

спільні механізми розвитку рецидивів лейоміоми матки після інвазивних органозберігаючих методів лікування [6].

ВИСНОВКИ. Підсумовуючи описані дані, слід сказати, що у 75,9% пацієток відзначалося повне зникнення симптомів, асоційованих з міомою. Ще у 5,5% було значне поліпшення симптоматики.

Найбільш інформативними незалежними предикторами рецидивування ЛТМ після ЕМА є загальна кількість міоматозних вузлів та об'єм домінуючого вузла.

Використання ЕМА при симптомній ЛТМ є

ефективною і безпечною альтернативою хірургічним методам лікування з невеликою кількістю ускладнень, що говорить про необхідність подальшого впровадження методу в практику гінекологічної служби України.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШОГО ДОСЛІДЖЕННЯ. Подальше вивчення перспективних методів та зокрема органозберігаючих, що швидко розвиваються як в світі, так і в Україні є рентген-ендоваскулярна емболізація маткових артерій.

Залишається актуальним дослідження предикторів рецидивування лейоміоми матки після емболізації маткових артерій.

Література

1. Parker W.H. Uterine myomas: management // Fertil Steril. – 2007. – Vol.88, №2. – P. 255-271.

2. Современные аспекты органосохраняющей терапии лейомиомы матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Д.М. Могилевский и соавт. // Репродуктивное здоровье женщины. - 2006. – Т.25, №1. С. 123-129.

3. И.З. Гладчук, В.Д. Лищук Лапароскопическая миомэктомия // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2005. – №9. – С. 29-32.

4. Bratby M.J., Belli A.M. Radiological treatment of symptomatic uterine fibroids // Best Pract Res Clin Obstet

Gynaecol. – 2008. – Vol.22, №4. – P. 717-734.

5. Analysis of prognostic factors for patients with leiomyoma treated with uterine arterial embolization / Isonishi S., Coleman R.L., Hiram M. et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2008. – Vol.198, №3. – P. 270.

6. Предиктори рецидивування лейоміоми матки після міомектомії / М.В. Медведєв, В.О. Потапов, П.І. Польщіков, В.І. Івах та співавт. // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2008. – С. 193-195.

УДК 618.333-08-039.76-036-092

А. Н. Тищенко

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ЗАВМЕРЛУ ВАГІТНІСТЬ

Харківський національний медичний університет, м. Харків

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ЗАВМЕРЛУ ВАГІТНІСТЬ. Обстежено 64 жінки з порушенням репродуктивної функції, після перенесеної завмерлої вагітності, у яких був виявлений хронічний ендометрит з наявністю бактеріально – вірусних асоціацій. Виявлено зменшення рецепторів естрогену і прогестерону в залозах і стромі ендометрію. Функціональна неповноцінність ендометрію оцінювалася зменшенням рівня АМГФ в змивах з порожнини матки на 21 день МЦ. Застосування нового препарату фетоплацентарного комплексу дозволило оптимізувати лікування НЛФ, для планування наступної вагітності.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН, КОТОРЫЕ ПЕРЕНЕСЛИ ЗАМЕРШУЮ БЕРЕМЕННОСТЬ. Обследовано 64 женщины с нарушением репродуктивной функции, после перенесенной замершей беременности, у которых был выявлен хронический эндометрит с наличием бактериально – вирусных ассоциаций. Выявлены уменьшения рецепторов эстрогена и прогестерона в железах и строме эндометрия. Функциональная неполноценность эндометрия оценивалась уменьшением уровня АМГФ в смывах из полости матки на 21 день МЦ. Применение нового препарата фетоплацентарного комплекса позволило оптимизировать лечение НЛФ, для планирования последующей беременности.

SOME ASPECTS OF THE STATUS WOMEN WHO HAD PREVIOUS MISSED ABORTION. A total of 64 women with reproductive dysfunction, after suffering a missed abortion, which was revealed chronic endometritis with the presence of bacterial – viral associations. It was revealed a decrease of estrogen and progesterone receptors in endometrial glands and stroma. Functional disability was assessed by reducing the level of the endometrium AMGF in washings from the uterine cavity on day 21 M C. Application of a new drug placenta is allowed to optimize treatment NLF for planning subsequent pregnancy.

Ключові слова: ендометріальні білки; експресія рецепторів естрогенів і прогестеронів.

Ключевые слова: эндометриальные белки, экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона

Key words: endometrial proteins, expression of estrogen and progesterone receptors.

ВСТУП. Найчастіші втрати вагітності на ранніх термінах обумовлені вагітністю, яка не розвивається або завмерла – від 45 до 88% випадків [1]. Етіологія вагітності, що завмерла (ЗВ), різноманітна і залежить від багатьох факторів. Деякі з них безпосередньо призводять до закладення аномального ембріона, інші створюють несприятливі умови для його нормального розвитку. Таким чином, перериванню вагітності може передувати зупинка процесів ембріогенезу [2]. Серед етіологічних факторів вагітності велику групу становлять гострі та хронічні інфекційні захворювання матері [1]. Особливо уваги заслуговують як вірусні інфекції (герпес, цитомегаловірус, аденовірус), так і бактеріальні інфекції – ураження статевого апарату мікоплазмою, уреоплазмою, хламідією, гонококом, наявність бактеріального вагінозу. Інфекція може безпосередньо вражати плід, або діяти шляхом активації прозапальних цитокінів, що володіють цитотоксичним ефектом [1,2]. За даними численних дослідників, для невиношування вагітності характерне поєднання урогенітальної інфекції, що протікає в субклінічній формі та утрудняє її виявлення. При морфологічному дослідженні ендометрію у пацієнок з інфекційним генезом невиношування і завмерлою вагітністю, безсимптомна персистенція мікроорганізмів виявлена – в 67% [3]. Хронізація процесів в ендометрії призводить до структурно-функціональної недостатності жовтого тіла яєчника, неповноцінності лютеїнової фази, гіпопрогестеронемії, яка обумовлює незавершену предгравідарну трансформацію ендометрію. Проте вирішальне значення має не тільки зміст стероїдних гормонів і морфологічна структура ендометрію, а кількість функціональних повноцінних рецепторів стероїдних гормонів в тканині ендометрію. Співвідношення концентрацій тканина – сироватка крові має найвище значення в період овуляції і приблизно однакову величину в проліферативній і секреторній фазах. Як відомо, естрадіол збільшує синтез, як своїх власних рецепторів, так і рецепторів до прогестерону. Прогестерон сприяє зменшенню концентрації власних рецепторів, а також рецепторів до естрогенів на ядрі [4]. Найвищий вміст рецепторів до прогестерону відзначається в ранню і середню секреторні фази, відповідні періоду імплантації [1,4]. Таким чином, естроген-рецепторний і прогестерон-рецепторний статус корелює зі зміною гормонального фону і є показником змін в ендометрії при нормальному менструальному циклі (МЦ). Виходя-

чи з цього, можна припустити, що зміна морфологічної структури ендометрію у жінок з порушенням репродуктивної функції, які перенесли ЗВ, супроводжується зміною рецепторного статусу.

Найбільш інформативним показником функціональної активності ендометрію є ендометріальні білки. Один із них – альфа-2-мікроглобулін фертильності (АМГФ). Синтез АМГФ пов'язаний з диференціюванням залозистого епітелію, тому його розглядають, як маркер секреторної трансформації ендометрію і показник активності маткових залоз [5]. Для оцінки лютеїнової фази циклу важливе визначення не тільки прогестерону та морфологічної структури ендометрію, але і його функціональної активності, яка є необхідною умовою успішної імплантації та прогресування вагітності. Як відомо, дані про можливість гормональної корекції недостатності лютеїнової фази (НЛФ), досить суперечливі. На думку деяких авторів, застосування тільки препаратів прогестерону не виправдано [6]. Найчастіше це обумовлено первинною естрогенною недостатністю, що призводить до неповноцінності рецепторного апарату ендометрію. Крім того, доведено, що надлишкова терапія прогестинами може зробити ендометрій нездатним до рецепції бластоцисти, завдяки придушенню синтезу рецепторів прогестерону і функціональної активності залоз ендометрію [2,3]. Тому лікування НЛФ повинно різнитися, залежно від причин, його слід починати з регулювання фолікулярної фази. У літературі, останнім часом, з'явилося багато робіт про можливість використання структур фетоплацентарного комплексу для профілактики і лікування різної акушерської та гінекологічної патології. Біологічно активні сполуки стимулюють у реципієнта регенерацію, відновлюють порушений клітинний і тканинний гомеостаз, володіють гормональною регуляцією. Плацентарні гонадотропіни, хоріонічний гонадотропін, фолікулостимулюючий та лютеїнізуючий гормони реалізують свою дію, зв'язуючись на поверхні клітини зі специфічним білковим рецептором, який ініціює процес синтезу статевих стероїдів [7]. З метою лікування НЛФ, а також відновлення гормонального рецепторів ендометрію нами запропоновано імунобіологічний препарат «Кріоцелл-кріокорд»- екстракт плаценти, затверджений МОЗ України (сертифікат про державну реєстрацію №604\06-300200000 від 04.07.2006р.). Сертифікат підтверджує, що медичний імунобіологічний препарат відповідає вимогам державних та міжнародних стандартів і доз-

волений до медичного застосування в Україні. Препарат застосовувався по 1,0 мл в/м один раз в дві доби № 5, починаючи з 11-12 дня МЦ. У зв'язку з вищевикладеним, робота в напрямку розробки комплексу нових методів дослідження самого ендометрію при ЗВ і впровадження нових лікувальних засобів в комплексну поетапну реабілітацію репродуктивної функції пацієнток після перенесеної ЗВ є актуальним завданням.

Метою цього дослідження було підвищення ефективності діагностики та відновлення репродуктивної функції жінок після ЗВ, шляхом розробки та впровадження науково – обґрунтованого комплексу діагностичних і лікувальних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 64 жінки з порушенням репродуктивної функції після перенесеної ЗВ в анамнезі. При вишкрібванні порожнини матки при даній патології та морфологічному обстеженні ендометрію, забраного за допомогою пайпель-кюретки, на 20-21 день МЦ, був встановлений діагноз – хронічний ендометрит, а також виявлені бактеріально-вірусні асоціації у даних хворих, у зв'язку з чим проведено курс антибактеріальної та противірусної терапії. В даній групі жінок імуногістохімічним методом обстежено рецепторний апарат ендометрію. Рівень експресії рецепторів до естрогенів (PE) та прогестерону (РП), ми визначали в залозах і стромі ендометрію за допомогою напівкількісного індексу (IRS-індекс імунореактивності), вивчено гормональний профіль і функціональна активність ендометрію за допомогою білка (АМГФ). У даної групи діагноз НЛФ був підтверджений тестами функціональної діагностики – базальною температурою, фолікулометрією, товщиною ендометрію перед овуляцією. Надалі ця група була розділена на дві, залежно від проведеної терапії: I основна (34 жінки), яким було запропоновано програму реабілітації з застосуванням «Кріоцел-кріокорд» – екстракт плаценти, II група, порівняння (30 жінок), яким проведено лікування традиційними методами (згідно з наказом № 508 МОЗ України оральними контрацептивами). При відновленні товщини ендометрію і за наявності недостатньої секреторної трансформації, за даними ехографії, додатково застосовували дидрогестерон (10 мг) 1 раз на день з 16 по 25 день МЦ. Контрольну групу склали 30 здорових жінок після штучного переривання вагітності.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Проведені дослідження показали, що у пацієнток (I та II група) в анамнезі, відзначалася соматична і висока частота гінекологічних захворювань: запальні захворювання, безпліддя II, від 1 до 6 ЗВ в анамнезі, ускладнення в післяпологовому періоді. В контрольній групі соматичні та гінекологічні захворювання не спо-

стерігалися. Слід зазначити, що в контрольній групі експресія рецепторів до естрогену і прогестерону після фізіологічної вагітності, досягла максимальних значень і відповідала фазі середньої секреції МЦ, (19-21добі). Рівень IRS PE ($18,41 \pm 1,50$; $58,92 \pm 3,12$ ум.од.) РП ($38,07 \pm 0,15$; $120,78 \pm 2,67$ ум.од.) в залозах та стромі відповідно, при чому експресія рецепторів відновлювалася вже на перший МЦ після штучного аборт. При аналізі даних показників у групі жінок з ЗВ і хронічним ендометритом експресія PE як у залозах, так і в стромі, була різко знижена відповідно в 9,3 раза і в 8,3 раза ($7,03 \pm 4,81$; $3,24 \pm 0,72$ ум.од.) що, можливо, пояснює тривалу затримку плодового яйця в порожнині матки без будь-яких клінічних проявів загибелі плодового яйця. РП були знижені в 2–3 рази, порівняно з аналогічними в контрольній групі. ($15,11 \pm 3,81$; $41,12 \pm 2,31$ ум.од.) Безсумнівно, що дані порушення не дають адекватної підготовки ендометрію до відповідної фази секреції, що може перешкоджати нормальній імплантації заплідненої яйцеклітини і розвитку ембріона. Отримані результати про стан рецепторного апарату у жінок після перенесеного запального процесу в ендометрії підтверджують гіпотезу про те, що для відновлення репродуктивної функції недостатньо тільки нормалізації рівня статевих гормонів. Необхідною умовою є відновлення експресії рецепторів (PE і РП) до статевих стероїдних гормонів, а це досить складна задача. Треба зазначити, що рівень ендометриального білка АМГФ в змивах з порожнини матки в контрольній групі відповідав повноцінній лютеїновій фазі вже на перший МЦ після операції і становив ($10454,3 \pm 3675,2$ нг / мл). У групі з порушенням репродуктивної функції, після ЗВ, АМГФ в середню секреторну фазу склав ($1532,5 \pm 1065,5$ нг/мл, $p < 0,05$), а зміст як рівня прогестерону, так і естрадіолу, відповідало нижній межі норми або було незначно знижено. Критеріями ефективності проведеної корекції гормонального гомеостазу стали ультразвукові нормальні показники домінуючого фолікула ($d=18-20$ мм), нормальні показники об'єму жовтого тіла на 21-22 день МЦ ($3,30 \pm 0,60$ см³), товщина ендометрію ($11,51 \pm 0,1$ мм), ехоструктура ендометрію відповідно адекватності секреторної трансформації МЦ. На тлі проведеної терапії збільшення діаметра домінуючого фолікула до нормальних показників було зафіксовано у 30 (88,2%) пацієнток основної групи, у групі порівняння – 19 (65%). Розміри жовтого тіла нормалізувалися у 32 (94%) пацієнток першої групи, відповідно у 19 (65%) другої групи. Відновлення товщини ендометрію та ехоструктури, підтверджуючи його секреторну трансформацію на 21 день МЦ, після лікування, зареєстровано в 26 (76%) випадках та в 22 (73%) відпо-

відно. Ультразвукові показники свідчать про відновлення НЛФ. Після проведеного лікування, в основній групі-I, препаратом «Кріоцел-кріорд» – екстракт плаценти, кількість PE і RP збільшилось і досягало контролю у другому і третьому МЦ (рівень IRS PE $-17,62 \pm 1,56$; $55,55 \pm 2,75$ ум.од.) (RP – $35,67 \pm 0,15$; $120,78 \pm 2,67$ ум.од.) в залозах і стромі відповідно. АМГФ в змивах з порожнини матки склав ($9787,7 \pm 4653,6$ нг/мл), що відповідає контрольній групі. У групі порівняння – II, при застосуванні КОК для реабілітації НЛФ, при нормальному вмісті прогестерону та естрогенів, PE і RP не змінилися з такими показниками до лікування так (IRS PE – $8,76 \pm 1,23$; $5,54 \pm 3,65$ ум.од.), RP – ($20,12 \pm 2,56$; $42,23 \pm 12,56$ ум.од.) в залозах і стромі відповідно, а рівень ендометріальних білків навіть незначно знизився (АМГФ- $957,4 \pm 234,7$ нг/мл), що можливо пов'язане з негативним впливом оральних контрацептивів і додаткової кількості прогестерону на рецепторний апарат і функціональну активність ендометрію. Треба відзначити, що після реабілітації НЛФ в основній групі відновлення морфологічної структури ендометрію, його рецепторного апарату, функціональної активності (АМГФ), було зафіксовано в 29(85%) випадках на другий та третій МЦ після проведеного лікування. У 5 (15%) жінок терапія була проведена повторно через 3 місяці, в зв'язку недостатнім рівнем даних показників. В групі порівняння рівень IRS PE; RP так і АМГФ не відповідав рівню контролю в 28 (93%) випадках протягом трьох МЦ, незважаючи на нормалізацію гормонів в сироватці крові і ультразвукових показників НЛФ, що можливо

пов'язано не тільки з пригніченням рецепторного і функціонального апарату ендометрію препаратами КОК, а і неактивацією цитокінового каскаду, який впливає на відновлення ендометрію після хронізації процесу при ЗВ.

ВИСНОВКИ. Комплексна програма діагностики та реабілітації пацієнток, які перенесли ЗВ, з наявністю хронічного ендометриту та порушенні лютеїнової фази, дає можливість підвищити ефективність відновлення репродуктивної функції. Таким чином, при комплексному дослідженні жінок із ЗВ, необхідно проводити функціональну оцінку стану ендометрію, який корелюється з його рецепторним апаратом. Критеріями його функціональної повноцінності є рівень АМГФ в змивах з порожнини матки на 21 добу МЦ. Визначення ендометріальних білків дозволить оптимізувати предгравідарну підготовку, а також визначити рівень допустимих значень, при яких можливе планування подальших вагітностей з мінімальним ризиком повторних завмерлих вагітностей.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Комплексна програма діагностики та реабілітації пацієнток, які перенесли ЗВ, з наявністю хронічного ендометриту та порушенні лютеїнової фази, дає можливість підвищити ефективність відновлення репродуктивної функції. Визначення рівня ендометріальних білків та активності рецепторного апарату ендометрію, дозволить оптимізувати предгравідарну підготовку. Дослідження допустимих значень цих показників дозволить оптимізувати програму, при якій можливе планування подальших вагітностей з мінімальним ризиком повторних завмерлих вагітностей.

Література

1. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности. – М., 2002.
2. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: Автореф. дис....д – ра мед.наук. – М., 2007.
3. Силантьева Е.С. Физические методы структурно – функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: Автореф. дис....д – ра мед.наук. – М., 2008.
4. Дюжева Е.В., Калинина Е.А., Кузьмичев Л.Н. Иммуногистохимическое исследование эндометрия в программах ВРТ // Вестн. РУДН. Серия «Медицина»: Акуш. и гин. – 2009. – №6. – 98-104с.
5. Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Туманова Л.И.

Эндометриальные белки как критерий морфофункциональной полноценности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. // Российский вестник акушера – гинеколога. – 2003. – №3. – 10-14с.

6. Кузьмичев Л.Н., Смольникова В.Ю., Калинина Е.А. Принципы комплексной оценки и подготовки эндометрия у пациенток программ вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. – 2010. – №5. – 32-36с.

7. Грищенко В.І., Прокопюк О.С., Юрченко Т.М. Заготівля, кріоконсервування екстрактів фетальних тканин та їх клінічне застосування: Метод.рекоме́нд. – Х., 1999. – 4с.