

НДР, ЯКІ ВИКОНУВАЛИСЬ ЗА РАХУНОК КОШТІВ ДЕРЖАВНОГО БЮДЖЕТУ УКРАЇНИ

на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології

1. ВИВЧЕННЯ СТАНУ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ЛЬВІВСЬКО-ВОЛИНСЬКОГО РЕГІОНУ І РОЗРОБКА ЗАХОДІВ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ

№ держреєстрації: 0114U004779

Термін виконання: 2014-2016

Проведено ретроспективний аналіз 10678 серологічних обстежень вагітних та жінок груп ризику на перинатальні патогени (цитомегаловірус, токсоплазмоз, вірус простого герпесу II типу); проспективного обстеження 400 вагітних на перинатальні патогени (цитомегаловірус, токсоплазмоз, вірус простого герпесу II типу), проспективного дослідження 200 вагітних з патологією щитоподібної залози, що проживають в умовах йодної нестачі; проспективного дослідження 150 жінок з невиношуванням вагітності в анамнезі; проспективного дослідження 450 вагітних і жінок репродуктивного віку на наявність дефіциту вітаміну D; проспективного дослідження 150 жінок репродуктивного віку з порушеннями репродуктивного здоров'я (доброякісні проліферативні захворювання репродуктивних органів, безплідність).

Встановлено, що при патології ЩЗ найбільша частота ускладнень спостерігається у жінок із гестаційним транзиторним тиротоксикозом та субклінічним гіпотиреозом. Середній рівень йодурії у вагітних без патології ЩЗ впродовж вагітності є нижчим за нормативні показники йодного забезпечення не тільки для вагітних, але й невагітних. Проведення йодної профілактики (калію йодид 200 мкг/добу) призводить до нормалізації тироїдного статусу, зменшення частоти субклінічного гіпотирозу (медіана йодурії в межах нормативів для вагітних, які проживають в умовах природного йодного дефіциту (150,2 – 166,7 мкг/мл). Доведено, що кількість мікроелементу йоду, яка міститься у вітаміно-полімінеральних комплексах (150 мкг) є недостатньою для нормального йодного забезпечення вагітних ендемічних регіонів, що вимагає проведення індивідуалізованої йодної профілактики призначенням йодиду калію у дозі 200 мкг/добу впродовж періоду гестації.

Звичне невиношування вагітності у жінок з попередніми репродуктивними втратами в анамнезі спостерігається у 42,8 % випадків – частота передчасних пологів складає 25,7 % (11,4 % у першовагітних, $p < 0,05$); синдром затримки розвитку плода (11,4 %), дистрес плода в пологах (27,0 %) виникають вдвічі частіше, а передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – у 5 разів частіше. Частота мертвонародження і ранньої неонатальної смертності у жінок із репродуктивними втратами в анамнезі, незважаючи на розродження у 28,5 % оперативним шляхом, у 2,1 рази перевищує перинатальні втрати у першовагітних жінок. Встановлено, що між характером професійної діяльності, рівнем освіти і частотою репродуктивних втрат сильний зворотній кореляційний зв'язок $r_{xy} = -0.91117$ (95 % довірчий інтервал -1.0268; -0.7966) – чим вища освіта і напруження, пов'язане із професійною діяльністю, тим частіше спостерігаються репродуктивні втрати.

У 34,7 % вагітних із синдромом втрати плода і загрозою невиношування у III триместрі має місце анаеробний дисбіоз, який, при відсутності терапії, призводить до передчасного розриву плідного міхура і передчасних пологів. Застосування на прегравідарному етапі запропонованого алгоритму прогнозування синдрому втрати плода, а при настанні вагітності – алгоритму ведення пацієнток із репродуктивними втратами в анамнезі дозволяє, при виключенні генетичного чинника, попередити ранні втрати вагітності, зменшити частоту передчасних пологів та попередити синдром втрати плода у 90 % вагітних.

Встановлено, що рівень поширеності серопозитивності до цитомегаловірусу серед вагітних жінок складає у Львівсько-Волинському регіоні 78,2 %, при цьому загрозову групу щодо первинної цитомегаловірусної інфекції під час вагітності складають 21,8 % жінок. Обмежена кількість повторнообстежених під час гестаційного процесу серонегативних вагітних не дозволяє зробити узагальнень щодо рівня сероконверсії.

Встановлено, що у 71 % роділь зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі в плаценті виявляються зміни, які є маркерами плацентарної дисфункції: множинні псевдоінфаркти, склеротичні зміни з дрібновогнищевими ділянками некрозу та вогнищеві проліферативні зміни синцитіотрофобласту; вогнища геморагій, тромбозів та моноклеарних інфільтратів у інтервілізієвих просторах, що є наслідком некомпенсованих до вагітності патологічних станів ендометрію, зокрема хронічного ендометриту.

Встановлено, що дефіцит вітаміну D на етапі підготовки до вагітності виявляється у 68,3 % жінок репродуктивного віку, при цьому вкрай важкий дефіцит вітаміну D ($6,50 \pm 1,05$ нг/мл) має місце у 35,7 % пацієток з D-дефіцитом.

Найвищий рівень забезпеченості вітаміном D виявляється у групі з індексом маси тіла 20-26 кг/м², частка осіб з недостатністю вітаміну D збільшується зі зростанням ІМТ. Застосування водорозчинної форми холекальциферолу (Аквадетрим) у диференційованому дозуванні на основі визначеної нестачі або D-дефіциту впродовж 3-х місяців прегравідарної підготовки дозволяє ефективно проводити корекцію балансу вітаміну D.

Прийом 1000 МО Аквадетриму щоденно впродовж трьох місяців у 64 % пацієток з дефіцитом і нестачею вітаміну D дозволяє досягнути нижньої межі достатнього рівня вітаміну D ($31,7 \pm 1,2$ нг/мл). Щоденний прийом 1000 МО Аквадетриму протягом трьох місяців забезпечує «зсув» лабораторного показника «дефіциту вітаміну D» ($11,84 \pm 4,11$ нг/мл) в «недостатність вітаміну D» ($24,2 \pm 1,3$ нг/мл) у 72 % пацієток. Диференційована корекція нестачі та дефіциту вітаміну D з етапу прегравідарної підготовки та впродовж першого триместру гестації дозволяє зменшити частоту невиношування вагітності з 20% до 2,9% ($p < 0,001$) і розвиток пізніх гестаційних ускладнень з 20% до 5,7%.

Доведено, що для жінок з хронічним ендометритом та порушеннями репродуктивної функції (невиношування вагітності, вторинне безпліддя) характерний дефіцит вітаміну D – рівень 25(OH) D становить від 7 нг/мл до 15 нг/мл (при рівнях 25(OH)D у жінок без порушень репродуктивної функції від 21 до 30 нг/мл).

Ефективність етапного діагностично-лікувального алгоритму ведення пацієток із хронічним ендометритом та порушеннями репродуктивної функції в цілому за сукупними параметрами оцінки ефективності (настання та доношування вагітності при безплідді та звичному невиношуванні вагітності) склала 81,0 % при 34,6 % за умови застосування традиційних лікувальних схем.

У 72,7 % мешканок м.Львова та Львівської області виявляється дефіцит вітаміну D різного ступеня вираженості. Вкрай важкий дефіцит вітаміну D ($8,98 \pm 1,68$ нг/мл) виявлений у 21,5 % обстежених, дефіцит вітаміну D ($14,97 \pm 1,74$ нг/мл) – у 64,6 % жінок. Тільки у 13,9 % пацієток з гінекологічним проліферативним синдром мав місце близький до оптимального рівень вітаміну

D ($22,25 \pm 1,45$ нг/мл), тоді як серед жінок контрольної групи близький до оптимального рівень вітаміну D ($23,07 \pm 2,0$ нг/мл) виявлений у 75,0 % жінок ($p < 0,001$), а у 25,0 % – оптимальний рівень вітаміну D ($34,9 \pm 2,73$ нг/мл).

Слід зазначити, що більш виражений дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH) D від 5,9 до 15 нг/мл) частіше виявлявся у жінок з надлишковою масою тіла (ІМТ 27-29,9 кг/м²) та ожирінням (ІМТ 30,0–34,9 кг/м²) ($p < 0,01$).

Доведено, що фармакологічні ефекти комплексної терапії (гестагенотерапія у поєднанні з препаратами селективних фітомолекул) дисгормональних поєднаних проліферативних захворювань репродуктивних органів з паралельною корекцією субклінічного гіпотиреозу у жінок репродуктивного віку дозволяють отримати в 90,7% відновлення циклічних змін ендометрію, повний клінічний ефект, на відміну від монотерапії гестагенами. Встановлено, що позитивний ефект лікувально-реабілітаційного комплексу при поєднаних дисгормональних проліферативних процесах репродуктивних органів ґрунтується на мультифокальних впливах полікомпонентної терапії з багатовекторними універсальними антиестрогенними і антипроліферативними ефектами, що ліквідують стан відносної й абсолютної гіперестрогенії, зменшують локальне запалення в органах-мішенях, поліпшують або повністю відновлюють ієрархічні механізми гормональної регуляції менструального циклу, а також трофіку та рецепторний апарат органів-мішеней і щитоподібної залози.

2. РОЗРОБКА СИСТЕМИ ІНДИВІДУАЛЬНО-ГРУПОВОГО СУПРОВОДУ ЖІНОК З ГІНЕКОЛОГІЧНОЮ ТА АКУШЕРСЬКОЮ ПАТОЛОГІЄЮ І КОМОРБІДНИМИ СТАНАМИ ДЛЯ РЕАБІЛІТАЦІЇ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я І ЗБЕРЕЖЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У РІЗНІ ВІКОВІ ПЕРІОДИ

№ держреєстрації 0017U001075

Термін виконання 01.2017 – 12.2019

Проаналізовано дані проспективного обстеження 122 жінки віком від 20 до 49 років (середній вік – $32,7 \pm 7,8$ років), у яких було діагностовано рецидив ектопії цервікального епітелію шийки матки. У 61 випадку ведення здійснювалось із використанням запропонованих лікувально-діагностичних заходів, 61 пацієнтка отримувала лікування відповідно до чинних клінічних протоколів МОЗ України. Контрольну групу склали 30 практично здорових

(гінекологічно та соматично) жінок.

1. Встановлено, що провідну роль у рецидивуванні ектопії цервікального епітелію шийки матки відіграють наявність в анамнезі двох і більше пологів (ВШ=6,11; 95% ДІ: 3,68-10,15, $p=0,0012$), гінекологічних захворювань дисгормонального генезу (міоми матки) (ВШ=7,53; 95% ДІ: 2,94-19,31, $p=0,0338$), хронічних запальних захворювань матки та додатків (ВШ=13,83; 95% ДІ: 5,46-35,03, $p=0,0080$), внутрішньоматкових інструментальних втручань (ВШ=2,96; 95% ДІ: 2,04-4,29, $p=0,0063$), лапароскопічних та лапаротомних втручань на органах малого тазу (ВШ=4,27; 95% ДІ: 2,04-8,91, $p=0,0469$), симптомний, маніфестативний перебіг ектопії шийки матки (ВШ=2,19; 95% ДІ: 1,60-3,00, $p=0,0172$).

2. Доведено, що рецидивуюча ектопія цервікального епітелію шийки матки виникає на тлі зростання кількості лейкоцитів в цервікальному каналі шийки матки ($p<0,0001$), зсуву рН вагінального середовища у лужний бік до 5,53-5,61, що є наслідком розвитку аеробного вагініту, бактеріального вагінозу або змішаного вагініту із значним поліморфізмом мікроорганізмів при одночасному виявленні у мікробних асоціаціях визначалось до 11 інфектів.

3. Встановлено, що папіломавірусне інфікування виявляється 39,3 % пацієток з рецидивом ектопії цервікального епітелію шийки матки; більш ніж у третині випадків – не менше, ніж трьома генотипами, що значно знижує швидкість елімінації вірусу папіломи людини (ВПЛ). Найчастіше визначається 16 тип ВПЛ (у 30,4 % випадків), 52 (16,3 %) і 18 тип (15,2 % випадків).

4. Встановлено наявність слабого прямого зв'язку ($r=0,26$) між рівнем рН та інфікуванням ВПЛ високого канцерогенного ризику. На ризик інфікування ВПЛ у пацієток із рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки впливають особливості вагінального біоценозу: встановлено наявність слабого прямого зв'язку між поєднанням ВПЛ та *G. vaginalis* ($r=0,27$), *S. aureus* ($r=0,26$) і *S. agalactiae* (Group B), прямого зв'язку середньої сили між поєднанням ВПЛ та *Pseudomonas* spp. ($r=0,38$), *Candida* spp. ($r=0,35$).

5. Встановлено, що у пацієток з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки зміни гормонального статусу характеризуються наявністю відносної гіперестрогенемії як у фолікулярній (у частини пацієток у поєднанні із зниженням рівня ФСГ), так і у лютетіновій фазі менструального циклу у поєднанні із відотною гіпертестостеронемією.

6. Встановлено, що рецидивуюча ектопія циліндричного епітелію шийки матки на тлі інфікування ВПЛ та порушень вагінальної мікробіоти асоціюється зі змінами гуморальної ланки імунної системи. Підвищений титр Ig M підтверджував наявність повторного інфікування ВПЛ, а підвищення титру Ig G свідчило про наявність попередніх епізодів інфікування ВПЛ. Відмічено дисбаланс про- та протизапальних цитокінів: зростання рівня прозапального ІЛ-8, при незмінених рівнях ІЛ-10, інгібіторного цитокіна протизапальної дії.

7. Встановлено, що за даними цитологічного дослідження у кожній третій пацієнтки з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки присутні клітини епітелію із запальними змінами, незначним збільшенням ядра та ознаками метаплазії.

8. Доведено, що у третини пацієнток з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки має місце склерозування підлеглої сполучної тканини, що підтверджує значення травматизації шийки матки (як у пологах, так і в результаті інвервенцій) як одного із факторів рецидивування ектопії.

9. Запропонована комплексна етапна діагностично-лікувальна програма ведення пацієнток з рецидивуючою ектопією циліндричного епітелію шийки матки на тлі інфікування вірусом папіломи людини та порушень біоценозу піхви дозволила досягти позитивного ефекту у 93,4 % жінок при 71,3 % у групі порівняння та відсутності рецидиву ектопії циліндричного епітелію шийки протягом періоду спостереження (1,5 року) у пацієнток основної групи.