу та зниження ІР порівняно з Лм м клінічно безсимптомного типу.

Доповнено наукові дані про особливості алгоритму ведення пацієнок репродуктивного віку, хворих на Лм м з різним типом (безсимптомний, симптомний) клінічного перебігу.

Доведено вірогідну перевагу застосування вдосконаленого алгоритму ведення пацієнок репродуктивного віку, хворих на Лм м.

Практичне значення одержаних результатів. На основі вивчених клініко-анамнестичних, лабораторних, ультразвукових даних жінок репродуктивного віку, що хворіють на лейоміому матки безсимптомного, симптомного клінічного перебігу встановлено особливості мікробіоценозу уrogenітального тракту, тканин лейоматозних вузлів та визначена домінуюча інфекційна флора.

Сформульовано та обґрунтовано рекомендації щодо своєчасного виявлення порушень біоценозу уrogenітального тракту та його корекції в жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки безсимптомного, симптомного клінічного перебігу.

Рекомендовано критерії ультразвукової діагностики виявлення ознак запалення в тканинах лейоматозних вузлів та дослідження тканин видалених лейоматозних вузлів на наявність інфекційних чинників бактеріологічним методом та полімеразно-ланцюговою реакцією.

Вдосконалено алгоритм ведення пацієнок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки безсимптомного, симптомного клінічного перебігу за показниками

результатів лікування через 1 рік, що передбачає профілактичне призначення пробіотиків локальної (вагінально)/ загальної дії та пребіотиків для диференційованої корекції мікробного гомеостазу організму двічі на рік, у тому числі при «нормоценозі» і «проміжному» типах біоценозу; – перед та після етіотропної терапії, та хірургічного лікування; – пробіотиків загальної дії постійному статевому партнеру один раз на рік та за показаннями.

Теоретичні положення та практичні рекомендації впроваджено в роботу гінекологічного відділення Одеського обласного клінічного медичного центру, жіночих консультацій №7, №8, №9 м.Одеси; гінекологічного відділення пологового будинку №5 м. Одеси, а також у навчальний процес студентів, лікарів-інтернів кафедр акушерства та гінекології №1 та №2 Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно виконала аналіз літературних джерел з проблеми біоценозу статевих органів жінок репродуктивного віку, лейоміоми матки. Разом з науковим керівником розробила основні теоретичні та практичні напрямки роботи, визначила мету та завдання дослідження. Автор особисто проводила курацію обстежуваних жінок, асистувала під час виконання 30 оперативних втручань, контролювала своєчасність проведення лабораторних, апаратних досліджень, накопичення клінічного матеріалу. Особисто дисертант проводила первинну обробку результатів дослідження, їх статистичний аналіз, написала всі розділи дисертації, сформулювала висновки та практичні рекомендації, сприяла забезпеченню впровадження запропонованих методик у практику спеціалізованих відділень та відобразила отримані результати в публікаціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення наукового дослідження доповідались і обговорені на засіданнях кафедри акушерства та гінекології №1 Одеського національного медичного університету (м. Одеса, 2017; 2019); Одеського відділення Асоціації акушерів-гінекологів України (2018 р.); представлені в матеріалах Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (м.Одеса 21-22 вересня 2017р.) у вигляді наукової статті, тез та доповіді; на Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України (м.Київ 21-22 вересня 2018р.) у вигляді тез та доповіді; у матеріалах науково-практичної конференції: "Патофізіологія почек и водно-солевого гомеостаза" (м. Одеса, 2018) у вигляді тез та доповіді; на 22 Міжнародному конгресі студентів і молодих вчених (м.Тернопіль, 2018) у вигляді тез та доповіді; у матеріалах науково-практичної конференції «Сучасні діагностичні та лікувальні підходи при ендометріозах» (м. Одеса, 2018) у вигляді наукової статті; на науково-практичній конференції «17-е чтения им. В.В. Подвысоцкого» (м. Одеса, 2018) у вигляді тез та доповіді; на 5-м Международном конгрессе по гемостазиологии, анестезиологии и интенсивной терапии «Black Sea Pearl» СЕЕА (м. Одеса, 2018) у вигляді доповіді; на науково-практичній конференції «18-е чтение им. В.В. Подвысоцкого» (м. Одеса, 2019) у вигляді тез та доповіді; на засіданні Університетської проблемної комісії Одеського національного медичного університету (2019) – доповідь; Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (с.Поляниця Івано-Франківської

області, 12 – 13 грудня 2019р.) у вигляді доповіді.

Публікації. По темі дисертації опубліковано 20 наукових робіт: 1 зарубіжна публікація, 1 стаття в збірнику наукових праць, 7 статей у фахових виданнях ДАК України, із яких 1 стаття в журналі Scopus, 8 тез у збірниках робіт науково-практичних конференцій, 2 інформаційних листи, 1 патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 249 сторінках машинопису і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень, обговорення, висновків та практичних рекомендацій. Вказівник літератури містить 168 вітчизняних та 87 іноземних джерел. Робота ілюстрована 73 таблицями та 10 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. На першому етапі було проведено ретроспективний аналіз 879 амбулаторних карток хворих на Лм м у репродуктивному віці за 2015-2017 роки, на другому етапі – обстежено 216 пацієнток віком від 25 до 40 років для подальшого лікування, серед яких – 108 (група ІА) хворіли на Лм м безсимптомного (D25.1 Інтрамуральна лейоміома; D25.2 Субсерозна лейоміома матки) та 108 (група ІБ) симптомного (D25.0 Підслизова лейоміома матки; D25.1 Інтрамуральна лейоміома; D25.2 Субсерозна лейоміома матки) клінічного перебігу з різним типом біоценозу піхви. Група контролю (І) була виділена шляхом випадкової вибірки та склала 30 жінок репродуктивного віку без суттєвої соматичної, гінекологічної патології. Основна група для порівняльного аналізу була додатково розділена на 2 підгрупи: ІА1 – 54 пацієнтки, ІБ1 – 54 пацієнтки, які приймали стандартну терапію, ІА2 – 54 пацієнтки, ІБ2 – 54 пацієнтки, які приймали запропоновану терапію. Із груп обстежуваних виключали жінок із тяжкими соматичними хворобами, онкопроцесами. Досліджували біологічні рідини (вміст піхви, цервікального каналу, уретри), видалені тканини матки, лейоматозних вузлів.

Критеріями відбору до хірургічного лікування (консервативної міомектомії) у жінок з безсимптомним перебігом Лм м (група ІА) були субсерозне, субсерозно-інтрамуральне розташування вузлів, розмір вузла більше 4 – 5 см, багатовузлова лейоміома матки, наявність лейоміоми матки як єдиного фактора безпліддя, бажання жінки зберегти репродуктивну функцію. Показаннями до гістеректомії при симптомному перебігу Лм м (група ІБ) були тяжкість клінічного перебігу (аномальні маткові кровотечі, анемізація організму, больовий синдром, швидкий ріст пухлини, розміри пухлини, порушення функції суміжних органів), поєднана патологія (аденоміоз, гіперплазія ендометрія), неефективність консервативної терапії.

На кожную пацієнтку оформляли загальноприйнятую документацію. Вони перебували під диспансерним наглядом в Одеському обласному клінічному медичному центрі.

Пацієнтки проходили обстеження в різні фази МЦ кількома етапами: 1) до початку курсу терапії; 2) через 1, 3 місяці та 1 рік після закінчення курсу терапії. На третьому етапі роботи розробили та впровадили діагностичні, терапевтичні, профілактичні заходи й провели порівняння отриманих результатів між групами

спостереження, вивчили ефективність.

Клінічне, лабораторне, апаратне обстеження пацієнок проводили за загально визнаними методиками, дотримувались нині діючих відповідних наказів МОЗ України. Оцінювали біоценоз піхви за класифікацією Є. Ф. Кіра (1995). Виконували рН-метрію піхвового вмісту індикаторними смужками, аміновий тест. Виявлення генітального герпесу (VHS тип 2), хламідій, цитомегаловірусу (CMV) проводили визначенням специфічних антитіл класів *IgG*, *IgM*. Якісним методом ПЛР визначали ДНК вагінальної гарднерели, кандід, хламідій, мікоплазм, уреоплазм, *VHS*, *CMV*, *VPH*. Цитологічне дослідження матеріалу із піхви, цервікального каналу виконували за Папаніколау (Pap-smear-test).

Бактеріологічне дослідження матеріалу із заднього склепіння піхви, цервікального каналу, уретри включало визначення аеробної, анаеробної мікрофлори за допомогою якісного методу з використанням селективних диференційно-діагностичних живильних середовищ (Ендо, Сабуро, агар кров'яний 5 %-й, жовтково-сольовий, сироватковий, кров'яно-телуровий). Ідентифікацію аеробної флори проводили за методом Голда. Дотримувались анаеробної техніки за В. І. Кочеровець (1986). Середній ступінь мікробного обсіменіння ставили при показниках $10^4 - 10^5$ КУО/мл (4,0 – 5,0 Ig КУО/мл). Визначали поєднані інфекції методом імунофлюоресценції (ЗАТ «Вектор-Бест»).

Кольпоскопічне дослідження виконували в «кабінетах патології ШМ» за загально визнаними методиками на бінокулярному кольпоскопі Kernel 2200С з відеосистемою.

Виконували морфогістологічне дослідження тканин матки, лейоматозних вузлів, видалених хірургічним шляхом. Застосовували забарвлення гематоксилін-еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном, фібрину за Шуєдиновим, еластичних волокон за Хартон.

Ультразвукове сканування проводили на ультразвуковому апараті Toshiba-Arlio MX з використанням конвексного, трансвагінального датчиків. Досліджували анатомо-функціональний стан матки, додатків у фолікулярну (I), лютеїнову (II) фази менструального циклу, стан судинної системи матки з визначенням показників кровотоку (швидкість кровотоку в *a.uterina*, індекс резистентності (IR)) за допомогою височастотної доплерометрії.

Розроблені та запропоновані алгоритми діагностики, профілактики, терапії порушень біоценозу піхви в жінок репродуктивного віку, хворих на ЛМ м, передбачали вдосконалення у визначенні факторів ризику, алгоритмів діагностики, профілактики, терапії, ведення хворих до та після хірургічного лікування шляхом нормалізації мікробного гомеостазу організму в цілому та резистентності слизової оболонки піхви з застосуванням пробіотиків на основі живих лактобацил і біфідобактерій та пребіотиків незалежно від типу біоценозу піхви. Такий підхід пояснюємо можливою наявністю інфекційних чинників у тканинах одного або декількох лейоматозних вузлів. Окрім цього, за даними вчених (Чайка В.К., 2013; Булавенко О. В. та ін., 2018; Косей Н. В., 2018; Татарчук Т.Ф. та ін., 2018), умовно-патогенна мікрофлора, що входить до складу «нормального» біоценозу на тлі зниженого імунітету та резистентності організму, ендокринних порушень, кількісних співвідношень між окремими видами інфекційних чинників може

сприяти «хибному» росту лейоматозного вузла, а отже, матки.

Статистичну обробку одержаних даних проведено на персональному комп'ютері в електронних таблицях Microsoft Excel 2003 з використанням прикладних програм. Визначали абсолютні та відносні величини, середню арифметичну та її помилку, критерій Стьюдента. Різницю між величинами вважали достовірною при $p < 0,05$.

Комісія з питань біоетики Одеського національного медичного університету зазначила, що дане дослідження не суперечить сучасним біоетичним нормам (протокол засідання №5 від 09 вересня 2019 року).

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами ретроспективного аналізу медичної документації 879 амбулаторних карт, протоколів морфогістологічних досліджень біопсійного матеріалу ШМ, матки, лейоматозних вузлів жінок репродуктивного віку, що хворіють на Лм м, ООКМЦ м. Одеси із числа мешканок м. Одеси за 2015-2017 рр., частота Лм м становила 148,9 на 1000 жінок репродуктивного віку. Виявлено високий рівень соматичних та гінекологічних захворювань, що підтверджується запальними захворюваннями рото-носової порожнини (ЗЗР-НП) (у 72,4 %), дитячими інфекційними захворюваннями (62,6 %), патологією ССС (56,1 %), ШКТ (43,3 %), сечовивідної системи (36,9 %), гепатобіліарної системи (34,0 %), анемією (45,5 %), пухлинами додатків матки (58,1 %), ЗПСШ (52,8 %), БВ (48,1 %), гіперплазією ендометрія (43,2 %), метрорагією (41,2 %), патологією ШМ інфекційного генезу (36,1%).

Проспективним обстеженням 216 пацієнток репродуктивного віку, хворих на Лм м клінічно безсимптомного та симптомного перебігу, виявлено, що середня тривалість захворювання становила 5 років з моменту постановки діагнозу. Середній вік жінок становив $32,5 \pm 7,5$, що було однаково з віком жінок контрольної групи. За професійною належністю переважну кількість обстежуваних склали службовці (38,2 %).

Ранній початок менархе (10 – 11 років) достовірно відрізнявся в жінок, що хворіли на Лм м симптомного типу (40,7 %) проти пацієнтів з безсимптомним клінічним перебігом (3,7 %). У жінок з безсимптомним перебігом Лм м початок менархе переважав у 12- 14 років (51,9 %) проти (34,3 %) у жінок з симптомним перебігом Лм м. Характеристика МЦ жінок з симптомним перебігом Лм м включала аномальні маткові кровотечі (75,0 %), больовий синдром (35,2 %), тривалість місячних понад 7 днів (81,5 %).

Середній вік початку статевого життя в ранньому віці (14 – 16 років) мав статистично значущі відмінності ($p < 0,05$) по групах і в середньому склав 35,2 % випадків. В основній групі жінки мали цивільний шлюб (44,9 %), 2 і більше статевих партнерів (28,2 %). Кількість та часта зміна статевих партнерів є визнаними факторами ризику інфекційних процесів статевих органів. Вивчення контрацептивної поведінки показало, що більшість жінок використовували той чи інший спосіб контрацепції – ВМК (20,4 %), КОК (21,8 %), бар'єрні методи (14,4 %), що не мало достовірної різниці з групою контролю.

Серед соматичної патології найбільш часто зустрічались ЗЗР-НП (30,1 %), патології ШКТ (47,2 %), ССС (32,4 %), гепатобіліарної (27,8 %), сечовивідної систем (22,7 %), анемії (34,7 %). Пацієнтки основної групи мали одночасно декілька ГЗ,

переважно інфекційного генезу – захворювання ШМ інфекційного генезу (67,1 %), БВ (42,6 %), ЗПСШ (32,9 %); гіперплазію ендометрія (44,0 %), метрорагію (43,1 %), фіброзно-кістозну мастопатію (28,7 %). Достовірну різницю між групами Лм м безсимптомного і симптомного типу мали відповідно метрорагії (4,6 % проти 81,5 %), залозиста гіперплазія ендометрія (3,7 % проти 84,3 %), доброякісні пухлини додатків матки (8,3 % проти 28,7 %) ($p < 0,001$).

У середньому частота запальних процесів жіночих статевих органів в обстежуваних жінок склала 32,0 % (у групі ПА – 28,7 %, у групі ПБ – 35,2 %). Серед запальних процесів інфекційного генезу піхви, вульви - гострий вагініт, вульвовагініт за частотою переважав у жінок з симптомним перебігом Лм м – 44 (40,7 %) випадки. Інфекційний індекс резистентності склав (3,15) серед жінок основної групи. Висока частота інфекційних захворювань, високий індекс резистентності в обстежуваних жінок можуть вказувати на порушення біоценозу всього організму.

Неплідність (первинна, вторинна) мала місце у 23 (10,6 %) випадках: у групі ПА – 18 (16,7 %), у групі ПБ – 5 (4,6 %). Серед жінок основної групи пологи мали 193 (89,4 %) обстежуваних.

Частота та характер перенесених хірургічних втручань жіночої статевої сфери мали відмінності за групами. Найчастіше були штучні аборти (80,1 %) в основній групі проти групи контролю (30,0 %), діагностичні (фракційні) вишкрібання стінок порожнини матки (47,2 %). Пологи шляхом кесаревого розтину були у 27 (12,5 %) випадках, ручне обстеження стінок порожнини матки – у 20 (9,3 %).

Проведений аналіз клінічних, анамнестичних даних пацієнток репродуктивного віку, хворих на Лм м, підтверджує, що групи порівняння були практично репрезентативні за віком, професійною належністю та мали ряд особливостей при оцінці загально-соматичних захворювань, акушерсько-гінекологічного анамнезу. Визначено переважання захворювань сечостатевої системи, ССС, гінекологічних захворювань, частоти хірургічних втручань акушерського і гінекологічного генезу в жінок основної групи з клінічно симптомним перебігом Лм м.

Усім обстежуваним визначали біоценоз піхви за класифікацією Є. Ф. Кіра (1995). За результатами мікроскопічного дослідження, встановлено, що в пацієнток репродуктивного віку, хворих на Лм м клінічно безсимптомного та симптомного перебігу, типи мікробіоценозу піхви відповідно склали: «нормоценоз» (7,4% і 0 %), «проміжний тип» (43,5% і 50,0 %), «дисбіоз» (42,6% і 36,1 %), «запальний тип» (6,5% і 13,9 %) (рис.1).

Визначено домінуючу мікрофлору в матеріалі із піхвового вмісту жінок репродуктивного віку з клінічно безсимптомним перебігом Лм м (аеробна – *St. epidermidis* (у 40,7 % у кількості $10^4 - 10^6$ КУО/мл), *Streptococcus B, D* (у 26,9 % у кількості $10^4 - 10^6$ КУО/мл), *Escherichia coli* (у 23,1 % у кількості $10^4 - 10^6$ КУО/мл); анаеробна – *Gardnerella vaginalis* (у 31,5 % у титрах $10^8 - 10^{10}$ КУО/мл), *Mycoplasma hominis* (у 17,6 % у титрах $10^8 - 10^{10}$ КУО/мл), *Bacteroides spp.* (у 17,6 % у титрах $10^4 - 10^6$ КУО/мл)).

Визначено домінуючу мікрофлору в матеріалі із піхвового вмісту жінок репродуктивного віку з клінічно симптомним перебігом Лм м (аеробна –

St. Epidermidis (у 52,8 % у кількості $10^6 - 10^8$ КУО/мл), *Candida albicans* (у 33,3 % у кількості $10^6 - 10^8$ КУО/мл), *Escherichia coli* (у 26,9 % у кількості $10^5 - 10^7$ КУО/мл); анаеробна – *Gardnerella vaginalis* (у 25,9 % у титрах $10^5 - 10^6$ КУО/мл), *Bacteroides spp.* (у 24,1 % у титрах $10^5 - 10^6$ КУО/мл), *Mycoplasma hominis* (у 20,4 % у титрах $10^4 - 10^5$ КУО/мл)). Лактобактерії виявлені в 39,8 % у титрах $10^2 - 10^3$ КУО/мл.

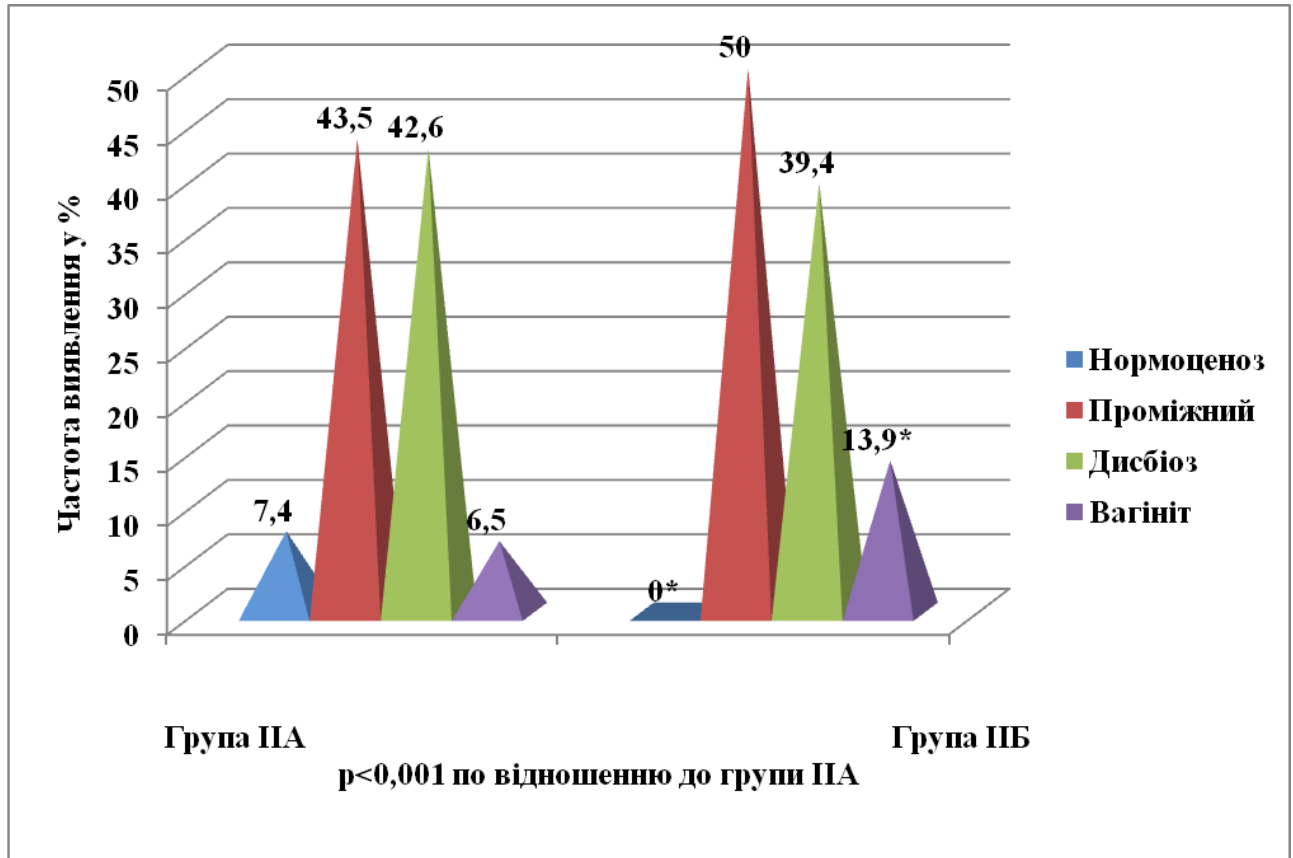


Рисунок 1 - Результати дослідження мікробіоценозу піхви жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки.

Виявлено в тканинах окремих вузлів клінічно безсимптомного перебігу Лм м жінок репродуктивного віку методом ПЛР ДНК домінуючої флори (*Mycoplasma hominis* (у 40,0 %), *Chlamydia trachomatis* (у 33,3 %), *Ureaplasma urealyticum* (у 33,3 %), *Cytomegalovirus* (26,7 %)) та бактеріологічним методом (*Peptococcus spp.* (40,0 %), *Streptococcus B, D* (33,3 %), *Bacteroides spp.* (33,3 %), *Mycoplasma hominis* (33,3 %)); симптомного клінічного перебігу Лм м методом ПЛР ДНК – *Mycoplasma hominis* (у 46,7 %), *Chlamydia trachomatis* (у 46,7 %), *Ureaplasma urealyticum* (у 40,0 %), *Cytomegalovirus* (у 33,3 %) та бактеріологічним методом – *Peptococcus spp.* (46,7 %), *Streptococcus B, D* (40,0 %), *Bacteroides spp.* (33,3 %), *Mycoplasma hominis* (40,0 %)).

Установлена достовірна різниця між частотою визначення домінуючої мікрофлори методом ПЛР у матеріалі уrogenітального тракту та тканинах лейоматозних вузлів (ЛВ): *Mycoplasma hominis* у тканинах лейоматозних вузлів вища на 30,0 % порівняно з показником піхвового вмісту та на 26,6 % – цервікального каналу ($p < 0,001$), *Ureaplasma urealyticum* відповідно – на 30,0 % та 26,7 % ($p < 0,001$), *Chlamydia trachomatis* відповідно – на 13,4 % та на 6,7 %, частота *Virus Herpes*

simplex у ЛВ однакова з показником у піхвовому вмісті та менша на 6,7 % по відношенню до цервікального каналу.

За результатами проведеного кольпоскопічного дослідження, патологію ШМ в середньому виявлено в 43 (19,9 %) пацієнток, хворих на Лм м.

На момент ультразвукового дослідження (УЗД) у жінок з безсимптомним клінічним перебігом Лм м переважно була субсерозна в 108 (100 %) випадках та інтрамуральна – 51 (47,2 %) локалізація ЛВ, у хворих з симптомним перебігом відповідно – 108 (100 %), 108 (100 %) та субмукозна – у 31 (28,7 %). За даними УЗД кривих швидкостей кровотоку в маткових артеріях ІР склав у групі ІА – $0,81 \pm 0,02$, а у групі ІБ – $0,59 \pm 0,01$, що у 1,4 рази більше ($p < 0,05$). ІР корелюється з швидкістю кровотоку – чим менший ІР, тим вища швидкість кровотоку в *a. uterina*. Максимальна швидкість кровотоку в *a. uterina* становила в групі ІА $18,8 \pm 1,1$ см/с, у групі ІБ – $44,2 \pm 3,1$, що була достовірно вищою ($p < 0,05$) у 2,4 рази. Критеріями УЗД запального процесу в тканинах ЛВ є набряк, неоднорідність внутрішньої структури вузлів, ступінь кровопостачання.

За даними морфогістологічного дослідження, 30 видалених препаратів, у тканинах окремих ЛВ виявлено запальні зміни (дистрофія, некробіоз (альтерація), ексудатія, інтерстиціальний набряк, наявність клітин запального ряду).

Аналіз дослідження показав, що в жінок основної групи частота клінічних симптомів при різних станах біоценозу (від «нормоценозу» до «проміжного», «дисбіозу» і «вагініту») піхви наростала відповідно – дискомфорт унизу живота (від 12,5 % до 76,2 %, 82,4 %, 100 % відповідно), радикулалгічний синдром (від 12,5 % до 30,7 %, 81,2 %, 100 % відповідно), часте сечовипускання (від 12,5 % до 19,8 %, 32,9 %, 100 % відповідно), екзоцервіцит з ерозією ШМ (від 0 % до 17,8 %, 21,2 %, 36,4 % відповідно), залозиста гіперплазія ендометрія (від 0 % до 22,8 %, 27,1 %, 54,5 % відповідно), збільшення розмірів яєчників (від 0 % до 9,9 %, 11,8 %, 36,4 % відповідно), вторинна пострепродуктивна анемія (від 12,5 % до 24,8 %, 31,8 %, 54,5 % відповідно).

Враховуючи вищевикладене, нами було запропоновано персоніфіковану корекцію мікробіоценозу організму жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, у тому числі шлунково-кишкового та уrogenітального трактів:

1) двічі на рік при «нормоценозі» і «проміжному» типах біоценозу піхви профілактично приймати пробіотик (*Lactobacillus sporogenes* $0,325 \times 10^9$, *Lactobacillus rhamnosus* $0,325 \times 10^9$, *Bifidobacterium longum* $0,325 \times 10^9$, *Saccharomyces boulardii* $0,325 \times 10^9$) по 1 капсулі 2 рази на добу за 30 – 40 хвилин до прийому їжі впродовж 20 – 30 днів та пребіотик (*Cichorium intibus* (500 mg)) по 1 капсулі 2 - 3 рази на добу за 15 хвилин до їжі впродовж 2 - 3 місяців жінці та постійному статевому партнеру;

2) при «дисбіозі», «вагініті» призначати хворій пробіотик (*Lactobacillus sporogenes* $0,325 \times 10^9$, *Lactobacillus rhamnosus* $0,325 \times 10^9$, *Bifidobacterium longum* $0,325 \times 10^9$, *Saccharomyces boulardii* $0,325 \times 10^9$) по 1 капсулі 2 рази на добу за 30 - 40 хвилин до прийому їжі протягом 20 – 21 днів у сполученні з застосуванням етіотропної терапії впродовж 10-14 днів разом зі статевим партнером, починаючи з п'ятої доби прийому пробіотиків. Через 3 місяці після закінчення вказаної комплексної терапії знову призначати пробіотик за 30 – 40 хвилин до прийому їжі

протягом 20-30 днів. Жінці додатково призначати супозиторії для нормалізації мікрофлори статевих шляхів (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*) вагінально впродовж 10 днів;

3) алгоритм передопераційної підготовки: нормалізація мікробного гомеостазу організму в цілому та резистентності слизової оболонки піхви шляхом застосування пробіотика (*Lactobacillus sporogenes* $0,325 \times 10^9$, *Lactobacillus rhamnosus* $0,325 \times 10^9$, *Bifidobacterium longum* $0,325 \times 10^9$, *Saccharomyces boulardii* $0,325 \times 10^9$) упродовж 10 – 15 діб по 1 капсулі 2 рази на день за 30 – 40 хвилин до прийому їжі незалежно від типу біоценозу піхви;

4) алгоритм спостереження після хірургічного лікування:

- нормалізація мікробного гомеостазу організму в цілому та резистентності слизової оболонки піхви шляхом застосування пробіотика (*Lactobacillus sporogenes* $0,325 \times 10^9$, *Lactobacillus rhamnosus* $0,325 \times 10^9$, *Bifidobacterium longum* $0,325 \times 10^9$, *Saccharomyces boulardii* $0,325 \times 10^9$) по 1 капсулі 2 рази на день за 30 – 40 хвилин до прийому їжі впродовж 15 – 20 діб та пребіотика (*Cichorium intibus* (500 mg) по 1 капсулі 2 - 3 рази на добу за 15 хвилин до їжі впродовж 2 -3 місяців;

- на фоні прийому пробіотиків та пребіотиків етіотропна терапія на підставі результатів ПЛР, бактеріологічного дослідження тканин видалених лейоматозних вузлів;

- повторний курс нормалізації мікробного гомеостазу організму в цілому та резистентності слизової оболонки піхви шляхом застосування пробіотиків та пребіотиків через 3 місяці по закінченню курсу комплексної терапії та за показаннями;

- бактеріологічне, бактеріоскопічне дослідження виділень із піхви/цервікального каналу, уретри впродовж 3 менструальних циклів (3-х місяців);

- цитоморфологічне дослідження матеріалу із цервікального каналу (за наявності шийки матки)/заднього склепіння піхви кожні 6 місяців та кольпоскопічне дослідження - за показаннями..

Запропоноване визначення ультразвукових ознак запалення тканин ЛВ (набряк, неоднорідність структури тканин, швидкості кровотоку в матковій артерії, індексу резистентності) сприяло ранній діагностиці «хибного» росту пухлини в жінок із різним типом біоценозу, що сприяло підвищенню якості діагностики.

Морфогістологічне підтвердження запалення (набряк, ексудація, альтерація, некроз) у тканинах ЛВ визначалось при різних типах біоценозу на момент обстеження та було показанням до антибіотикотерапії і корекції мікробіоценозу після операції та двічі в перший рік після хірургічного лікування.

Ефективність запропонованої терапії за даними біоценозу піхви в динаміці спостереження по відношенню до стандартної терапії представлена на рис. 2.

Запропонована терапія через 1 місяць при «нормоценозі» була ефективнішою, ніж при традиційному лікуванні в 4,2 рази або на 12,0% ($p < 0,001$), при «проміжному» типі – 1,1 рази або на 8,3 % ($p > 0,05$), при «дисбіозі» - у 2,7 разів або на 17,6 % ($p < 0,001$), при «вагініті» – у 4,4 рази або на 6,4 % ($p < 0,05$).

Запропонована терапія при «нормоценозі» була ефективнішою, ніж при традиційному лікуванні через 3 місяці в 2,1 рази або на 37,9 % ($p < 0,001$), при

«проміжному» типі – у 2,4 рази або на 37,9 % ($p < 0,001$). При «дисбіозі» та «вагініті» ефективність як традиційної, так і запропонованої терапії була 100 %.

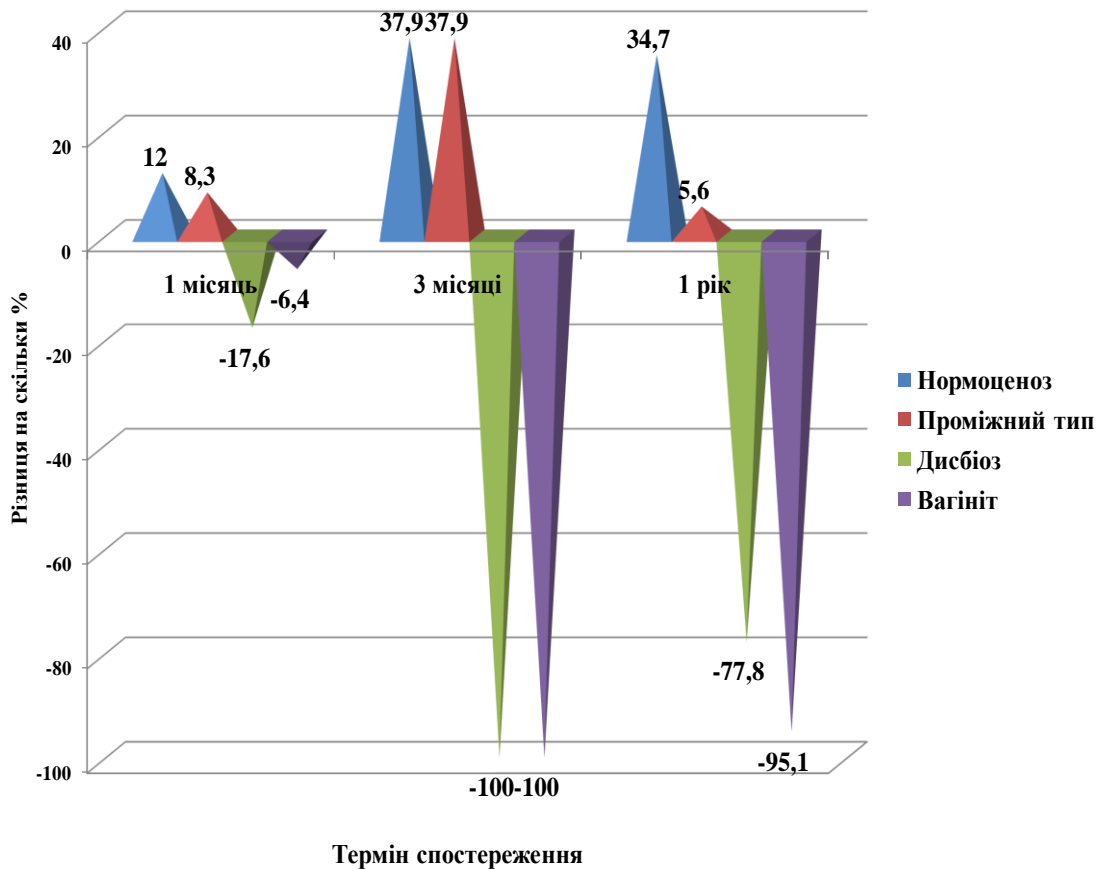


Рисунок 2 - Ефективність запропонованої терапії за даними біоценозу піхви у динаміці спостереження по відношенню до стандартної.

Через 1 рік запропонована терапія, за даними біоценозу піхви, була ефективнішою, ніж традиційна: при «нормоценозі» – у 7,2 разів або на 34,7 % ($p < 0,001$); при «проміжному» типі – 1,1 разів або на 5,6 %; при «дисбіозі» – у 4,5 разів або на 77,8 % ($p < 0,001$), при «вагініті» – у 14,5 разів або на 95,1 % ($p < 0,001$).

У середньому ефективність запропонованої терапії за даними біоценозу піхви була у 6,8 разів або на 53,3 % кращою, ніж при традиційному лікуванні ($p < 0,001$).

Для визначення кінцевої ефективності терапії нами вивчена частота клінічних проявів Лм м у залежності від стану (типу) мікробіоценозу піхви через 1 рік після проведеної традиційної та запропонованої терапії (рис. 3).

Розроблений алгоритм диференційованого підходу до ведення пацієток репродуктивного віку, хворих на Лм м, з різним типом клінічного перебігу в залежності від мікробіоценозу статевих органів, за результатами лікування через 1 рік, сприяв збільшенню частоти «нормоценозу» на 34,7 % ($p < 0,001$); «проміжного» типу – на 5,6 %; зменшенню частоти «дисбіозу» на 77,8 % ($p < 0,001$), «вагініту» – на 95,1 % ($p < 0,001$), екзоцервіциту з ерозією шийки матки - на 21,2%, вторинної постгеморагічної анемії - на 16,8%, гіперполіменореї - на 18,8%, дискомфорту внизу живота - на 21,7%, тазового болю, тяжкості внизу живота – на 13,1%, радикулоалгічного синдрому - на 12,3%, частого сечовипускання - на 8,5%.

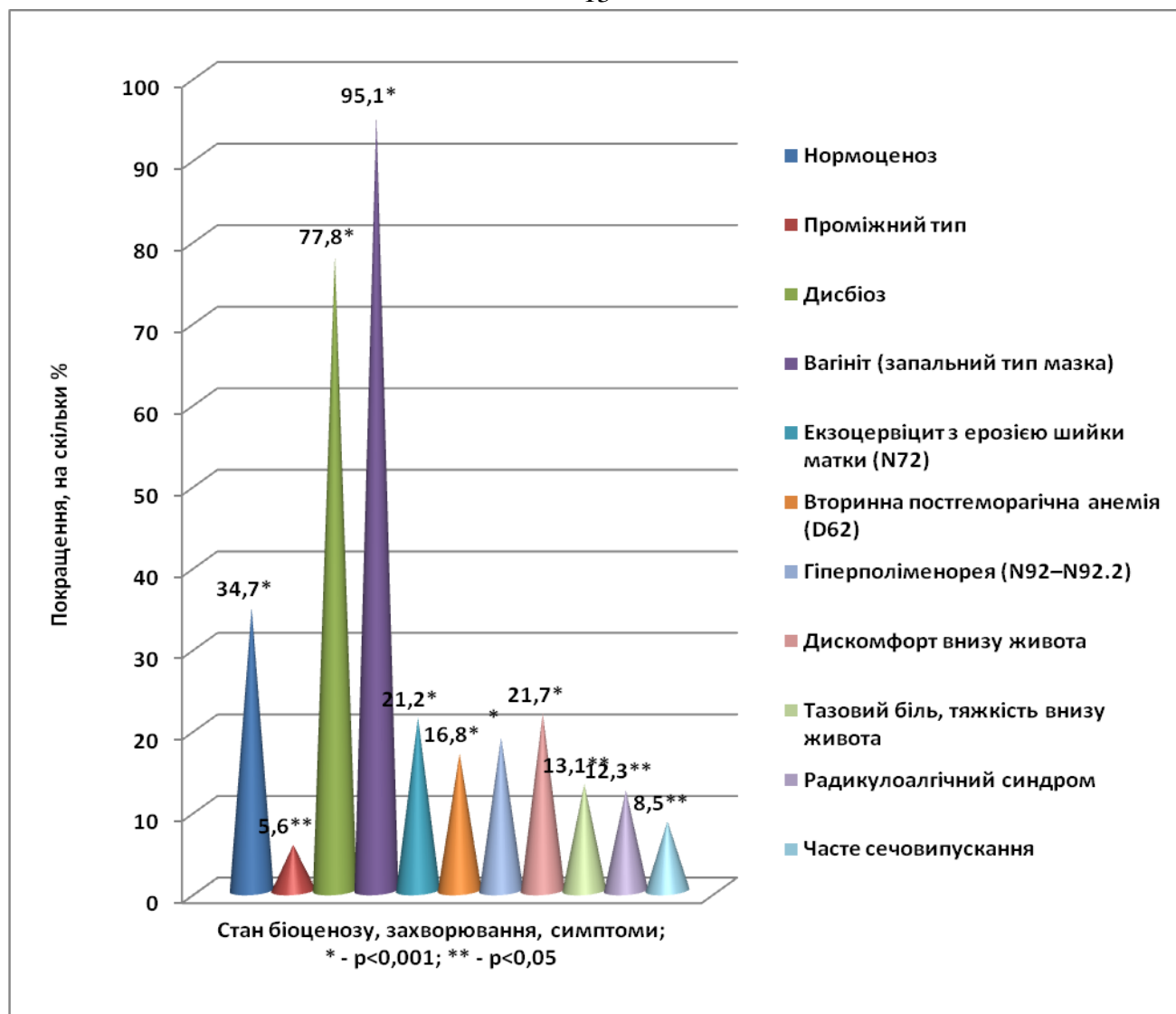


Рисунок 3 - Ефективність запропонованої терапії за даними біоценозу піхви та за клінічними симптомами через 1 рік.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведені теоретичні та практичні узагальнення вирішення науково-практичного завдання диференційованої корекції мікробіоценозу статевих органів жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, шляхом оптимізації діагностичних, профілактичних, терапевтичних заходів.

1. Аналіз даних ретроспективного анамнезу показав, що частота лейоміоми матки становила 148,9 на 1000 жінок репродуктивного віку. Соматичний анамнез був ускладнений запальними захворюваннями рото-носової порожнини (72,4 %), дитячими інфекційними захворюваннями (62,6 %), патологією серцево-судинної системи (56,1 %), шлунково-кишкового тракту (43,3 %), сечовивідної (36,9 %) та гепатобіліарної (34,0 %) систем, анемією (45,5 %); супутніми гінекологічними захворюваннями: пухлинами додатків матки (58,1 %), захворюваннями, що передаються статевим шляхом (52,8 %), бактеріальним вагінозом (48,1 %), гіперплазією ендометрія (43,2 %), метрорагією (41,2 %), патологією шийки матки інфекційного генезу (36,1%); фіброзно-кістозною мастопатією (27,8 %).

За даними проспективного обстеження, виявлено запальні захворювання рото-

носової порожнини (30,1 %), патологію шлунково - кишкового тракту (47,2 %), серцево-судинної системи (32,4 %), анемію (34,7 %) та супутні гінекологічні захворювання: патологію шийки матки інфекційного генезу (67,1 %), бактеріальний вагіноз (42,6 %), гіперплазію ендометрія (44,0 %), метрорагії (43,1 %), захворювання, що передаються статевим шляхом (32,9 %), фіброзно-кістозну мастопатію (28,7 %); хірургічні втручання (штучні аборти (80,1%), діагностичні вишкрібання стінок порожнини матки (47,2 %)). Інфекційний індекс резистентності складав 3,15.

2. Встановлено в пацієнок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки клінічно безсимптомного та симптомного перебігу, типи мікробіоценозу піхви: «нормоценоз» (7,4 % і 0 %), «проміжний тип» (43,5 % і 50,0 %), «дисбіоз» (42,6 % і 36,1 %), «запальний тип» (6,5 % і 13,9 %) відповідно.

Визначено домінуючу мікрофлору в матеріалі із піхвового вмісту жінок репродуктивного віку з клінічно безсимптомним перебігом лейоміоми: аеробна – *St. epidermidis* (у 40,7 % у кількості $10^4 - 10^6$ КУО/мл), *Streptococcus B, D* (у 26,9 % у кількості $10^4 - 10^6$ КУО/мл), *Escherichia coli* (у 23,1 % у кількості $10^4 - 10^6$ КУО/мл); анаеробна – *Gardnerella vaginalis* (у 31,5 % у титрах $10^8 - 10^{10}$ КУО/мл), *Mycoplasma hominis* (у 17,6 % у титрах $10^8 - 10^{10}$ КУО/мл), *Bacteroides spp.* (у 17,6 % у титрах $10^4 - 10^6$ КУО/мл).

Визначено домінуючу мікрофлору в матеріалі із піхвового вмісту жінок репродуктивного віку з клінічно симптомним перебігом лейоміоми матки: аеробна – *St. Epidermidis* (у 52,8 % у кількості $10^6 - 10^8$ КУО/мл), *Candida albicans* (у 33,3 % у кількості $10^6 - 10^8$ КУО/мл), *Escherichia coli* (у 26,9 % у кількості $10^5 - 10^7$ КУО/мл); анаеробна – *Gardnerella vaginalis* (у 25,9 % у титрах $10^5 - 10^6$ КУО/мл), *Bacteroides spp.* (у 24,1 % у титрах $10^5 - 10^6$ КУО/мл), *Mycoplasma hominis* (у 20,4 % у титрах $10^4 - 10^5$ КУО/мл).

3. Виявлено в тканинах окремих вузлів клінічно безсимптомного перебігу лейоміоми матки жінок репродуктивного віку методом ПЛР ДНК домінуючої флори: *Mycoplasma hominis* (40,0 %), *Chlamydia trachomatis* (33,3 %), *Ureaplasma urealyticum* (33,3 %), *Cytomegalovirus* (26,7 %); бактеріологічним методом – *Peptococcus spp.* (40,0 %), *Streptococcus B, D* (33,3 %), *Bacteroides spp.* (33,3 %), *Mycoplasma hominis* (33,3 %); – симптомного клінічного перебігу Лм м методом ПЛР ДНК – *Mycoplasma hominis* (46,7 %), *Chlamydia trachomatis* (46,7 %), *Ureaplasma urealyticum* (40,0 %), *Cytomegalovirus* (33,3 %); бактеріологічним методом – *Peptococcus spp.* (46,7 %), *Streptococcus B, D* (40,0 %), *Bacteroides spp.* (33,3 %), *Mycoplasma hominis* (40,0 %).

4. Установлена достовірна різниця між частотою визначення домінуючої мікрофлори методом ПЛР у тканинах лейоматозних вузлів та урогенітальному тракті: *Mycoplasma hominis* (у тканинах лейоматозних вузлів вища на 30,0 % порівняно з показником піхвового вмісту та на 26,6 % – цервікального каналу ($p < 0,001$), *Ureaplasma urealyticum* (відповідно – на 30,0 % та 26,7 % ($p < 0,001$), *Chlamydia trachomatis* (відповідно – на 13,4 % та 6,7 %). Частота *Virus Herpes simplex* у лейоматозних вузлах однакова з показником у піхвовому вмісті та менша на 6,7 % по відношенню до цервікального каналу.

Виявлено, за даними гістоморфологічного дослідження, наявність запальних змін у тканинах вузлів (альтерація, ексудація, інтерстиціальний набряк);

ультразвукової діагностики – переважання швидкості кровотоку в *a. uterina* при лейоміомі симптомного типу в 2,4 рази та зниженням IR в 1,4 рази порівняно з безсимптомним типом ($p < 0,05$).

5. Алгоритм диференційованого підходу до ведення пацієнток репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, з різним типом клінічного перебігу в залежності від мікробіоценозу статевих органів полягав у: визначенні факторів ризику виникнення порушень мікробіоценозу; додаванні до стандартного алгоритму діагностичних критеріїв ультразвукової діагностики виявлення ознак запалення в тканинах лейоматозних вузлів; проведенні своєчасних персоніфікованих профілактичних заходів; алгоритму етапної етіотропної терапії; передопераційної підготовки; спостереження післяопераційного лікування; одночасній корекції локального і загального мікробного гомеостазу організму; профілактичному застосуванні пробіотиків та пребіотиків при визначенні типів мазка «нормоценоз» і «проміжний тип».

Застосування вдосконаленого алгоритму ведення пацієнток репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки з різним типом мікробіоценозу піхви, за результатами лікування через 1 рік, сприяло збільшенню частоти «нормоценозу» на 34,7 % ($p < 0,001$), «проміжного» типу – на 5,6 %, зменшенню частоти «дисбіозу» на 77,8 % ($p < 0,001$) та «вагініту» – на 95,1 % ($p < 0,001$), екзоцервіциту з ерозією шийки матки - на 21,2% ($p < 0,001$), вторинної постгеморагічної анемії - на 16,8% ($p < 0,001$), гіперполіменореї - на 18,8% ($p < 0,001$), дискомфорту внизу живота - на 21,7% ($p < 0,001$), тазового болю, тяжкості внизу живота – на 13,1% ($p < 0,05$), радикулоалгічного синдрому - на 12,3% ($p < 0,05$), частого сечовипускання - на 8,5% ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. До алгоритму обстеження хворих жінок на лейоміому матки додати скринінгове виявлення інфекцій, що передаються статевим шляхом, та визначення біоценозу статевих органів.

2. До алгоритму обстеження хворих інфекціями, що передаються статевим шляхом, додати скринінгове виявлення лейоміоми матки.

3. До алгоритму профілактики та терапії хворих на лейоміому матки додати корекцію біоценозу піхви у фолікулінову фазу менструального циклу при «нормоценозі» та «проміжному» типах мазка з метою підтримки життєздатності лактобактерій, нормалізації функції піхвового, шийкового епітелію.

4. До алгоритму профілактики виникнення супутньої генітальної та екстрагенітальної патології хворим на лейоміому матки додати комплексну корекцію біоценозу організму (шлунково-кишкового тракту, сечовивідної системи, ротової порожнини).

5. Проводити профілактичну корекцію мікробіоценозу сечостатевої системи статевого партнера жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Запорожченко М.Б. Сочетание лейомиомы и эндометриоза у женщин репродуктивного возраста. Актуальность проблемы и современные возможности лечения/ М.Б. Запорожченко, А.В. Сидоренко, Д.Ю. Парубина // Репродуктивна

ендокринологія. – 2017. – №4(36). – С. 24 – 30. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

2. Запорожченко М.Б. Ретроспективний аналіз медичної документації жінок репродуктивного віку, хворих на міому матки / М.Б. Запорожченко, Д.Ю. Парубіна, А.В. Сидоренко // Одеський медичний журнал. — 2018. — № 1(165) . — С. 50-55. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

3. Парубіна Д.Ю. Особливості запропонованого алгоритму ведення пацієнток репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки з різним типом біоценозу піхви, та оцінка його ефективності / Д.Ю. Парубіна // Одеський медичний журнал. – 2018. – №2 (166). – С. 39-43.

4. Запорожченко М.Б. Особливості мікробіоценозу статевих органів жінок, що хворіють на лейоміому матки / М.Б. Запорожченко, Д.Ю. Парубіна, А.В. Сидоренко // Здоров'є жінчини. – 2018. – № 1(127). – С. 89-92. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

5. Запорожченко М.Б. Інфекційні аспекти тканин лейоматозних вузлів, видалених у жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки / М.Б. Запорожченко, Д.Ю. Парубіна, А.В. Сидоренко // Вісник Вінницького національного медичного університету. — 2018. — № 1(Т. 22). — С. 24-28. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

6. Запорожченко М.Б. Диференційований алгоритм ведення пацієнток репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки з різним типом біоценозу піхви / М.Б. Запорожченко, Д.Ю. Парубіна, А.В. Сидоренко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2018. – №1 (21). – С. 72-75. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

7. Запорожченко М.Б. Оценка эффективности дифференцированного алгоритма ведения пациенток репродуктивного возраста, больных миомой матки с различным типом биоценоза влагалища / М.Б. Запорожченко, Д.Ю. Парубина, А.В. Сидоренко // Arta Medica. – 2018. – № 1(66). – С. 13-16. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

8. Патент на корисну модель ^{19)UA} ₍₁₁₎ № 136181 _{(13)U} ₍₅₁₎. Спосіб лікування порушень біоценозу піхви в жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки / Запорожченко М.Б., Парубіна Д.Ю., Сидоренко А.В.; заявник і патентовласник Одеський національний медичний університет; и 2019 12684; заявл. 14.02.19; опубл. 12.08.19, Бюл. №15. *(Дисертант сформував ідею, розробив концепцію корисної моделі, брав участь у обґрунтуванні винаходу, оформив патент, упроваджував спосіб у медичну практику).*

9. Запорожченко М.Б. Оцінка впливу порушення біоценозу в статевих органах на перебіг лейоміоми матки / М.Б. Запорожченко, Д.Ю. Парубіна // Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука : мат. Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 21-22 вересня 2017р. – Одеса, 2017. - С. 22 –24. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено тези до друку).*

10. Запорожченко М.Б. Мікробний спектр видалених міоматозних вузлів у жінок репродуктивного віку / М.Б. Запорожченко, Д.Ю. Парубіна // Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети : мат. Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та наук.-практ. конф. з міжнар. участю (до 90-річчя академіка Грищенка В.І.), 21-22 вересня 2018 р. - Київ, 2018. - С.16-17. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено тези до друку).*

11. Запорожченко М.Б. Роль мікробіоценозу статевих шляхів у патогенезі міоми матки / М.Б. Запорожченко, Д.Ю. Парубіна // Патофізіологія почек и водно-солевого гомеостаза : мат. науч.-практ. конф., 15-16 февраля 2018 г. – Одесса, 2018. - С. 90-92. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено тези до друку).*

12. Zaporozhchenko M. V. Infectious aspects of myomatous nodes released from the women of reproductive age with mioma / M.V. Zaporozhchenko, D.Y. Parubina, A.V. Sidorenko // Бюллетень 17-х чтений им. В.В. Подвысоцкого, 24-25 мая 2018, Одесса. С. 34-37. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено тези до друку).*

13. Запорожченко М.Б. Роль воспаления органов малого таза в патогенезе лейомиомы матки / М.Б. Запорожченко, Д.Ю. Парубина // Доказательные аспекты современного акушерства и гинекологии : сб. мат. науч.-практ. конф. с междунар. участием «», 16 марта 2018г. - Киев , 2018. - С.48-50. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено тези до друку).*

14. Парубіна Д.Ю. Вплив інфекцій на формування та розвиток міоми матки в жінок репродуктивного віку / Д.Ю. Парубіна // XXII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених : збірник тез, 23-25 квітня 2018 р. – Тернопіль, 2018. - С. 105 – 106.

15. Запорожченко М.Б. Особливості запропонованого алгоритму ведення пацієнток репродуктивного віку з порушенням мікробіоценозу піхви, хворих міомою матки / М.Б. Запорожченко, Д.Ю. Парубіна // Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети : мат. наук.-практ. конф. з між нар. участю, присвяченої пам'яті вчителя-професора Михайленка Омеляна Трофимовича, 21-22 лютого 2019 р. – Чернівці, 2019. – С. 50-53. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено тези до друку).*

16. 16. Запорожченко М.Б. Спосіб корекції мікробіоценозу статевих органів жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки / М.Б. Запорожченко, Д.Ю. Парубіна // Бюлетень 18-х читань ім. В.В. Підвисоцького, 21-22 травня 2019 р. – Одеса, 2019. - С.72 – 75. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено тези до друку).*

17. Запорожченко М.Б. Спосіб лікування порушень біоценозу статевих шляхів у жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки / М.Б. Запорожченко, Д.Ю. Парубіна, А.В. Сидоренко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Вип. 34. – Київ, 2019. С.14 – 24. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

18. Запорожченко М.Б. Спосіб корекції мікробіоценозу статевих органів жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки - інформ. лист / М.Б. Запорожченко, Д.Ю. Парубіна, А.В. Сидоренко. — К. : «Укрмедпатентінформ» МОЗ України, 2019. — 4 с. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено інформаційний лист до друку).*

19. Запорожченко М.Б. Спосіб профілактики анемії в жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки - інформ. лист / М.Б. Запорожченко, Д.Ю. Парубіна, А.В. Сидоренко. — К. : «Укрмедпатентінформ» МОЗ України, 2019. — 4 с. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено інформаційний лист до друку).*

20. Запорожченко М.Б. Клінічний стан жінок репродуктивного віку, хворих на поєднану патологію матки – лейоміому та аденоміоз / М.Б. Запорожченко, А.В. Сидоренко, Д.Ю. Парубіна // Репродуктивна ендокринологія. — 2019. — № 6 (50) — С. 51-55. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

АНОТАЦІЯ

Парубіна Д.Ю. Особливості корекції мікробіоценозу статевих органів жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2020.

У дисертаційній роботі наведені теоретичні та практичні узагальнення вирішення науково-практичного завдання диференційованої корекції мікробіоценозу статевих органів жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, шляхом оптимізації діагностичних, профілактичних, терапевтичних заходів. Досліджено проблеми порушення біоценозу піхви жінок репродуктивного віку, хворих на Лм м, що впливають на загальний стан організму, клінічний перебіг основного та супутніх захворювань, зокрема екстрагенітальних, гінекологічних, та

репродуктивну функцію, фактори ризику виникнення лейоміоми матки.

Удосконалено ультразвукове дослідження лейоматозних вузлів у жінок репродуктивного віку для визначення запальних змін їх тканин, дослідження видалених лейоматозних вузлів на наявність інфекційних чинників. Розроблена та впроваджена схема корекції біоценозу уrogenітального тракту організму жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, та їх постійного статевого партнера, що передбачає персоніфіковану одночасну корекцію локального (місцевого) і загального мікробного гомеостазу організму, зокрема шлунково-кишкового, уrogenітального трактів, за рахунок регулярного застосування пробіотиків та пребіотиків двічі на рік при «нормоценозі» і «проміжному» типах мазка; при «дисбіозі», «вагініті» перед початком і після етіотропної терапії; перед і після хірургічного лікування; призначення пробіотика постійному статевому партнеру за показаннями.

Застосування вдосконаленого алгоритму ведення пацієнток репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки з різним типом мікробіоценозу піхви, за результатами лікування через 1 рік, сприяло збільшенню частоти «нормоценозу» на 34,7 % ($p < 0,001$), «проміжного» типу – на 5,6 %, зменшенню частоти «дисбіозу» на 77,8 % ($p < 0,001$) та «вагініту» – на 95,1 % ($p < 0,001$), екзоцервіциту з ерозією шийки матки - на 21,2 % ($p < 0,001$), вторинної постгеморагічної анемії - на 16,8 % ($p < 0,001$), гіперполіменореї - на 18,8 % ($p < 0,001$), дискомфорту внизу живота - на 21,7 % ($p < 0,001$), тазового болю, тяжкості внизу живота – на 13,1 % ($p < 0,05$), радикулоалгічного синдрому - на 12,3 % ($p < 0,05$), частого сечовипускання - на 8,5 % ($p < 0,05$).

Зважаючи на вищевикладене, спостерігалось зменшення частоти та тяжкості супутніх гінекологічних, екстрагенітальних захворювань, больового синдрому тощо.

Ключові слова: біоценоз, лейоміома матки, репродуктивний вік.

АННОТАЦІЯ

Парубина Д.Ю. Особенности коррекции микробиоценоза половых органов женщин репродуктивного возраста, больных лейомиомой матки. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) за специальностью 14.01.01 «Акушерство и гинекология». – Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, Винница, 2020.

В диссертационной работе представлены теоретические и практические решения научно-практического задания дифференцированной коррекции микробиоценоза влагалища женщин репродуктивного возраста, больных лейомиомой матки, путем оптимизации диагностических, профилактических, терапевтических мероприятий.

За результатами исследования, частота лейомиомы матки составила 148,9 на 1000 женщин репродуктивного возраста.

Согласно данных ретроспективного анализа медицинской документации, проспективного обследования женщин репродуктивного возраста, страдающих лейомиомой матки, выявлено высокую частоту встречаемости экстрагенитальной

патологии, сопутствующих гинекологических заболеваний. Проспективно диагностировано воспалительные заболевания рото-носовой полости (30,1 %), патологии желудочно - кишечного тракта (47,2 %), сердечно-сосудистой системы (32,4 %), анемии (34,7 %); сопутствующие гинекологические заболевания: патологию шейки матки инфекционного генеза (67,1 %), бактериальный вагиноз (42,6 %), гиперплазию эндометрия (44,0 %), метроррагии (43,1 %), заболевания, которые передаются половым путем (32,9 %); фиброзно-кистозную мастопатию (28,7 %). Констатированы хирургические вмешательства (искусственные аборты (80,1 %), диагностические выскабливания стенок полости матки (47,2 %); использование внутриматочной контрацепции (20,4 %). Инфекционный индекс резистентности составил 3,15.

Определено, что в пациенток репродуктивного возраста, больных лейомиомой матки клинически бессимптомного и симптомного течения, типы микробиоценоза влагалища были соответственно: «нормоценоз» (7,4 % и 0 %), «промежуточный тип» (43,5 % и 50,0 %), «дисбиоз» (42,6 % и 36,1 %), «воспалительный тип» (6,5 % и 13,9 %).

Выявлена достоверная разница между частотой определения доминирующей микрофлоры методом ПЦР в материале урогенитального тракта и тканях лейоматозных узлов.

Расширен стандартный алгоритм диагностических критериев ультразвуковой диагностики лейомиомы матки выявлением признаков воспаления в тканях узлов, увеличения скорости кровотока и снижения индекса резистентности.

Дополнены научные данные об особенностях алгоритма ведения пациенток репродуктивного возраста, больных лейомиомой матки с различным типом (бессимптомный, симптомный) клинического течения. Морфогистологическим исследованием, идентификацией микрофлоры в тканях узлов полимеразно-цепной реакцией выявлено наличие воспалительных изменений в тканях узлов, что обосновывало показания для антибиотикотерапии в послеоперационном периоде и нормализации биоценоза урогенитального тракта, всего организма. Разработана и внедрена схема коррекции биоценоза урогенитального тракта, организма женщины репродуктивного возраста, страдающей лейомиомой матки, и ее постоянного полового партнера; персонафицированной одновременной коррекцией локального (вагинального) и общего микробного гомеостаза организма, в том числе желудочно-кишечного, урогенитального трактов, путем регулярного употребления пробиотков и пребиотков дважды в год при «нормоценозе» и «промежуточном» типах мазка, при «дисбиозе», «вагините», перед началом и после этиотропной терапии, перед и после хирургического лечения; по показаниям пробиотик постоянному половому партнеру.

Применение усовершенствованного алгоритма ведения пациенток репродуктивного возраста, больных лейомиомой матки, по результатам лечения через 1 год, способствовало увеличению частоты «нормоценоза» на 34,7% ($p < 0,001$), «промежуточного» типа на 5,6% ($p < 0,001$), уменьшению частоты «дисбиоза» на 77,8 % ($p < 0,001$), «вагинита» на 95,1 % ($p < 0,001$), экзоцервицита с эрозией шейки матки на 21,2% ($p < 0,001$), постгеморрагической анемии на 16,8 % ($p < 0,001$), гиперполименореи на 18,8 % ($p < 0,001$), дискомфорта внизу живота на

21,7% ($p < 0,001$), тазової болю, тяжести внизу живота на 13,1 % ($p < 0,05$), радикулоалгічного синдрому на 12,3 % ($p < 0,05$), частого мочеиспускания на 8,5 % ($p < 0,05$).

Ключевые слова: биоценоз, лейомиома матки, репродуктивний вік.

SUMMARY

Parubina D.Y. Features of genital organs microbiocenosis correction in women of reproductive age suffering from uterine leiomyoma. – As a manuscript.

Thesis for the degree of candidate of medical sciences (PhD) in specialty 14.01.01 "Obstetrics and Gynecology" (22 – Health Care). – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Public Health of Ukraine, Vinnytsya, 2020.

The estimation in the dissertation work of the problem of the vaginal biocenosis of women of reproductive age, patients with uterine leiomyoma, which affects on the general condition of the organism, clinical course of the main and accompanying diseases, is carried out.

An important role belongs to the detection of extragenital pathology, accompanying gynecological diseases, evaluation of generative, reproductive functions, risk factors for uterine fibroids.

Ultrasonic examination of leiomatous nodes in women of reproductive age was introduced to determine inflammatory changes in their tissues.

A scheme for correcting the biocenosis of the urogenital tract, the organism of women of reproductive age, patients with uterine leiomyoma and their regular sexual partners has been developed and introduced.

The use of an improved algorithm for the management of patients of reproductive age, patients with uterine leiomyoma, on the basis of the results of treatment after 1 year, promoted an increase in the frequency of "normocoenosis" (by 34.7%; $p < 0.001$), "intermediate type" (by 5.6%; $p < 0.001$), a decrease in the frequency of "dysbiosis" (by 77.8%; $p < 0.001$), "vaginitis" (by 95.1%; $p < 0.001$), exocervicitis with cervix uteri erosion (by 21.2%; $p < 0.001$), posthemorrhagic anemia (by 16.8%; $p < 0.001$), hyperpolymenorrhea (by 18.8%; $p < 0.001$), discomfort in the lower abdomen (by 21.7%; $p < 0.001$), pelvic pain, lower abdomen gravity (by 13.1%; $p < 0.05$), radicular syndrom (by 12.3%; $p < 0.05$), frequent urination (by 8.5%; $p < 0.05$).

The use of probiotics during menstruation, before and after etiotropic therapy, and also to regular sexual partners of women of reproductive age, with leiomyoma patients, led to genuinely positive results at 1, 3 months and 1 year. There was an increase in the frequency of normalization of the vaginal biocenosis "normocinosis", "intermediate" type of smear, a decrease in the frequency of "dysbiosis", "vaginitis", a decrease in the frequency and severity of concomitant gynecological diseases, pain syndrome.

Key words: biocenosis, uterine leiomyoma, reproductive age.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БВ	- бактеріальний вагіноз
ВМК	- внутрішньоматкова контрацепція
ГЗ	- гінекологічні захворювання

ГІ	- генітальні інфекції
ГП	- генітальна патологія
ДНК	- дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕГП	- екстрагенітальна патологія
ЖВСО	- жіночі внутрішні статеві органи
ЗЗР-НП	- запальні захворювання рото-носової порожнини
ЗПСШ	- захворювання, що передаються статевим шляхом
ІЗП	- інфекційні захворювання піхви
КОК	- комбіновані оральні контрацептиви
КУО	- колонієутворювальна одиниця
ЛВ	- лейоматозний вузол
Лм м	- лейоміома матки
МОЗ	- Міністерство охорони здоров'я
МЦ	- менструальний цикл
ООКМЦ	- Одеський обласний клінічний медичний центр
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
ССС	- серцево-судинна система
УЗД	- ультразвукове дослідження
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
ШМ	- шийка матки
CMV	- цитомегаловірус
ІR	- індекс резистентності
VHS	- вірус герпеса простий
VPH	- вірус папіломи людини

Підписано до друку 27.04.2020 р. Замовл. № 126.
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.

