

#1. УДК: 618.14-006.36:618.14-005.1-084.

#2. Кандидат медичних наук.

#3. Медицина.

#4. 14.01.01.

#5. Акушерство і гінекологія.

#6.1. Міома матки, маткова кровотеча, тканинний фібриноліз, необмежений протеоліз, пероксидне окиснення ліпідів.

#6.2. Миома матки, маточное кровотечение, тканевой фибринолиз, неограниченный протеолиз, пероксидное окисление липидов.

#6.3. Uterine myoma, uterine bleeding, tissue fibrinolysis, unlimited proteolysis, lipid peroxidation.

#7. Оптимізація комплексної профілактики маткових кровотеч при міомі матки.

#8. Вінницький державний медичний університет ім. М.І.Пирогова.

#9. Вінниця, 2001.

#10. Бирчак Інна Володимирівна.

#11. 1972рік.

#12. Жіноча.

#13. Буковинська державна медична академія, кафедра акушерства і гінекології з курсом дитячої і підліткової гінекології, старший лаборант.

#14.1. Дисертацію присвячено питанням профілактики маткових кровотеч при міомі матки. Встановлено, що міома матки, перебіг якої супроводжується менометрорагіями і, як наслідок, хронічною постгеморагічною анемією, призводить до порушення структури фібринолітичної активності, генералізованої активації протеолітичних систем та процесів ліпопероксидації, змін в регуляції агрегатного стану крові. В дисертації розроблено новий метод попередження кровотеч у жінок, хворих на міому, на основі корекції встановлених змін.

Запропоновані діагностичні алгоритми оцінки стану гемокоагуляції у жінок з різними ступенями хронічної постгеморагічної анемії.

#14.2. Диссертация посвящена вопросам профилактики маточных кровотечений при миоме матки. Установлено, что миома матки, течение которой сопровождается менометроррагиями, и, как следствие, хронической постгеморрагической анемией, приводит к нарушениям структуры фибринолитической активности, генерализованой активации протеолитических систем и процессов липопероксидации, изменениям в регуляции агрегатного состояния крови. В диссертации разработан новый метод предупреждения кровотечений у женщин, страдающих миомой матки, на основании коррекции установленных нарушений. Предложены диагностические алгоритмы оценки состояния гемокоагуляции у больных с различными степенями хронической постгеморрагической анемии.

Міністерство охорони здоров'я України
Вінницький державний медичний університет ім. М.І.Пирогова

БИРЧАК ІННА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 618.14-006.36:618.14-005.1-084

**ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ МАТКОВИХ
КРОВОТЕЧ ПРИ МІОМІ МАТКИ**

14.01.01 - акушерство і гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця - 2001

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Буковинській державній медичній академії МОЗ України.

Науковий керівник: - доктор медичних наук, професор

Юзько Олександр Михайлович, завідувач кафедри акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології Буковинської державної медичної академії МОЗ України

Офіційні опоненти: - доктор медичних наук, професор

Мазорчук Борис Федорович, завідувач кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького державного медичного університету ім.М.І.Пирогова МОЗ України;

- доктор медичних наук, професор

Вдовиченко Юрій Петрович, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології Київської медичної академії післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика МОЗ України.

Провідна установа: Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України

Захист відбудеться "____" _____ 2001р. о 12.00 на засіданні спеціалізованої вченої ради К 05.600.01 по захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук при Вінницькому державному медичному університеті ім.М.І.Пирогова МОЗ України (21018, м.Вінниця, вул.Пирогова, 56).

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

Автореферат розісланий " ____ " _____ 2001р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук, доцент

Покидько М.І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Міома матки займає одне з провідних місць у структурі гінекологічних захворювань, оскільки є найбільш розповсюдженою доброякісною пухлиною жіночих статевих органів (Н.И.Кондриков и соавт., 1997; Л.В.Адамян и соавт., 1997). Частота міоми серед гінекологічних захворювань складає 10-27% (В.И.Краснопольский и соавт., 1998). Більше половини хворих з цією патологією підлягають оперативним втручанням у спеціалізованих гінекологічних стаціонарах (В.Н.Запорожан и соавт., 1992). Як показали дослідження К.М.Вихляєвої (1997), одним з основних показань до хірургічного лікування пухлини є маткові кровотечі, які призводять до розвитку рефрактерної хронічної постгеморагічної анемії, що не піддається симптоматичній терапії. Встановлено, що до виникнення менометрорагій у хворих на міому матки призводить неадекватна гормонально-месенджерна регуляція, зокрема, зміни окислювального метаболізму арахідонової кислоти, які порушують динамічну рівновагу згортаючої та протизгортаючої систем крові (Г.Д.Бельская, 1990). Вирішення проблеми консервативного лікування ускладнюється тим, що патогенез кровотеч має мультифакторний характер, а єдиний погляд на механізми їх розвитку і досі відсутній. Серед ускладнень після операції з приводу міоми матки особливе місце займають порушення в системі регуляції агрегатного стану крові (М.И.Кирсанова и

соавт., 1990; Л.А.Озолиня, 1999). Системні порушення параметрів гемостазу, які виникають внаслідок менометрорагій (Ю.Д.Ландеховский, 1994), викликають гіпоксичний стан, що сприяє активації процесів ліпопероксидації, посиленню мікроциркуляторних розладів та збільшенню ступеня ішемізації тканин матки (А.Х.Коган и соавт, 1991). Дисбаланс у системах генерації активних форм кисню і систем антиоксидантного захисту погіршує клінічний перебіг захворювання, порушує функціональний стан судин, сприяє звільненню лізосомальних протеолітичних ферментів, що може призвести до вторинної альтерації ендометрію і значно змінити усі найважливіші гомеостатичні параметри організму. Отже, вибір лікувальної тактики у жінок з міомою матки потребує комплексної оцінки змін співвідношення про- та антиоксидантів, гемостазу і фібринолізу, інгібіторних і протеолітичних систем.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом комплексної Державної програми «Проблеми материнства, дитинства та родини в сучасних соціально-економічних умовах України» (№ державної реєстрації 0196 У 018907) і виконана відповідно до плану наукових досліджень кафедри акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології Буковинської державної медичної академії.

Мета і завдання дослідження. Розробити та впровадити патогенетично обґрунтований метод профілактики маткових кровотеч при міомі матки на основі корекції порушень гемостазу, фібринолізу, ліпопероксидації та протеолізу для оптимізації консервативного і покращення результатів оперативного лікування.

Для досягнення мети були поставлені такі *задачі*:

1. Уточнити частоту, структуру та особливості клінічного перебігу міоми матки з метою виявлення пускових механізмів захворювання та його ускладнень.

2.Виявити порушення гемостазу, тканинного фібринолізу і необмеженого протеолізу в хворих на міому матки.

3.Встановити зміни пероксидного окиснення ліпідів у тканинах міоматозної матки.

4.З'ясувати порушення в системі регуляції агрегатного стану крові у хворих на міому матки, ускладнену матковими кровотечами.

5.Розробити та патогенетично обґрунтувати метод профілактики маткових кровотеч при міомі матки на основі комплексної корекції порушень у системі регуляції агрегатного стану крові, ліпопероксидації, тканинного фібринолізу і протеолізу.

Об'єкт дослідження. Жінки, хворі на міому матки, здорові жінки.

Предмет дослідження. Кровотечі при міомі матки, хронічна постгеморагічна анемія, агрегатний стан крові, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, необмежений протеоліз, локальний фібриноліз.

Методи дослідження. В роботі використані клініко-статистичні, клінічні, інструментальні методи дослідження, морфо- та патогістологічне вивчення зразків тканин матки, біохімічні методики визначення локального сумарного, ферментативного та неферментативного фібринолізу, протеолітичної активності тканин матки за лізисом високо-, низькомолекулярних білків та колагену, продуктів ліпопероксидації та ферментів антиоксидантного захисту, математичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлені особливості та механізми розвитку локальних і системних порушень регуляції агрегатного стану крові, фібринолізу, протеолізу і пероксидації ліпідів у хворих на міому матки. Вперше доведено, що при міомі активація процесів пероксидного окиснення ліпідів у міоматозній тканині та ендометрії супроводжується збільшенням інтенсивності локального фібринолізу, що створює умови для кровотечі. Показано, що у хворих на міому матки з анемією I-II ступеня зміни в системі регуляції агрегатного

стану крові характеризуються хронометричною і структурною гіперкоагуляцією внаслідок активації зовнішнього шляху утворення протромбіназного комплексу і первинного гемостазу, тоді як високий ступінь анемізації (анемія III ступеня) супроводжується гіпокоагуляційними зсувами, зумовленими надмірною активацією неферментативного фібринолізу.

Вперше розроблений і впроваджений у клініку патогенетично обґрунтований метод комплексної корекції порушень гемостазу, фібринолізу, ліпопероксидації та протеолізу у жінок, хворих на міому матки, що значно покращує клінічний перебіг захворювання, попереджує розвиток маткових кровотеч і сприяє зменшенню ступеня хронічної постгеморагічної анемії.

Практичне значення. Запропоновані діагностичні алгоритми оцінки стану гемокоагуляції у хворих на міому матки з різними ступенями хронічної постгеморагічної анемії. Розроблений і впроваджений у клініку новий метод профілактики маткових кровотеч дозволяє нормалізувати найважливіші системні параметри гемостазу, знизити ступінь анемізації хворих у перед- та післяопераційному періодах, скоротити показання до переливання компонентів крові, сприяє зменшенню середнього ліжко-дня перебування хворих на міому матки у стаціонарі.

Результати дослідження та розроблені діагностичні алгоритми оцінки стану гемокоагуляції апробовані у клінічному пологовому будинку №1 м.Чернівці та впроваджені у роботу лікувально-профілактичних закладів Чернівецької області, м.Хмельницького, м.Тернополя.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проаналізована наукова та патентно-інформаційна література з проблеми маткових кровотеч при міомі матки. Самостійно визначена мета, задачі та методологія дослідження. Проведено формування груп обстежуваних, первинна обробка та статистичний аналіз результатів клініко-статистичних, клінічних, інструментальних та біохімічних методів

дослідження. Більшість лабораторних досліджень виконана за безпосередньої участі автора. Дисертант самостійно проводила клінічне та гінекологічне обстеження жінок, хворих на міому матки, брала участь в операціях з приводу цієї патології та веденні післяопераційного періоду. За участі автора впроваджено у практику метод профілактики маткових кровотеч при міомі матки. Самостійно написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та запропоновані практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображення в опублікованих працях за темою роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та висновки досліджень обговорювались на III Міжнародному конгресі студентів та молодих учених (Тернопіль, 1999), науково-практичній конференції з Міжнародною участю на тему: “Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів” (Чернівці, 1999), щорічних науково-практичних конференціях професорсько-викладацького складу Буковинської державної медичної академії (Чернівці, 1998-2000).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць, із них: 5 у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, 2 у матеріалах та тезах.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 138 друкованих сторінках основного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, описання матеріалу та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Робота ілюстрована 17 таблицями, 90 рисунками. Бібліографія включає 329 літературних джерел, з них 222 – україно- та російськомовних, 107 – іноземних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Для вивчення частоти, тривалості захворювання, особливостей преморбідного фону та клінічного перебігу міоми матки проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз 1130 медичних карт.

На наступному етапі проведено клінічне, клініко-лабораторне та біохімічне обстеження 130 жінок. Для вирішення поставлених у роботі задач та об'єктивної оцінки ефективності розробленого і впровадженого методу профілактики маткових кровотеч при міомі всіх пацієнток розділено на дві групи. Першу групу (основну) склали 90 жінок, хворих на міому матки, перебіг якої супроводжувався матковими кровотечами. Всі хворі основної групи були розділені на дві підгрупи. У першій - жінки отримували традиційне лікування (антианемічні, гемостатичні та загальнозміцнюючі засоби). У комплекс лікувальних заходів були включені препарати заліза, фолієва кислота, вікасол та вітаміни групи В (В₁, В₆, В₁₅), що регулюють білковий обмін і синтез гемоглобіну (Е.М.Вихляева и соавт., 1997), аскорбінова кислота, яка впливає на стероїдогенез в яєчниках, токоферол, ретинолацетат, що знижує чутливість рецепторів естрогенів (В.П.Сметник, Л.Г.Тумилович, 1995) та ін. У другій підгрупі до комплексного лікування була включена спиртова настоянка арніки гірської 1:10, яку вживали по 30-40 крапель 3 рази на день протягом 2-3 тижнів. Контрольну групу склали 40 жінок без патології ендо- та міометрію.

Обстеження хворих на міому матки проводилось за єдиною схемою: клінічне та гінекологічне обстеження, трансабдомінальне ультразвукове сканування органів малого таза (визначали розміри, форму матки та яєчників, локалізацію, структуру і розміри міоматозних вузлів, наявність супутньої патології органів малого таза), кольпоскопічне дослідження (вивчали стан епітелію піхвової частини шийки матки), гістологічне та біохімічне дослідження ендо- та міометрію.

Для біохімічних досліджень тканину міоматозного вузла та периміоматозного міометрію отримували під час операції по видаленню матки з приводу міоми. Тканину здорового міометрію (контроль) отримували під час операції по видаленню матки з приводу опущення внутрішніх статевих органів за умови відсутності патогістологічних змін. Забір ендометрію виконувався під час фракційного діагностичного вишкрібання стінок порожнини матки у жінок з міомою (основна група) та поліпа цервікального каналу (контроль). Зразки тканин заморожували в рідкому азоті, зберігали в рефрежераторі при температурі -30°C . Тканину наважували по 100 або 120 мг і відповідно до методики, поміщали в трис- або боратний буфер та гомогенізували в скляному гомогенізаторі.

Визначення сумарного, ферментативного і неферментативного фібринолізу в тканинах матки проводилося спектрофотометрично за методом О.Л.Кухарчука (1996).

Рівень дієнових кон'югатів у тканинах матки визначали за методом В.Б.Гаврилова, М.І.Мишкорудної (1983), малонового альдегіду - за методом І.Д.Стальної, Т.Г.Гарішвілі (1977). Активність супероксиддисмутази досліджували за методом С.Чеварі та співавторів (1985), каталази - спектрофотометрично за методикою М.А.Королук та співавторів (1988), глутатіонпероксидази - за методикою І.Ф.Мещишена (1987).

Визначення протеолізу в тканинах матки за лізисом низько-, високомолекулярних білків і колагену проводилось за методикою К.Н.Веремеєнко та співавторів (1988).

Для вивчення системи регуляції агрегатного стану крові у хворих на міому матки кров збирали вранці натщесерце з ліктьової вени. Як стабілізатор використовували 3,8% розчин цитрату натрію (1:9). Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів за методикою В.П.Мищенко та співавторів (1980), а також за індексом спонтанної агрегації тромбоцитів (А.Тakolla, 1980). Загальний

коагуляційний потенціал крові, фібринолітичну активність плазми, потенційну активність плазіногену, антиплазіни, рівень фібриногену, активність антитромбіну III, концентрацію розчинних комплексів фібрин-мономеру в крові визначали реактивами фірми "Simko Ltd" (Н.У.Тіц, 1997).

Визначення показників швидкості утворення тромбіну, тромбоеластографічної константи K , константи специфічного тромбоцитарного згортання крові, кута α та збірного індексу коагуляції виконували на тромбоеластографі АКГ (Росія).

Трансабдомінальне ультразвукове сканування органів малого таза хворих на міому матки проводили за допомогою апарата Алюса-1100, що працює у реальному масштабі часу з використанням лінійного та секторального датчиків з частотою 3,5 МГц (Японія).

Статистична обробка отриманих даних проведена на РС IBM 586 за допомогою "Excel-7" і програми "Statgraphics" (США). У таблицях значення "р" наведені лише для вірогідних ($p=0,05$ або менше) різниць показників, що вивчалися.

Основні результати дослідження. Проведений нами ретроспективний клініко-статистичний аналіз медичних карт хворих на міому матки показав, що частота захворювання в Чернівецькій області не виходить за межі її розповсюженості в інших регіонах, проте має тенденцію до зростання. Середній вік пацієнок становив $44,00 \pm 3,62$ року. Основною причиною звернень до стаціонару хворих на міому були маткові кровотечі ($50,56 \pm 3,41\%$). При спробі виявити пусковий механізм розвитку захворювання було проаналізовано менструальну та репродуктивну функції - чіткого взаємозв'язку нами не знайдено. Однак ускладнені пологи, внутрішньоматкові втручання у зв'язку зі штучним перериванням вагітності, ревізія порожнини матки після мимовільних викиднів слід розглядати як фактори ризику порушення клітинної рецепції ендо- та міометрія, чому окремі автори надають провідного значення в патогенезі

пухлини (Е.Н.Карева и соавт., 1993; M.Lessl et al., 1997; P.A.Richards, 1996). $46,92 \pm 3,11\%$ хворих на міому матки, що звернулися до стаціонару, були прооперовані. Одним з основних показань до хірургічного лікування були менометрорагії, які не піддавались симптоматичній терапії, що узгоджується з літературними даними (Е.М.Вихляева, 1997; К.И.Малевич и соавт., 1990). Більшість оперативних втручань виконано за несприятливих умов, тобто на фоні хронічної постгеморагічної анемії різних ступенів. Після операції анемія спостерігалася у $91,42 \pm 4,43\%$ жінок, що призводило до декомпенсації гомеостатичних механізмів та виражених порушень у системі регуляції агрегатного стану крові.

На другому етапі проведено клінічне, клініко-лабораторне та біохімічне дослідження 90 хворих на міому матки (основна група); групу порівняння склали 40 жінок без патогістологічних змін ендометрія (контрольна). Аналіз клінічної характеристики обстежуваних груп показав, що середній вік жінок в основній та контрольній групах становив $45,13 \pm 2,32$ і $45,71 \pm 2,74$ року відповідно, що не мало вірогідної різниці. Із обстежених пацієнток, хворих на міому матки, у $93,33 \pm 4,21\%$ в анамнезі мали місце пологи, причому патологічні (шляхом кесарева розтину) тільки у 1 ($1,19 \pm 0,11\%$). У контролі пологи були у $95,00 \pm 4,51\%$ жінок ($p > 0,05$), абсолютна більшість з яких ($94,74 \pm 4,72\%$) проходила фізіологічно. В обох групах акушерський анамнез був обтяжений артіфікаційними абортами: у $78,89 \pm 2,41\%$ хворих основної та у $67,50 \pm 2,20\%$ групи порівняння ($p < 0,05$). Аналіз частоти можливих провокуючих чинників розвитку міоми матки показав високий відсоток мимовільних викиднів у жінок основної групи ($20,00 \pm 2,50\%$), який був вірогідно вищим у порівнянні з відповідним показником контролю $10,00 \pm 1,50\%$ ($p < 0,05$). Крім того, у $3,33 \pm 0,21\%$ пацієнток основної групи в анамнезі були вказівки на позаматкову вагітність. Звертала на себе увагу висока питома вага екстрагенітальних захворювань. Так, ішемічна хвороба серця була зафіксована у $27,78 \pm 2,52\%$ жінок основної групи та у $15,00 \pm 1,92\%$ жінок контролю ($p < 0,05$), патологія

органів шлунково-кишкового тракту спостерігалася в обох групах, відповідно у $25,56 \pm 2,11$ та $15,00 \pm 1,94\%$ ($p < 0,05$). Ожиріння різних ступенів супроводжувало перебіг міоми матки у $14,44 \pm 2,53\%$ пацієнток, тоді як його не було у жодної з жінок контрольної групи. Гінекологічний анамнез у жінок обох груп ускладнювався рядом патологічних станів, однак вірогідна різниця встановлена лише відносно частоти окремих нозологій, а саме: хронічний сальпінгофорит в основній групі - $5,56 \pm 1,32\%$, у контрольній - $20,00 \pm 2,50\%$ ($p < 0,05$), ерозія шийки матки – $7,78 \pm 0,81\%$ проти $15,00 \pm 1,32\%$ ($p < 0,05$) відповідно. Крім того, у 1 ($1,11 \pm 0,33$) жінки з міомою матки в анамнезі була апоплексія яєчника та у 2 ($5,00 \pm 0,31$) жінок групи порівняння мали місце поліпи цервікального каналу.

Проведені біохімічні дослідження гомогенатів тканин матки показали, що у хворих на міому спостерігається активація процесів пероксидного окиснення ліпідів як у міоматозному вузлі, так і в міометрії, чому сприяє розвиток гіпоксії (А.Х.Коган и соавт., 1991; В.Я.Шустов и соавт., 1990). Так, вміст дієнових кон'югатів у периміоматозній тканині був у 2,38 рази вищим за контрольний рівень, в той час як кількість малонового альдегіду недостовірно зростала лише на 15,38%. Крім того, спостерігалася спрямованість до пригнічення ферментів антирадикального захисту: активність супероксиддисмутази і каталази зменшувалися відповідно на 18,33 та 23,81%. Проте ці зміни не мали певного ступеня вірогідності, тоді як активність глутатіонпероксидази знижувалася в 1,52 рази. Найбільшого ступеня ці процеси набували у тканині міоматозного вузла: вміст дієнових кон'югатів зростав відносно контролю в 3,45 рази, а рівень малонового альдегіду збільшувався на 30,77%. При цьому вірогідних змін з боку активності супероксиддисмутази не відбувалося, але активність каталази зменшувалася на 33,78%, глутатіонпероксидази - на 21,95%. У слизовому шарі матки вміст дієнових кон'югатів перевищував контрольні дані в 2,52 рази, а рівень малонового альдегіду мав значну тенденцію до збільшення (на 26,15%). Спостерігалася суттєве пригнічення

ферментів антирадикального захисту: активність супероксиддисмутази зменшувалася відносно контролю в 2,61 рази при зниженні інтенсивності каталазної реакції на 36,37%. Активність глутатіонпероксидази також зменшувалася, але без певного ступеня вірогідності. На думку М.В.Біленко (1989), одночасне пригнічення ферментів антиоксидантного захисту є ознакою ішемічного механізму активації пероксидного окиснення ліпідів.

За нашими даними, сумарна фібринолітична активність в тканині міоматозного вузла була в 1,38 рази меншою у порівнянні з периміоматозною тканиною ($14,57 \pm 0,73$ проти $10,55 \pm 0,91$ $E_{440}/г/год$ ($p < 0,001$)). Значно збільшувалася інтенсивність неферментативного лізису фібрину, в той час, як ферментативний фібриноліз практично не змінювався. В ендометрії спостерігалось збільшення сумарної фібринолітичної активності з $15,55 \pm 0,78$ до $26,01 \pm 1,48$ $E_{440}/г/год$ у контролі ($p < 0,001$), але без порушення її структури: неферментативний лізис фібрину і ферментативний фібриноліз зростали практично в однаковому ступені. Отже, при міомі матки відбувається порушення гемокоагуляційного балансу. Доведено, що тканинні екстракти доброякісних пухлин містять тромбопластин, антигепариновий фактор, антитромбіни, фібриназу, активатори і інгібітори фібринолізу в фізіологічно нееквівалентних кількостях, що може призвести навіть до внутрішньосудинного згортання крові, виникнення тромбогеморагічних ускладнень, імовірність яких зростає при оперативному втручанні (М.И.Титова, 1998).

Щодо систем необмеженого протеолізу, слід зазначити різну спрямованість змін їх активності в міоматозному вузлі і периміоматозному міометрії. В останньому спостерігалось збільшення інтенсивності лізису низькомолекулярних протеїнів в 1,45 рази, тоді як у тканині міоматозного вузла деградація низькомолекулярних білків зменшувалася на 21,19%. Розпад високомолекулярних білків в периміоматозній тканині матки знижувався на 27,79% і не змінювався в тканині міоми. В той же час,

інтенсивність лізису колагену була меншою за контроль як в периміоматозній тканині, так і в міоматозному вузлі. Разом з тим, в ендометрії жінок з міомою матки відбувалося значне збільшення інтенсивності деградації усіх протеїнів: лізис азоальбуміну зростав в 2,00 рази, азоказеїну - в 2,36 рази, а розпад колагенових структур збільшувався на 59,80%. А відомо, що надмірна активація протеолітичних ферментів знижує захисні функції й обмежує адаптаційні резерви організму, може призвести до шоку, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та інших критичних станів (Г.А.Ярвая и соавт., 1999).

Вивчення параметрів системи регуляції агрегатного стану крові показало, що у хворих на міому матки з анемією I-II ступеня, зміни в ній характеризувалися хронометричною і структурною гіперкоагуляцією внаслідок активації зовнішнього шляху утворення протромбіназного комплексу і первинного гемостазу. Найбільші зміни спостерігалися з боку тромбоцитарної ланки первинного гемостазу. Відсоток адгезивних тромбоцитів у хворих на міому матки зростав майже в 2 рази, що супроводжувалося значним підвищенням індексу їх спонтанної агрегації ($3,95 \pm 0,42$ та $7,88 \pm 0,84$ од, відповідно; $p < 0,001$). Високий ступінь анемізації (анемія III ступеня) хворих на міому матки супроводжувався гіпокоагуляційними зсувами, які зумовлені гіпофібриногенемією внаслідок надмірної активації неферментативного фібринолізу. Проте ці зміни не супроводжувалися зниженням функціональної активності тромбоцитів, навпаки, константа специфічного тромбоцитарного згортання крові скорочувалася ($210,46 \pm 12,84$ сек; $p < 0,001$), відсоток адгезивних тромбоцитів підвищувався майже в 2 рази, а індекс їх спонтанної агрегації збільшувався в 2,40 рази, що відбувалося за суттєвого пригнічення протизгортаючої здатності крові - активність антитромбіну III знижувалася на 36,40%. Зауважимо на змінах вмісту в крові продуктів фібринолізу: концентрація в плазмі крові розчинних комплексів фібрин-мономеру зростала в 6,39 рази, а плазмовий вміст продуктів деградації

фібрин/фібриногену підвищувався більш ніж у 5 разів.

Таким чином, проведені нами дослідження показали, що у жінок з міомою в тканинах матки спостерігається активація процесів пероксидного окиснення ліпідів при одночасному пригніченні ферментів антирадикального захисту. Ці зміни супроводжуються збільшенням інтенсивності тканинного фібринолізу та необмеженого протеолізу, позитивна взаємозалежність яких зумовлює маткову кровотечу за механізмами гормонально-неконтрольованої альтерації слизового шару міоматозної матки. Крім того, у хворих на міому матки з анемією I-II ступеня, зміни в системі регуляції агрегатного стану крові характеризуються хронометричною і структурною гіперкоагуляцією. Високий ступінь анемізації супроводжується гіпокоагуляційними зсувами при збільшенні функціональної активності тромбоцитів. Дослідження Л.А.Озолині та співавторів (1999) показали, що традиційна профілактика розладів гемостазу не дозволяє привести коагуляційний потенціал хворих на міому матки навіть до вихідного рівня, що вказує на необхідність пошуку нових методик корекції виявлених порушень.

Враховуючи дані власних досліджень нами запропонований метод профілактики маткових кровотеч у жінок з міомою - включення до комплексної терапії спиртової настоянки арніки гірської 1:10 на 70%-ному етиловому спирті по 30-40 крапель на воді чи молоці до їди 2-3 рази на день.

Запропонований метод попередження маткових кровотеч в комплексному лікуванні хворих на міому матки сприяє підвищенню і нормалізації інтенсивності біохімічних процесів нейтралізації супероксидного радикалу і перекису водню в тканині міоматозного вузла, периміоматозній тканині, а також в ендометрії міоматозної матки. Узагальнені дані щодо впливу настоянки арніки на процеси ліпопероксидації наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Стан процесів пероксидного окиснення ліпідів та ферментів
антиоксидантного захисту в тканинах матки після традиційного лікування
та профілактики кровотеч ($x \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль (n=10)	Тканина матки			
		I підгрупа (n=40)		II підгрупа (n=25)	
		Міометрій	Міома	Міометрій	Міома
Дієнові кон'югати, мкмоль /г білка	0,29±0,01	0,69±0,04 p<0,001	1,00±0,07 p<0,001 p ₁ <0,001	0,56±0,03 p<0,001	0,72±0,04 p<0,001 p ₁ <0,01
Малоновий альдегід, мкмоль /г білка	0,26±0,02	0,30±0,02 -	0,34±0,02 p<0,05	0,22±0,02 -	0,30±0,02 p ₁ <0,05
Супероксиддисмутаза, од / мг білка / хв	0,60±0,09	0,49±0,03 -	0,52±0,03 -	0,67±0,06 -	0,72±0,04 -
Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ / мг білка / хв	11,13±1,72	8,18±0,47 -	7,37±0,45 p<0,05	22,87±1,13 p<0,001	10,29±1,24 p ₁ <0,001
Глутатіонпероксидаза, мкмоль GSH / мг білка / хв	0,41±0,02	0,27±0,01 p<0,001	0,32±0,02 p<0,01 p ₁ <0,05	0,42±0,02 -	0,32±0,02 p<0,001 p ₁ <0,01

Примітка.

p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю;

p₁ - ступінь достовірності різниць показників у відповідній тканині при звичайному лікуванні та після профілактики;

n - число спостережень.

В ендометрії жінок, хворих на міому матки, ускладнену кровотечами, вміст дієнових кон'югатів знижувався в 2,76 раза (0,58±0,12 при звичайному лікуванні та 0,21±0,02 нмоль/мг білка після профілактики менометрорагій; p<0,05) і сягав контрольних (0,23±0,02 нмоль/мг білка) даних. Рівень малонового альдегіду знижувався в 2,31 раза (1,64±0,19 при звичайному лікуванні та 0,71±0,03 нмоль/мг білка після профілактики кровотеч; p<0,001) і був на 43,38% меншим (p<0,01) за контрольні (1,30±0,17 нмоль/мг білка) величини.

Зазначимо, що при зниженні інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів в ендометрії жінок з міомою матки, змін з боку активності ферментів антиоксидантного захисту під впливом арніки не спостерігалось. Активність супероксиддисмутази та каталази залишалася на низькому рівні. Деяке (на 40,00%) підвищення активності глутатіонпероксидази не мало певного ступеня вірогідності.

Включення запропонованої методики до комплексного лікування хворих на міому сприяє зниженню інтенсивності тканинного фібринолізу, сприяє нормалізації структури сумарної фібринолітичної активності та викликає генералізоване пригнічення протеолітичних систем (табл.2).

Таблиця 2

Стан фібринолітичної та протеолітичної активності в тканинах матки після традиційного лікування та профілактики кровотеч ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль (n=10)	Тканина матки			
		I підгрупа (n=40)		II підгрупа (n=25)	
		Міометрій	Міома	Міометрій	Міома
Сумарна фібринолітична активність, E ₄₄₀ /мл/год	7,44±0,25	14,57±0,73 p<0,001	10,55±0,91 p<0,01 p ₁ <0,001	8,77±0,25 p<0,01	4,94±0,19 p<0,001 p ₁ <0,001
Неферментативна фібринолітична активність, E ₄₄₀ /мл/год	3,12±0,20	9,20±0,81 p<0,001	7,11±0,42 p<0,001 -	4,27±0,14 p<0,001	2,28±0,10 p<0,001 p ₁ <0,001
Ферментативна фібринолітична активність, E ₄₄₀ /мл/год	4,32±0,33	5,37±0,44 t=1,91	3,44±0,31 t=1,94	4,50±0,18 -	2,66±0,12 p<0,001 p ₁ <0,001
Лізис азоальбуміну, E ₄₄₀ /г/год	11,09±0,28	16,05±1,18 p<0,001	8,71±0,83 p<0,05 p ₁ <0,001	11,57±0,72 -	13,68±0,35 p<0,001 p ₁ <0,05
Лізис азоказеїну, E ₄₄₀ /г/год	9,93±0,19	7,17±0,55 p<0,001	9,09±5,31 - -	2,82±0,18 p<0,001	1,23±0,09 p<0,001 p ₁ <0,001
Лізис азоколу, E ₄₄₀ /г/год	14,66±0,44	11,10±1,50 p<0,05	6,79±1,16 p<0,001 p ₁ <0,05	14,89±0,41 -	11,46±0,53 p<0,01 p ₁ <0,001

Примітка.

p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю;

p₁ - ступінь достовірності різниць показників у відповідній тканині при звичайному лікуванні та після профілактики;

t - критерій Стьюдента;

n- число спостережень.

Інтенсивність лізису низькомолекулярних білків в ендометрії жінок, хворих на міому матки, після профілактики кровотеч знижувалась на 39,59% (36,67±0,85 проти 31,12±0,50 E₄₄₀/г тканини/год; p<0,001), але залишалася на 70,05% більшою (p<0,001), ніж у контролі (18,30±0,99 E₄₄₀/г

тканини/год). Ензиматична деградація високомолекулярних протеїнів зменшувалася в 1,65 рази ($62,40 \pm 1,40$ при звичайному лікуванні та $37,82 \pm 1,13$ $E_{440}/г$ тканини/год при застосуванні арніки; $p < 0,001$), але залишалася вищою за контрольні дані ($26,46 \pm 2,01$ $E_{440}/г$ тканини/год) на 42,93% ($p < 0,001$). Лізис колагенових структур ендометрію знижувався на 39,59% ($27,71 \pm 1,09$ та $16,74 \pm 0,65$ $E_{440}/г$ тканини/год відповідно; $p < 0,001$) і відповідав контрольним ($17,34 \pm 0,64$ $E_{440}/г$ тканини/год) величинам.

Під впливом комплексного лікування з використанням запропонованої методики профілактики маткових кровотеч відбувалося пригнічення тканинного фібринолізу: сумарна фібринолітична активність ендометрію зменшувалася на 27,13% ($26,02 \pm 1,48$ проти $18,96 \pm 0,75$ $E_{440}/г$ тканини/год; $p < 0,001$), але залишалася більшою ($p < 0,01$) ніж у контролі ($15,55 \pm 0,78$ $E_{440}/г$ тканини/год) на 21,93%. Неферментативна фібринолітична активність ендометрію знижувалася на 24,85% ($13,12 \pm 0,97$ та $9,86 \pm 0,36$ $E_{440}/г$ тканини/год відповідно; $p < 0,001$), проте була вищою ($p < 0,01$) за контрольні ($7,52 \pm 0,63$ $E_{440}/г$ тканини/год) дані на 31,12%. Інтенсивність ензиматичного лізису фібрину зменшувалася на 29,40% ($12,89 \pm 0,59$ при звичайному лікуванні та $9,10 \pm 0,48$ $E_{440}/г$ тканини/год після профілактики; $p < 0,001$) і від контрольних величин ($8,03 \pm 0,58$ $E_{440}/г$ тканини/год) не відрізнялася.

Крім того, настоянка арніки гірської знижує адгезивно-агрегаційні властивості тромбоцитів у жінок, хворих на міому матки з різними ступенями хронічної постгеморагічної анемії, внаслідок прямої мембраностабілізуючої дії, що сприяє нормалізації загального потенціалу згортання крові. Пригнічення агрегації тромбоцитів є також наслідком зниження активності 12-ліпоксигенази тромбоцитів і зменшення інтенсивності пероксидного окиснення фосфоліпідів мембран тромбоцитів (Кубатиев А.А. и соавт., 1999).

У хворих першої підгрупи, які підлягали оперативному втручанню, незважаючи на проведені лікувальні заходи (антианемічні, гемостатичні,

загальнозміцнюючі препарати), анемія I ступеня мала місце у 28 (70,00±3,41%), анемія II ступеня - у 12 (30,00±2,35%) жінок. У групі хворих, до комплексного лікування яких була включена запропонована методика попередження маткових кровотеч, ознаки хронічної постгеморагічної анемії I ступеня спостерігались лише у 32,00±2,24% пацієток, анемія II ступеня - у 8,00±1,43% жінок ($p<0,05$). Після оперативного втручання, яке передбачає певну крововтрату, ситуація змінилась в обох підгрупах. Ознаки хронічної постгеморагічної анемії II ступеня спостерігались нами уже у 42,50±3,24% хворих першої підгрупи, у той час, коли у групі жінок, що приймали настоянку арніки гірської, вона мала місце у 16,00±1,93% випадків ($p<0,05$). Анемія III ступеня була зафіксована у 17,50±2,62% пацієток, які отримували традиційне протианемічне лікування і не виявлена у жодної з прооперованих, до комплексу лікувальних заходів яких була включена арніка гірська. У зв'язку із вищесказаним, закономірно поставало питання про переливання компонентів крові в післяопераційному періоді. І дійсно, 70,00±4,11% хворим першої підгрупи, які підлягали оперативному лікуванню, проводились гемотрансфузії, тоді як у групі жінок, що приймали настоянку, цей показник був вірогідно нижчим і складав 12,00±1,72% ($p<0,001$).

Середній ліжко-день перебування в стаціонарі оперованих жінок, що отримували традиційне лікування складав 11,54±0,45 днів проти 8,93 ±0,34 днів у пацієток, в комплекс лікувальних заходів яких була включена настоянка арніки гірської ($p<0,05$).

Отже, запропонований нами метод профілактики менометрорагій при міомі матки є ефективним, про що свідчить пригнічення процесів пероксидного окиснення ліпідів, нормалізація структури та інтенсивності фібринолітичної активності та протеолітичної деградації низько-, високомолекулярних білків і колагену в тканинах міоматозної матки,

нормалізація показників системи регуляції агрегатного стану крові. Все, перераховане вище, дозволяє попередити маткові кровотечі, знизити ступінь анемізації хворих до операції, а також після неї, скоротити показання до переливання компонентів крові, зменшити середній ліжко-день перебування хворих у стаціонарі. Проведені дослідження підтверджують досить високу клінічну й економічну ефективність включення настоянки арніки гірської до комплексу традиційних лікувальних заходів, а доступність і простота запропонованої методики служить достатньою підставою для широкого впровадження її в практичну медицину.

ВИСНОВКИ

У жінок, хворих на міому матки, менометрорагії пов'язані з активацією процесів пероксидного окиснення ліпідів у міоматозній тканині й ендометрії, що супроводжується збільшенням інтенсивності локального фібринолітичної активності.

Незалежно від ступеня анемізації хворих на міому матки в її тканинах відбувається активація систем необмеженого протеолізу, що викликає вторинну альтерацію внаслідок деградації високомолекулярних білків, низькомолекулярних протеїнів і колагену.

У жінок, хворих на міому матки з анемією I-II ступеня, зміни в системі регуляції агрегатного стану крові характеризуються хронометричною і структурною гіперкоагуляцією внаслідок активації зовнішнього шляху утворення протромбіназного комплексу і первинного гемостазу.

Високий ступінь анемізації хворих на міому матки супроводжується гіпокоагуляційними зсувами за збільшення функціональної активності тромбоцитів. Структурна гіпокоагуляція при цьому зумовлена зниженням концентрації фібриногену плазми крові в 2,05 рази внаслідок надмірної активації неферментативного фібринолізу.

Призначення в комплексному лікуванні настоянки арніки гірської

знижує в тканинах міоматозної матки інтенсивність ліпопероксидації і нормалізує тканинну фібринолітичну активність.

Застосування в комплексному лікуванні настоянки арніки гірської викликає генералізоване пригнічення протеолітичних систем, попереджуючи цим розвиток маткових кровотеч, і, як наслідок, хронічної постгеморагічної анемії, зменшує необхідність переливання компонентів крові та кровозамінників в перед- та післяопераційному періодах.

Настоянка арніки гірської знижує адгезивно-агрегаційні властивості тромбоцитів у жінок, хворих на міому матки з постгеморагічною анемією, внаслідок прямої мембраностабілізуючої дії, що сприяє нормалізації загального потенціалу згортання крові.

СПИСОК РОБІТ, ЩО ОПУБЛІКОВАНІ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1.Бирчак І.В. Вплив арніки гірської на локальні зміни тканинного фібринолізу і протеолізу у жінок з міомою матки // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2000. – № 11. – С. 252-255.

2.Бирчак І.В., Кухарчук О.Л., Юзько О.М. Вплив арніки гірської на стан пероксидного окиснення ліпідів, тканинного протеолізу і фібринолізу в матці білих щурів // Український медичний альманах. – 1999. – Т.2, № 4.– С. 15-19.

3.Бирчак І.В., Кухарчук О.Л., Юзько О.М. Вплив арніки гірської на локальні зміни ліпопероксидації в тканинах міоматозної матки // Галицький лікарський вісник. – 2000. – № 3. – С.7-9.

4.Бирчак І.В., Юзько О.М., Кухарчук О.Л. Характеристика локальних змін ліпопероксидації, фібринолізу і протеолізу у жінок з міомою матки, ускладненою матковими кровотечами // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 1999. – Т.3, № 2. – С. 309-311.

5.Юзько О.М., Бирчак І.В. Пероксидне окиснення ліпідів, активність фібринолізу та необмеженого протеолізу в тканині міоми матки // Буковинський медичний вісник. – 1999. – Т.3, № 2. – С. 127-131.

6.Бирчак І.В. Стан пероксидного окислення ліпідів та антиоксидантної системи організму у хворих з міомою матки, ускладненою матковими кровотечами // Тези доповідей III Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. Тернопіль, 1999. - С.191.

7.Бирчак І.В. Корекція локальних змін процесів пероксидного окиснення ліпідів та ферментів антиоксидантного захисту у жінок з міомою матки настійкою арніки гірської // Матеріали конференції з Міжнародною участю “Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів”. - Чернівці, 1999. - С.140.

АНОТАЦІЯ

Бирчак І.В. Оптимізація комплексної профілактики маткових кровотеч при міомі матки. – Рукопис.

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

Дисертацію присвячено питанням профілактики маткових кровотеч при міомі матки. Встановлено, що міома матки, перебіг якої супроводжується менометрорагіями і, як наслідок, хронічною постгеморагічною анемією, призводить до порушення структури фібринолітичної активності, генералізованої активації протеолітичних систем та процесів ліпопероксидації, змін в регуляції агрегатного стану крові. В дисертації розроблено новий метод попередження кровотеч у жінок, хворих на міому, на основі корекції встановлених змін. Запропоновані діагностичні алгоритми оцінки стану гемокоагуляції у жінок з різними ступенями хронічної постгеморагічної анемії.

Ключові слова: міома матки, маткова кровотеча, пероксидне окиснення ліпідів, тканинний фібриноліз, необмежений протеоліз.

АННОТАЦІЯ

Бырчак И.В. Оптимизация комплексной профилактики маточных кровотечений при миоме матки. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология. – Винницкий государственный медицинский университет им.Н.И.Пирогова.

Диссертация посвящена вопросам профилактики маточных кровотечений при миоме матки на основании изучения процессов липопероксидации, местного фибринолиза, неограниченного протеолиза и системы регуляции агрегатного состояния крови. Используются клинико-статистические, клинические, инструментальные, гистологические, биохимические и математические методы исследования.

Проведен ретроспективный клинико-статистический анализ 1130 историй болезни женщин, страдающих миомой матки. Установлено, что группой повышенного риска следует считать служащих в возрасте 35-45 лет. Сохраненная у большинства женщин репродуктивная функция не является гарантом предупреждения миомы матки. Однако, осложненные роды, внутриматочные вмешательства в связи с искусственным прерыванием беременности, ревизия полости матки после самопроизвольных выкидышей следует рассматривать как факторы риска нарушения клеточной рецепции эндо- и миометрия.

Установлено, что миома матки, течение которой сопровождается менометроррагиями, и, как следствие, хронической постгеморрагической анемией, приводит к активации процессов пероксидного окисления липидов в миоматозном узле, перимиоматозной ткани и эндометрии. При этом имеет место угнетение ферментов антиоксидантной защиты. Указанные нарушения сопровождаются нарушением активности и

структуры местного фибринолиза, генерализованой активацией протеолитических систем и изменениями в системе регуляции агрегатного состояния крови. На основании полученных результатов предложены диагностические алгоритмы оценки состояния гемокоагуляции у больных с различными степенями хронической постгеморрагической анемии. В диссертации разработан новый метод предупреждения кровотечений у женщин, страдающих миомой матки, на основании коррекции установленных нарушений, который позволяет снизить степень анемизации больных до операции, а также после неё, сократить показания к переливанию компонентов крови, уменьшить средний койко-день пребывания пациенток в стационаре.

Ключевые слова: миома матки, маточное кровотечение, пероксидное окисление липидов, тканевой фибринолиз, неограниченный протеолиз.

SUMMARY

Byrchak I.V. Optimization of multimodality prophylaxis of uterine bleedings in case of uterine myoma. – Manuscript.

Thesis for the scientific degree of a candidate of medical science in speciality 14.01.01 – Obstetrics and gynecology. – Vinnitsa State Medical University of Ministry of Health of Ukraine named after M.I.Pirogov, Vinnitsa, 2001.

The dissertation is devoted to questions dealing with prophylaxis of uterine bleeding in case of uterine myoma. It has been established that uterine myoma whose course is accompanied by menometrorrhagias and, as a consequence, de chronic posthemorrhagic anemia, results in a disturbance of the structure fibrinolytic activity, generalized activation of the proteolytic systems and peroxidation processes, changes in the regulation of the blood aggregate state. A highly new method of preventing bleeding in women afflicted with myoma has been elaborated in the dissertation on the basis of resolving of established changes. Diagnostic algorithms for estimating the state of

hemocoagulation in women with different degrees of chronic posthemorrhagic anemia have been proposed.

Key words: uterine myoma, uterine bleeding, lipid peroxidation, tissue fibrinolysis, unlimited proteolysis.