

DOI: 10.52705/2788-6190-2021-4-5
УДК 618.17/5-092-06:618.14

Особливості порушень менструальної та репродуктивної функції при поєднаній патології матки

С.Є. Гладенко

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,
м. Київ

Мета дослідження: вивчення патогенетичних аспектів порушень менструальної та репродуктивної функції при поєднаній патології матки.

Матеріали та методи. Для вирішення поставленої мети було проведено комплексне клініко-лабораторне, функціональне та імуногістохімічне обстеження 109 жінок з поєднаною патологією матки і порушенням репродуктивної функції. Пацієнтки були розподілені на групи: 1-а група (n=69) і 2-а група (n=19) були сформовані з пацієнток з хронічним ендометритом і супутньою генітальною патологією. У 3-ю групу (n=21) увійшли жінки після проведення різних внутрішньоматкових маніпуляцій.

Для вивчення нових аспектів патогенезу порушення репродуктивної функції у жінок з поєднаною патологією матки імуногістохімічне дослідження ендометрія проводили методом подвійних антитіл з імунопероксидазною (стрептовідин-біотиною) міткою, використовували серійні парафінові зрізи.

Результати. Ретроспективне вивчення наданої медичної допомоги продемонструвало, що бажання мати дітей стало причиною активного лікування у більшості обстежених жінок. Протизапальна (включаючи антибактеріальну) терапія раніше проведена в 93,3% хворих, причому в половині випадків – неодноразово. Гормональні препарати раніше призначалися 66,2% хворих. Ендоскопічні хірургічні втручання на органах репродуктивної системи виконані у 46,7% пацієнток. Більше половини жінок використовували програми допоміжних репродуктивних технологій, які не принесли бажаного ефекту.

Результати лабораторно-інструментального обстеження підтвердили наявність різних структурно-функціональних змін ендометрія, які могли бути самостійним чинником, що перешкоджає імплантації та успішному розвитку вагітності. Підвищення проангіогенного потенціалу відіграє значну роль в патогенезі поєднаної патології матки і порушень репродуктивної функції.

Заключення. Поєднана патологія матки є причиною порушень репродуктивної функції жінок. Встановлені патогенетичні особливості свідчать про необхідність більш поглибленого вивчення даної проблеми для розроблення ефективного алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: порушення репродуктивної функції, поєднана патологія матки, патогенез.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Порушення репродуктивної функції жінок є наслідком безлічі причин, де матковий чинник становить 24–62% [1]. У структурі внутрішньоматкової патології переважає хронічний ендометрит, який більш ніж у 2 рази перевищує поширеність інших захворювань [2, 3]. Його частота найбільш висока (17,2–67,7%) у пацієнток із трубно-перитонеальним безпліддям, невдачами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [1–5], при невиношуванні вагітності (34–73,1%) [1]. Рідше зустрічаються поліпи ендометрія, частота виявлення яких коливається від 12,3% до 32%. Частка жінок із внутрішньоматковими синехіями становить від 3% до 13%, з міомою матки при субмукозній локалізації вузлів – від 4% до 20% [2, 3].

У літературі, присвяченій проблемам ДРТ і невиношування вагітності, описані різні нозологічні структурно-функціональні зміни в ендометрії, які можуть бути самостійною причиною порушень репродуктивної функції, а саме:

- розлади субендометріального кровотоку,
- невідповідність структури ендометрія дню менструального циклу,
- склеротичні та імунологічні зміни в ендометрії [1–5].

Лікування при внутрішньоматковій патології зазвичай медикаментозне при хронічному ендометриті або хірургічне за наявності поліпів ендометрія, внутрішньоматкових синехій, перегородки, субмукозної міоми матки. Хірургічне втручання дозволяє відновити анатомічну цілісність порожнини матки в 93–96% випадків, тоді як вагітність настає лише у 15–50% жінок [1]. Лікарська терапія хронічного ендометриту недостатньо результативна, про що свідчить його висока частота у жінок з порушенням репродуктивної функції, які багато разів застосовували медикаментозне лікування.

Не дивлячись на значну кількість наукових публікацій з проблеми жіночого безпліддя, не можна вважати всі питання повністю вирішеними, особливо в аспекті вивчення патогенетичних особливостей порушень репродуктивної функції при поєднаній матковій патології.

Усе зазначене вище свідчить про актуальність наукової проблеми, що вивчається.

Мета дослідження: вивчення патогенетичних аспектів порушень менструальної та репродуктивної функції при поєднаній патології матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було проведено комплексне клініко-лабораторне, функціональне та імуногістохімічне обстеження 109 жінок з поєднаною патологією матки і порушенням репродуктивної функції. Пацієнтки були розподілені на групи: 1-а група (n=69) і 2-а група (n=19) були сформовані з пацієнток з хронічним ендометритом і супутньою генітальною патологією. У 3-ю групу (n=21) були включені жінки після проведення різних внутрішньоматкових маніпуляцій.

Критерії включення у дослідження:

- вік 18–39 років;
- наявність маткового чинника безпліддя або невиношування вагітності;
- регулярний ритм менструацій;
- відсутність порушень гормонального гомеостазу і гемостазіограми;
- для 1-ї і 2-ї груп – наявність гістологічної верифікації хронічного ендометриту;
- для 3-ї групи – ехогоплерометричних ознак структурно-функціональних порушень в ендометрії.

Для вивчення нових аспектів патогенезу порушення репродуктивної функції у жінок з поєднаною патологією матки імуногістохімічне дослідження ендометрія проводили методом подвійних антитіл з імунопероксидазною (стрептовідин-біоти-

новою) міткою, використовували серійні парафінові зрізи. Як первинні антитіла використовували наступні моноклональні антитіла:

- CD138 – маркер плазматичних клітин («Novocastra Lab. Ltd»);
- CD68 – маркер моноцитів/макрофагів («Dako Cytomation»);
- EGF – епідермальний чинник росту («Sygma»);
- VEGF – судинний ендотеліальний чинник зростання («Dako Cytomation»);
- TNF- α – фактор некрозу пухлини- α («R&D systems»);
- TGF- β – трансформуючий чинник зростання- β («R&D systems»);
- ER – рецептори до естрогену типу α («Novocastra Lab. Ltd»);
- PR – рецептори до прогестерону типу A і B («Novocastra Lab. Ltd»);
- Ki-67 – маркер клітинної проліферації («Dako Cytomation»);
- Apo-protein – маркер апоптозу («Novocastra Lab. Ltd»);
- колагени III і IV типів («Dako Cytomation»).

Визначення концентрації чинників ангиогенезу (VEGF, sVEGF-R1, sVEGF-R2) у сироватці крові і цервікальному слизу проводили згідно зі стандартним протоколом імуноферментним методом за допомогою тест-систем фірми «R&D Systems» (США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що вік обстежених жінок варіював від 22 до 39 років, достовірно по групах не відрізнявся і становив у середньому $32,0 \pm 0,7$ року. Переважали пацієнтки віком 30 і більше років.

Провідними чинниками, що обумовлюють порушення сприйнятливості ендометрія до вагітності, є запальні захворювання нижнього відділу статевого тракту, хронічний сальпінгофорит, ускладнений перебіг вагітності і пологів, лікарські маніпуляції.

У проведеному дослідженні частка хворих із захворюваннями, що передаються статевим шляхом, становила 37,2%, неспецифічні вагініти перенесли 71,3% жінок. Хронічний сальпінгофорит виявлений у 59,7% пацієнток, що в 4 рази перевищувало показники фертильних жінок. Невиношування вагітності в анамнезі і ускладнений перебіг післяабортного періоду фіксували у 5 разів частіше, ніж у жінок без порушень репродуктивної функції. У 18,2% хворих виявлена звична втрата вагітності. В анамнезі всіх обстежених жінок були внутрішньоматкові втручання, причому в кожній другій двічі, а в кожній четвертій – три і більше (до 6) разів.

Середній показник кількості внутрішньоматкових втручань на одну жінку становив $2,5 \pm 0,4$, що є досить високим показником, який свідчить про високий ризик травматичного чинника порушення сприйнятливості ендометрія до вагітності.

Під час оцінювання причин жіночого безпліддя велике значення мають супутні гінекологічні захворювання. Тому була приділена особлива увага вивченню супутньої патології репродуктивної системи. У 28,5% жінок, що увійшли до дослідження, виявлена лейоміома матки, у 15,9% – генітальний ендометріоз, що не вимагають на даному етапі хірургічного лікування або після нього. Кількість хворих з лейоміомою матки і генітальним ендометріозом у досліджуваних групах достовірно не відрізнялася.

У пацієнток з безпліддям його середня тривалість становила $6,2 \pm 0,4$ року. Переважало вторинне безпліддя у 64,2% пацієнток. Тривалість хронічного ендометриту у пацієнток 1-ї і 2-ї груп становила $7,4 \pm 0,7$ і $6,5 \pm 0,7$ року відповідно. Ретроспективне вивчення наданої медичної допомоги засвідчило, що бажання мати дітей слугувало причиною активного лікування у більшості обстежених жінок. Протизапальна (включаючи антибактеріальну) терапія раніше проведена в 93,3% хворих, причому в половині випадків – неодноразово. Гормональні препарати раніше призначалися

66,2% хворих. Ендоскопічні хірургічні втручання на органах репродуктивної системи виконані у 46,7% пацієнток.

Більшість жінок використовували програми ДРТ, які не принесли бажаного ефекту. Кількість спроб варіювала від 1 до 18, становлячи у середньому $2,9 \pm 0,6$ спроб на пацієнтку. Водночас 82,2% хворих мали неодноразові невдачі.

Аналіз даних про попереднє лікування дозволяє констатувати, що обстежених жінок тривало і безрезультатно лікували з використанням медикаментів, хірургічних і ДРТ.

Оцінювання клінічної картини у пацієнток з патологічними змінами порожнини матки та ендометрія після завершення хірургічного і медикаментозного етапів лікування виявило низку симптомів. Лише у 32,2% жінок єдиною скаргою було порушення репродуктивної функції. Перименструальні виділення, що мастять, відзначені в 40,6% (1-а група – 46,7%; 2-а група – 36,8%; 3-я група – 23,8%), біль у нижніх відділах живота в 17% (1-а група – 17,9%; 2-а група – 18,4%; 3-я група – 11,9%), гіпоменорея – в 10,2% (1-а група – 8,6%; 2-а група – 10,5%; 3-я група – 11,9%) хворих.

Результати лабораторно-інструментального обстеження підтвердили наявність різних структурно-функціональних змін ендометрія, які могли бути самостійним чинником, що перешкоджає імплантації та успішному розвитку вагітності.

Морфологічне дослідження ендометрія після лікування хронічного ендометриту, проведене у 20 хворих 2-ї групи, виявило повне відновлення морфологічної структури ендометрія лише в десятій частини пацієнток. В останніх випадках плазматичні клітини були відсутні, але зберігалися запальні інфільтрати і фіброз. Імуногістохімічне дослідження ендометрія у жінок цієї групи продемонструвало, що кількість макрофагів (CD 68) була підвищена на 33,2%; рівень експресії EGF – на 23,2% порівняно з експресією аналогічних маркерів у здорових жінок. Зберігалися порушення ангіоархітекtonики тканини у вигляді накопичення колагену III (підвищений у 2 рази) і IV типу – (підвищений на 7,2%) з утворенням зон інтерстиціального і периваскулярного склерозу, формуванням судин капілярного типу і експресія TGF- β . Виявлений дисбаланс вмісту рецепторів естрогену і прогестерону у стромі і паренхімі (гіперекспресія в залозах) і порушення їхнього співвідношення (переважання PR у проліферативну фазу).

Слід підкреслити, що медикаментозне лікування позитивно вплинуло на динаміку всіх наведених вище маркерів, але не сталося зміни експресії колагену III типу, переважаючого при хронічному ендометриті, і відновлення фізіологічного співвідношення стероїдних рецепторів.

Останніми роками при дослідженні патогенезу різних захворювань жіночої статеві сфери, значущих для реалізації репродуктивної функції, велику увагу приділяють стану системи ангіогенезу. Оцінка концентрації чинників ангіогенезу, проведена в 37 обстежених хворих 1-ї і 2-ї груп, виявила підвищення вмісту VEGF-A в 2,7 рази в плазмі крові і в 3,5 рази в цервікальному слизі, якому супроводжувала зміна концентрації його рецепторів.

Виявлений високий проангіогенний потенціал дистантно визначуваних маркерів, який зберігався після медикаментозного етапу лікування, підтверджений даними імуногістохімічного дослідження ендометрія, що демонструє активність неоангіогенезу в даній когорті хворих, судячи по щільності новоутворених судин і експресії EGF. Відомо, що важливу роль в синтезі VEGF відіграють ішемія і гіпоксія, тому можливо при поєднаній патології матки саме ішемія тканини, обумовлена її патологічною простоювою організацією з накопиченням колагену або локальною гіперкоагуляцією унаслідок дії Th-1 цитокінів, підтримує високий рівень ангіогенезу в ендометрії.

Значний інтерес представляє виявлене нами істотне підвищення рівнів VEGF-A і sVEGF-R1 в цервікальному слизі у пацієнток з хронічним ендометритом і супутніми лейоміомою матки і генітальним ендометріозом (у жінок без супутніх лейоміом матки і ендометріозу: VEGF-A – $187,5 \pm 79,3$ пг/мл, sVEGF-R1 – $50,7 \pm 13,8$ пг/мл; за наявності зазначених вище захворювань: VEGF-A – $211,8 \pm 86,4$ пг/мл, sVEGF-R1 – $64,0 \pm 21,5$; $p < 0,05$) за відсутності достовірних відмінностей на системному рівні (VEGF-A в сироватці крові відповідно $304 \pm 89,1$ пг/мл і $292,1 \pm 54,6$ пг/мл; $p > 0,05$).

Отже, підвищення проангіогенного потенціалу відіграє значну роль в патогенезі поєднаної патології матки і порушень репродуктивної функції, що може пояснювати виявлені відмінності.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що поєднана патологія матки є причиною порушень репродуктивної функції жінок. Встановлені патогенетичні особливості вказують на необхідність більш поглибленого вивчення даної проблеми для розроблення ефективного алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Особенности нарушений менструальной и репродуктивной функции при сочетанной патологии матки С.Е. Гладенко

Цель исследования: изучение патогенетических аспектов нарушений менструальной и репродуктивной функции при сочетанной патологии матки.

Материалы и методы. Для решения поставленной цели было проведено комплексное клинико-лабораторное, функциональное и иммуногистохимическое обследование 109 женщин с сочетанной патологией матки и нарушением репродуктивной функции. Пациентки были распределены по группам: 1-я группа ($n=69$) и 2-я группа ($n=19$) были сформированы из пациенток с хроническим эндометритом и сопутствующей генитальной патологией. В 3-ю группу ($n=21$) вошли женщины после проведения различных внутриматочных манипуляций. Для изучения новых аспектов патогенеза нарушения репродуктивной функции у женщин с сочетанной патологией матки иммуногистохимическое исследование эндометрия проводили методом двойных антител с иммунопероксидазной (стрептовидин-биотиновой) меткой, использовали серийные парафиновые срезы.

Результаты. Ретроспективное изучение предоставленной медицинской помощи продемонстрировало, что желание иметь детей послужило причиной активного лечения у большинства обследованных женщин. Противовоспалительная (включая антибактериальную) терапия ранее проведена у 93,3% больных, причем в половине случаев – неоднократно. Гормональные препараты ранее назначались 66,2% больным. Эндоскопические хирургические вмешательства на органах репродуктивной системы выполнены у 46,7% пациенток. Большинство женщин использовали программы вспомогательных репродуктивных технологий, которые не принесли желаемый эффект.

Результаты лабораторно-инструментального обследования подтвердили наличие различных структурно функциональных изменений эндометрия, которые могли быть самостоятельным фактором, препятствующим имплантации и успешному развитию беременности. Повышение проангиогенного потенциала играет значительную роль в патогенезе сочетанной патологии матки и нарушений репродуктивной функции.

Заключение. Сочетанная патология матки является причиной нарушений репродуктивной функции женщин. Установленные патогенетические особенности свидетельствуют о необходимости более углубленного изучения данной проблемы для разработки эффективного алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: нарушения репродуктивной функции, сочетанная патология матки, патогенез.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Features of violations of menstrual and genesial function at combined pathology of uterus.

S.E. Gladenko

The objective: study of nosotropic aspects of violations of menstrual and genesial function at combined pathology of uterus.

Materials and methods. For the decision of the put purpose we conducted a complex clinical and laboratory, functional and immunohistochemical inspection 109 women with combined pathology of uterus and violation of genesial function. 1 (n=69) and 2 (n=19) groups were formed from patients with chronic endometritis and concomitant genital pathology. In 3 (n=21) groups there were the included women after different endometrial manipulations.

For the study of new aspects of pathogeny of violation of genesial function for women with combined pathology of uterus immunohistochemical researches of endometrium conducted the method of double antibodies with immunoperoxidase (streptavidin-biotinic) by a mark, used serial paraffin cuts.

Results. The retrospective study of the given medicare rotined that a desire to have children had served by reason of active treatment at the most inspected women. Anti-inflammatory (including antibacterial) therapy is before conducted at 93,3% patients, thus in the half of cases – repeatedly. Hormonal preparations were before appointed 66,2% to the patients. Endoscopic surgical interferences on the organs of the genesial system are executed for 46,7% patients. Used the more than half of women programs of auxiliary reproductive technologies which did not bring the desired effect.

The results of laboratory-instrumental inspection confirmed a presence different structurally functional changes of endometrium, which could be an independent factor, impedimental to implantation and successful development of pregnancy. The increase of proangiogenic potential plays a considerable role in pathogeny of combined pathology of uterus and violations of genesial function.

Conclusions. Combined pathology of uterus is reason of violations of genesial function of women. The set nosotropic features testify to the necessity of more deep study of this problem for development of effective algorithm of diagnostic and лечебно-профилактических measures.

Keywords: violations of genesial function, combined pathology of uterus, pathogeny.

Відомості про автора

Гладенко Світлана Євгенівна – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 01011, м. Київ, вул. Арсенальна, 5. E-mail: pror-first@nmapo.edu.ua

Сведения об авторе

Гладенко Светлана Евгеньевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: pror-first@nmapo.edu.ua

Information about the authors

Gladenko Svitlana M. – Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 01011, Kyiv, 5 Arsenalna Str. E-mail: pror-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Грищенко В.И., Щербина Н.А. Женское бесплодие: состояние проблемы // Международный медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 89–92.
2. Сметник В.П. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – Санкт-Петербург: СОТИС. – 2019. – 134 с.
3. Светлаков А.В. Формирование бластоцист и частота наступления имплантации у женщин разных возрастных групп в зависимости от длительности бесплодия в анамнезе // Пробл. репрод. – 2019. – Т. 3, № 4. – С. 59–65.
4. Шарাপова О.В. Современные проблемы охраны репродуктивного здоровья женщин: пути решения // Вопр. гинеко. акуш. перинат. – 2019. – Т. 2. – № 1. – С. 7–10.
5. Шуршалина А.В. Патогенетические подходы к терапии хронического эндометрита // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 6. – С. 54–56.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice