

## **АНОТАЦІЯ**

*Кузьміна А. В.* Алгоритм ведення жінок з внутрішньоматковою рідиною в постменопаузальному періоді - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2020.

### **Зміст анотації**

Дисертацію присвячено вивченню особливостей виникнення, перебігу, лікування та профілактики внутрішньоматкової рідини у пацієнок постменопаузального періоду та удосконаленню алгоритму ведення жінок з внутрішньоматковою рідиною в постменопаузальному періоді.

Жінки з внутрішньоматковою рідиною в постменопаузі відносяться до групи високого ризику розвитку як доброякісних, так і злоякісних захворювань матки. Тому, розробка нових методик діагностики внутрішньоматкової рідини є не лише актуальним аспектом сьогодення медичної науки, а й запорукою профілактики та ранньої діагностики такого важкого ускладнення, як злоякісна патологія ендометрія.

Метою даної роботи є розроблення алгоритму ведення пацієнок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною та на основі функціональних, мікробіологічних та патоморфологічних методів діагностики вдосконалити диференційно-патогенетичне лікування.

Завдання дослідження:

1. Встановити частоту наявності внутрішньоматкової рідини у пацієнок постменопаузального періоду.
2. Вивчити клінічні особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною.

3. Вивчити патоморфологічні та мікробіологічні особливості аспірату з порожнини матки та особливості стану мікробіоценозу піхви у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною.
4. Вивчити інформативність застосування ультразвукової діагностики та доплерометричного дослідження у пацієток постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною.
5. Вивчити інформативність застосування компресійної соноеластографії у пацієток постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною.
6. Оцінити ефективність методики та клінічну значимість поєднання ТВУЗД з доплерометрією та компресійної соноеластографії для диференційної діагностики патологічних процесів ендометрія у досліджуваних пацієток з внутрішньоматковою рідиною.
7. Оцінити ефективність застосування протирецидивної терапії у складі комплексного лікування пацієток постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною.
8. Розробити діагностично-лікувальний алгоритм з урахуванням можливостей ультразвукового дослідження, доплерометричного обстеження, компресійної соноеластографії, мікробіологічного статусу та даних патоморфологічного дослідження у пацієток постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною.

У відповідності до мети дослідження та для вирішення поставлених завдань, робота виконувалась у два етапи.

На першому етапі проводився ретроспективний аналіз 87 медичних карт стаціонарних хворих гінекологічного профілю після проведення патоморфологічного дослідження ендометрія в постменопаузальному періоді з внутрішньоматковою рідиною (серозометрою) без кровомазання, виявленою за допомогою ультразвукового дослідження. Метою дослідження було проаналізувати фактори ризику щодо накопичення внутрішньоматкової рідини (серозометри) у пацієток постменопаузального періоду на підставі

даних анамнезу, результатів трансвагінального УЗД та патгістологічного дослідження (ПГД) ендометрія.

На другому етапі проведено проспективне дослідження 130 пацієток постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною та з фізіологічним перебігом постменопаузального періоду.

Хворі були розподілені на 2 групи (основну та контрольну): I – основну групу склали хворі постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною (n=67); II – контрольну групу – пацієтки постменопаузального періоду з фізіологічним перебігом менопаузи (n=63).

Основна та контрольна група в залежності від особливостей мікроекології піхви були розділені на 3 групи:

Основна група –

- 1-а група – пацієтки з атрофічним кольпітом 35 (52,2%),
- 2- група – пацієтки з бактеріальним вагінозом 26 (38,8%),
- 3-я група – пацієтки з умовним нормоценозом 6 (8,9%).

Контрольна група –

- 1-а група – пацієтки з атрофічним кольпітом 17 (26,9%),
- 2- група – пацієтки з бактеріальним вагінозом 9 (14,3%),
- 3-я група – пацієтки з умовним нормоценозом 37 (58,8%).

До основної групи проводився відбір пацієток, що відповідали критеріям включення та критеріям виключення.

Критерії включення: жінки постменопаузального віку з наявною внутрішньоматковою рідиною, виявленою шляхом трансвагінального УЗД.

Критерії виключення: пацієтки, у яких неможливо отримати аспірат з порожнини матки для ПГД; пацієтки з кровомазанням в постменопаузі; пацієтки з ісхіоцеле; пацієтки з серцево-судинними захворюваннями в стадії декомпенсації або із серцевою недостатністю; пацієтки з цукровим діабетом в стадії декомпенсації; пацієтки зі злоякісними новоутвореннями; пацієтки,

які проходили курс терапії онкологічних процесів молочних залоз і приймали препарати антиестрогенової групи; пацієнтки з алкогольною та нікотиною залежністю; пацієнтки з патологією печінки в стадії декомпенсації; пацієнтки з когнітивними порушеннями; пацієнтки з патологією щитоподібної залози в стадії декомпенсації; пацієнтки з різними формами туберкульозу; пацієнтки з патологією інших органів та систем в стадії декомпенсації, які могли б вплинути на результат дослідження.

Дизайн дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця. Дослідження не містить підвищеного ризику для суб'єктів дослідження і виконано з урахуванням існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів.

Використовувалися наступні методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, математично-статистичні.

В цілому, за результатами проведеного ретроспективного аналізу 87 медичних карт стаціонарних хворих гінекологічного профілю після проведення патгістологічного дослідження ендометрія в постменопаузальному періоді з внутрішньоматковою рідиною без кровомазання виявлена наступна патологія ендометрія: проста неатипова гіперплазія ендометрія (11,5%), поліпи ендометрія (32,2%), поліпи цервікального каналу (11,5%), комплексна атипова гіперплазія ендометрія (2,3%).

В результаті проведеного проспективного дослідження особливостей акушерсько-гінекологічного анамнезу встановлено, що у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною був обтяжений акушерський анамнез у вигляді порушення менструального циклу по типу гіперполіменореї (16,4%), аборти та самовільні викидні (71,9% та 16,4%) відповідно, також спостерігалась більша частота вторинного безпліддя (5,9%). З гінекологічного анамнезу у жінок постменопаузального періоду з

внутрішньоматковою рідиною звертає на себе увагу висока частота запальних процесів матки та додатків (37,3%), захворювання шийки матки (29,8%) та збільшений відсоток оперативних втручань з цього приводу: при захворюваннях шийки матки (37%), при запальних захворюваннях додатків матки (8,9%) ( $p < 0,05$ ).

У результаті комплексного ультразвукового дослідження з доплерометрією та застосуванням компресійної соноеластографії у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною виявлено, що переважну більшість складають поліпи ендометрія – 34,3%. Було відмічено, що еластографічна картина поліпів ендометрія залежить від їх гістологічної будови. При співставленні отриманих сонографічних та гістологічних даних було встановлено, що відсоток хибно негативних результатів становив лише 4,47%, при цьому гіперплазію ендометрія та субмукозну лейоміому матки морфологічно підтверджено в 100% попередньо запідозрених випадків. Оцінка інформативності показала, що комбінація трансвагінального ультразвукового дослідження (ТВУЗД) з доплерометрією та компресійною соноеластографією характеризувалася високою чутливістю 95%, специфічністю – 94% та прогностичною цінністю позитивного результату – 96%.

Виявлено відмінності при порівнянні прогностичної цінності позитивного та негативного результатів трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією та у поєднанні з соноеластографією. Прогностична діагностична цінність позитивного та негативного результатів для трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією становила 85% та 78%, відповідно, тоді як в поєднанні з соноеластографією підвищує діагностичну цінність до 96% та 94%, відповідно.

Отже, поєднання стандартного трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією із застосуванням соноеластографії у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною сприяє підвищенню якості діагностики та допомагає визначити критерії для

проведення гістерорезектоскопії серед даного контингенту жінок з наступною морфологічною верифікацією стану ендометрія.

За результатами проведеного мікробіологічного аналізу мікрофлори піхви, жінки постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною були розподілені на 3 групи: з атрофічним кольпітом 35 (52,2%) жінок, з бактеріальним вагінозом 26 (38,8%) жінок, з умовним нормоценозом 6 (8,9%) жінок. Це підтверджує провідну роль естрогенодефіциту у генезі дисбіотичних запальних процесів слизових піхви у жінок постменопаузального віку. При дослідженні аспіратів з порожнини матки жінок групи спостереження мало місце масивне мікробне навантаження ендометрія. Загальна кількість мікроорганізмів сягала 5-8 lg КУО / мл. Виявлено полімікробний характер мікрофлори. Мікробне навантаження прямо статистично значимо корелювало з кількістю рідини в порожнині матки. Важливим результатом нашого дослідження також стало визначення статистично значимої спорідненості мікробіому піхви та порожнини матки, що може слугувати скринінгово-прогностичним маркером як на діагностичному етапі, так і для контролю ефективності лікування. Встановлено також, що у жінок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною частота атрезії зовнішнього вічка шийки матки становила 58,2%, а частота атрезії внутрішнього вічка – 28,4%.

Після оперативного лікування обстеженим жінкам проводилося антибактеріальна протизапальна терапія з наступним протирецидивним лікуванням із застосуванням вагінального промєструну. Результати лікування оцінювали через 1-3-6 місяців. Через 6 місяців лікування у підгрупах А та Б було виявлено зменшення УПМ на 85% та 47%, відповідно, збільшення обсіменіння вагінального вмісту лактобацилами на 87% і 43%, відповідно ( $p < 0,05$ ). Дані динамічної рН-метрії також вказували на підвищення кислотності піхвового середовища, як прояву адекватності гормональної корекції на другому етапі.

## Наукова новизна одержаних результатів

Вивчено акушерсько-гінекологічний анамнез у жінок постменопаузального періоду та виявлені фактори ризику та їх значимість, що можуть впливати на частоту виявлення у них внутрішньоматкової рідини.

Вивчено патоморфологічні та мікробіологічні особливості аспіратів з порожнини матки та особливості стану мікробіоценозу піхви у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною та встановлено їх взаємозалежність.

Вперше вивчено та проведено порівняльну та диференційно-діагностичну оцінку ефективності трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією судин матки та вдосконаленого ультразвукового дослідження із застосуванням компресійної соноеластографії у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною для уточнення генезу даного стану та удосконалення диференціації між доброякісною або злоякісною природою виявлених структурних змін.

Встановлені діагностичні критерії щодо можливості компресійної соноеластографії для оцінки особливостей локальної еластичності тканини ендометрія на певній ділянці ендометрія, що дозволяє диференціювати локальні зміни в структурі тканини за рахунок зміни її щільності і дає можливість більш точно діагностувати і оцінити ступінь поширення патологічного процесу в ендометрії.

Вивчення результатів досліджень компресійної соноеластографії дозволило не тільки визначити показання до включення даної методики в комплексне ультразвукове дослідження, а й розробити діагностичний алгоритм з визначенням в ньому місця компресійної соноеластографії у пацієнток постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною для визначення тактики подальшого лікування та покращення його результатів.

## **Практичне значення одержаних результатів.**

Практична значимість дисертаційної роботи полягає в тому, що в результаті проведених досліджень удосконалено тактику обстеження і ведення жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною та своєчасне визначення груп ризику.

На підставі співставлення даних патоморфологічних та мікробіологічних результатів аспіратів з порожнини матки та стану мікробіоценозу піхви у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною розроблено комплексне патогенетичне лікування із застосуванням протирецидивного лікування з метою запобігання повторного виникнення внутрішньоматкової рідини у жінок даної групи.

Розроблений діагностично-лікувальний алгоритм менеджменту, що застосовується у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною, сприяє ранньому виявленню даного стану та проведенню своєчасного лікування і ефективної профілактики рецидивів.

## **ВИСНОВКИ**

1. Частота виявлення внутрішньоматкової рідини у жінок постменопаузального періоду на основі ретроспективного клініко-статистичного аналізу за останні роки становить від 9 до 16%.
2. Основними предикторами, що можуть сприяти виникненню внутрішньоматкової рідини у жінок постменопаузального періоду за даними ретроспективного аналізу слід вважати:
  - штучні аборти, що спостерігалися у 82,7% пацієток; 4-5 та 6-7 штучних абортів виявлено у 34,7% та 29,2% випадків, відповідно;
  - екстрагенітальну патологію, зокрема, захворювання серцево-судинної системи (52,7%), ожиріння (20,7%), захворювання шлунково-кишкового тракту (7,0%) випадків;



- аблятивні методики лікування з приводу патології шийки матки – у 24,2%, РДВ в анамнезі з приводу патологічних процесів ендометрія – у 18,4 % хворих;
- порушення менструальної функції по типу гіперполіменореї (16,4%), самовільні викидні (16,4%) та вторинне безпліддя (5,9%).

3. У жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною виявлено: атрофічний кольпіт у 52,2%, бактеріальний вагіноз у 38,8% пацієнток. При цьому спостерігається спорідненість мікрофлори порожнини матки та піхви за даними мікробіологічного дослідження, що має скринінгово-діагностичне значення та контроль ефективності лікування.

Дані патоморфологічного дослідження аспірату з порожнини матки у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною виявили: поліпи ендометрія – у 37,3%, просту неатипову гіперплазію – у 13,4%, комплексну атипову гіперплазію ендометрія – у 2,9%, субмукозну лейоміому матки – у 5,9%, поліпи цервікального каналу – у 16,4% випадків.

4. Внутрішньоматкова рідина за даними УЗД поєднувалася з лейоміомою матки у 22,9%, поліпами ендометрія – у 18,4%, поліпами цервікального каналу – у 9,2%, кістами яєчників – в 3,5% випадків. У 60,9 % жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною виявлений стеноз цервікального каналу шийки матки.

На основі доплерометрії встановлено залежність збільшення кількості внутрішньоматкової рідини та зростання як пікової систолічної ( $V_{max}$ ), так і кінцевої діастолічної ( $V_{min}$ ) швидкостей. Всі криві швидкості кровоплину мають діастолічний компонент. Відзначено тенденцію зниження показників індексів судинного опору (PI та IR) зі збільшенням кількості внутрішньоматкової рідини, що свідчило про підвищення інтенсивності кровоплину в судинах матки.

5. При ультразвуковому аналізі структури матки у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною із застосуванням компресійної

соноеластографії виявлено поліпи ендометрія у 34,3% пацієнток, гіперплазію ендометрія – у 16,4% пацієнток, субмукозну лейоміому матки – у 5,9% пацієнток, поліпи цервікального каналу – у 14,9% пацієнток. Завдяки компресійній соноеластографії отримано достовірні результати при виявленні внутрішньоматкової патології.

6. Чутливість трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією становить 83%, а в комбінації з соноеластографією – 95%, що дозволяє збільшити ефективність діагностики патології ендометрія на 12%. Специфічність методу діагностики з використанням трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією становить 80,5%, проте додаткове використання компресійної соноеластографії підвищило специфічність методу на 13,5%, що становило 94% при поєднанні двох методів дослідження. Прогностична цінність позитивного та негативного результатів для трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією становила 85% та 78%, відповідно, в поєднанні з соноеластографією – 96% та 94%, відповідно.
7. Призначення комплексного поетапного лікування із застосуванням протирецидивної терапії у вигляді інтравагінальних естрогеноподібних препаратів сприяє запобіганню рецидивів накопичення внутрішньоматкової рідини у пацієнток постменопаузального періоду.
8. Розроблено діагностично-лікувальний алгоритм з урахуванням можливостей ультразвукового дослідження з доплерометрією та компресійною соноеластографією; мікробіологічного статусу та даних патоморфологічного дослідження.

**Ключові слова:** постменопаузальний період, внутрішньоматкова рідина (серозометра), патологічні процеси ендометрія, мікробіологічне дослідження піхви та ендометрія, компресійна соноеластографія.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Бенюк В. О. Внутрішньоматкова рідина у жінок у постменопаузальний період: доброякісна vs злоякісна ознака / В. О. Бенюк, А. В. Кузьміна, Т. В. Ковалюк. // Здоровье женщины. – 2018. – №5(131). – С. 9–14.
2. Бенюк В. О. Оптимізація методів профілактики накопичення внутрішньоматкової рідини у жінок у постменопаузальний період / В. О. Бенюк, А. В. Кузьміна, Т. В. Ковалюк. // Здоровье женщины. – 2020. – №2(148). – С. 39-42.
3. Бенюк В. О. Предиктори розвитку серозометри у жінок постменопаузального періоду / В. О. Бенюк, А. В. Кузьміна, Т. В. Ковалюк. // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2017. – №2(40). – С. 16–22.
4. Видовий склад мікрофлори піхви та порожнини матки у жінок постменопаузального періоду з серозометрою / А. В. Кузьміна, В. О. Бенюк, Н. М. Гичка, Н. М. Ковалюк. // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2018. – №2(42). – С. 86–91.
5. Кузьміна А. В. Аналіз ведення жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною / В. Кузьміна, В. О. Бенюк. // Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики». – 16-17 листопада 2017. – Івано-Франківськ – Яремче. – 2017. – С. 34.
6. Кузьміна А. В. Вивчення видового складу мікрофлори порожнини матки у жінок постменопаузального періоду з серозометрою / В. Кузьміна. // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні наукові дослідження представників медичної науки – прогрес медицини майбутнього». – 6-7 квітня 2018. – Київ. – Київський медичний науковий центр. – 2018. – С. 56-59.

7. Кузьміна А. В. Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною / А. В. Кузьміна, Т. В. Ковалюк. // Здоров'є жінки. – 2019. – №7(143). – С. 95–98
8. Кузьміна А. В. Особливості лікування жінок з внутрішньоматковою рідиною у постменопаузальний період / В. Кузьміна. // Здоров'є жінки. – 2019. – №6(142). – С. 56–59.
9. Кузьміна А.В. Тактика ведення жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною / А. В. Кузьміна. // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Пріоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини». –13-14 вересня 2019. –Дніпро. –Організація наукових медичних досліджень «Salutem». –2019. – С. 42-47.
10. Сучасний погляд на проблему внутрішньоматкової рідини у жінок в постменопаузальному періоді – виступ на науково-практичній конференції «Сучасні досягнення науки в медичній практиці». – 4.10.2019. – Київ. – 2019. (Ковалюк Т.В., Кузьміна А. В.).
11. Сучасний погляд на проблему внутрішньоматкової рідини у жінок у постменопаузальному періоді – виступ на науково-практичній конференції «Здоров'я жінки ХХІ століття». – 14.11.2019. – Київ. – 2019. (Кузьміна А. В.).
12. Удосконалення методів діагностики у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною / [А. В. Кузьміна, В. О. Бенюк, В. М. Гончаренко та ін.]. // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2019. – №2(44). – С. 66–71.
13. Ультразвукова та доплерометрична характеристика органів малого тазу жінок постменопаузального періоду з фізіологічним перебігом та при наявності внутрішньоматкової рідини / А.Момот, А. Кузьміна, Т. Ковалюк, Н. Лук'яненко. // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2019. – №4. – С. 13–22.

14. Kuzmina A. Specific issues of conducting tactics for women in postmenopausal period with intrauterine fluid / A. Kuzmina, V. Benyuk, T. Kovaliuk. // Polish journal of science. – 2020. – №24. – С. 30–33.