

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ**

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

КУЗЬМІНА АННА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 618.14-003.217:618.173

ДИСЕРТАЦІЯ

**АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ЖІНОК З ВНУТРІШНЬОМАТКОВОЮ
РІДИНОЮ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ**

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня **доктора філософії**

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Кузьміна А. В.

Науковий керівник: Бенюк Василь Олексійович, доктор медичних наук,
професор

Київ-2020

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

Контрольна група –

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

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

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

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

стадії декомпенсації; пацієнтки зі злоякісними новоутвореннями; пацієнтки, 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 пацієнок 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% пацієнок. 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% пацієнок, гіперплазію ендометрія – у 16,4% пацієнок, субмукозну лейоміому матки – у 5,9% пацієнок, поліпи цервікального каналу – у 14,9% пацієнок. 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 пацієнок 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.

ANNOTATION

Kuzmina A.V. Algorithm for managing women with intrauterine fluid in the postmenopausal period - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 "Medicine". - Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

Annotation content

The dissertation is devoted to the study of the peculiarities of the origin, course, treatment and prevention of intrauterine fluid in postmenopausal patients and to the improvement of the algorithm for managing women with intrauterine fluid in the postmenopausal period.

Postmenopausal women with intrauterine fluid are at high risk for both benign and malignant uterine diseases. Therefore, the development of new methods for the diagnosis of intrauterine fluid is not only an important aspect of modern medical science, but also a guarantee of prevention and early diagnosis of such a serious complication as malignant pathology of the endometrium.

The aim of this work is to develop an algorithm for managing postmenopausal patients with intrauterine fluid and on the basis of functional, microbiological and pathomorphological diagnostic methods to improve differential pathogenetic treatment.

Objectives of the research:

1. To establish the frequency of intrauterine fluid in postmenopausal patients.
2. To study the clinical features of obstetric and gynecological history in postmenopausal women with intrauterine fluid.
3. To study the pathomorphological and microbiological features of the aspirate from the uterine cavity and the peculiarities of the vaginal microbiocenosis in postmenopausal women with intrauterine fluid.

4. To study the informativeness of the use of ultrasound diagnostics and Doppler examination in patients of postmenopausal period with intrauterine fluid.
5. To study the informativeness of the use of compression sonoelastography in patients of postmenopausal period with intrauterine fluid.
6. To evaluate the effectiveness of the method and the clinical significance of the combination of TVUZD with Doppler and compression sonoelastography for the differential diagnosis of pathological processes of the endometrium in the studied patients with intrauterine fluid.
7. To evaluate the effectiveness of antirelapse therapy in the complex treatment of postmenopausal patients with intrauterine fluid.
8. To develop a diagnostic and therapeutic algorithm taking into account the possibilities of ultrasound, Doppler examination, compression sonoelastography, microbiological status and data of pathomorphological examination in patients of postmenopausal period with intrauterine fluid.

In accordance with the purpose of the study and to solve the tasks, the work was performed in two stages.

At the first stage, a retrospective analysis of 87 medical records of inpatients of gynecological profile was performed after pathomorphological study of the endometrium in the postmenopausal period with intrauterine fluid (serosometer) without blood smear, detected by ultrasound. The aim of the study was to analyze the risk factors for the accumulation of intrauterine fluid (serosometers) in postmenopausal patients based on medical history, transvaginal ultrasound and pathohistological examination (PGD) of the endometrium.

In the second stage, a prospective study of 130 patients of the postmenopausal period with intrauterine fluid and with the physiological course of the postmenopausal period was conducted.

Patients were divided into 2 groups (main and control): I - main: postmenopausal patients with intrauterine fluid (n = 67); II - control: postmenopausal patients with physiological menopause (n = 63).

The main and control groups depending on the characteristics of the microecology of the vagina were divided into 3 groups:

Main group -

1st group - patients with atrophic colpitis 35 (52.2%),

2nd group- patients with bacterial vaginosis 26 (38.8%),

3rd group - patients with conditional normocenosis 6 (8.9%).

Control group -

1st group - patients with atrophic colpitis 17 (26.9%),

2nd group - patients with bacterial vaginosis 9 (14.3%),

3rd group - patients with conditional normocenosis 37 (58.8%).

Patients who met the inclusion and exclusion criteria were selected for the main group.

Inclusion criteria: postmenopausal women with available intrauterine fluid detected by transvaginal ultrasound.

Exclusion criteria: patients in whom it is impossible to obtain aspirate from the uterine cavity for PGD; patients with menopausal bleeding; patients with ischiocele; patients with cardiovascular diseases in the stage of decompensation or heart failure; patients with diabetes mellitus in the stage of decompensation; patients with malignant neoplasms; patients who underwent a course of therapy for breast cancer and took drugs of the antiestrogen group; patients with alcohol and nicotine dependence; patients with liver pathology in the stage of decompensation; patients with cognitive impairment; patients with pathology of the thyroid gland in the stage of decompensation; patients with various forms of tuberculosis; patients with pathology of other organs and systems in the stage of decompensation, which could affect the outcome of the study.

The design of the study was approved by the Commission on Bioethical Expertise and Research Ethics at the National Medical University named after OO Bogomolets, the study does not contain an increased risk for the subjects of the study and was performed taking into account the existing bioethical norms and scientific standards for conducting clinical trials involving patients.

The following research methods were used: general clinical, laboratory, instrumental, mathematical and statistical.

In general, the results of a retrospective analysis of 87 medical records of inpatients of gynecological profile after pathohistological examination of the endometrium in the postmenopausal period with intrauterine fluid without blood smear revealed the following pathology of the endometrium: simple atypical endometrial hyperplasia, 11.2% %), polyps of the cervical canal (11.5%), complex atypical endometrial hyperplasia (2.3%).

As a result of a prospective study of obstetric and gynecological history, it was found that postmenopausal women with intrauterine fluid was burdened obstetric history in the form of menstrual irregularities such as hyperpolymenorrhea (16.4%), abortions and miscarriages 16.9% and , 4%), respectively, also had a higher incidence of secondary infertility (5.9%). From the gynecological anamnesis in postmenopausal women with intrauterine fluid, the high frequency of inflammatory processes of the uterus and appendages (37.3%), cervical disease (29.8%) and the increased percentage of surgical interventions in this regard: in diseases of the cervix. (37%), with inflammatory diseases of the uterine appendages (8.9%) ($p < 0.05$).

As a result of a comprehensive ultrasound examination with Doppler and the use of compression sonoelastography in postmenopausal women with intrauterine fluid, it was found that the vast majority are endometrial polyps - 34.3%. It was noted that the elastographic picture of endometrial polyps depends on their histological structure. When comparing the obtained sonographic and histological data, it was found that the percentage of false-negative results was only 4.47%, with endometrial hyperplasia and submucosal uterine leiomyoma was morphologically confirmed in

100% of previously suspected cases. The assessment of informativeness showed that the combination of TVUZD with Doppler and compression sonoelastography was characterized by high sensitivity of 95%, specificity - 94% and prognostic value of a positive result - 96%.

Differences were found when comparing the prognostic value of positive and negative results of transvaginal ultrasound with Doppler and in combination with sonoelastography. The prognostic diagnostic value of positive and negative results for transvaginal ultrasound with Doppler was 85% and 78%, respectively, while in combination with sonoelastography increases the diagnostic value to 96% and 94%, respectively.

Thus, the combination of standard transvaginal ultrasound with dopplerometry using sonoelastography in postmenopausal women with intrauterine fluid improves the quality of diagnosis and helps to determine the criteria for hysteroresectoscopy among this group of women with subsequent morphological verification of the condition.

According to the results of microbiological analysis of the microflora of the vagina, postmenopausal women with intrauterine fluid were divided into 3 groups: with atrophic colpitis 35 (52.2%) women, with bacterial vaginosis 26 (38.8%) women, with conditional normocenosis 6 (8,9%) women. This confirms the leading role of estrogen deficiency in the genesis of dysbiotic inflammatory processes of the vaginal mucosa in postmenopausal women. In the study of aspirates from the uterine cavity of women in the observation group there was a massive microbial load on the endometrium. The total number of microorganisms reached 5-8 lg CFU / ml. The polymicrobial nature of the microflora was revealed. The microbial load was directly statistically significantly correlated with the amount of fluid in the uterine cavity. An important result of our study was also the determination of statistically significant affinity of the microbiome of the vagina and uterine cavity, which can serve as a screening and prognostic marker both at the diagnostic stage and to monitor the effectiveness of treatment. It was also found that in postmenopausal women with

intrauterine fluid, the frequency of atresia of the outer eye of the cervix was 58.2%, and the frequency of atresia of the inner eye was 28.4%.

After surgical treatment, the examined women underwent antibacterial anti-inflammatory therapy followed by anti-relapse treatment with vaginal promestrin. The results of treatment were evaluated after 1-3-6 months. After 6 months of treatment in subgroups A and B there was a decrease in UPM by 85% and 47%, respectively, an increase in vaginal contamination with lactobacilli by 87% and 43%, respectively ($p < 0,05$). Data of dynamic pH-metry also indicated an increase in the acidity of the vaginal environment, as a manifestation of the adequacy of hormonal correction in the second stage

Scientific novelty of the obtained results

The obstetric and gynecological anamnesis in postmenopausal women was studied and risk factors and their significance that may affect the frequency of detection of intrauterine fluid in them were identified.

The pathomorphological and microbiological features of aspirates from the uterine cavity and the peculiarities of the vaginal microbiocenosis in postmenopausal women with intrauterine fluid were studied and their interdependence was established.

For the first time, a comparative and differential diagnostic evaluation of the effectiveness of transvaginal ultrasound with uterine vascular Doppler and advanced ultrasound with compression sonoelastography in postmenopausal women with intrauterine fluid to clarify the nature of the disease and improve the genesis of the condition.

Diagnostic criteria for the possibility of compression sonoelastography to assess the local elasticity of endometrial tissue in a particular area of the endometrium, which allows to differentiate local changes in tissue structure by changing its density and allows more accurately diagnose and assess the extent of pathological process in the endometrium.

The study of the results of compression sonoelastography allowed not only to determine the indications for inclusion of this technique in a comprehensive ultrasound examination, but also to develop a diagnostic algorithm to determine the location of compression sonoelastography in postmenopausal patients with intrauterine fluid to determine the outcome of tact.

The practical significance of the obtained results

The practical significance of the dissertation is that as a result of the research the tactics of examination and management of postmenopausal women with intrauterine fluid and timely identification of risk groups have been improved.

Based on the comparison of data of pathomorphological and microbiological results of aspirates from the uterine cavity and the state of vaginal microbiocenosis in postmenopausal women with intrauterine fluid, a comprehensive pathogenetic treatment with antirelapse treatment to prevent recurrence of intrauterine fluid in women.

Developed diagnostic and treatment management algorithm used in postmenopausal women with intrauterine fluid, promotes early detection of this condition and timely treatment and effective prevention of recurrence.

CONCLUSIONS

1. The frequency of detection of intrauterine fluid in postmenopausal women on the basis of retrospective clinical and statistical analysis in recent years is from 9 to 16%.
2. The main predictors that may contribute to the emergence of intrauterine fluid in postmenopausal women according to retrospective analysis should be considered:
 - artificial abortions observed in 82.7% of patients; 4-5 and 6-7 artificial abortions were detected in 34.7% and 29.2% of cases, respectively;
 - extragenital pathology, in particular, diseases of the cardiovascular system (52.7%), obesity (20.7%), diseases of the gastrointestinal tract (7.0%) cases;

- ablative methods of treatment for cervical pathology - in 24.2%, SDS in the anamnesis for pathological processes of the endometrium - in 18.4% of patients;
- menstrual dysfunction such as hyperpolymenorrhea (16.4%), miscarriage (16.4%) and secondary infertility (5.9%).

3. In postmenopausal women with intrauterine fluid revealed: atrophic colpitis in 52.2%, bacterial vaginosis in 38.8% of patients. The affinity of the microflora of the uterine cavity and vagina is observed according to the data of microbiological research, which has screening-diagnostic value and control of the effectiveness of treatment.

Data from pathomorphological examination of aspirate from the uterine cavity in postmenopausal women with intrauterine fluid revealed: endometrial polyps - in 37.3%, simple atypical hyperplasia - in 13.4%, complex atypical endometrial hyperplasia - in 2.9%, submucosal in 5.9%, polyps of the cervical canal - in 16.4% of cases.

4. Intrauterine fluid according to ultrasound was combined with uterine leiomyoma in 22.9%, endometrial polyps - in 18.4%, cervical polyps - in 9.2%, ovarian cysts - in 3.5% of cases. Stenosis of the cervical canal was detected in 60.9% of postmenopausal women with intrauterine fluid.

Based on Doppler, the dependence of the increase in the amount of intrauterine fluid and the growth of both peak systolic (V_{max}) and end-diastolic (V_{min}) velocities was established. All blood flow curves have a diastolic component. There is a tendency to decrease the indices of vascular resistance (PI and IR) with an increase in the amount of intrauterine fluid, which indicated an increase in the intensity of blood flow in the vessels of the uterus.

5. Ultrasound analysis of uterine structure in postmenopausal women with intrauterine fluid using compression sonoelastography revealed endometrial polyps in 34.3% of patients, endometrial hyperplasia - in 16.4% of patients, submucosal uterine leiomyoma - in 5.9% of patients cervical canal - in 14.9% of patients. Due to

compression sonoelastography, reliable results were obtained in the detection of intrauterine pathology.

6. The sensitivity of transvaginal ultrasound with Doppler is 83%, and in combination with sonoelastography - 95%, which increases the efficiency of diagnosis of endometrial pathology by 12%. The specificity of the diagnostic method using transvaginal ultrasound with Doppler is 80.5%, but the additional use of compression sonoelastography increased the specificity of the method by 13.5%, which was 94% when combining the two methods. The prognostic value of positive and negative results for transvaginal ultrasound with Doppler was 85% and 78%, respectively, in combination with sonoelastography - 96% and 94%, respectively.

7. The appointment of a comprehensive phased treatment with the use of antirelapse therapy in the form of intravaginal estrogen-like drugs helps prevent recurrence of intrauterine fluid accumulation in postmenopausal patients.

8. Developed diagnostic and therapeutic algorithm taking into account the possibilities of ultrasound with Doppler and compression sonoelastography; microbiological status and data of pathomorphological research.

***Key words:** postmenopausal period, intrauterine fluid (serosometer), pathological processes of the endometrium, microbiological examination of the vagina and endometrium, compression sonoelastography.*

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. // Здоровье женщины. – 2019. – №7(143). – С. 95–98
8. Кузьміна А. В. Особливості лікування жінок з внутрішньоматковою рідиною у постменопаузальний період / В. Кузьміна. // Здоровье женщины. – 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.

ЗМІСТ

ЗМІСТ	24
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	28
ВСТУП	29
РОЗДІЛ 1.	
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ВНУТРІШНЬОМАТКОВОЇ РІДИНИ У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ (Огляд літератури)	
	37
1.1. Епідеміологія виявлення внутрішньоматкової рідини серед жінок постменопаузального періоду.....	37
1.2. Дискусійні питання етіології та патогенезу розвитку внутрішньоматкової рідини у жінок постменопаузального періоду.....	39
1.3. Можливості застосування ультразвукових методів дослідження у жінок з внутрішньоматковою рідиною в постменопаузальному періоді.....	49
1.4. Можливості застосування компресійної соноеластографії у жінок з внутрішньоматковою рідиною в постменопаузальному періоді.....	55
РОЗДІЛ 2.	
ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
	62
2.1. Дизайн та матеріали дослідження.....	62
2.2. Методи дослідження.....	64
2.3. Статистичні методи аналізу.....	72
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	

РОЗДІЛ 3.

КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК (ретроспективні дані).....	75
--	-----------

РОЗДІЛ 4.

КЛІНІКО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПІХВИ ТА АСПРАТУ ПОРОЖНИНИ МАТКИ У ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ З ФІЗІОЛОГІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ТА ЗА НАЯВНОСТІ ВНУТРІШНЬОМАТКОВОЇ РІДИНИ	84
--	-----------

4.1. Клінічна характеристика жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною та з фізіологічним перебігом менопаузи	84
--	----

4.2. Стан мікробіоценозу піхви у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною та з фізіологічним перебігом менопаузи.....	92
---	----

4.3. Мікробіологічні особливості аспирату з порожнини матки у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною	98
--	----

4.4. Патоморфологічні особливості аспирату з порожнини матки у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною	101
---	-----

РОЗДІЛ 5

УЛЬТРАЗВУКОВА ТА СОНОЕЛАСТОГРАФІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗУ ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ З ФІЗІОЛОГІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ТА ЗА НАЯВНОСТІ ВНУТРІШНЬОМАТКОВОЇ РІДИНИ.....	106
--	------------

5.1. Ультразвукова та соноеластографічна характеристика органів малого тазу у жінок з фізіологічним перебігом постменопаузи.....	106
5.2. Ультразвукова та соноеластографічна характеристика органів малого тазу у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною.....	112
5.3. Вивчення результатів трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією та його комбінації з соноеластографією при обстеженні жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною.....	120
5.4. Особливості проведення гістерорезектоскопії у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною.....	123

РОЗДІЛ 6

ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ЖІНОК З ВНУТРІШНЬОМАТКОВОЮ РІДИНОЮ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ.....

127

6.1. Оптимізація тактики ведення жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною.....

127

6.2. Оптимізація профілактичного лікування з метою уникнення рецидивів накопичення внутрішньоматкової рідини у жінок постменопаузального періоду.....

133

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАННИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....

138

ВИСНОВКИ.....

154

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 157

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... 158

ДОДАТОК

Відомості про публікації та апробацію результатів дослідження..... 174

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

абс. ч. - абсолютне число

ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я

в т.ч. - в тому числі

ГХ - гіпертонічна хвороба

ЕК – енергетичне картування

ІХС - ішемічна хвороба серця

КДК - кольорове доплерівське картування

КШК - крива швидкостей кровотоку

М – ехо - серединне маткове ехо

НПЗП - нестероїдні протизапальні препарати

ООН - Організація об'єднаних націй

ПГД - патгістологічне дослідження

ПЗР – передньо-задній розмір

ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція

РДВ – роздільно-діагностичне вишкрібання

ТВУЗД - трансвагінальне ультразвукове дослідження

УЗД - ультразвукове дослідження

УПМ - умовно-патогенні мікроорганізми

Хр. - хронічний

ЦД - цукровий діабет

ІР - індекс резистентності

рН - стан середовища

PI - пульсаційний індекс

ROI - region of interest (вікно опитування)

V_{max} - максимальна швидкість кровотоку

V_{min} - мінімальна швидкість кровотоку

ВСТУП

Актуальність теми.

На даний час загальною тенденцією у всьому світі є збільшення росту частки населення старшого віку, що пов'язано зі збільшенням тривалості життя з огляду на поліпшення соціально-економічних умов та якості життя населення планети, а також зі зниженням народжуваності. Даний процес отримав назву демографічного старіння населення. За класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я та документами ООН до похилого віку відноситься населення віком від 60 до 74 років, до старечого – від 75 до 89 років та до довгожителів – після 90 років. За сучасними прогнозами до 2030 року кожна п'ята людина в світі буде старша за 65 років. При цьому вік настання менопаузи залишається в середньому 49-50 років. Таким чином, майже третину життя жінки припадає на період постменопаузи [1].

У зв'язку з цим, великого значення набуває вивчення особливостей виникнення, перебігу, лікування та профілактики захворювань у людей похилого віку. Вивченням цих проблем займається геріатрія [2].

Період постменопаузи, на думку багатьох авторів, є найбільш небезпечним щодо розвитку гінекологічних онкологічних захворювань жіночих статевих органів. Їх діагностика має велике практичне значення. Відсутність або несвоєчасно проведена діагностика та нераціональне лікування захворювань жіночої статевої сфери призводять до їх прогресування та можливості злоякісного переродження [3].

В зв'язку з цим дуже важливою є оцінка такої ехографічної ознаки, як наявність рідини в порожнині матки – внутрішньоматкової рідини (серозометри) [4].

Аналіз літератури демонструє різносторонні думки, як у відношенні природи появи рідини в порожнині матки, так і в прогностичній значущості цього явища [5].

На даний час, на першому етапі обстеження жінок виконується стандартне трансвагинальне ультразвукове дослідження (ТВУЗД) та доплерометричне дослідження судин матки, за результатами яких пацієнткам проводяться різні оперативні втручання для оцінки характеру виявленого патологічного процесу, а також ступеня його поширення в межах порожнини тіла матки [6].

Для виявлення ознак злоякісності виявлених змін в ультразвуковій діагностиці в останні роки застосовується компресійна соноеластографія, що дозволяє оцінити еластичність тканин на досліджувальній ділянці, тим самим більш точно диференціювати природу серозометри [7].

З огляду на можливість багаторазового повторення, високу швидкість отримання інформації, доступність, цей метод вважається перспективним в обстеженні пацієнток з серозометрою, оскільки дозволить збільшити ефективність ультразвукового методу і визначити індивідуальний підхід до лікування пацієнток. Незважаючи на публікації щодо застосування соноеластографії в гінекології, можливості даного методу в оцінці серозометри у пацієнток в період постменопаузи до кінця не вивчені, а також не визначено місце методу в діагностичному алгоритмі пацієнток з даною патологією [8].

У міру прогресування естрогенного дефіциту на тлі загальних інволютивних змін в організмі відбувається значна зміна видового складу мікрофлори піхви. Тривало існуючий запальний процес є фоном для розвитку спочатку внутрішньоматкової рідини, а потім гіперпластичних процесів в ендометрії. Автори ряду публікацій висловлюють припущення про роль інфекційно-запальних змін слизової оболонки матки в патогенезі гіперплазії ендометрія [9].

Жінки з внутрішньоматковою рідиною в постменопаузі відносяться до групи високого ризику розвитку як доброякісних, так і злоякісних захворювань матки [10]. Тому, розробка нових методик діагностики серозометри є не лише актуальним аспектом сьогодення медичної науки, а й запорукою профілактики та ранньої діагностики такого важкого ускладнення, як злоякісна патологія ендометрія.

Вищезазначене диктує необхідність глибокого та всебічного вивчення зазначеної проблеми.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна наукова робота в рамках комплексної державної теми «Патологія ендометрія та слизових жіночих статевих органів в різні вікові періоди» (№ держреєстрації 0120U100869) виконана на кафедрі акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України.

Мета дослідження – розробити алгоритм ведення пацієнок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною – серозометрою, та на основі функціональних, мікробіологічних, цитологічних 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 пацієнок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною.
5. Вивчити інформативність застосування компресійної соноеластографії у пацієнок 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 пацієнок з внутрішньоматковою рідиною.
7. Оцінити ефективність застосування протирецидивної терапії у складі комплексного лікування пацієнок 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 пацієнок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною.

Об'єкт дослідження – жінки постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною та жінки з фізіологічним перебігом менопаузального періоду.

Предмет дослідження – клінічний перебіг, ультразвукові, доплерометричні, соноеластографічні, гістероскопічні, цитологічні, патоморфологічні та бактеріологічні особливості за наявності внутрішньоматкової рідини у жінок постменопаузального періоду.

Методи дослідження:

I. Загальноклінічні методи дослідження: опитування, аналіз скарг, збір анамнезу захворювань, об'єктивне обстеження та визначення антропометричних показників, вимірювання офісного артеріального тиску, загальноклінічні аналізи крові та сечі.

II. Спеціальні методи дослідження: ультразвукове дослідження органів малого тазу з доплерометрією судин матки; компресійна соноеластографія органів малого тазу; цитологічне дослідження та вивчення мікробіоценозу піхви; визначення рН вагінального вмісту; цитологічний та бактеріологічний аналіз та ПЛР діагностика аспірату з порожнини матки; гістерорезектоскопія; аспіраційна біопсія ендометрія; патоморфологічне дослідження матеріалу з порожнини матки; математично-статистичні методи дослідження (статистичний пакет SPSS StatisticsBasev.22).

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 пацієнок 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.

Особистий внесок здобувача.

Дисертантом сумісно з науковим керівником обрано тему дисертаційного дослідження, складено план та розроблено основну стратегію виконання роботи. Дисертантом визначено актуальність, мету та задачі дослідження, розроблено його дизайн. Автором особисто проаналізовано науково-дослідну літературу за темою дисертаційної роботи та написано її огляд. Здобувач особисто провів ретроспективний аналіз медичної документації. Автором особисто проведено формування груп обстеження пацієнок. Дисертантом

виконано клініко-параклінічне дослідження хворих з застосуванням анкетування. Автором особисто проведено гінекологічне обстеження з отриманням матеріалу для дослідження, заплановані клініко-лабораторні та інструментальні методи обстеження. На основі отриманих результатів проведено лікування обстежених жінок. Автором самостійно, із застосуванням сучасних комп'ютерних програм, проведено статистичну оцінку отриманих результатів, написано всі розділи дисертації та, за участю, наукового керівника, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в лікарську практику. За матеріалами дисертаційної роботи підготовлено виступи на конференціях, опубліковано наукові статті та тези. Дисертант самостійно оформив дисертаційну роботу.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації було заслухано та обговорено та засіданнях кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ, 2017, 2018, 2019); на науково-практичній конференції «Сучасні досягнення науки в медичній практиці» (Київ, 2019), на науково-практичній конференції «Здоров'я жінки XXI століття» (Київ, 2019).

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 12 наукових праць, з яких 1 англomовна стаття у періодичному науковому виданні іншої держави, що входить до Організації економічного співробітництва та розвитку (Польща), 8 статей опубліковано у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, опубліковано 3 тези.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена на 177 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики дизайну, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатку. Роботу ілюстровано 26 таблицями та 27 рисунками, які займають 22 сторінки. Список літератури містить 145 джерел, які займають 16 сторінок. Додаток займає 4 сторінки.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ВНУТРІШНЬОМАТКОВОЇ РІДИНИ У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ (Огляд літератури)

1.1. Епідеміологія виявлення внутрішньоматкової рідини серед жінок постменопаузального періоду

Згідно даних літератури за останні роки спостерігається загальна тенденція у всьому світі на неухильне зростання частки населення старших вікових груп. Цей процес отримав назву демографічного старіння населення. За класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я та документів ООН до літнього відноситься населення у віці від 60 до 74 років, до старечого – від 75 до 89 років і до довгожителів – після 90 років. За сучасними прогнозами, до 2030 року кожна п'ята людина в світі буде старше 65 років і число жінок в постменопаузі досягне 1,2 млрд. [11].

Так, за даними Державної служби статистики, середня тривалість життя жінок в Україні становить 75,5 років, при цьому вік настання менопаузи залишається в середньому – 49-50 років. Отже, майже третину життя жінка перебуває в клімактеричному або постменопаузальному періоді [12].

Клімактерій – це перехідний період від статевої зрілості до літнього віку. Клімактерій у жінок проявляється порушенням періодичності менструального циклу до повного його припинення, що свідчить про початок нового періоду в житті жінки – менопаузи. Настає клімактерій зазвичай у віці 45-54 років, частіше близько 47 років і триває в середньому 15-18 міс. Разом з тим спостерігається і передчасне настання клімактерію (до 40 років) – ранній клімактерій та пізнє настання клімактерію (після 55 років) – пізній клімактерій. Ранній клімактерій часто обумовлений первинною недостатністю яєчників (пізнє, в 17-18 років, настання першої менструації), важкими умовами життя; перенесеними інфекційними захворюваннями, стресовими ситуаціями,

конституційною та спадковою схильністю. Пізній клімактерій зазвичай виникає у жінок, у яких спостерігаються застійні явища в малому тазу, а також при лейоміомах матки. У одних менструації припиняються відразу; у інших – поступово; нерідко в клімактеричному періоді можуть спостерігатися аномальні маткові кровотечі, які пов'язані з порушенням функції яєчників та утворенням в них жовтого тіла [13, 14].

Тому, в останні роки з'явився значний інтерес до проблем постменопаузального періоду, у зв'язку з тенденцією до старіння населення, несприятливою екологічною ситуацією, збільшенням частоти хронічних соматичних захворювань і зниженням імунітету, що призводить до збільшення числа жінок з захворюваннями жіночої статеві системи [15, 16, 17, 18].

В структурі гінекологічних захворювань постменопаузального періоду патологічні процеси ендометрія займають провідне місце. Слід відмітити в даний період відсутність специфічних, патогномонічних симптомів та тривалого, рецидивуючого перебігу, що обумовлює певні труднощі в диференціальній діагностиці. Крім того, несвоєчасно проведена діагностика та нераціональне лікування призводять до їх прогресування та можливості злоякісного переродження [19].

В Україні, за даними Національного канцер-реєстру, у 2015 році зареєстровано 6383 нових хворих на злоякісне новоутворення тіла матки, захворюваність складала 28,0 на 100 тис. жіночого населення. У структурі онкогінекологічної захворюваності жіночого населення України, злоякісне новоутворення тіла матки посідає 3-є місце, а найвищі показники спостерігалися у старшій віковій групі: 55–74 років (11,5 %), тобто у жінок постменопаузального віку. Більш ніж 10,9 % пацієток не проживали і 1 року з моменту встановлення діагнозу. Смертність від злоякісного процесу тіла матки в Україні становила 6,6 на 100 тис. жіночого населення, що на 2,6% перевищує стандартизований показник смертності (світовий стандарт) [20].

Тому, варто зазначити, що в практичній діяльності лікаря-гінеколога особливу увагу займає такий вид внутрішньоматкових патологічних процесів в постменопаузі, як внутрішньоматкова рідина або серозометра. Серозометра представляє собою накопичення рідини в порожнині матки через наявність механічних перешкод на шляху її відтоку в піхву або за рахунок її підвищеної секреції. На початкових етапах зазначена патологія перебігає частіше безсимптомно та виявляється випадково під час гінекологічного обстеження. Частина вчених в своїх дослідженнях вказують на зв'язок внутрішньоматкової рідини зі стенозом цервікального каналу і не вбачають необхідності в оперативному лікуванні (при товщині ендометрію не більше 3 мм) [21, 22]. Однак пацієнтки з внутрішньоматковою рідиною, на думку авторів, потребують ретельного нагляду (трансвагінальна ехографія, соногістерографія), проведення протизапальної терапії, а при збільшенні товщини ендометрія в динаміці рекомендується проведення роздільного діагностичного вишкрібання під контролем гістероскопії та з наступним гістологічним дослідженням [23].

Частота виявлення внутрішньоматкової рідини складає 30%, при цьому чим більший період менопаузи, тим частіше виявляється внутрішньоматкова рідина, зокрема 1-2% при виявленні серозометри супроводжуються злякисним процесом [24].

1.2. Дискусійні питання етіології та патогенезу розвитку внутрішньоматкової рідини у жінок постменопаузального періоду

Постменопаузальний період є закономірним фізіологічним станом, що супроводжується гормональними зрушеннями, які, в свою чергу, часто є провісниками різних проблем зі здоров'ям і можуть впливати не тільки на якість життя, але і на її тривалість [25].

До проявів постменопаузального періоду відносяться як вазомоторні, психологічні та психосоматичні розлади, урогенітальні порушення, так і в подальшому серцево-судинні захворювання, артрозо-артрити,

постменопаузальний остеопороз, когнітивні порушення. За даними більшості дослідників, основною причиною даних змін є зниження, а в подальшому і повне припинення синтезу яєчниками статевих стероїдних гормонів, що підтверджує визначення постменопаузи, як синдрому первинної недостатності функції яєчників [26].

Виходячи з визначення постменопаузи за термінологією Всесвітньої організації охорони здоров'я (1996), можна охарактеризувати клімактеричний період як стабільний щодо припинення менструацій внаслідок втрати фолікулярної активності яєчників. Термін настання менопаузи визначається ретроспективно через рік після останньої менструації, що визначено на підставі клінічних та епідеміологічних спостережень [27].

Як було зазначено вище, постменопауза характеризується загальним старінням організму та супроводжується різною соматичною патологією, в тому числі і в статевій сфері. У всіх органах репродуктивної системи відзначаються інволютивні зміни, зумовлені дефіцитом стероїдів. На тлі атрофії і гормонального дисбалансу нерідко розвиваються різні патологічні процеси в гінекологічній сфері. На думку багатьох авторів, період постменопаузи є найбільш небезпечним в плані розвитку різних онкологічних захворювань геніталій [28, 29, 30]. Тому обстеження і своєчасне лікування жінок похилого та старечого віку має велике практичне значення [31].

В сучасних медичних колах і досі немає єдиної думки щодо походження внутрішньоматкової рідини в порожнині матки у жінок постменопаузального періоду, тому й досі тривають дослідження з вивчення цього стану та можливих ускладнень, пов'язаних з ним.

Насправді серозометра – не є повноцінним діагнозом, а скоріше функціональний стан, тому що рідина в матці може накопичуватися при різних захворюваннях і бути проявом ускладнення інших хвороб.

Встановлено, що причин появи внутрішньоматкової рідини може бути декілька. По-перше, це пов'язано зі стенозом цервікального каналу шийки

матки [32]. По-друге, серозометра наявна при ендометріальній карциномі [33]. По-третє, внутрішньоматкова рідина може бути наявна при ендометріальній гіперплазії та ендометріальних поліпах у жінок постменопаузального періоду [34]. По-четверте, є дані про те, що поліпи цервікального каналу можуть бути причиною серозометри [35]. Та по-п'яте, у жінок постменопаузального періоду, що приймають замісну гормональну терапію, може визначатися внутрішньоматкова рідина при проведенні ультразвукового дослідження органів малого тазу [36].

Найчастіше серозометра розвивається у жінок на початку клімаксу, коли через гормональні перебудови в організмі порушується проникність як судинної стінки, так і клітинних мембран слизової оболонки матки. Регенераторні здатності ендометрія поступово втрачаються при відсутності менструацій, а вишкрібання порожнини тіла матки в цей період може ініціювати розвиток серозометри [37].

Також існують непрямі фактори ризику, що додатково сприяють розвитку внутрішньоматкової рідини у жінок постменопаузального періоду – це шкідливі звички жінки (зловживання алкоголем та тютюнопаління), малорухливий спосіб життя, травми та операції на матці, безладне статеве життя, одноманітне харчування без достатньої кількості мікроелементів і вітамінів, особливо жиророзчинних [38].

Приблизно 10-20% жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною мають безсимптомний перебіг до моменту встановлення діагнозу [39]. Але існують декілька симптомів, за якими можна запідозрити серозометру, а саме: біль внизу живота різної інтенсивності, зазвичай тупий, ниючого або тягнучого характеру; час від часу можуть з'являтися рясні водянисті виділення сіруватої рідини з піхви; утруднене сечовипускання, біль при сечовипусканні або прискорене сечовипускання; біль під час статевого акту з появою рідких виділень після нього; при приєднанні інфекції і розвитку гнійного запалення в порожнині матки можливе різке

підвищення температури до 39-40 градусів, симптоми інтоксикації, гострий біль внизу живота [40].

Також різняться дані щодо частоти виявлення внутрішньоматкової рідини у жінок постменопаузального періоду. Так, N. Seckin та співавт. (1996) при дослідженні жінок з безсимптомним перебігом постменопаузального періоду виявили рідину в порожнині матки в 1% випадків [41], B. Gull та співавт. (1998) – в 8,9% випадків [42], Bar-Nava та співавт. (1998) – в 14,1% випадків [43], M. Vuento та співавт. (1999) – в 12,5% випадків [44], І.В. Климова та співавт. (2002) – в 12,9%, О.В. Проскурякова (2002) – в 35,2% випадків [45], Andrew M. Kaunitz (2002) – в 9% випадків, але при цьому в його дослідженні приймали участь жінки, що отримували замісну гормональну терапію [46], U. Inceboz (2009) – в 3,2% випадків [47].

Зі збільшенням тривалості постменопаузального періоду кількість жінок з виявленою в ході ехографічного дослідження внутрішньоматковою рідиною зростає [4]. За даними О.В. Проскурякової серозометра була виявлена у кожній шостій жінки в менопаузі тривалістю до 5 років і у кожній другій в постменопаузальному періоді, який тривав понад 20 років [45].

Згідно з даними літератури, скупчення рідини в порожнині матки є першою ехографічною ознакою раку ендометрія або шийки матки [48, 49, 50, 51]. Так, M. Mondion та співавт. (1993) досліджували можливий зв'язок між накопиченням внутрішньоматкової рідини під час пери- і постменопаузального періоду та злоякісними новоутвореннями жіночих статевих органів за допомогою ультразвукового дослідження, і виявили у 22% пацієнтів рак ендометрія, в зв'язку, з чим вважали цей показник маркером злоякісного процесу. У дослідженнях S.Kupesik та співавт. (1997) серозометра супроводжувала карциному ендометрія в більшості випадків. J. A. Carlson та співавт. (1991) вказують на підвищення ризику злоякісних процесів в малому тазі при виявленні рідини в порожнині матки. J. W. Breckenridge (1982) вважав, що накопичення внутрішньоматкової рідини, є маркером патологічних станів

ендометрія, в тому числі раку ендометрія. SW. Yang та співавт. (2014) описали один випадок мультифокальної мікроінвазивної плоскоклітинної карциноми ендометрія у 69-річної жінки постменопаузального періоду з наявною внутрішньоматковою рідиною, вважаючи її проявом злякисного процесу [52, 53, 54].

На даний час поширеною думкою є те, що найбільшу прогностичну цінність у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною є визначення товщини ендометрія, що виміряне при проведенні ультразвукового дослідження органів малого тазу [39].

Частота внутрішньоматкової патології зростає відповідно зі збільшенням товщини ендометрія [55, 56]. Вимірювання товщини ендометрія заслуговує на особливу увагу у жінок в постменопаузі, оскільки саме в цей період найбільш часто зустрічаються злякисні новоутворення ендометрія. За даними Я.В. Бохмана (2012), пік захворюваності на рак тіла матки доводиться на 59 років [57]. А. Kurjak (1997) вважає, що в період менопаузи поряд з товщиною ендометрія більше 5 мм, неоднорідністю ендометрія та наявністю низькорезистивного кровотоку в ньому, наявність рідини в порожнині матки є ознакою, що вказує на раковий процес. Хоча, на його думку, відсутність рідини в порожнині матки не доводить відсутність злякисного процесу. А. Curgic та співавт. (2009) вказують, що наявність внутрішньоматкової рідини, виявленої за допомогою трансвагінального УЗД є інформативним маркером патологічних змін ендометрія у жінок в постменопаузі, якщо товщина ендометрія більше 4 мм [58]. В іншому дослідженні В. Seckin (2016) вказує, що за порогове значення потрібно обирати товщину ендометрія 3 мм та більше [9].

J. Pardo та співавт. (1994) при обстеженні 20 жінок постменопаузального періоду виявили взаємозв'язок з товщиною ендометрія та наявною патологією. Дослідники встановили, що при розмірах ендометрія менше 4 мм були виявлені доброякісні зміни, а в ендометрії більше 4 мм виявлено два випадки раку ендометрія [59].

З іншого боку, ряд дослідників не знайшли кореляції між товщиною ендометрія і виявленою онкопатологією. Так, Н. Krissi (1998) описує випадок раку ендометрія у жінки з безсимптомним перебігом постменопаузального періоду з наявною внутрішньоматковою рідиною при ультразвуковій візуалізації атрофічного ендометрія [60]. Y. Zalel та співавт. (1997), обстеживши 9 жінок віком від 61 до 79 років та менопаузою від 7 до 30 років з серозометрою та середньою товщиною ендометрія від 1 до 3 мм, виявили рак ендометрія і прийшли до висновку, що товщина ендометрія не має прогностичного значення при встановленні діагнозу [49]. С. Billingsley та співавт. (2015) при дослідженні 58 жінок з діагностованим раком ендометрія другого типу на фоні тонкого ендометрія, який був менше 5 мм, виявили внутрішньоматкову рідину у 12,1 % обстежених [61].

J. Wang та співавт. (2006) прийшли до висновку, що навіть тонкий ендометрій (менше 4 мм) за наявності внутрішньоматкової рідини, а також інших аномалій, виявлених при ультразвуковому дослідженні, достовірно не виключає рак ендометрія другого типу [62].

Adam Bitner (2004) висловив думку, що у жінок з безсимптомним перебігом постменопаузального періоду з наявною внутрішньоматковою рідиною тільки з обстеженням ендометрія, можливо давати подальше заключення [63].

Деякі дослідники вказують, що окрім визначення товщини ендометрія треба звертати увагу на ехогеність самої внутрішньоматкової рідини при проведенні ультразвукового дослідження. Так, Р. Takacs та співавт. (2005) при проведенні ретроспективного дослідження 343 жінок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною, дійшли висновку, що при середній товщині ендометрія 3 мм та більше та ехогеній внутрішньоматковій рідині, потрібне подальше дослідження проб ендометрія. Якщо середня товщина ендометрія 3 мм або менше та внутрішньоматкова рідина не ехогенна, то подальший відбір проб ендометрія не є необхідним, але рекомендовано проводити відбір проб з

цервікального каналу шийки матки, щоб виключити злоякісне новоутворення цервікального каналу шийки [64].

М. N. Vuento та співавт. (1996) висловили сумнів в тому, що поява внутрішньоматкової рідини пов'язана зі злоякісним процесом в порожнині матки. Так, в своєму когортному проспективному долідженні, обстеживши 1074 жінок в постменопаузальному періоді в віці 57-67 рік (в середньому 59 років) і виявивши внутрішньоматкову рідину у 134 (12,5%) з них, автори діагностували рак ендометрія тільки в одному спостереженні (0,09%) і зробили висновок, що накопичення ендометріальної рідини є досить частим виявленням при проведенні трансвагінальної сонографії серед жінок з безсимптомним перебігом в постменопаузальному періоді, і цей процес може бути багатofакторним, і не завжди її присутність є показником малігнізації [65]. R. Bedner та I. Rzepka-Gorska (1998) описують лише один випадок аденокарциноми ендометрія серед 36 жінок з серозометрою, а в 97,2% спостережень патологічні зміни ендометрія були відсутні при патгістологічному дослідженні [55].

К. А. McCarthy та співавт. (1986) виявили внутрішньоматкову рідину у 75% жінок в постменопаузальному періоді з доброякісною внутрішньоматковою патологією ендометрія [34]. Т. Schmidt та співавт. (2005) при обстеженні 74 жінок в постменопаузальному періоді з серозометрою, виявили: поліпи у 23-х (31,1%), гіперплазію ендометрія у 12-х (16,2%), атрофію ендометрія у 35-х (47,3%), карциному ендометрія у 4-х (5,4%) хворих [39].

Деякі автори не пов'язують серозометру з патологічними змінами матки та вважають, що скупчення невеликої кількості рідини в порожнині матки, що візуалізується при сагітальному скануванні при проведенні ультразвукового дослідження, у вигляді анехогенної смужки на тлі атрофічного тонкого ендометрія, є нормою. Вони вважають, що серозометра є трансудатом рідкої частини крові, що накопичилася в порожнині матки в результаті стенозу цервікального каналу шийки матки [66, 67]. S. R. Goldsteinta співавт. (1994) при

обстеженні 30 жінок постменопаузального віку з тривалістю менопаузи 9-24 роки, виявили стеноз цервікального каналу у всіх жінок з внутрішньоматковою рідиною та нормальним атрофічним ендометрієм [56]. У роботах Т. Schmidt та співавт. (2005) стеноз цервікального каналу знайдено у 80% жінок з серозометрою в постменопаузальному періоді [39].

На думку авторів, стеноз цервікального каналу підтверджується тим, що періодично відбувається часткове або повне спорожнення серозометри. Л. Є. Терегулова (1999), спостерігаючи в динаміці протягом від 1 місяця до 1 року жінок з внутрішньоматковою рідиною, помітила поступове зменшення об'єму рідини в порожнині матки і вважала, що при нормальній ехоструктурі постменопаузального ендометрія необхідно утриматися від діагностичного вишкрібання стінок порожнини матки [68]. А. Fleischer, A. Kurjak, S. Granberg (1997) спостерігали більше 1 року 50 жінок в постменопаузальному періоді, у яких при трансвагінальній ехографії була виявлена серозометра. При повторному обстеженні, проведеному через рік, у цих жінок будь-якої патології матки не знайдено [69]. У дослідженні В. Gull, В. Karlsson, М. Wikland, I. Milsom, S. Granberg (1998) при спостереженні протягом року за 22 жінками з внутрішньоматковою рідиною в постменопаузальному періоді та товщиною ендометрія менше 8 мм через 1 рік виявлено зменшення об'єму рідини у 11-х пацієнок та відсутність рідини в порожнині матки була встановлена у решти жінок [42]. Проте, М. N. Vuento та співавт. (1996), обстеживши 134 жінок з внутрішньоматковою рідиною, виявили у 12-х (9%) стеноз цервікального каналу шийки матки та прийшли до висновку, що стеноз цервікального каналу шийки матки не є етіологічним фактором серозометри [65]. В іншому дослідженні Elizabeth Roynor (2008) при обстеженні 1000 жінок постменопаузального періоду, що не мали жодних скарг, виявила внутрішньоматкову рідину у 134-х (12%) жінок, з них 12 пацієнок мали стеноз цервікального каналу шийки матки. В інших вдалося отримати ендометрій для патгістологічного дослідження та був виявлений один випадок злоякісного

новоутворення ендометрія, а другий випадок підтвердився через два роки після дослідження у пацієнтки, якій не було проведено біопсію. В результаті зроблено припущення, що жінки, зі стенозом цервікального каналу, у яких є кров в середині порожнини матки, не мають маткової кровотечі, однієї з основних ознак злоякісного новоутворення ендометрія. Тому, дуже важливо при проведенні ультразвукового дослідження звертати увагу на ехогенність внутрішньоматкової рідини. Також при наявності серозометри потрібно виключити патологію шийки матки та яєчників, тому що рак шийки матки, яєчників і маткових труб асоціюється з внутрішньоматковою рідиною [70].

Р. V. Hurst та співавт. (2013) висловили сумніви щодо доброякісного перебігу при стенозі цервікального каналу шийки матки та наявній серозометри, описавши випадок виявленої ендометріальної сквамозної метаплазії у безсимптомної пацієнтки постменопаузального періоду [22].

М. Wojcieszyn та співавт. (2000), виявивши серозометру при двобічному пухлинному ураженні маткових труб у жінки постменопаузального періоду, прийшли до висновку, що скупчення рідини в порожнині матки є першою ознакою раку маткової труби [71].

У практичних рекомендаціях товариства акушерів-гінекологів Канади (The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)) (2010) вказано, що жінки, які мають потовщення ендометрія, підвищену васкуляризацію, неоднорідність ендометрія, наявність внутрішньоматкової рідини або потовщення ендометрія понад 11 мм при ультразвуковому дослідженні, потребують подальших обстежень. (II-1A). При цьому рішення про подальші дослідження слід проводити в кожній конкретній ситуації індивідуально та зважати на фактори ризику раку ендометрія, такі як ожиріння, гіпертензія та пізня менопауза. (II-1B) [72].

М. Kenneth та співавт. (2001) звертають увагу на обсяги накопиченої рідини. Автори вважають, що невелике накопичення рідини всередині матки в постменопаузі може бути нормою, але великий обсяг накопиченої серозної

рідини є патологією та вимагає ретельного огляду всього генітального тракту, зокрема тіло матки, шийку матки, маткові труби та яєчники для виключення онкопатології органів малого тазу [73]. Keun Jai Yoo та співавт. (1994) вказують, що в залежності від обсягу кількості серозометри залежить наявна патологія. Так $1,76 \pm 1,35$ мл обсягу внутрішньоматкової рідини частіше зустрічається при гіперплазії ендометрія та при лейоміомі матки, $2,33 \pm 1,16$ мл обсягу внутрішньоматкової рідини – при раку ендометрія, $8,00 \pm 0,00$ мл обсягу внутрішньоматкової рідини – при раку шийки матки та 1 000 мл при доброякісній пухлині яєчників [74].

Існує думка дослідників, що поява внутрішньоматкової рідини у жінок постменопаузального періоду пов'язана з застосуванням замісної гормональної терапії. Так, вивчаючи стан порожнини матки у жінок, які приймають тамоксифен, ралоксифен, відзначено наявність стромального набряку і зумовленої ним внутрішньоматкової рідини [75]. Так, Le Bouëdec G. та співавт. (1994) виявили серозометру у 49,3% жінок, що приймали тамоксифен, і тільки у 6,6% жінок постменопаузального періоду, що не приймали супресивної гормональної терапії з приводу раку молочної залози. Різниця була статистично значуща ($p < 0,01$). Крім того, середня товщина ендометрія була оцінена в 12 мм (діапазон: 3-60) в першій групі в порівнянні з 6 мм (діапазон: 2-40) у другій групі ($p < 0,001$). Безсумнівно, поява внутрішньоматкової рідини стала відображенням парадоксальної дії тамоксифену на слизову оболонку матки [76]. Також Andrew M. Kaunitz та співавт. (2002) при обстеженні 500 жінок з безсимптомним перебігом постменопаузального періоду, що приймають замісну гормональну терапію, виявили серозометру у 55-х (9%) жінок. Автори прийшли до висновку, що наявність внутрішньоматкової рідини не було пов'язано зі злоякісною пухлиною. Кількість внутрішньоматкової рідини у цих жінок також зростала зі збільшенням віку менопаузального періоду [46]. Т. Kalatrokas та співавт. (2013), спостерігаючи 45 жінок постменопаузального віку з онкопатологією молочної залози, які довготривало приймали тамоксифен

(6-48 місяців), виявляли серозометру у цих жінок при проведенні ультрасонографії, пов'язуючи її появу з прийомом препарату [50].

Таким чином, з наукової та практичної точки зору на сьогоднішній день існують суперечливі дані щодо етіопатогенезу і не впроваджено єдину тактику ведення жінок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною.

1.3. Можливості застосування ультразвукових методів дослідження у жінок з внутрішньоматковою рідиною в постменопаузальному періоді

Актуальність удосконалення діагностики визначається відсутністю ефективного алгоритму ведення пацієнок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною, до того ж сучасний підхід до ведення даних хворих є вельми дискусійним. Одним з важливих питань в діагностиці пацієнок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною залишається оцінка прогностичної цінності ехографії.

На даний час, на першому етапі обстеження жінок виконується стандартне трансвагінальне ультразвукове дослідження (ТВУЗД) та доплерометричне дослідження судин матки, які є основними дослідженнями «першої лінії» при масових обстеженнях населення, що дозволяє візуалізувати патологічні зміни в порожнині матки, і за результатами яких пацієнткам проводяться втручання для оцінки характеру виявленого процесу, а також ступеня його поширення в межах порожнини матки [3].

До переваг ультразвукового метода дослідження можна віднести: 1) високу інформативність; 2) неінвазивність; 3) можливість використання при масових обстеженнях жіночого населення у зв'язку з відносною простотою та швидкістю виконання [77].

Знання вікових особливостей внутрішніх статевих органів має принципове значення для діагностики початкових проявів різних патологічних станів та для адекватної корекції порушень. З цією метою необхідне детальне

вивчення розмірів тіла, шийки матки та яєчників, ехографічної структури міометрія, товщини і ехографічної структури слизової оболонки матки протягом постменопаузального періоду [78, 79].

При фізіологічному перебігу постменопаузального періоду змінюється ехоструктура міометрія. При ультразвуковому дослідженні візуалізується неоднорідна ехоструктура міометрію за рахунок точкових або лінійних гіперехогенних включень. Дані зміни ультразвукової картини обумовлені процесами інволюції: атрофією диференційованих тканин з подальшим заміщенням сполучною тканиною [73].

При проведенні ультразвукового дослідження одним з важливих діагностичних критеріїв є стан серединного маткового М-ехо, особливо переднє-заднього розміру (ПЗР), що має найбільшу діагностичну цінність при патологічних станах ендометрія; також оцінюється його ехогенність та структура [80].

В постменопаузальному періоді візуалізація М-ехо можлива в 100% випадків при проведенні трансвагінального дослідження. Особлива увага при цьому приділяється оцінці товщини М-ехо. Практично всі іноземні та більшість вітчизняних авторів вважають, що в нормі товщина М-ехо в постменопаузі не перевищує 5 мм [81].

Але для раннього виявлення патологічних процесів ендометрія слід орієнтуватися не тільки на товщину ендометрія. Не менш важливими для оцінки стану ендометрія є уточнення структурних змін, уривчастість М-ехо, поява ділянок з підвищеною ехогенністю, невиразне зображення, нерівномірна товщина М-ехо в межах припустимих величин [82].

За даними літератури, в період менопаузи ендометрій візуалізується у вигляді тонкої гіперехогенної лінії і його товщина становить 0,1-0,2 см. У більшості спостережень в перші 5 років постменопаузи навколо гіперехогенних ліній може виявлятися зона зниженої ехогенності товщиною 0,2 - 0,4 см, що свідчить про певну гормональну насиченість [83].

Незважаючи на діагностичну цінність трансвагінального методу ультразвукового дослідження в діагностиці патології ендометрія, дослідники, що займаються проблемою диференціальної діагностики, відзначають певні труднощі при проведенні точної диференціальної діагностики [84, 85, 86, 87]. Так, іноді відзначається недостовірність візуалізації дрібних (менше 0,5 см) поліпів та досить рідко (менше однієї третини пацієнток) виявляються «класичні» ознаки поліпів ендометрія [88, 89].

Частина науковців в своїх дослідженнях відзначили, що в деяких випадках поліпи діаметром 2-4 мм можуть не візуалізуватися як утворення в порожнині матки, єдиною ознакою їх наявності може стати деформація серединної лінійної гіперехогенної частини М-ехо [77]. Множинні поліпи ендометрія також можуть представляти труднощі в діагностиці, тому що їх зображення не завжди вдається отримати в одній площині сканування [90].

На думку Т. R. Nelson з співавт. відзначається, що традиційне вимірювання товщини ендометрія при поздовжньому скануванні може бути технічно утруднено через наявність супутньої патології матки, крім того ендометрій може мати нерівномірну товщину [87].

Також, на думку авторів, відзначаються певні складнощі щодо диференціальної діагностики гіперплазії і раку ендометрія, оскільки товщина ендометрію та ехокартина у цих пацієнток може бути однаковою [91].

Тому, незважаючи на широке застосування ультразвукового методу дослідження в діагностиці патології ендометрія, на сьогоднішній день, достовірних ультразвукових ознак, за допомогою яких можна стверджувати про наявність того чи іншого морфологічного варіанту захворювання ендометрію не існує [92, 93, 94].

В менопаузі при збереженій товщині ендометрію ехографічними ознаками залозистої гіперплазії ендометрію може бути його пориста структура та наявність рідини в порожнині матки [95].

На сьогоднішній день, ехографічна картина при диференціації раку ендометрія першого та другого патогенетичних варіантів має досить суперечливий характер. Так, Н. К. Волик у своїй роботі описує ехографічні відмінності раку ендометрія першого та другого патогенетичного варіантів [96].

Ехографічні ознаки, що характерні для першого патогенетичного варіанту: більша товщина, нерівність та нечіткість контурів, ехогенність вище ехогенності міометрія, підвищена звукопровідність, рідинні включення, гіперваскуляризація у вигляді множинних хаотично розташованих кольорових локусів. Для другого патогенетичного варіанту раку ендометрія характерні наступні ехографічні ознаки: розвивається на фоні атрофії ендометрія, нерідко поєднується з серозометрою, ніяких ехографічних критеріїв в В-режимі немає, незначне посилення субендометріального кровотоку. Тобто, ехографічна картина першого патогенетичного варіанту раку ендометрія дуже подібна ехографічними ознаками, що характеризують гіперплазію ендометрія – потовщення та гетерогенність структури ендометрія [96].

Другий патогенетичний варіант (естроген-незалежний) – рак на фоні атрофії ендометрія, становить великі труднощі для діагностики не тільки неінвазивної, але й навіть при гістологічному дослідженні матеріалу, який отримують із порожнини матки. Тобто можна відмітити, що прямих ехографічних ознак раку другого патогенетичного варіанту немає. Можливо діагностика ґрунтується тільки на непрямих клініко-ехографічних ознаках, до яких слід віднести стійкі патологічні виділення зі статевих шляхів у жінок похилого віку і ехографічні ознаки серозометри з розширенням порожнини матки більше 9 мм. На особливу увагу заслуговує гіпоехогенний вміст порожнини матки, рецидивуюча серозометра після інструментальної ревізії (гістероскопії, роздільного діагностичного вишкрібання). При використанні кольорових доплерометричних режимів особливо насторожуює реєстрація судинних сигналів в вигляді кольорових локусів в субендометріальній зоні міометрія. Діагностична значимість даного симптома обумовлена тим, що

постменопауза характеризується редуцією кровотоку у всіх судинних басейнах; в нормі в міометрії вдається закартирувати судинні сигнали, що відповідають басейну аркуатних, та частково радіальних артерій. Внутрішня третина міометрія та, в особливості, субендометріальна зона в постменопаузі виглядають «аваскулярними». При цьому слід пам'ятати, що мова йде про дуже дрібні судини – отже, необхідно ретельно дотриматись методології виконання доплерометричного дослідження (оптимізація зображення в сірій шкалі, використання функції ZOOM зони інтересу, функції оптимізації доплерометричного дослідження). Кольорове картування судини в субендометріальній зоні є дуже підозрілою (а часом єдиною) ознакою другого патогенетичного варіанту раку ендометрія [97, 98].

Нажаль, у цих хворих гістологічне дослідження матеріалу, що отримують із порожнини матки, зазвичай виявляється не інформативним. Заключний діагноз встановлюється тільки після видалення матки.

Перший патогенетичний варіант раку ендометрія розвивається на фоні гіперпластичних процесів ендометрія, може розповсюджуватися в вигляді дифузного або вогнищового ураження [10].

Проте, на підставі тільки трансвагінального ультразвукового дослідження не виявляє можливим виключити онкопатологію ендометрія, тому в подальшому виникає необхідність в застосуванні інвазивної діагностики, вибір якої у пацієток похилого та старечого віку з супутньою екстрагенітальною патологією та інволютивними змінами в ендометрії на тлі тривалої менопаузи може викликати труднощі у гінекологів [99].

Суттєву допомогу в діагностиці патологічних процесів ендометрія надає застосування таких ультразвукових технологій, як кольорове доплерівське та енергетичне картування, з оцінкою кривих швидкостей кровотоку в різних відділах судинного русла [100, 101, 102].

Кольорове доплерівське картування (КДК) - це ультразвукова методика візуалізації кровотоку, в основу якої входить реєстрація швидкостей руху крові

досліджуваного об'єкта [82, 103, 104]. Для вірного і точного отримання лінійних швидкостей кровотоку доплерівський кут повинен бути не меншим ніж 60° .

Енергетичне картування (ЕК) - це монокольорове картування, показники якого не залежать від напрямку і швидкості, а визначаються інтенсивністю плинину крові, що дозволяє під будь-яким кутом візуалізувати дрібніші судини, забезпечуючи детальну оцінку матки [105].

За даними літератури, частота візуалізації судин матки та ендометрія, а також їх доплерографічних показників, залежить від багатьох факторів, таких як технічні характеристики ультразвукових апаратів, різні параметри режимів ультразвукової ангіографії та досвід лікаря.

Завдяки високій роздільній здатності ультразвукових апаратів, на сьогоднішній день для візуалізації доступні всі рівні маткового кровопостачання (маткові, аркуатні, радіальні, базальні і спіральні артерії) та венозної мережі. Для оцінки кровотоку в дрібних судинах доцільно використовувати відносні показники – пульсаційний індекс (ПІ) та індекс резистентності (ІР). У міру зменшення діаметра судини індекси периферичного опору знижуються [106].

У період менопаузи відзначається зниження васкуляризації матки, зокрема, чим довший період менопаузи, тим судини менше візуалізуються. При зниженні діастолічного компонента кровотоку майже до його повного зникнення відзначається підвищення ІР і судинного опору. [83,106].

Найбільшу кількість досліджень присвячена вивченню маткових артерій, оскільки ці судини мають найбільший діаметр у порівнянні з усіма іншими артеріями малого таза жінки, що зумовило можливість їх візуалізації в першу чергу. За даними літератури, маткові артерії вдається візуалізувати в постменопаузі в 80 - 100% випадків [6].

При розвитку онкологічного процесу спостерігається феномен неоваскуляризації, що проявляється наявністю аномальних судин з великою кількістю анастомозів з низьким судинним опором, тоді як при доброякісних процесах судини розташовані правильно та мають високий коефіцієнт резистентності. Дослідження індексу резистентності та пульсового індексу дозволило ряду авторів довести відсутність м'язової оболонки в стінці судин при злоякісних процесах ендометрія [83].

Таким чином, аналіз сучасної літератури показує, що кровопостачання матки при настанні постменопаузи зменшується, оскільки судинний опір в маткових, аркуатних, радіальних артеріях зростає з кожним роком після припинення менструацій. Відзначається зменшення діастолічного компонента швидкості кривої, що виражається в появі прогресивно заглиблюючої діастолічної виїмки або повній відсутності діастолічного кровоплину [107].

Тільки активний ехографічний та доплерографічний моніторинг жінок з безсимптомним перебігом постменопаузального періоду в суворій відповідності з віковими ехографічними та доплерографічними нормативами дозволяє здійснювати ранню діагностику і адекватну планову корекцію порушень.

Отже, враховуючи те, що ультразвукове дослідження є невід'ємною частиною діагностичного обстеження при різних патологічних змінах ендометрія, необхідно вивчення нових сучасних можливостей ехографії, а також пошук нових диференційно-діагностичних критеріїв. Тому подальше вдосконалення діагностичного скринінгу в умовах використання нових методів ультразвукового дослідження сприятиме зниженню показників захворюваності серед жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною.

1.4. Можливості застосування компресійної соноеластографії у жінок з внутрішньоматковою рідиною в постменопаузальному періоді

Останнім часом в ультразвуковій діагностиці розроблений цілий арсенал нових методик, спрямованих на поліпшення якості та інформативності зображення. Однією з таких методик є соноеластографія, яка оцінює еластичність тканин – вона дозволяє шляхом «ультразвукової пальпації» досліджувати щільність тканин в режимі реального часу [108].

За нормальних умов всі тканини організму мають певні властивості: еластичність, міцність, щільністю, які змінюються при різних захворюваннях.

За останні роки все більшої популярності набуває метод соноеластографії, який оцінює еластичність тканин. На думку дослідників, метод відкриває нові перспективні можливості візуалізації, і завдяки цьому соноеластографію називають третьою ультразвуковою технологією після ехографії та доплерографії [109, 110].

Термін «еластографія» (від лат. *Elasticus* - «пружний») був запропонований в 1991 році Orhir J. та співавт. [111]. При еластографії вимірюють еластичність або жорсткість тканин. Еластичність – це піддатливість тканин до деформації під дією зовнішнього впливу та здатність набувати попередньої форми. Жорсткість – це протилежне поняття, що означає стійкість тканин до деформації внаслідок дії зовнішнього впливу.

Відомо, що висока щільність або жорсткість новоутворення розглядається як показник його злоякісності. Саме цей принцип покладено в основу нового ультразвукового методу, коли за допомогою ультразвукової хвилі і невеликій механічній компресії датчиком можна визначити ступінь деформації тканини органу. Отримують інформацію про щільність досліджуваної патологічної тканини, виділяючи певним кольором більш жорсткі ділянки, що характерні для злоякісного процесу [112].

Перші повідомлення про можливості соноеластографії в медичній практиці були опубліковані на початку 90-х років 20 століття [113]. Спочатку дослідження проводилося з використанням фантомів і різних ділянок тканин тварин *in vitro* [114]. В процесі розвитку соноеластографії стали з'являтися

дослідження з використанням її в режимі реального часу з колірним кодуванням зображення. На початковому етапі дана методика використовувалась при діагностиці пухлин печінки, однак у міру вдосконалення її стали застосовувати для діагностики раку різних локалізацій.

В усьому світі можливості соноеластографії зараз активно вивчаються щодо виявлення раку передміхурової, щитоподібної і молочних залоз, і вже є публікації про успішне застосування соноеластографії в цих областях. Питанням діагностики гінекологічних захворювань присвячені поодинокі роботи, і тільки зараз ця методика починає використовуватися в гінекології та акушерстві [115].

В основі методу лежить стандартна методика пальпації, яка здійснюється за допомогою послідовних ультразвукових сигналів та механічної компресії датчиком.

При аналізі отриманого зображення більше деформуються еластичні (м'які) структури, тоді як жорсткі (щільні) – менше.

Метод дозволяє застосувати модуль пружності Юнга для проведення кількісної та якісної оцінки еластичності тканин, що істотно підвищує ефективність УЗ діагностики. Модуль пружності – це математичне уявлення здатності тіл або речовин пружно деформуватися при наданні до них сили. Модуль зсуву є пружною характеристикою середовища, що відповідає за його "жорсткість", тобто визначає здатність тіла або конструкції чинити опір утворенню деформацій [116, 117].

Різноманітність способів, якими можуть бути змінені напруга і деформації, включаючи різні напрямки дії сили, дозволяють визначити три основних види модуля пружності (рис. 1.1):

1. Модуль Юнга (E) - коефіцієнт, що характеризує опір матеріалу розтягуванню / стисканню при пружній деформації.
2. Модуль зсуву (G) - відображає здатність матеріалу чинити опір зміні форми, при збереженні його обсягу.

3. Модуль об'ємної пружності (K) - характеризує здатність об'єкта змінювати свій обсяг під впливом всебічної нормальної напруги (об'ємної напруги), однакової в усіх напрямках.

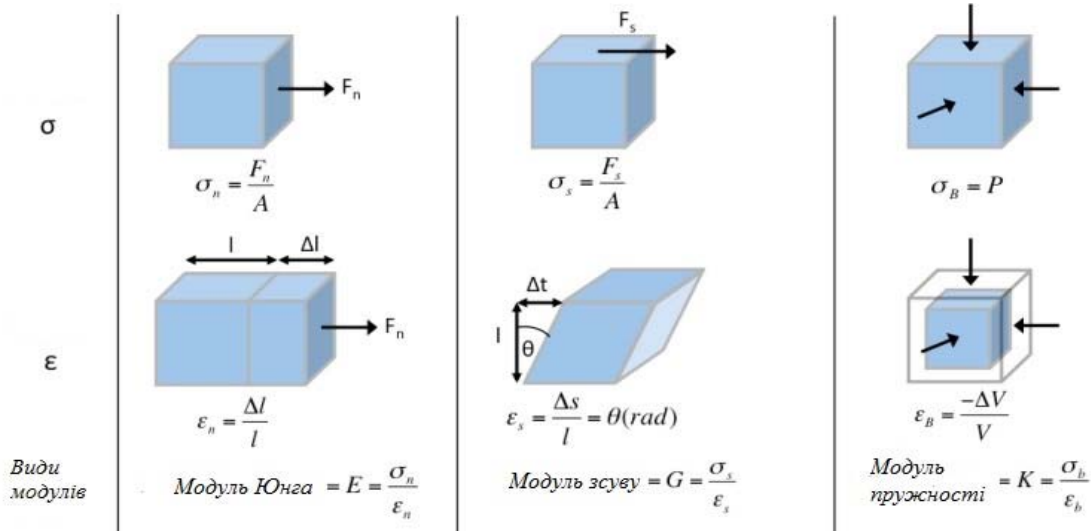


Рис. 1.1. Основні види модуля пружності

Механічні характеристики м'яких біологічних тканин відображають як функціональний стан тканин, так і процеси їх переродження. Відомо, що при ураженні біологічна тканина змінює свої фізичні властивості, в тому числі і пружні. Різні патологічні стани і зміни в структурі тканини модифікують її властивості і призводять до локального збільшення жорсткості і зниження її здатності деформуватися під зовнішнім впливом [118]. Пружність уражених м'яких біологічних тканин значно відрізняється від пружності здорової тканини. Особливо суттєво зростає (в кілька разів) величина зсувного модуля [119]. Експериментальні дані показують, що величина зсувного модуля для здорової та ураженої тканини відрізняється на декілька порядків, в той час як інші властивості, такі як щільність і швидкість звуку, змінюються лише на кілька відсотків [119].

Разом з тим, характеристики еластичності м'яких біологічних тканин до теперішнього часу вивчені недостатньо, і дані про механічні властивості м'яких тканин навіть в їх нормальному стані досить обмежені. Пояснюється це тим, що м'які біологічні тканини є неоднорідними, фізично нелінійними і фізіологічно

активними середовищами, що ускладнює проведення натурних випробувань по визначенню їх механічних характеристик [120].

В основі компресійної соноеластографії лежить отримання якісних відмінностей еластичних властивостей (пружності, розтяжності і жорсткості) нормальних і патологічно змінених тканин. Як відомо, пружність новоутворень відрізняється від здорових тканин. Саме тому метод став настільки затребуваним в онкології.

Завдяки вдосконаленню програмного забезпечення ультразвукового апарату, після обробки прийнятого відбитого сигналу, зображення у форматі кольорового картування відображається на екрані, що в подальшому дозволяє диференціювати тканини за еластичністю.

В теперішній час метод еластографії почав все ширше використовуватися та багато вчених прийшли до заключення, що цей додатковий метод може бути корисним для диференціації злоякісних та доброякісних новоутворень [108].

Метод соноеластографії з успіхом застосовується не тільки в дослідженнях молочної залози, але також і при вивченні еластичності тканини щитоподібної залози [121], передміхурової залози [122], лімфатичних вузлів [123], печінки [124], підшлункової залози [125], серцево-судинної системи [126], шийки матки [115, 127], молочних залоз [128].

Для оцінки результатів компресійної еластографії використовується кольорова шкала еластограми, де ділянки різної пружності картуються відповідними кольорами: менш пружні тканини позначаються як SF (від англ. Soft - м'який), а більш пружні HD (від англ. Hard - твердий).

На даний момент, єдиної класифікації еластографічних зображень не існує. Це пов'язано з тим, що в ультразвукових сканерах різних фірм використовується різна інтерпретація візуалізації еластичності тканини, що ускладнює стандартизацію даної методики.

Найбільш популярною виявилася бальна оцінка кольорових еластограм, запропонована Itoh A. та співавт., 2006 [129].

Автори аналізували новоутворення грудних залоз за допомогою балів – від 1 до 5, де оцінка 1 відповідає м'якій структурі (потенційно доброякісному процесу), а оцінка 5 – твердій (потенційно злоякісному).

Запропонована модифікована класифікація (рис. 1.2), що позначає перший тип еластограмми тришаровим типом, виключаючи третій тип за класифікацією Ueno, в зв'язку з його рідкісним виявленням [130]. При цьому перші три типи відносять до доброякісних змін, четвертий і п'ятий - до злоякісних.

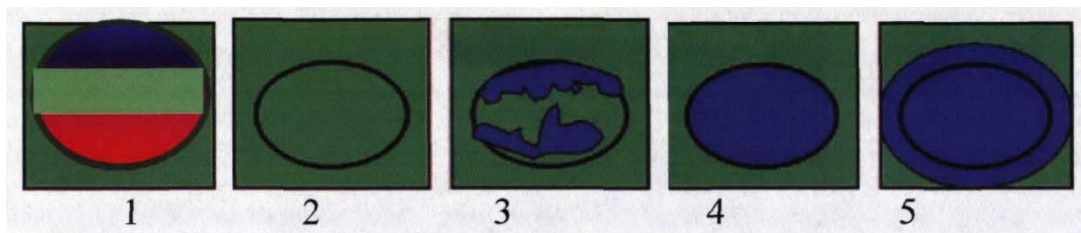


Рис. 1.2. Модифікована класифікація еластограм італійської групи дослідників Ueno та співавт. (2007 рік)

Таким чином, оцінка еластичності тканини на певній ділянці дозволяє диференціювати різні зміни в структурі тканини, шляхом зміни її щільності, що, в свою чергу, дає можливість більш точно діагностувати захворювання і оцінити ступінь його поширення. Включення методики компресійної соноеластографії в комплексне ультразвукове дослідження дозволяє підвищити ефективність ультразвукового методу в діагностиці патології ендометрія у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною [131].

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

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. 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.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн та матеріали дослідження

Дана дисертаційна робота виконана на кафедрі акушерства і гінекології №3 НМУ імені О. О. Богомольця під керівництвом завідувача кафедри д.мед.н., професора Бенюка В. О.

У відповідності до мети дослідження та для вирішення поставлених завдань, робота виконувалась у два етапи (рис.2.1).

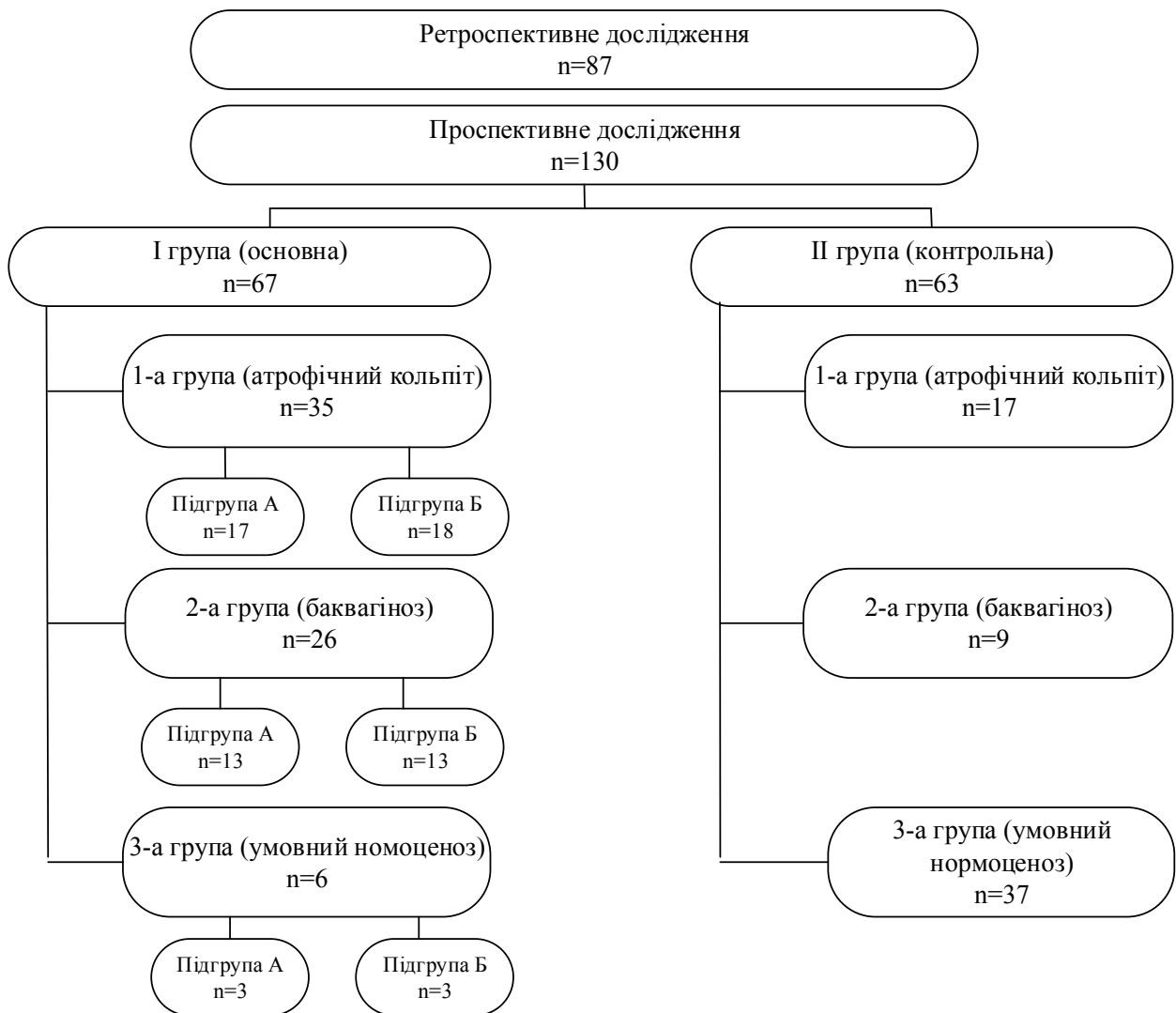


Рис. 2.1. Дизайн дослідження

На першому етапі проводився ретроспективний аналіз 87 медичних карт стаціонарних хворих гінекологічного профілю після проведення патгістологічного дослідження ендометрія в постменопаузальному періоді з внутрішньоматковою рідиною (серозометрою) без кровомазання, виявленою за допомогою ультразвукового дослідження. Мета дослідження полягала у встановленні і аналізі факторів 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 (основна група) та з фізіологічним перебігом постменопаузального періоду (контрольна група)

Хворі були розподілені на 2 групи (основну та контрольну):

I – основна: хворі постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною (n=67);

II – контрольна: 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 пацієнтів, що відповідали критеріям включення та критеріям виключення.

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

Критерії виключення: пацієнтки, у яких неможливо отримати аспірат з порожнини матки для ПГД; пацієнтки з кровомазанням в постменопаузі; пацієнтки з ісхіоцеле; пацієнтки з серцево-судинними захворюваннями в стадії декомпенсації або із серцевою недостатністю; пацієнтки з цукровим діабетом в стадії декомпенсації; пацієнтки зі злоякісними новоутвореннями; пацієнтки, 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 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 та виконано з урахуванням існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів.

2.2. Методи дослідження

Всі пацієнтки, що увійшли до проспективного дослідження обстежені згідно спеціально розробленої схеми.

Загальноклінічні методи дослідження. Усі пацієнтки ретельно клінічно обстежені: аналізувалися паспортні дані; гінекологічні скарги; дані анамнезу

захворювання, характер та якість життя жінки, особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу (початок менархе, порушення менструальної функції, загальну кількість вагітностей та пологів, неплідність, гінекологічні захворювання, з приводу яких були проведені оперативні втручання на органах малого тазу, запальні захворювання матки та додатків, ускладнення, які виникали після оперативних втручань, особливості перебігу пери- та постменопаузального періоду); соматичні захворювання. Здійснювали об'єктивне обстеження: загальний огляд, пальпацію щитовидної залози, аускультацию серця, аускультацию легенів, огляд та пальпацію молочних залоз, пальпацію лімфатичних вузлів, вимірювання артеріального тиску, оцінку пульсу, вимірювання температури тіла, визначення зросту, маси тіла, індексу маси тіла. Проводили загальноклінічні аналізи крові та сечі, що включали визначення групи крові та Rh-фактору, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограму.

Крім загальноклінічного обстеження, усім пацієнткам постменопаузального періоду проводили *гінекологічне дослідження*, що передбачало огляд зовнішніх статевих органів, шийки матки в дзеркалах з проведенням простої і розширеної кольпоскопії, бімануального дослідження за стандартною методикою з визначенням положення, розмірів, щільності, рухливості матки та додатків, глибини склепінь і характеру виділень, а також здійснювалося ректальне обстеження.

Ультразвукове дослідження органів малого тазу з доплерометрією судин матки. Ультразвукові дослідження проводились на ультразвуковому апараті Hitachi 5000 з використанням трансабдомінального (3,5 МГц) та трансвагінального (6,5 МГц) датчика з вбудованими програмами компресійної соноеластографії та доплерометрії.

Дане дослідження проводили з метою діагностики внутрішньоматкової патології, і динамічного спостереження за результатами проведеного лікування.

Ультразвукове дослідження органів малого таза здійснювалося за загальноприйнятою методикою [132]. При цьому для отримання цілісної інформації про стан органів малого таза на першому етапі проводилося ультразвукове сканування трансабдомінальним датчиком при наповненому сечовому міхурі, після чого сечовий міхур спорожнювали і проводили трансвагінальне УЗД в положенні лежачи на кушетці з піднятим тазовим відділом. При цьому проводився огляд органів малого таза, оцінювалась їх топографічна анатомія, розміри і будова виявлених патологічних об'ємних процесів, стану органів черевної порожнини та заочеревинного простору. Після спорожнення сечового міхура проводилася трансвагінальна ехографія з повним дотриманням асептики і антисептики.

Вивчення структурних особливостей матки проводили в трьох площинах сканування: поздовжньої, поперечної та фронтальної, що дозволяє більш детально вивчати контур порожнини матки від внутрішнього вічка до гирла маткових труб. Вимірювали довжину, передньозадній та поперечний розміри тіла матки; поздовжній, передньозадній та поперечний розміри шийки матки. Після оцінки розташування та біометрії матки вивчали структуру міометрія і серединне маткове ехо (М-ехо). Товщина серединного ехо-комплексу, з огляду на можливість похибки вимірювання, багаторазово вимірювалася в поздовжній і поперечній площинах від зовнішнього контуру однієї поверхні до зовнішнього контуру протилежної поверхні. При наявності рідини в порожнині матки окремо вимірювалися товщина постменопаузального ендометрію кожної поверхні, а також визначали кількість і характер включень, що в ній знаходяться.

Шийка матки вивчалась як при поздовжньому, так і при поперечному скануванні. Вимірювання довжини шийки матки проводили від внутрішнього до зовнішнього вічка.

Оцінювали стан яєчників. Для цього використовували поздовжнє і поперечне сканування порожнини малого таза, визначенням максимальних

розмірів яєчників (довжина, ширина, товщина), обчислювали їх об'єм, уточнювали структуру.

В обов'язковий етап дослідження включали доплерометрію судин матки, що дозволило швидко визначити наявність, кількість та локалізацію судин. Васкуляризацію матки оцінювали за допомогою кольорового та енергетичного доплерівського картування. Доплерівський аналіз включав визначення кількості кольорових локусів на досліджуваній ділянці, характер кровотоку, а також основні доплерометричні показники: індекс резистентності і максимальну систолічну швидкість кровотоку. Для більш детального вивчення судин матки використовувався режим енергетичного картування, що дозволило візуалізувати практично всі судини під будь-яким кутом і напрямком плину крові, завдяки отриманню кут-незалежних зображень судинних структур.

У зоні інтересу визначали тип і ступінь васкуляризації, проводили доплерометрію судин з реєстрацією кривих швидкостей кровотоку, не менше, ніж в трьох різних кольорових локусах. При аналізі артеріального спектру фіксували максимальну систолічну і кінцеву діастолічну швидкості кровотоку, які в подальшому, будучи показниками периферичного судинного опору, використовувались для автоматичного обчислення індексу резистентності, пульсаційного індексу та систоло-діастолічного співвідношення.

У всіх пацієнток проводили аналіз доплерометричних кривих швидкостей кровотоку в маткових, аркуатних, радіальних, базальних, спіральних артеріях.

Аналіз кривої швидкості кровотоку (КШК) проводили протягом як мінімум двох послідовних серцевих циклів. Отримані дані усереднювали.

При дослідженні доплерівської кривої звертали увагу на особливості її форми: тип С - діастолічний кровотік присутній протягом всього серцевого циклу; тип В - відсутній пізній діастолічний кровотік; тип А - відсутній ранній діастолічний кровотік; тип D - діастолічний кровотік відсутній в ранню дістолу,

присутній в середню і відсутній в пізню діастолу; тип O -діастолічний кровотік повністю відсутній.

Соноеластографія органів малого тазу. Компресійна соноеластографія обов'язково доповнювала кожне ультразвукове обстеження з метою визначення еластичності тканин матки. Ця методика проводилась під час стандартного трансвагінального дослідження шляхом активізації режиму еластографії за допомогою спеціальної кнопки на панелі ультразвукового сканера, коли ділянку інтересу включали до зон опитування та оптимізували її розміри.

У момент дослідження на екрані апарату відображалися дві картинки, на одній з яких режим сірої шкали, на іншій - соноеластографія. Візуалізація еластографічного зображення досягалась шляхом незначної компресії датчиком в зоні інтересу у вигляді кольорового картування тканин, шляхом накладення на зображення в стандартному В- режимі.

Зона інтересу заключалася в вікно опитування (region of interest -ROI), де візуалізувалося кольорове картування соноеластографії.

Для оцінки еластичності тканин використана відповідна кольорова шкала, де відтінки жовтого, зеленого і червоного кольорів відповідали еластичній тканини, а блакитного і синього - більш щільній тканини (рис. 2.2).



Рис. 2.2. Колірна шкала оцінки еластичності тканини

Ступінь компресії контролювали за допомогою спеціального індикатора на екрані ультразвукового приладу.

Для визначення ступеня еластичності за кольоровою шкалою застосовано класифікацію, запропоновану Гажоною В.Е.та співавт. (2008). [133], відповідно до якої еластичність оцінюється візуально за еластотипами:

- 1-й еластотип – відповідає рідинним об'єктам з однорідним вмістом, забарвлюється своєрідним триколірним артефактом синій-зелений-червоний (*blue-green-red*);
- 2-й еластотип – характерний для еластичних тканинних структур, картується переважно зеленим кольором з включенням невеликої кількості дрібних фокусів червоного та синього кольорів, що відображає зони як високої еластичності, так і дрібні жорсткі включення;
- 3-й еластотип – помірно жорсткий, відповідає утворенням з помірною жорсткістю, з однаковою кількістю зон високої і низької еластичності, має синьо-зелене забарвлення практично в однаковому співвідношенні;
- 4-й еластотип – дуже жорсткий тип, картується практично суцільним темно-синім кольором, відображає утворення з дуже високою жорсткістю, характерний для злоякісних пухлин.

Отримані УЗ-дані зіставлялись з даними патоморфологічного дослідження матеріалу, після проведених оперативних втручань, з подальшою оцінкою інформативності соноеластографії.

Вивчення мікробіоценозу піхви. Для вивчення мікробіоценозу піхви проводились бактеріоскопічні та мікробіологічні дослідження вмісту піхви. Для бактеріоскопічного дослідження матеріал отримувався із заднього склепіння піхви та фіксувався на скельцях з наступним фарбуванням за Грамом та Романовським-Гімзою з метою дослідження клітинних елементів та визначення основних бактеріальних морфотипів.

Проводилось мікробіологічне обстеження вмісту піхви шляхом посіву виділень на елективні та диференційно-діагностичні середовища (з анаеробною технологією). Дослідження проводили за загальноприйнятою методикою. Для вирощування грибів роду *Candida* використовували поживне середовище Сабуро. Виділені мікроорганізми ідентифікувалися до роду та виду і кількісно

визначали їх співвідношення у вихідному матеріалі. Чутливість культур до антибіотиків визначали методом стандартних паперових дисків.

Цитологічне дослідження. Матеріалом для проведення цитологічного дослідження були вагінальні мазки за Паппаніколау. Підготовка мазків і їх фарбування проводилося за загальноприйнятою методикою. У забарвлених мазках оцінювалися властивості ядра та цитоплазми. При цьому враховувались клітини з різних шарів.

У вагінальних мазках розрізняють: 1) поверхневі ороговілі і ороговіваючі клітини епітелію, 2) проміжні клітини, 3) базальні клітини. У жінок з естрогенним дефіцитом число поверхневих клітин зменшено. У разі нестачі естрогенів в клімактерії знаходять парабазальні (атрофічні) клітини.

Клітинний склад за класифікацією за Паппаніколау:

- I. Нормальний багатошаровий плоский епітелій + парабазальні клітини.
- II. Крім нормального багатошарового плоского епітелію зустрічаються лейкоцити в помірній кількості.
- III. Поряд з клітинами багатошарового плоского епітелію зустрічаються комплекси клітин зрілої і незрілої плоскоклітинної метаплазії.
- IV. Комплекси клітин з діскаріозом різного ступеня прояву.
- V. Крім клітин нормальної будови зустрічаються атипові клітини.

Для визначення рН вагінального вмісту використовувались діагностичні тест-полоски СІТОЛАВ рН (Pharmasco, Україна).

Для діагностики вираженості атрофічних процесів в піхві розраховувався *Індекс стану піхви (G. Vochman)* (табл. 2.1) [134].

Таблиця 2.1

Індекс стану піхви у жінок у постменопаузі (G. Vochman)

Індекс стану піхви	Еластичність стінки піхви	Трансудат	рН	Стан стінки піхви	Вологість епітелію
--------------------	---------------------------	-----------	----	-------------------	--------------------

1 бал– крайній ступінь атрофії	Відсутня	Відсутній	Більше 6,1	Петехії, кровоточивість	Виражена сухість, поверхня запалена
2 бали - виражена атрофія	Слабка	Мізерний, поверхневий, жовтий	5,6-6	Кровоточивість при контакті	Виражена сухість, поверхня не запалена
3 бали - помірна атрофія	Середня	Поверхневий, білий	5,1-5,5	Кровоточивість при зішкрябанні	Мінімальна
4 бали - незначна атрофія	Хороша	Помірний, білий	4,7-5	Тонкий Епітелій	Помірна
5 балів - норма	Відмінна	Достатній, білий	Меньше 4,6	Нормальний епітелій	Нормальна

Пацієнткам з внутрішньоматковою рідиною проводилася *аспіраційна біопсія ендометрія* з наступним *цитологічним і бактеріологічним дослідженням*.

Отримання аспірату проводилось після загальноприйнятого клінічного обстеження хворих під місцевим знеболенням. Після відповідної обробки зовнішніх статевих органів розчином хлоргексидину, в асептичних умовах шийку матки оголювали в дзеркалах і фіксували кульовими щипцями за передню губу. Після чого під контролем зору проводили вакуум-кюретаж порожнини матки за допомогою внутрішньоматкового пайпелю (Юнона, Біларусь).

Цитологічні дослідження були проведені за методом Папаніколау. Для визначення патологічно зміненого ендометрія використовували класифікацію гіперпроліферативних процесів ендометрія (розроблена субкомітетом по тілу матки Міжнародного товариства гінекологів-патологів і затверджена ВООЗ, 1994) [135].

Для вивчення вірусно-бактеріальної контамінації порожнини матки використовували *метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР)* у лабораторіях,

що ліцензовані МОЗ України. Визначення проводили за допомогою тест-систем для ампліфікації гомологічних фрагментів ДНК збудників.

Для *гістерорезектоскопії* використовували гістерорезектоскоп 26050 SL (KARL STORZ, Germany) з зовнішнім діаметром тубуса 9 мм, оснащений отворами для аспірації рідини з порожнини матки. З метою видалення поліпів ендометрія і субмукозних вузлів міоми використовувався ріжучий петлевий електрод.

Патоморфологічне дослідження проводилося за стандартними методиками. Отриманий матеріал після гістерорезектоскопії промивали від згортків крові та занурювали в пластикові контейнери, після чого відправляли в патологоанатомічне відділення. Матеріал для дослідження фіксувався в 10%-ному нейтральному формаліні, потім проводився через спирти зростаючої концентрації (50-96 °) та заливався в гістомікс, після чого на ротаційному мікротомі Sakura виготовлялися зрізи, товщиною 5-6 мкм, які заливали парафінованом та фарбували гематоксиліном і еозином. Скельця препаратів роздивлялися в мікроскопі Nikon Eclipse E200, збільшення 4x10 - 40x10.

2.3. Статистичні методи аналізу

Статистичну обробку отриманих даних було опрацьовано за допомогою програмних пакетів MedStat 5, Microsoft Excel. Використовувався статистичний пакет SPSS Statistics Base v.22.

Статистична обробка даних проводилася за стандартними методами варіаційної статистики. За допомогою параметричного t-критерію Стьюдента визначалася достовірність кількісних відмінностей між досліджуваними методами. Вірогідним вважалось загальноприйняте в медичних дослідженнях значення $p < 0,05$.

Оцінку ефективності методів трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією, а також в поєднанні з компресійною

соноеластографією у пацієнок постменопаузального періоду проводили за допомогою стандартного методу визначення інформативності [136]. Серед яких основними показниками було визначення чутливості, специфічності та точності методу.

Чутливість, тобто спроможність діагностичного методу виявляти конкретний патологічний процес або захворювання, визначали за формулою:

$$Ч = \frac{ІП}{(ІП + ХН)} \times 100 \%,$$

де ІП – істинно позитивні висновки;

ХН – хибнонегативні висновки

Специфічність – спроможність діагностичного методу виключити наявність патологічного процесу до наступної морфологічної верифікації – визначали за формулою:

$$С = \frac{ІН}{(ІН+ХП)} \times 100 \%,$$

де ІН – істинно негативні висновки;

ХП – хибнопозитивні висновки.

Загальну точність діагностичного методу визначали за співвідношенням правильних морфологічно верифікованих результатів про наявність даного патологічного процесу або його відсутність до усіх проведених досліджень за формулою:

$$Т = \frac{(ІП+ІН)}{(ХН+ХН+ІН+ІП)} \times 100 \%,$$

де ІП – істинно позитивні висновки;

ІН – істинно негативні висновки;

ХН – хибнонегативні висновки;

ХП – хибнопозитивні висновки.

Таким чином, дизайн, матеріали та методи дослідження відповідали меті дисертаційної роботи та її завданням.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. 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.
2. Кузьміна А. В. Особливості лікування жінок з внутрішньоматковою рідиною у постменопаузальний період / В. Кузьміна. // Здоровье женщины. – 2019. – №6(142). – С. 56–59.
3. 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.

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК

(ретроспективні дані)

Для вирішення поставлених задач проаналізовано медичні карти стаціонарних хворих постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною за 2012-2015 роки, які знаходилися на лікуванні в гінекологічних відділеннях пологового будинку №3 м. Києва та Центра жіночого здоров'я Клінічної лікарні «Феофанія». Оцінено частоту виявлення даної патології (рис. 3.1).

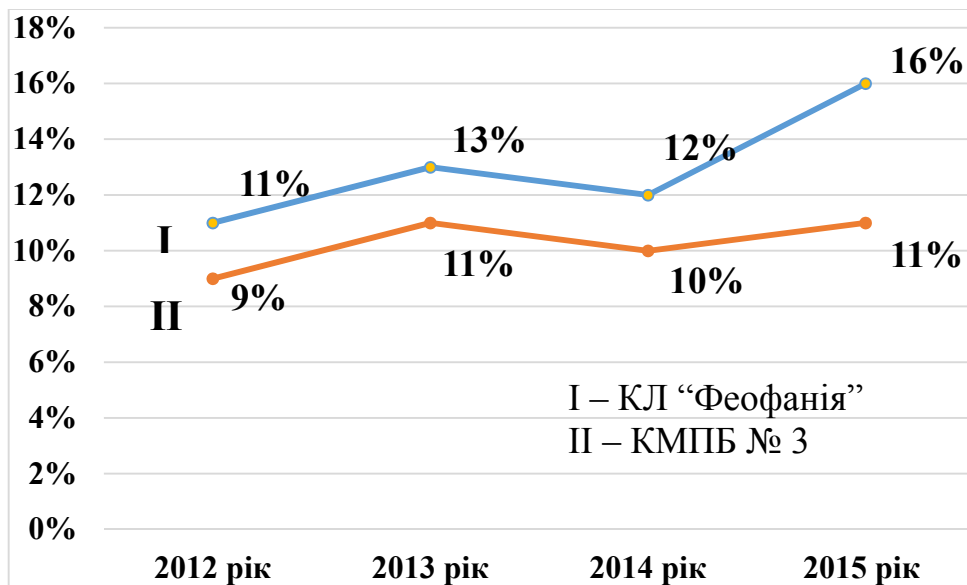


Рис.3.1. Частота виявлення внутрішньоматкової рідини у пацієток постменопаузального віку, що знаходилися на стаціонарному лікуванні

В результаті проведеного дослідження відібрано 87 медичних карт стаціонарних хворих, які відповідали критеріям включення та виключення.

В процесі ретроспективного аналізу виявлено, що вік жінок коливався від 54 до 79 років (середній вік $65,2 \pm 5,6$). Вік настання менопаузи знаходився в

межах від 43 до 57. При цьому, середній вік настання менопаузи усієї досліджуваної групи складав $51,3 \pm 3,5$ років. Тривалість постменопаузи коливалась від 8 до 24 років. Середня тривалість постменопаузального періоду на момент дослідження складала $14,1 \pm 3,4$ років.

Пацієнтки були розподілені на три групи в залежності від віку настання менопаузи, згідно класифікації ВООЗ (табл. 3.1): 1-а група – рання менопауза (вік настання менопаузи до 45 р.), 2-а група – фізіологічна менопауза (вік настання менопаузи 45-55р.), 3-а група – пізня менопауза (вік настання менопаузи після 55 р.).

Таблиця 3.1

Групи пацієнток по віку настання менопаузи, $M \pm m$

Групи	Класифікація ВООЗ (років)	Кількість пацієнток (n)	Середній вік (років)
1	до 45	8	$43,6 \pm 0,6$
2	45-55	68	$51,5 \pm 1,2$
3	після 55	11	$56,5 \pm 0,6$

Вік настання менархе у всіх пацієнток статистично не відрізнявся і в середньому складав $12,4 \pm 1,18$ року. При аналізі репродуктивної функції жінок отримані наступні дані: у 8 (9,2%) пацієнток, які жили статевим життям, вагітність не настала, решта – 79 (90,8%) жінок мали пологи, з яких одні пологи – 31 (35,6%), двоє – 39 (44,8%), троє – 7 (8,1%), четверо – 2 (2,3%) жінки.

Штучні аборти відзначені у 72 (82,7%) жінок. Число абортів у кожній конкретній пацієнтки коливалося від 1 до 8. При цьому у найбільшій кількості пацієнток в анамнезі зазначалось 4-5 та 6-7 штучних абортів – 25 (34,7%) та 21 (29,2%), відповідно (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Кількість штучних абортів серед пацієнок постменопаузального віку, абс. ч. (%)

Кількість штучних абортів	Число пацієнок, n=72	
	Абс. ч.	%
1	5	6,9
2-3	14	19,4
4-5	25	34,7
6-7	21	29,2
8	7	9,7

Структура гінекологічної захворюваності представлена в табл. 3.3. Гінекологічні захворювання в анамнезі виявлені у 83 (95,4%) пацієнок. Найчастіше відзначалась патологія шийки матки – у 21 (24,2%) жінки, з них поліп цервікального каналу – у 11 (12,6 %), гіпертрофія і деформація - у 4 (4,6 %), лейкоплакія - у 2 (2,3 %). З діагнозом лейоміома матки під спостереженням знаходились 20 (22,9%) хворих, патологічні процеси ендометрія відмічені - у 16 (18,4 %) пацієнок. Запальні захворювання в минулому перенесли 13 (14,8%) пацієнок, кісти яєчників – 3 (3,5 %) хворих, позаматкову вагітність – 5 (5,8 %) жінок. У 53 (60,9 %) пацієнок виявлений стеноз цервікального каналу шийки матки.

Таблиця 3.3

Структура гінекологічної захворюваності серед пацієнок постменопаузального віку, абс. ч. (%)

Нозологічні форми	1-а група, n=8		2-а група, n=68		3-а група, n=11		Всього, n=87	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Лейоміома матки	1	12,5	17	25	2	18,2	20	22,9
Захворювання шийки матки, в тому числі (т. ч.)	2	25	15	22,1	4	36,4	21	24,2
-ектопія шийки матки	-	-	3	4,4	1	9,1	4	4,6
-поліп цервікального каналу	2	25	7	10,2	2	18,1	11	12,6
-гіпертрофія та деформація	-	-	3	4,4	1	9,1	4	4,6
-лейкоплакія	-	-	2	2,9	-	-	2	2,3
Патологічні стани ендометрія, в т.ч.	2	25	12	17,6	2	18,1	16	18,4
-гіперплазія ендометрія,	1	12,5	5	7,3	1	9,1	7	8,1
-поліпоз ендометрія	1	12,5	7	10,2	1	9,1	9	10,3
Хронічний сальпінгоофорит	1	12,5	11	16,1	1	9,1	13	14,8
Кісти яєчників	-	-	3	4,4	-	-	3	3,5
Позаматкова вагітність	1	12,5	3	4,4	1	9,1	5	5,7
Неповне випадіння матки	1	12,5	2	2,9	-	-	3	3,5
Бартолініт	-	-	2	2,9	-	-	2	2,3
Гінекологічні захворювання заперечують	-	-	3	4,4	1	9,1	4	4,6
Поєднання захворювань	2	25	27	39,7	4	36,4	33	37,9

У всіх пацієнток діагностовано обтяжений соматичний анамнез (табл. 3.4). Це пов'язано з поступовим набуттям та накопиченням протягом всього життя різних гострих та хронічних захворювань. При цьому для

більшості жінок постменопаузального віку характерно поєднання 2-3 хронічних екстрагенітальних захворювань.

Таблиця 3.4

**Структура екстрагенітальних захворювань серед пацієнток
постменопаузального віку, абс. ч. (%)**

Екстрагенітальні захворювання та їх поєднання	1-а група, n=8		2-а група, n=68		3-а група, n=11		Всього, n=87	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Гіпертонічна хвороба (ГХ)	1	12,5	11	16,1	1	9,1	13	14,9
Ішемічна хвороба серця (ІХС)	-	-	6	8,8	-	-	6	6,9
ІХС та ГХ	1	12,5	7	10,3	1	9,1	9	10,3
ГХ та ревматизм	-	-	1	1,4	1	9,1	2	2,3
Ожиріння	-	-	6	8,8	1	9,1	7	8,1
Ожиріння та ГХ	1	12,5	4	5,8	1	9,1	6	6,9
Цукровий діабет (ЦД) II типу	-	-	2	2,9	1	9,1	3	3,5
ЦД II типу та ГХ	1	12,5	3	4,4	1	9,1	5	5,7
Ожиріння, ГХ та ЦД II типу	1	12,5	4	5,8	-	-	5	5,7
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	1	12,5	9	13,2	1	9,1	11	12,6
Хронічний (хр.) гастродуоденіт	-	-	2	2,9	1	9,1	3	3,5
Хр. панкреатит	-	-	2	2,9	1	9,1	3	3,5
Хр. бронхіт	-	-	4	5,8	-	-	4	4,6
Сечокам'яна хвороба	1	12,5	4	5,8	-	-	5	5,7

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Патологія щито- подібної залози	1	12,5	-	-	1	9,1	2	2,3
Фібroadенома молочної залози	-	-	3	4,4	1	-	3	3,5

У 46 (52,7%) хворих зустрічалась патологія серцево-судинної системи, яка представлена гіпертонічною хворобою, ішемічною хворобою серця в поєднанні з іншими захворюваннями або ізольовано. У 28 (32,2%) пацієнок мали місце ендокринні порушення: ожиріння спостерігалось у 18 (20,7%) хворих ізольовано, а також в поєднанні з іншими захворюваннями; ЦД II типу ізольовано та в поєднанні з іншими захворюваннями виявили у 13(14,9%) пацієнтів. Варикозне розширення вен нижніх кінцівок діагностовано у 11 (12,7%) жінок, захворювання шлунково-кишкового тракту – у 6 (7,0%) хворих, хронічні захворювання дихальної системи – у 4 (4,6%) хворих, сечокам'яна хвороба – у 5 (5,7%) пацієнок, патологія щитоподібної залози – у 2 (2,2%) хворих, захворювання молочних залоз – у 3 (3,5%) жінок.

У 28 (32,2%) хворих в анамнезі були посилення на оперативні втручання на органах репродуктивної системи. В 15 (17,3%) жінок виконувалися малі операції з приводу захворювань шийки матки.

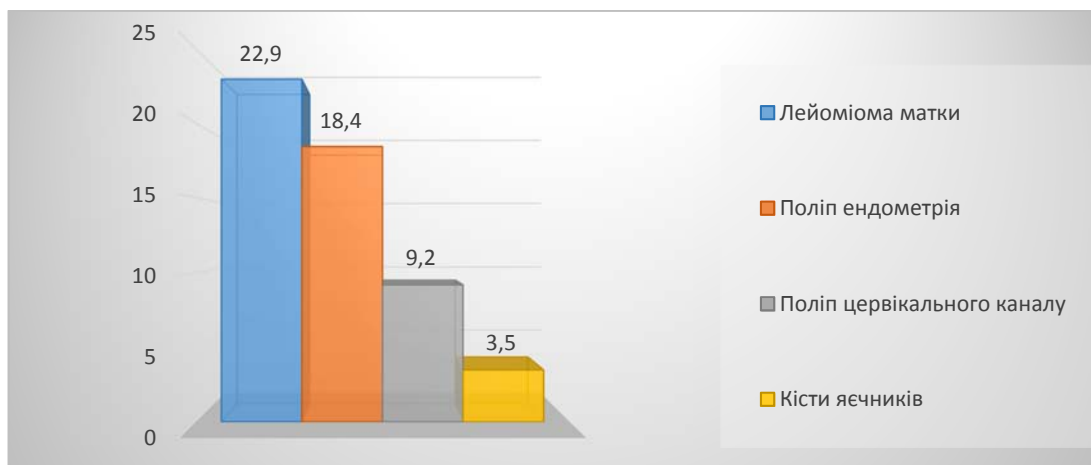


Рис. 3.2. Поєднання серозометри з патологічними процесами в органах репродуктивної системи за даними УЗД

При проведенні ультразвукового дослідження було встановлено, що при наявній внутрішньоматковій рідині, досить часто виявляються й інші патологічні процеси в органах репродуктивної системи. Так, за даними УЗД серозометра поєднувалася з лейоміомою матки у 22,9%, з поліпами ендометрія – у 18,4%, з поліпами цервікального каналу – у 9,2%, з кістами яєчників – в 3,5% випадків (рис. 3.2).

Також за даними ПГД у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною виявлено патологію ендометрія (рис. 3.3), а саме: просту неатипову гіперплазію ендометрія у 11,5%, поліпи ендометрія – у 32,2%, поліпи цервікального каналу – у 11,5%, передракові захворювання ендометрія (комплексну атипову гіперплазію ендометрія) – у 2,3% пацієток з серозометрою. У решти – 37 (42,5%) пацієток діагностовано ендометріальну атрофію за даними ПГД.

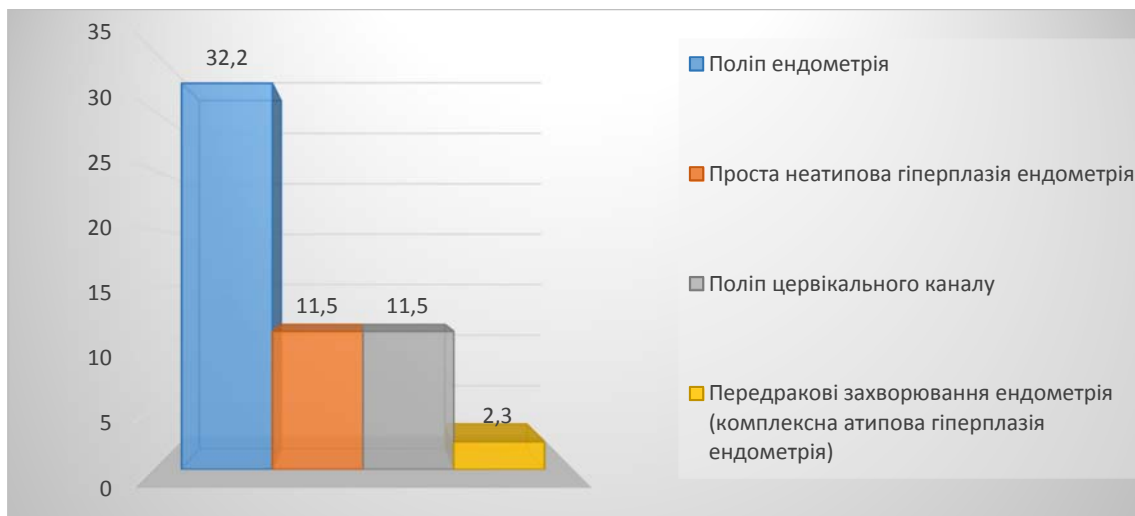


Рис. 3.3. Структура патології ендометрія за результатами ПГД

За наявності серозометри патологічні процеси в матці за даними ПГД виявлено у 57,5% випадків, що не залишає сумнівів в несприятливому прогностичному значенні внутрішньоматкової рідини. Встановлено, що частота внутрішньоматкової патології зростала зі збільшенням товщини ендометрія, за даними УЗД.

Отже, досить часто внутрішньоматкова рідина поєднується з іншими патологічними процесами в органах репродуктивної системи, такими як поліпи ендометрія та цервікального каналу, а також простою неатиповою гіперплазією ендометрія, за даними ПГД.

Звертає на себе увагу, що не завжди збігаються дані УЗД та дані ПГД. На думку багатьох авторів інформативність та точність трансвагінального УЗД в діагностиці внутрішньоматкової патології сягає лише 82-96,2 % [137]. Тому подальше вивчення нових методів діагностики та впровадження профілактичних заходів щодо накопичення внутрішньоматкової рідини в менопаузі має пріоритетне значення для запобігання патологічних процесів ендометрія в менопаузі.

Таким чином:

1. Частота внутрішньоматкової рідини на підставі клініко-статистичного аналізу за останні роки складає 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; найбільшу кількість – 4-5 та 6-7 штучних абортів виявлено у 34,7% та 29,2% випадків, відповідно;
 - екстрагенітальну патологію, зокрема, захворювання серцево-судинної, що зазначено у 52,7% пацієток, ожиріння – у 20,7%, захворювання шлунково-кишкового тракту – у 7,0% випадків, а також патологічні зміни зі сторони органів малого тазу, де найбільш часто виявлялась патологія шийки матки – у 24,2%, патологічні процеси ендометрія – у 18,4 % хворих.

3. 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 – у 3,5% випадків.
4. За даними ПГД при наявній серозометрії виявлено просту неатипову гіперплазію ендометрія у 11,5%, поліпи ендометрія – у 32,2%, поліпи цервікального каналу – у 11,5%, передракові захворювання ендометрія (комплексна атипова гіперплазія ендометрія) – у 2,3% пацієнток.
5. У 60,9 % жінок виявлений стеноз цервікального каналу шийки матки.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. 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.
2. 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.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПІХВИ ТА АСПРАТУ ПОРОЖНИНИ МАТКИ У ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ З ФІЗІОЛОГІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ТА ЗА НАЯВНОСТІ ВНУТРІШНЬОМАТКОВОЇ РІДИНИ

4.1. Клінічна характеристика жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною та з фізіологічним перебігом менопаузи

Проведено проспективне дослідження 130 пацієнок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною (основна група n=67) та з фізіологічним перебігом постменопаузального періоду (контрольна група n=63).

В результаті проспективного дослідження встановлено, що вік жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною, що входили до основної групи, був в межах 55 до 78 років (середній вік $64,8 \pm 5,2$ років). Тривалість постменопаузи коливалась від 7 до 25 років (середня тривалість менопаузи $13,8 \pm 2,9$ років). Відбір пацієнок постменопаузального періоду з наявною внутрішньоматковою рідиною відбувався при проведенні профілактичного ультразвукового дослідження, при цьому скарги у даної групи пацієнок були відсутні.

До контрольної групи увійшли пацієнтки постменопаузального періоду з фізіологічним перебігом постменопаузального періоду віком від 56 до 77 років (середній вік $63,9 \pm 4,8$ років). Тривалість постменопаузи коливалась від 6 до 23 років (середня тривалість менопаузи $14,8 \pm 3,9$ років).

Дані про вік настання менопаузи та тривалість постменопаузального періоду у пацієнок груп спостереження відображені в (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Вікові показники жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною та з фізіологічним перебігом менопаузи, $M \pm m$

Показники	Основна група, n =67	Контрольна група, n=63
Вік (роки)	55-78	56-77
Середній вік (років)	64,8±5,2	63,9±4,8
Середня тривалість менопаузи (років)	13,8 ± 2,9	14,8 ± 3,9
Середній вік настання менопаузи (років)	51,3±3,5	51,6±4,7

Таким чином, середній вік, середня тривалість менопаузи та середній вік настання менопаузи в групах порівняння достовірно не відрізнялись.

Розподіл жінок постменопаузального періоду в залежності від тривалості постменопаузи представлений в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Розподіл жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною та з фізіологічним перебігом менопаузи в залежності від тривалості постменопаузи, абс. ч., (%)

Тривалість постменопаузи, років	Основна група, n =67		Контрольна група, n=63	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
1-5	5	7,5	5	7,9
5-10	21	31,3	22	34,9
Більше 10	41	61,2	36	57,2

Проводили аналіз акушерського анамнезу, при цьому звертали увагу на початок менархе, який в обох групах статистично не відрізнявся. Середній вік початку менархе в основній групі складав $12,6 \pm 1,7$, а в контрольній групі – $12,7 \pm 1,9$. Також не виявлено достовірної різниці в кількості пологів у пацієнок постменопаузального віку в групах порівняння. Достовірні відмінності виявлені у пацієнок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною щодо порушення менструальної функції по типу гіперполіменореї, самовільних викиднів та вторинного безпліддя (16,4%, 16,4%, 5,9% відповідно), що вказувало на обтяжений акушерський анамнез даної групи пацієнок (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Акушерський анамнез у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною та з фізіологічним перебігом менопаузи, абс. ч., (%)

Показники	Основна група, n =67		Контрольна група, n=63	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Порушення менструальної функції по типу:				
-гіперполіменореї	11	16,4*	6	9,5
-олігоменореї	7	10,4	6	9,5
Пологи	61	91,1	58	92,1
Аборти	53	71,9*	29	46,1
Самовільні викидні	11	16,4*	5	7,9
Позаматкова вагітність	4	5,9	3	4,7
Первинне безпліддя	2	2,9	1	1,5
Вторинне безпліддя	4	5,9*	2	3,1

Примітка: * - $p < 0,05$.

Заслужує на увагу частота гінекологічних захворювань у пацієнок постменопаузального періоду (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Гінекологічний анамнез у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною та з фізіологічним перебігом менопаузи, абс. ч., (%)

Нозологічні форми	Основна група, n =67		Контрольна група, n=63	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Лейоміома матки	19	28,3	16	25,3
Захворювання шийки матки, в тому числі (т. ч.)	20	29,8*	15	23,8
-ектопія шийки матки	5	7,4	6	9,5
-поліп цервікального каналу	11	16,4	6	9,5
-гіпертрофія та деформація	2	2,9	2	3,1
-лейкоплакія	2	2,9	1	1,5
Патологічні стани ендометрія, в т.ч.	13	19,4	11	17,4
-гіперплазія ендометрія,	7	10,5	6	9,5
-поліпоз ендометрія	6	8,9	5	7,4
Запальні захворювання матки та додатків	25	37,3*	15	23,8
Кісти яєчників	6	8,9	5	7,9

Примітка: * - $p < 0,05$.

Представлені дані свідчать про високу частоту запальних процесів матки та додатків (37,3%), патології шийки матки (29,8%) в анамнезі при достовірному її підвищенні у пацієнок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною.

Нами проведений аналіз оперативних втручань на органах малого тазу у пацієнок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною та фізіологічним перебігом менопаузи (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Оперативні втручання у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною та з фізіологічним перебігом менопаузи, абс. ч., (%)

Оперативні втручання	Основна група, n =67		Контрольна група, n=63	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
При захворюваннях шийки матки	25	37*	16	25,3
При запальних захворюваннях додатків матки	6	8,9*	1	1,5
Кесарів розтин	5	7,4	4	6,3
Повторні вишкрібання порожнини матки після ускладнених медичних абортів	6	8,9*	3	4,7

Примітка: * - $p < 0,05$.

Аналіз даних, представлено в таблиці, вказує, що відсоток оперативних втручань у пацієнок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною при захворюваннях шийки матки склав 37%, при запальних захворюваннях додатків матки – 8,9%, повторних вишкрібань порожнини матки після ускладнених медичних абортів – 8,9%, у порівнянні з жінками контрольної групи, в якій ці показники становили 25,3%, 1,5% та 4,7%, відповідно.

Проводився аналіз структури екстрагенітальної патології у пацієнок досліджуваних груп, завдяки якому відзначено, що на момент обстеження у всіх пацієнок спостерігались супутні соматичні захворювання, проте, у жінок основної групи виявлено 2 та більше хронічних екстрагенітальних захворювання. Структура супутньої екстрагенітальної патології представлена в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

**Структура екстрагенітальних захворювань у жінок
постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною та з
фізіологічним перебігом менопаузи, абс. ч., (%)**

Екстрагенітальні захворювання та їх поєднання	Основна група, n=67		Контрольна група, n=63	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
1	2	3	4	5
Гіпертонічна хвороба (ГХ)	49	73,1*	31	49,2
Ішемічна хвороба серця (ІХС)	21	31,3	19	30,1
ІХС та ГХ	37	55,2*	23	36,5
ГХ та ревматизм	4	5,9	3	4,7
Ожиріння	9	13,4	7	11,1
Ожиріння та ГХ	7	10,4	5	7,9
Цукровий діабет (ЦД) II типу	5	7,4	4	6,3
ЦД II типу та ГХ	4	5,9	3	4,7
Ожиріння, ГХ та ЦД II типу	4	5,9	3	4,7
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	12	17,9	11	17,4
Хронічний (хр.) гастродуоденіт	17	25,3	15	23,8

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4	5
Хр. панкреатит	5	7,4	4	6,3
Хр. бронхіт	9	13,4	7	11,1
Сечокам'яна хвороба	8	11,9	6	9,5
Патологія щитоподібної залози	22	32,8*	10	15,8
Фібroadенома молочної залози	7	10,4	6	9,5
Заперечують супутню патологію	2	2,9	3	4,7

Примітка: * - $p < 0,05$.

Аналіз показав, що у пацієток обох груп виявлено високу частоту патології серцево-судинної системи: гіпертонічну хворобу (73,1% та 49,2%, відповідно), ішемічну хворобу серця (31,3% та 30,1%, відповідно), а також поєднання цих захворювань (55,2% та 36,5%, відповідно). У жінок груп спостереження виявлено патологію травної системи – хронічний гастродуоденіт (25,3 та 23,8%, відповідно); патологію щитоподібної залози (32,8% та 15,8%, відповідно).

Звертає на себе увагу, що у пацієток основної групи найбільш частим проявом є гіпертонічна хвороба (73,1%), патологія щитоподібної залози (32,8%), а також поєднання ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби (55,2%).

Проводилась оцінка щодо оперативних втручань з приводу екстрагенітальної патології, результати якої представлені в табл. 4.7. Як видно з даних таблиці, найбільш частим оперативним втручанням є апендектомія, що складала 19,4%.

Таблиця 4.7

**Оперативні втручання з приводу екстрагенітальної патології у жінок
постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною та з
фізіологічним перебігом менопаузи, абс. ч., %**

Оперативні втручання	Основна група, n=67		Контрольна група, n=63	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Апендектомія	13	19,4	13	20,6
Тонзилектомія	4	5,9	3	4,7
Холецистектомія	5	7,4	6	9,5
Секторальна резекція молочної залози	2	2,9	3	4,7
Субтотальна резекція щитоподібної залози	4	5,9	2	3,1

Висновок. Достовірно частіше у пацієток основної групи з наявною внутрішньоматковою рідиною виявлено ускладнений акушерсько-гінекологічний анамнез. Так, у пацієток постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною частіше виявлялися порушення менструальної функції за типом гіперполіменореї (16,4%), самовільні викидні (16,4%) та вторинне безпліддя (5,9%). Також у пацієток постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною була виявлена висока частота запальних процесів матки та додатків (37,3%), патології шийки матки в анамнезі (29,8%), з приводу чого у пацієток основної групи достовірно вищий відсоток оперативних втручань при захворюваннях шийки матки (37%), запальних захворюваннях додатків матки (8,9%), повторних вишкрібань порожнини матки після ускладнених медичних абортів (8,9%). Аналіз екстрагенітальної патології

у пацієнок основної групи виявив високу частоту патології серцево-судинної системи, зокрема гіпертонічну хворобу – у 73,1%, а також поєднання ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби – у 55,2% випадків, також часто зустрічалась патологія щитоподібної залози – у 32,8% випадків.

4.2. Стан мікробіоценозу піхви у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною та з фізіологічним перебігом менопаузи

Проведено вивчення особливостей мікробіоценозу піхви жінок постменопаузального періоду з наявною внутрішньоматковою рідиною та з фізіологічним перебігом менопаузи, що включало визначення видового та кількісного складу мікрофлори за допомогою бактеріоскопічних та мікробіологічних досліджень вмісту піхви. В результаті виявлені відмінності щодо складу мікрофлори груп спостереження (рис. 4.1).



Рис. 4.1. Склад мікрофлори піхви жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною та з фізіологічним перебігом менопаузи

В результаті проведеного комплексного обстеження, що включало мікробіологічне та бактеріоскопічне дослідження мікрофлори, та аналіз характеру епітелію піхви шляхом визначення рН піхвового вмісту, індексу стану піхви (табл. 4.8 та табл. 4.9) жінок основної та контрольної груп розподілено на 3 групи відповідно, в залежності від мікробіоценозу піхви:

основна група:

1-а група – пацієнтки з атрофічним кольпітом 35 (52,2%),

2- група – пацієнтки з бактеріальним вагінозом 26 (38,8%),

3-я група – пацієнтки з умовним нормоценозом 6 (8,9%) (табл. 4.10).

Жінки постменопаузального періоду з фізіологічним перебігом менопаузи, що склали контрольну групу, в результаті дослідження також розподілені на три групи в залежності від мікроекології піхви:

1-а група – пацієнтки з атрофічним кольпітом 17 (26,9%),

2- група – пацієнтки з бактеріальним вагінозом 9 (14,3%),

3-я група – пацієнтки з умовним нормоценозом 37 (58,8%) (табл. 4.11).

Звертає на себе увагу те, що серед жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною частіше виявляли атрофічний кольпіт 52,2% та бактеріальний вагіноз 38,8%.

Серед жінок постменопаузального періоду з фізіологічним перебігом менопаузи переважали жінки, у яких виявлено умовний нормоценоз 58,8%.

В результаті обстеження у 52 пацієнток обох груп діагностований атрофічний кольпіт – 35 (52,2%) та 17 (26,9%), відповідно.

Звертає на себе увагу відсутність вираженої лейкоцитарної реакції (кількість лейкоцитів не перевищувало 10 в полі зору в обох групах). Загальне мікробне навантаження не перевищувало 6 Lg КУО / мл піхвового вмісту в обох групах. Мікроорганізми, що найчастіше виявлялись у разі атрофічного кольпіту: *Staphylococcus* spp. (42,8% та 52,9%), *Streptococcus* spp. (31,4 та 41,1%), *Candida* spp. (20,1% та 29,4%), *Fusobacterium* (28,5% та 35,2%), відповідно. Максимальне мікробне навантаження характерне для *Enterococcus*, *Streptococcus* spp. та *Candida* spp. (до 6 Lg КУО / мл). *Lactobacillus* spp. виявлені у 20,1% та 29,4%, відповідно, але титр їх залишався низьким <3-4 Lg КУО / мл. При вираженій атрофії слизової піхви росту мікрофлори не виявлено у 8,5% та 11,7% випадках, відповідно.

В результаті комплексного обстеження пацієнток обох груп у 35 з них виявлений бактеріальний вагіноз – 26 (38,8%) та 9 (14,3%), відповідно.

Бактеріальний вагіноз мав перебіг без ознак запалення, про що свідчить відсутність лейкоцитарної реакції та наявність поодиноких лейкоцитів в препараті. У всіх обстежуваних жінок обох груп при мікробіологічному аналізі вмісту піхви виявлені різні поєднання мікроорганізмів. Загальне мікробне навантаження коливалось в межах 5-9 Лг КУО / мл піхвового вмісту в обох групах. Мікроорганізми, що найчастіше виявлялися при бактеріальному вагінозі: *Enterococcus* (46,1% та 55,5%), *Gardnerella vag./Prevotella* (30,7% та 44,4%), *Candida spp.* (19,2% та 22,2%), *Peptostreptococcus spp.* (23,1% та 22,2%). Максимальне мікробне навантаження характерно для *Streptococcus spp.* до 9 КУО / мл, *Bacteroides spp.* та *Gardnerella vag./Prevotella* до 8 КУО / мл. *Lactobacillus spp.* були виявлені у 23,1% та 33,3% випадків, відповідно, титр при цьому був до 6 КУО / мл.

Умовний нормоценоз виявлений у 43 пацієнток обох груп – 6 (8,9%) та 37 (58,8%), відповідно. Для цього стану було характерно 100% наявність *Lactobacillus spp.*, титр яких коливався 5-7 КУО / мл. Значення рівня рН було в межах (3,8-4,7 та 3,8-4,8), відповідно, що свідчить про достатній рівень глікогену в епітеліальних клітинах поверхневого шару. З таблиці видно, що видовий склад мікроорганізмів був відносно різноманітний.

Виявлялись *Staphylococcus spp.* (33,3 та 35,1%), *Escherichia coli* (33,3% та 27,1%), *Corynebacterium spp.* (16,5% та 13,5%), *Streptococcus spp.* (16,6% та 8,1). При цьому максимальне мікробне навантаження для цих мікроорганізмів було в межах 3-5 КУО / мл.

Отримані дані дозволяють припустити, що в постменопаузі через дефіцит естрогенів неспецифічна резистентність піхвового біотопу істотно знижується. Це означає, що нижні відділи уrogenітального тракту стають вразливими для колонізації патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою та розвитку запальних процесів.

Таблиця 4.8

**Особливості рН, індексу стану піхви у пацієнок
постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною**

	1 група (n=17)	2 група (n=9)	3 група (n=37)
рН	5,0-6,0	>5	3,8-4,7
Індекс стану піхви	3-4	3-4	4-5
Лейкоцитарна реакція	До 10 в полі зору	Одиничні в препараті	До 10 в полі зору

Таблиця 4.9

**Особливості рН, індексу стану піхви у пацієнок з фізіологічним
перебігом менопаузи**

	1 група (n=35)	2 група (n=26)	3 група (n=6)
рН	5,0-6,0	>5	3,8-4,8
Індекс стану піхви	3-4	3-4	4-5
Лейкоцитарна реакція	До 10 в полі зору	Одиничні в препараті	До 10 в полі зору

За даними літератури встановлено, що при місцевому лікуванні препаратами з додаванням естрогенів відбувається відновлення нормальної мікрофлори піхви з переважанням лактобактерій та покращується епітеліальна диференціація. Цей естрогеновий ефект на епітелій визначається підвищеною продукцією антимікробних пептидів і більш тісним міжклітинним зв'язком, що перешкоджає бактеріям досягати клітин, де вони можуть накопичуватись, а потім з'являтися і викликати нову інфекцію. Естрогени при місцевому застосуванні на сьогодні вважаються безпечними для ендометрію у більшості жінок в постменопаузі [138].

Таблиця 4.10

Склад мікрофлори піхви у жінок постменопаузального періоду з серозометрою

Назва мікроорганізмів	1 група (n=35)			2 група (n=26)			3 група (n=6)		
	Атрофічний кольпіт			Бактеріальний вагіноз			Умовий нормоценоз		
	Частота виявлення		Кількість, Lg КУО / мл	Частота виявлення		Кількість, Lg КУО / мл	Частота виявлення		Кількість, Lg КУО / мл
	абс.ч.	%		абс.ч.	%		абс.ч.	%	
Lactobacillus spp.	7	20,1	<3-4	6	23,1	6	6	100*	5-7
Staphylococcus spp.	15	42,8*	<3-5	5	19,2	7	2	33,3	3-5
Corynebacterium spp.	-	-	-	7	26,9	7	1	16,6	3-5
Bacteroides spp.	5	14,2	<3	6	23,1	8	-	-	-
Escherichia coli	8	22,8	3-5	6	23,1	6	2	33,3	<3-5
Enterococcus	7	20,1	3-6	12	46,1*	7	1	16,6	4-6
Streptococcus spp.	11	31,4	3-6	7	26,9	9	1	16,6	<3
Klebsiella spp.	1	2,8	3-4	4	15,3	5	-	-	
Enterobacter spp.	1	2,8	3-4	3	11,5		-	-	
Gardnerella vag./Prevotella	-	-	-	8	30,7*	8	-	-	
Proteus mirabilis	-	-	-	4	15,3	7	-	-	
Candida spp.	7	20,1*	3-6	5	19,2*	6	-	-	
Peptostreptococcus spp.	1	2,8	3-4	6	23,1*	6	-	-	
Fusobacterium	10	28,5*	<3	-	-	-	-	-	
Росту немає	3	8,5	-	-	-	-	2	33,3	-

Примітка: * - $p < 0,05$.

Таблиця 4.11

Склад мікрофлори піхви у жінок з фізіологічним перебігом менопаузи

Назва мікроорганізмів	1 група (n=17)			2 група (n=9)			3 група (n=37)		
	Атрофічний кольпіт			Бактеріальний вагіноз			Умовий нормоценоз		
	Частота виявлення		Кількість, Lg КУО / мл	Частота виявлення		Кількість, Lg КУО / мл	Частота виявлення		Кількість, Lg КУО / мл
	абс.ч.	%		абс.ч.	%		абс.ч.	%	
Lactobacillus spp.	5	29,4	<3-4	3	33,3	6	37	100*	5-7
Staphylococcus spp.	9	52,9*	<3-5	2	22,2	7	13	35,1	3-5
Corynebacterium spp.	1	5,8	<3	3	33,3	7	5	13,5	3-5
Bacteroides spp.	3	17,6	<3	2	22,2	8	-	-	-
Escherichia coli	4	23,5	3-5	1	11,1	6	10	27,1	<3-5
Enterococcus	5	29,4	3-6	5	55,5*	7	3	8,1	4-6
Streptococcus spp.	7	41,1	3-6	2	22,2	9	3	8,1	<3
Klebsiella spp.	1	5,8	3-4	3	33,3	5	-	-	
Enterobacter spp.	1	5,8	3-4	1	11,1	6	-	-	
Gardnerella vag./Prevotella	2	11,7	3-4	4	44,4*	8	-	-	
Proteus mirabilis	-	-	-	1	11,1	7	-	-	
Candida spp.	5	29,4*	3-6	2	22,2*	6	-	-	
Peptostreptococcus spp.	1	5,8	3-4	2	22,2*	6	-	-	
Fusobacterium	6	35,2*	<3	-	-	-	-	-	
Росту немає	2	11,7	-	-	-	-	2	32,4	-

Примітка: * - p<0,05.

Висновок. Таким чином проведені дослідження показали що серед жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною частіше виявляли атрофічний кольпіт 52,2% та бактеріальний вагіноз 38,8% на тлі таких мікроорганізмів *Staphylococcus spp.*, *Candida spp.*, *Enterococcus*, *Gardnerella vag./Prevotella*, *Peptostreptococcus spp.*

4.3. Мікробіологічні особливості аспірату з порожнини матки у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною

У відповідності до завдань нашого дослідження проведено мікробіологічний аналіз аспірату з порожнини матки у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною для вивчення контамінації різними видами мікроорганізмів. Матеріал для дослідження отриманий до проведення пайпель-біопсії ендометрія або гістерорезектоскопії та відправлений на бактеріологічне дослідження та методом ПЛР.

В результаті проведеного мікробіологічного аналізу аспірату з порожнини матки встановлено, що у жінок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною мало місце масивне мікробне навантаження ендометрія. Загальна кількість мікроорганізмів досягала 5-8 lg КУО/мл. Виявлено полімікробний характер мікрофлори. Мікробне навантаження корелювало з кількістю рідини в порожнині матки, при цьому за даними літератури при фізіологічному перебігу при культуральному дослідженні не має росту мікроорганізмів [139].

Найбільш часто зустрічалися *Lactobacillus spp.* – 23 (34,3%). Також серед УПМ, що персистували в аспіраті, взятому з порожнини матки виявлені: *Staphylococcus spp.* – 15 (22,4%), *Escherichia coli* – 11 (16,4%), *Enterococcus* – 11 (16,4%). Рідше зустрічалися *Bacteroides spp.* – 7 (10,5%), *Gardnerella vaginalis* – 7 (10,5%), *Streptococcus spp.* – 6 (8,9%), *Peptostreptococcus spp.* – 6 (8,9%), *Proteus mirabilis* – 4 (5,9%), *Candida spp.* – 2 (2,9%).

Якісний склад мікроорганізмів представлений як аеробною, так і анаеробною мікрофлорою, при цьому мікробні асоціації з 2-3 мікроорганізмів в ендометрії відзначені у 88% жінок (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

**Бактеріологічні показники аспірату з порожнини матки у жінок
постменопаузального періоду з серозометрою, абс. ч., (%)**

Назва мікроорганізмів	Частота виявлення (n=67)		Ступінь обсіменіння Lg КУО / мл
	Абс. ч.	%	
Lactobacillus spp.	23	34,3	6
Staphylococcus spp.	15	22,4	7
Corynebacterium spp.	2	2,9	6
Bacteroides spp.	7	10,5	5
Escherichia coli	11	16,4	6
Enterococcus	11	16,4	7
Streptococcus spp.	6	8,9	8
Klebsiella spp.	1	1,5	5
Enterobacter spp.	1	1,5	7
Gardnerella vaginalis	7	10,5	7
Proteus mirabilis	4	5,9	7
Candida spp.	2	2,9	6
Peptostreptococcus spp.	6	8,9	6
Fusobacterium	2	2,9	5

Методом ПЛР проведено вивчення вірусно-бактеріальної контамінації порожнини матки у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною різними видами мікроорганізмів (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

**ПЛР діагностика аспірату з порожнини матки у жінок
постменопаузального періоду з серозометрою, абс. ч., (%)**

Назва мікроорганізмів	Частота виявлення (n=67)	
	Абс.	%
Mycoplasma hominis	7	10,4
Mycoplasma genitalium	8	11,9
Ureaplasma urealyticum	11	16,4
Ureaplasma parvum	6	8,9
Chlamydia trachomatis	3	4,5
Cytomegalovirus hominis	3	4,5
Herpes simplex I, II	12	17,9
Epstein-Barr virus	2	2,9

Висновок. У жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною найбільш часто зустрічався Herpes simplex I, II у 17,9%, а також Ureaplasma urealyticum – 16,4%, приблизно в однаковому співвідношенні виявлялася Mycoplasma hominis та Mycoplasma genitalium 10,4% та 11,9%, відповідно. При цьому спостерігалися 2-3 компонентні асоціації мікроорганізмів. Разом з тим у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною, спостерігається спорідненість мікрофлори порожнини матки та піхви, що має скринінгово-діагностичне значення та контроль ефективності лікування.

4.4. Патоморфологічні особливості аспірату з порожнини матки у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною

Після проведеної гістероскопії з наступною гістерорезектоскопією, отриманий матеріал направлений для проведення патоморфологічного дослідження.

Так, поліпи ендометрія виявлені в 25 випадках (37,3%), при цьому залозисто-фіброзні поліпи були виявлені в 7 випадках (10,4%), а фіброзні поліпи в 18 випадках (26,8%).

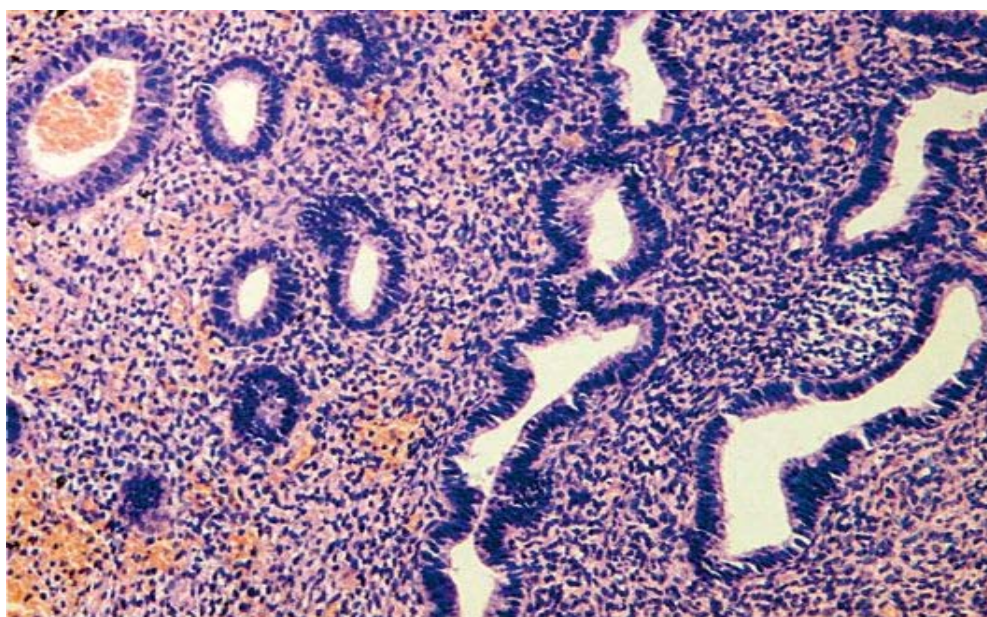


Рис. 4.2. Залозисто-фіброзний поліп ендометрія в постменопаузальному періоді. Забарвлення гематоксилін та еозин. Ок.: 10, об.:20

Морфологічною ознакою залозисто-фіброзних поліпів є наявність стромального компоненту на фоні помірно зниженого залозистого компоненту. При аналізі стромального компоненту виявлено велику кількість колагенових волокон та мінливість судинного компоненту (рис. 4.2).

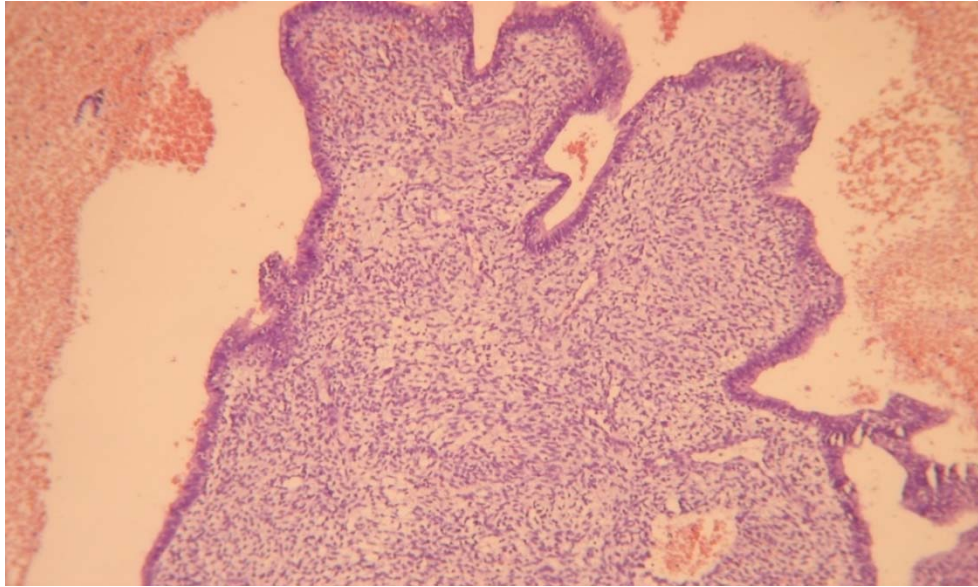


Рис. 4.3. Фіброзний поліп ендометрія в постменопаузальному періоді.
Забарвлення гематоксилін та еозин. Ок.: 10, об.:20

Характерною патоморфологічною ознакою фіброзних поліпів є переважання стромального компоненту у вигляді строми (клітинної або грубої), яка багата на колагенові волокна (рис. 4.3).

Просту неатипову гіперплазію ендометрія виявлено в 9 випадках (13,4%).

Для простої неатипової гіперплазії ендометрія патоморфологічною особливістю є потовщений та збільшений в обсязі ендометрій в об'ємі, збільшення кількості залозистих та стромальних компонентів, при збереженому між ними балансі. Крім того, характерною ознакою неатипової гіперплазії ендометрія є кістозне розширення залоз різної величини з нерівномірним розташуванням, які вкриті однорядним та багаторядним циліндричним епітелієм. Стромальний компонент має слабовиражену інфільтрацію лейкоцитами, лімфоцитами та плазмоцитами та нерівномірне розташування судин. Окремі ділянки ендометрія мають застійне повнокров'я та тромбоз. При цьому атипія, як епітеліального так і стромального компонентів, не спостерігається (рис. 4.4).

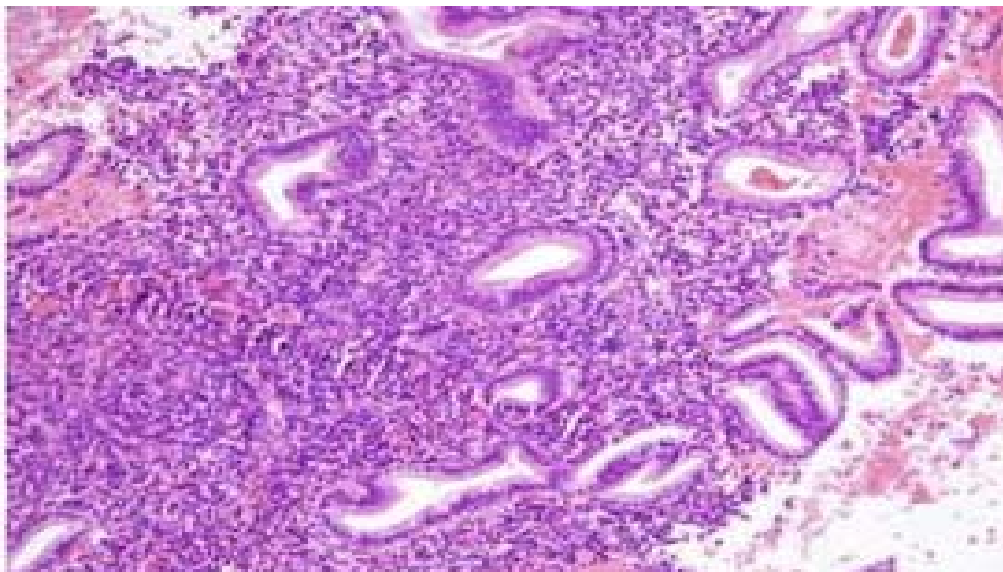


Рис. 4.4. Проста неатипова гіперплазія ендометрія в постменопаузальному періоді. Зabarвлення гематоксилін та еозин. Ок.: 10, об.:20

Комплексну атипову гіперплазію ендометрія виявлено у 2 (2,9%) пацієнок, характерною ознакою якої було значне повнокров'я та наявність тромбів в просвіті окремих судин; в стромальному компоненті спостерігався набряк та помірно-виражена лімфо-макрофагальна інфільтрація, наявність атипії (рис. 4.5).

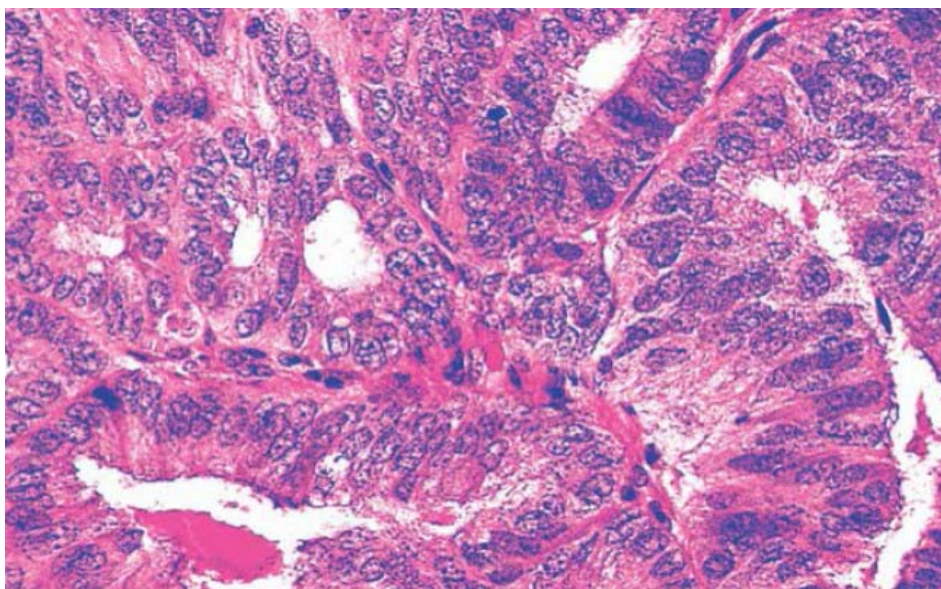


Рис. 4.5. Комплексна атипова гіперплазія ендометрія в постменопаузальному періоді. Зabarвлення гематоксилін та еозин. Ок.: 10, об.:20

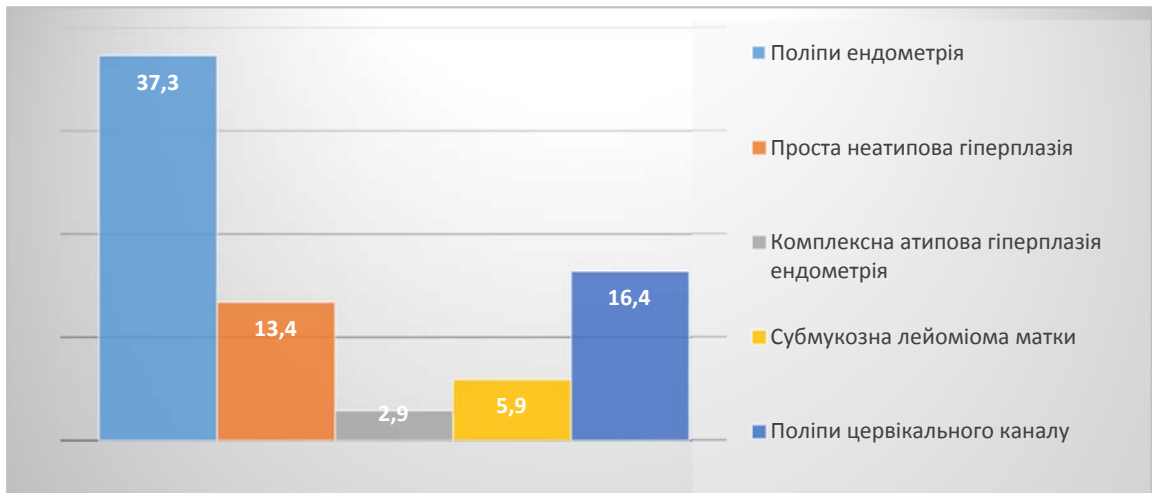


Рис. 4.6. Патологія ендометрія, що виявлена під час гістологічного дослідження

Висновок. Розподіл жінок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною з виявленою патологією ендометрія під час патоморфологічного дослідження встановив: поліпи ендометрія виявлено у 25 (37,3%) пацієнток, просту неатипову гіперплазію – у 9 (13,4%) пацієнток, комплексну атипову гіперплазію ендометрія – у 2 (2,9%) пацієнток, субмукозну лейоміому матки – у 4 (5,9%) пацієнток, поліпи цервікального каналу – у 11 (16,4%) пацієнток (рис. 4.6).

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. 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.
2. 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.

3. Кузьміна А. В. Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною / А. В. Кузьміна, Т. В. Ковалюк. // Здоровье женщины. – 2019. – №7(143). – С. 95–98.

РОЗДІЛ 5

УЛЬТРАЗВУКОВА ТА СОНОЕЛАСТОГРАФІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗУ У ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ З ФІЗІОЛОГІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ТА ПРИ НАЯВНОСТІ ВНУТРІШНЬОМАТКОВОЇ РІДИНИ

5.1. Ультразвукова та соноеластографічна характеристика органів малого тазу у жінок з фізіологічним перебігом постменопаузи

Проведено комплексне ультразвукове дослідження, яке передбачало ультразвукове дослідження в режимі сірої шкали, доплерометрію для оцінки судинного малюнка і компресійну соноеластографію для визначення відповідності отриманих якісних зображень з еластографічними типами шкали еластографічних зображень.

Аналізувались ехограми у жінок з фізіологічним перебігом постменопаузи. При цьому звертає на себе увагу, що зі збільшенням часу менопаузального періоду відбувається поступове зменшення розмірів тіла матки та відмічається підвищення ехогенності ендометрія.

В роботі особливу увагу ми приділяли вивченню товщини середньої маткової структури (М-ехо), а також оцінювали її форму, контури та внутрішню будову. Товщина М-ехо коливалась від 1 до 3 мм (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Розміри матки у жінок з фізіологічним перебігом постменопаузи,

M±m

Тривалість постменопаузи	Довжина тіла матки (см)	Товщина тіла матки (см)	Ширина тіла матки (см)	Товщина М-ехо	Довжина шийки матки (см)	Товщина шийки матки (см)
Постменопауза 1-5 років	3,8 ±0,6	3,1 ±0,5	3,6 ±0,6	2,9 ±0,3	2,9 ±0,4	2,4 ±0,5
Постменопауза > 5 років	3,3 ±0,5	2,5 ±0,5	3,1 ±0,5	2,1 ±0,4	2,4 ±0,5	2,1 ±0,4

В постменопаузальному періоді процеси інволюції структурних розмірів матки і шийки матки супроводжуються зниженням васкуляризації цих органів. Права і ліва маткові артерії зареєстровано у всіх обстежуваних жінок постменопаузального періоду з фізіологічним перебігом менопаузи. Аркуатні артерії зареєстровані у 19 (86,36%) жінок з тривалістю менопаузи від 2 до 5 років, у 21 (58,3%) жінок з тривалістю менопаузи більше 10 років. Радіальні артерії зареєстровано у 15 (68,1%) жінок з тривалістю менопауз від 5 до 10 років та у 15 (41,6%) жінок з тривалістю менопаузи більше 10 років. Тобто, візуалізація радіальних артерій ендометрія достовірно зменшувалась зі збільшенням тривалості постменопаузи. Ні в однієї пацієнтки не було зареєстровано спіральні та базальні артерії. Це свідчить про аваскуляризацію ендометрія, що призводило до певних труднощів при пошуку маткових артерій (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Показники доплерометрії артерій матки у жінок з фізіологічним перебігом постменопаузи, $M \pm m$

Артерії матки	Тривалість постменопаузи		
	Постменопауза 1-5 років	Постменопауза 5-10 років	Постменопауза > 10 років
1	2	3	4
Права маткова:	n=5	n=22	n=36
V_{max} (см/с)	25,1±1,3	20,6±1,6	15,9±1,1
V_{min} (см/с)	3,1±1,4	1,7±1,1	0,9±1,3
PI	2,56±0,96	2,54±1,05	2,26±0,87
IR	0,89±0,09	0,92±0,06	0,92±0,09

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4
Ліва маткова:	n=5	n=22	n=36
V_{max} (см/с)	24,9±1,7	2,73±0,8	15,9±1,7
V_{min} (см/с)	3,1±1,5	1,46±1,8	0,9±1,6
PI	2,67±0,89	2,54±1,01	2,44±0,9
IR	0,9±0,8	0,95±0,06	0,95±0,08
Аркуатні:	n=5	n=19	n=21
V_{max} (см/с)	15,9±0,87	15,3±0,36	14,2±0,74
V_{min} (см/с)	2,9±0,54	2,5±0,47	2,1±0,19
PI	2,5±0,63	2,4±0,37	2,38±0,84
IR	0,91±0,07	0,89±0,04	0,85±0,08
Радіальні:	n=4	n=15	n=15
V_{max} (см/с)	7,3±0,32	7,1±0,87	6,9±0,27
V_{min} (см/с)	1,04±0,67	1,03±0,54	1,02±0,69
PI	1,84±0,46	1,78±0,35	1,69±0,45
IR	0,81±0,09	0,8±0,04	0,78±0,07

Найбільш характерною для жінок з фізіологічним перебігом постменопаузи є наявність кривих, при яких спостерігається повна відсутність діастолічного кровоплину або діастолічний компонент з'єднується з попереднім систолічним компонентом, але відсутній в кінці серцевого циклу.

Таким чином, у пацієток зі збільшенням тривалості постменопаузи зменшується діастолічний компонент, що свідчить про прогресуюче склерозування судин. Це призводить до того, що зі збільшенням тривалості менопаузи поступово знижується максимальна (V_{max}) та мінімальна (V_{min}) швидкості кровоплину в досліджувальних судинах матки. Індекс PI залишався достатньо стабільним протягом 10 років від закінчення менструації. У жінок постменопаузального періоду тривалістю більше 10 років відбувається поступове зниження показника PI. На підставі отриманих при доплерометрії

кривих швидкостей артеріального кровотоку обчислено значення V_{max} , V_{min} , PI , IR для всіх досліджуваних судин.

У таблиці 5.2 представлені середні показники доплерометрії артерій матки. У міру віддалення від основних судин, що живлять тіло матки, до судин меншого діаметра відзначається поступове зниження показників судинного опору.

Так, у жінок постменопаузального віку з фізіологічним перебігом менопаузи, виявлено, що якісні і кількісні параметри кровоплину в маткових артеріях змінюються протягом збільшення тривалості постменопаузального періоду. Цей процес характеризувався зменшенням як V_{max} , так і V_{min} . При цьому значення індексів периферичного опору, особливо IR , залишалось досить стабільним, що свідчить про зниження рівня перфузії. З прогресуванням менопаузи відбувається поступове склерозування судин, що визначається поступовим зниженням показників судинного опору у судинах у міру віддалених від основних судин, що живлять тіло матки, до судин меншого діаметра.

На наступному етапі обстеження у пацієнток постменопаузального періоду з фізіологічним перебігом менопаузи проведено ультразвукове дослідження в режимі соноеластографії. Пацієнтки постменопаузального періоду з фізіологічним перебігом розділені на кілька груп в залежності від його тривалості. При соноеластографії у 3 пацієнток, з тривалістю менопаузи до 5 років, міометрій і ендометрій картований еластичним типом, з включенням ділянок високої щільності, і у 1 жінки на тлі еластичного міометрія зеленого кольору визначались поодинокі, щільні ділянки синього кольору (рис. 5.1).

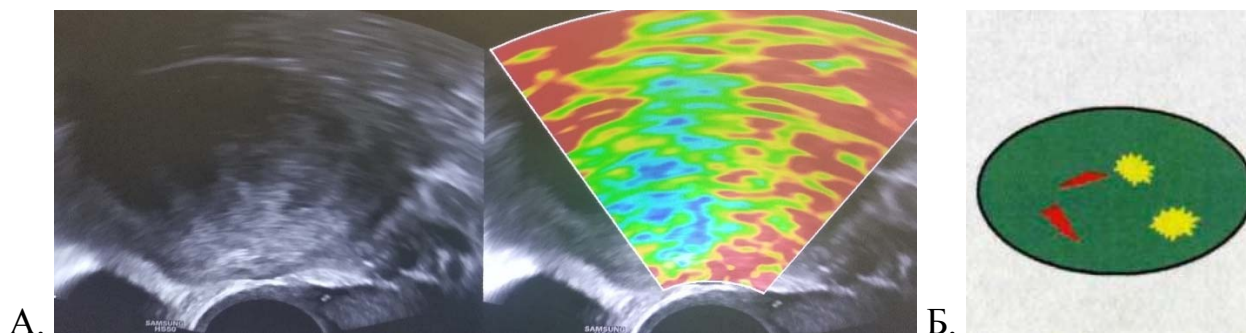


Рис. 5.1. А - еластограмма матки, менопауза 2 роки.

Б – схематичне зображення еластичного типу

У 3 жінок, з тривалістю менопаузи від 5 до 10 років, міометрій і ендометрій картований еластичним типом, з одиничними, щільними включеннями і у 19 пацієнток еластичним типом, з включенням ділянок високої щільності (рис. 5.2).

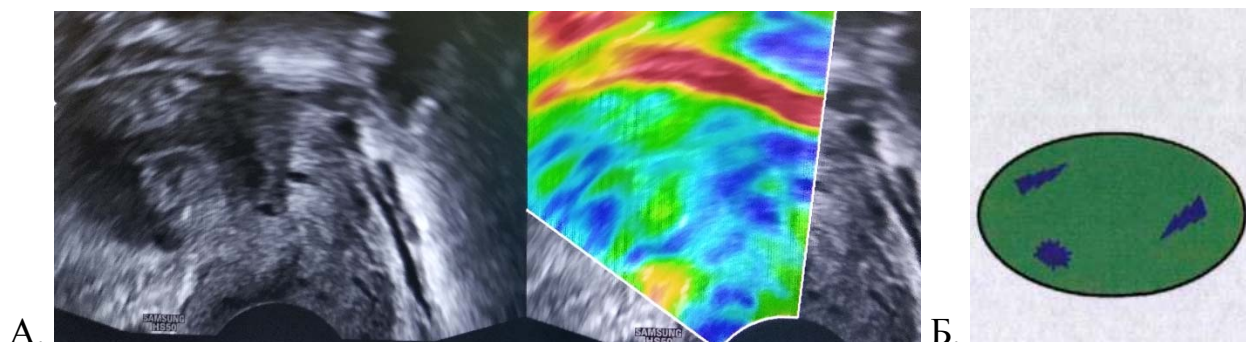


Рис. 5.2. А - еластограмма матки, менопауза 6 років.

Б - схематичне зображення еластичного типу

У всіх 36 пацієнток з тривалістю менопаузи більш 10 років матка картована еластичним зеленим кольором, з ділянками високої щільності блакитного кольору (рис. 5.3).

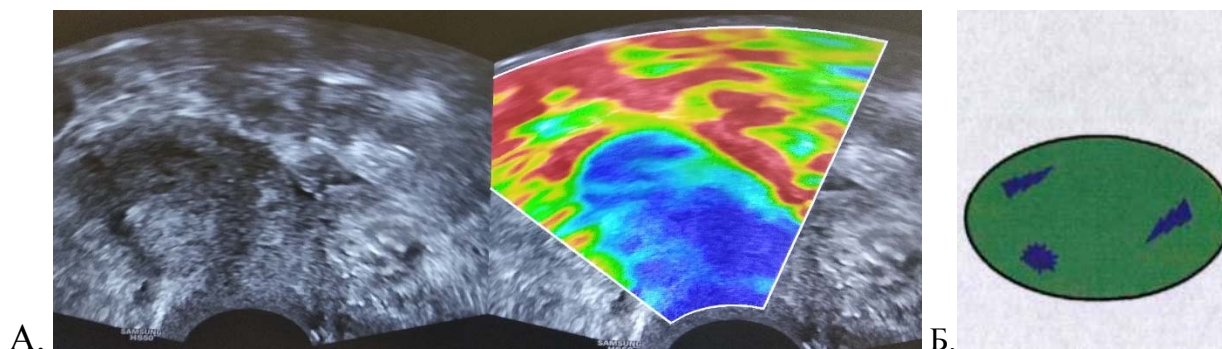


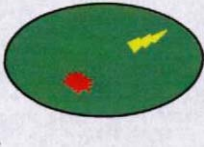

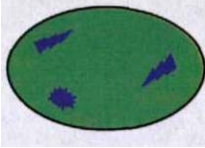
Рис. 5.3. А - еластограма матки, менопауза 15 років.

Б - схематичне зображення змішаного, щільно-еластичного типу

Таким чином, у жінок постменопаузального періоду з фізіологічним перебігом простежувалась залежність ступеня вираженості щільних або м'яких включень в залежності від тривалості менопаузи (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Соноеластографія матки у жінок постменопаузального періоду з фізіологічним перебігом, абс. ч., (%)

Тривалість менопаузи, років, (n=63)	Типи еластичності, абс. ч., (%)		
			
Постменопауза 1-5 років, n=5	3 (4,7%)	1 (1,58%)	1 (1,58%)
Постменопауза 5-10 років, n=22	3 (4,7%)	-	19 (30,1%)
Постменопауза \geq 10 років, n=36	-	-	36 (57,1%)

Зі збільшенням тривалості менопаузи кількість ділянок підвищеної щільності в структурі міометрія зустрічалась частіше 22 (34,8%), що

обумовлено інволютивними змінами матки. При тривалості менопаузи більше 10 років у всіх 36 (57,1%) спостереженнях у жінок постменопаузального періоду з фізіологічним перебігом еластичність матки помірно дифузно щільна.

5.2. Ультразвукова та соноеластографічна характеристика органів малого тазу у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною

Усім жінкам постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною (n=67) проводилось комплексне ультразвукове дослідження, яке включало в себе ультразвукове дослідження в режимі сірої шкали та доплерометрію для оцінки судинного малюнка та компресійну соноеластографію для визначення відповідності отриманих якісних зображень з еластографічними типами шкали еластографічних зображень.

При аналізі ехограм у всіх жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною наявна внутрішньоматкова рідина, яка при проведенні ультразвукового дослідження відображалась повною анехогеністю (рис. 5.4).

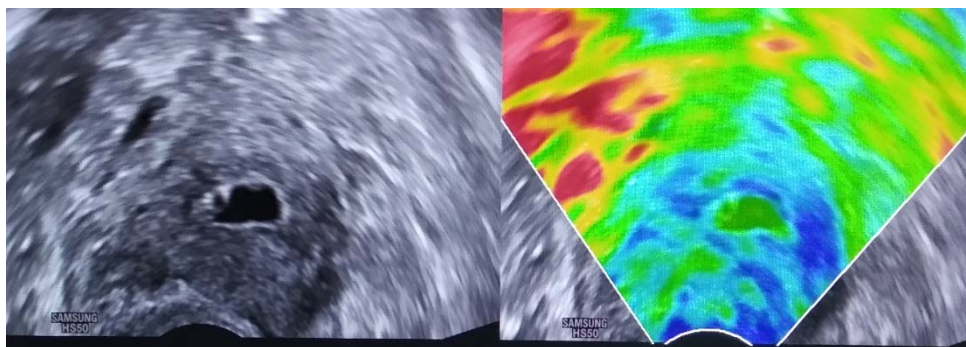


Рис. 5.4. Внутрішньоматкова рідина в порожнині матки

Проводилась оцінка кількості внутрішньоматкової рідини (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Показники кількості внутрішньоматкової рідини у жінок
постменопаузального періоду**

Кількість пацієнток	Кількість рідини		
	<3 мм	3-6 мм	>6 мм
	n=19	n=25	n=23

Проводилась доплерометрія жінкам постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною, в результаті чого виявлені характерні зміни якісних і кількісних параметрів кровотоку в маткових артеріях в залежності від кількості внутрішньоматкової рідини. Показники доплерометрії судин матки у пацієнток з внутрішньоматковою рідиною представлені в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

**Показники доплерометрії артерій матки у жінок постменопаузального
періоду з внутрішньоматковою рідиною, $M \pm m$**

Артерії матки	Кількість внутрішньоматкової рідини		
	<3 мм	3-6 мм	>6 мм
1	2	3	4
Права маткова:	n=19	n=25	n=23
V_{max} (см/с)	26±0,23	28,2±2,7*	31,1±2,7*
V_{min} (см/с)	3,0±0,	3,7±0,7*	5,6±0,6*
PI	2,86±0,95	2,64±1,07*	2,28±0,83*
IR	0,92±0,09	0,87±0,08*	0,82±0,08**
Ліва маткова:	n=19	n=25	n=23
V_{max} (см/с)	25,7±0,14	27,2±2,2*	30,9±2,3*
V_{min} (см/с)	3,1±0,93	3,5±0,67*	4,9±0,7*
PI	2,9±0,96	2,73±0,45*	2,31±0,9*
IR	0,9±0,08	0,85±0,06*	0,83±0,08**

Продовження таблиці 5.5

1	2	3	4
Аркуатні:	n=19	n=25	n=23
Vmax (см/с)	14,6±1,38	15,3±1,39	17,9±1,74*
Vmin (см/с)	2,5±0,64	3,1±1,47*	3,9±0,19**
PI	2,5±0,36	2,1±0,37*	1,92±0,84*
IR	0,89±0,07	0,81±0,04*	0,77±0,08**
Радіальні:	n=15	n=16	n=13
Vmax (см/с)	7,33±1,39	7,89±3,85*	9,6±1,27**
Vmin (см/с)	1,14±0,67	2,03±0,64*	2,5±0,69*
PI	1,7±0,46	1,5±0,35*	1,09±0,45*
IR	0,83±0,09	0,77±0,04*	0,68±0,07**

Примітка: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

При проведенні доплерометрії у жінок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною права та ліва маткові артерії, а також аркуатні артерії візуалізувались у всіх обстежуваних. Радіальні артерії визначались в групі жінок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною до 3 мм тільки у 15 (78,9%) пацієнок; з внутрішньоматковою рідиною від 3 до 6 мм – у 16 (64%) пацієнок; з внутрішньоматковою рідиною більше 6 мм – у 13 (56,5%) пацієнок.

При накопиченні невеликої кількості рідини (<3 мм) у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною, показники доплерометрії маткових артерій ідентичні з показниками жінок постменопаузального періоду з фізіологічним перебігом.

У міру збільшення кількості внутрішньоматкової рідини, збільшувалась як пікова систолічна (Vmax), так і кінцева діастолічна швидкість (Vmin). Всі криві швидкості кровоплину мають діастолічний компонент на відміну від жінок з фізіологічним перебігом постменопаузального періоду. Відзначено тенденцію зниження показників

індексів судинного опору (PI та IR) зі збільшенням кількості внутрішньоматкової рідини, що свідчило про підвищення інтенсивності кровоплину в судинах матки.

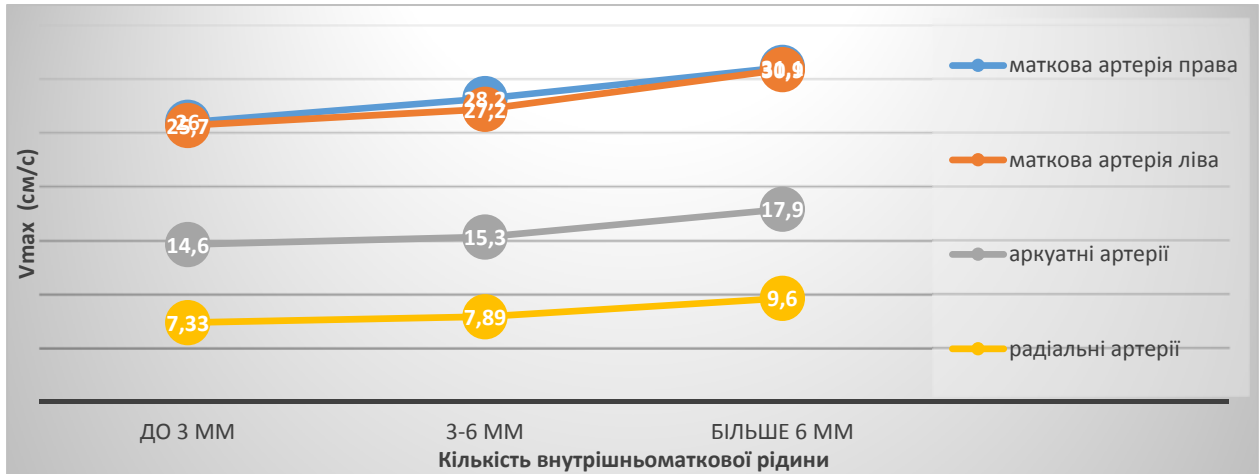


Рис. 5.5. Зміни значень V_{max} (см/с) в судинах матки в залежності від кількості внутрішньоматкової рідини у жінок постменопаузального періоду

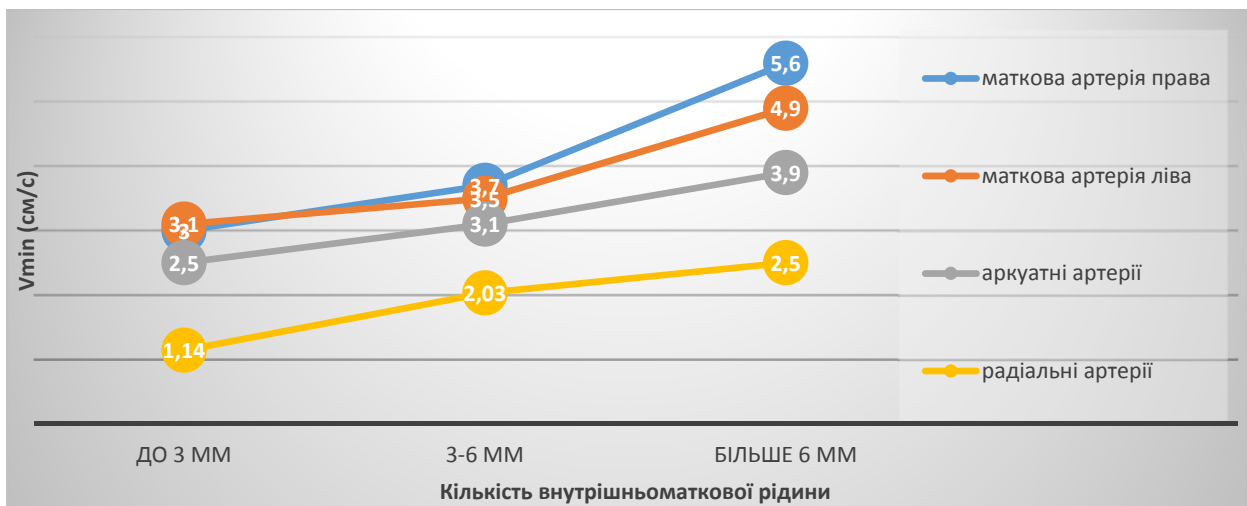


Рис. 5.6 Зміни значень V_{min} (см/с) в судинах матки в залежності від кількості внутрішньоматкової рідини у жінок постменопаузального періоду

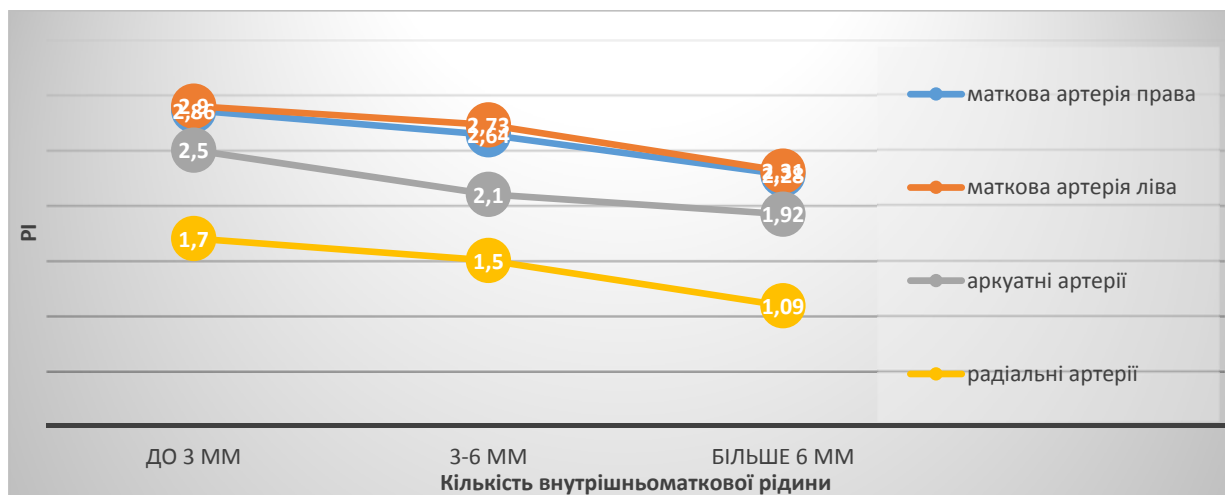


Рис. 5.7 Зміни значень PI в судинах матки в залежності від кількості внутрішньоматкової рідини у жінок постменопаузального періоду

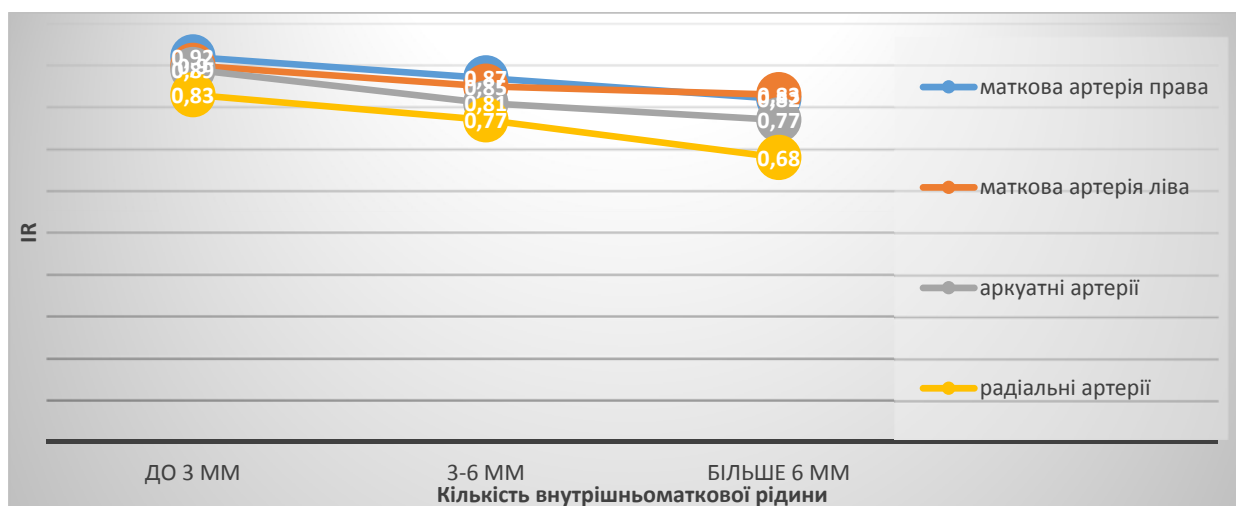


Рис. 5.8. Зміни значень IR в судинах матки в залежності від кількості внутрішньоматкової рідини у жінок постменопаузального періоду

Таким чином, у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідини, а особливо зі збільшенням її кількості, відбуваються зміни в судинах матки, про що свідчать зміни при доплерометричному дослідженні показників периферичного опору. Це вказує на підвищення інтенсивності кровообігу в судинному кровотоку матки та

збільшенні перфузії, яке відбувається через зниження показників периферичного опору.

Після проведення комплексного ультразвукового дослідження, що включало в себе ультразвукове дослідження в режимі сірої шкали та доплерометрію судин матки, для оцінки еластичності тканин матки в режимі реального часу активізувався режим компресійної соноеластографії.

Так при комплексному аналізі патології ендометрія у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною з застосуванням компресійної соноеластографії на етапі діагностики поліпи ендометрія візуалізовані у 23 (34,3%) пацієнток, гіперплазія ендометрія – у 11 (16,4%) пацієнток, субмукозна лейоміома матки – у 4 (5,9%) пацієнток, поліпи цервікального каналу – у 10 (14,9) пацієнток.

При проведенні комплексного ультразвукового дослідження поліпи ендометрія візуалізувались як поодинокі або множинні додаткові, округлі утворення в структурі ендометрія, з чітко визначеною судинною ніжкою і деформацією серединного М-ехо. У 21,7% спостережень (5 пацієнток) поліпи візуалізувались в В-режимі, проте судинна ніжка не визначалась. У 3 (13,04%) пацієнток в В-режимі додаткові утворення на фоні внутрішньоматкової рідини в структурі ендометрія не визначались.

При проведенні соноеластографії, у 23 жінок постменопаузального періоду, поліпи визначались як утворення зниженої або підвищеної щільності на тлі обвідної їх лінії високої еластичності, яка відповідала порожнини матки з наявною внутрішньоматковою рідиною. У режимі соноеластографії, в усіх випадках, поліпи ендометрія картувались переважно еластичним зеленим кольором (II тип еластограмми). Відмічено, що еластографічна картина поліпів ендометрія залежить від їх гістологічної будови. Проте визначення відмінності еластичних типів еластограм за гістологічною структурою поліпа не є клінічно значимо.

Поліпи цервікального каналу у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною діагностовані у 10 (14,9%) пацієток.

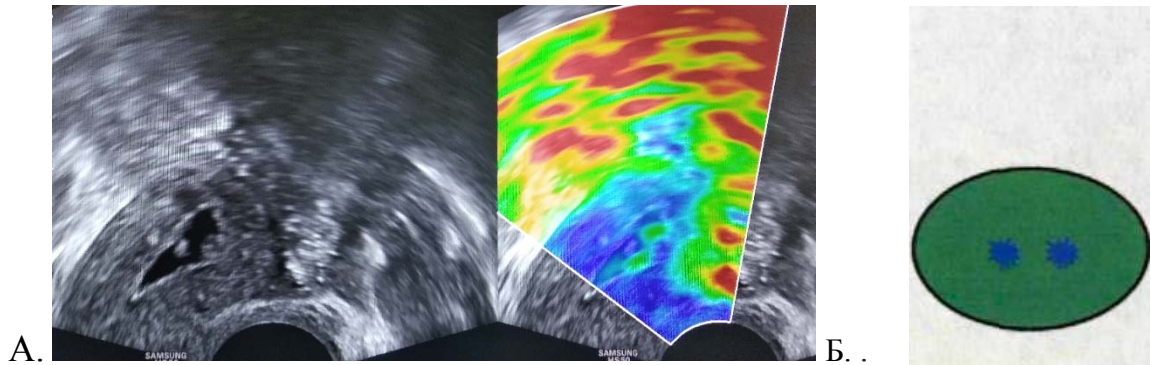


Рис. 5.9. А - еластограмма поліпа ендометрія.

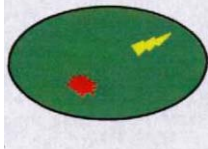

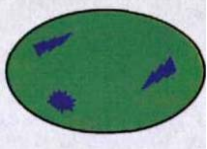
Б - схематичне зображення еластичного типу

У 11 (16,4%) жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною діагностовано гіперплазію ендометрія, яка при проведенні соноеластографії картувалася еластичним типом еластограми зеленого кольору з множинними високоеластичними включеннями червоного кольору. Соноеластографія підтверджувала наявність потовщеного та «м'якого» ендометрія.

При проведенні соноеластографії у 4 (5,9%) жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною виявлено субмукозну лейоміому матки, яка картувалася еластичним типом еластограми зеленого кольору з різними щодо щільності характеристиками вузлів. При цьому різна щільність вузлів залежала від їх гістологічної будови (переважання фіброзного або м'язового компонента) (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

**Соноеластографія матки у жінок постменопаузального періоду з
внутрішньоматковою рідиною, абс. ч., (%)**

Утворення	Типи еластичності		
			
Поліп ендометрія	-	-	23 (34,3%)
Поліп цервікального каналу	-	-	10 (14,9%)
Гіперплазія ендометрія	2 (2,9%)	9 (13,4%)	-
Субмукозна міома матки	-	-	4 (5,9%)

Висновок. Таким чином, у міру збільшення кількості внутрішньоматкової рідини, зростає як пікова систолічна (V_{max}), так і кінцева діастолічна швидкість (V_{min}). 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.

При ультразвуковому аналізі структури матки у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною із застосуванням компресійної соноеластографії на етапі діагностики поліпи ендометрія виявлені 34,3% пацієток, гіперплазія ендометрія – у 16,4% пацієток,

субмукозна лейоміома матки – у 5,9% пацієток, поліпи цервікального каналу – 14,9 пацієток.

Компресійна соноеластографія показала достовірні результати при виявленні внутрішньоматкової патології.

5.3. Вивчення результатів трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією та його комбінації з соноеластографією при обстеженні жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною

Співставлення результатів дослідження в оцінці інформативності трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією та його комбінації з соноеластографією при обстеженні жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною проводили після отримання результатів морфологічного дослідження зразків ендометрія.

Так, на першому етапі дослідження для виявлення патології ендометрія у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною проводилось трансвагінальне ультразвукове дослідження з доплерометрією.

Після дослідження патології ендометрія при стандартному УЗ-дослідженні, для оцінки еластичності тканин в режимі реального часу активізувався режим соноеластографії.

За даними порівняльного аналізу інформативності проведення двох методів дослідження встановлено, що чутливість трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією становила лише 83%, тоді як в комбінації з соноеластографією – 95%, тобто чутливість методу діагностики патології ендометрія у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною підвищилась на 12 %. (табл. 5.7). Специфічність методу діагностики з використанням трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією становило 80,5%, тоді як додаткове

використання соноеластографії підвищило специфічність методу на 13,5%, що склало 94% при поєднанні двох методів дослідження.

Таблиця 5.7

**Порівняльний аналіз інформативності результатів ТВУЗД з
доплерометрією та його комбінації з соноеластографією при виявленні
патології ендометрія у жінок постменопаузального періоду з
внутрішньоматковою рідиною**

Тест	Формула	ТВУЗД з доплерометрією, % (1)	ТВУЗД з доплерометрією +соноеластографія, % (2)
Чутливість методу	$a/(a+c)$	83	95
Специфічність методу	$d/(b+d)$	80,5	94
Прогностична цінність позитивного результату	$a/(a+b)$	85	96
Прогностична цінність негативного результату	$d/(c+d)$	78	94
Відношення правдоподібності позитивного результату	Чутливість/(1-специфічність)	1,04	1,02
Відношення правдоподібності негативного результату	(1-чутливість)/специфічність	1,01	1
Передтестова вірогідність (розповсюдженість/преваленс)	$(a+c)/(a+c+b+d)$	57	55
Передтестові шанси	Розповсюдженість/(1-розповсюдженість)	1,01	1,01
Точність діагностичного методу	$(a+d)/(a+c+b+d)$	82	95
Відношення шансів (Вш)	$(ad)/(bc)$	20,7	40,5

Виявлено відмінності при порівнянні прогностичної цінності позитивного та негативного результатів трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією та в поєднанні з соноеластографією. Прогностична цінність позитивного та негативного результатів для трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією склала 85% та 78%, відповідно, тоді як в поєднанні з соноеластографією – 96% та 94%, відповідно.

Отже, поєднання трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією із застосуванням соноеластографії у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною сприяє підвищенню якості діагностики на дооперіційному етапі та сприяє визначенню критеріїв щодо проведення гістерорезектоскопії серед даних жінок з метою морфологічного дослідження патології ендометрія.

Слід зазначити, що відсоток хибно негативних результатів становив лише 4,47% та стосувався лише поліпів ендометрія та цервікального каналу. При цьому гіперплазія ендометрія та субмукозна лейоміома матки морфологічно підтверджені в 100% попередньо запідозрених випадків, що свідчить про високу діагностичну цінність компресійної соноеластографії у пацієнок постменопаузального з внутрішньоматковою рідиною.

Отже, в діагностиці поліпів ендометрія, гіперплазії ендометрія, а також в поєднанні їх з субмукозними міоматозними вузлами компресійна соноеластографія дозволяє не тільки виявити або підтвердити наявність новоутворення, але й оцінити природу утворення і його локалізацію, а у випадках розширення порожнини матки - визначити характер її вмісту (серозне чи геморагічне).

Висновок. За даними порівняльного аналізу інформативності проведення двох методів дослідження встановлено, що чутливість трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією становила 83%, тоді як в комбінації з соноеластографією – 95%, тобто чутливість методу діагностики патології ендометрія підвищилась на 12 %. Специфічність методу діагностики

з використанням трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією становила 80,5%, тоді як додаткове використання соноеластографії підвищило специфічність методу на 13,5%, що склало 94% при поєднанні двох методів дослідження.

Прогностична цінність позитивного та негативного результатів для трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією склала 85% та 78%, відповідно, тоді як в поєднанні з соноеластографією – 96% та 94%, відповідно.

5.4. Особливості проведення гістерорезектоскопії у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною

Після проведення функціональних методів дослідження, що включало ультразвукове дослідження з доплерометрією та соноеластографію, пацієнткам постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною та виявленою патологією ендометрія проведено гістерорезектоскопію з подальшою патоморфологічною оцінкою отриманого матеріалу та верифікацією діагнозу.

На сьогоднішній день, гістерорезектоскопія вважається «золотим стандартом» щодо виявлення та лікування внутрішньоматкової патології.

При цьому мало місце анатомічні особливості матки у пацієнток постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною, що створювало труднощі при проведенні операції, що виявлялося у вигляді атрофічних змін тканин та часткової або повної атрезії цервікального каналу.

Так, при проведенні гінекологічного огляду серед пацієнток постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною у 39 (58,2%) виявлено атрезію зовнішнього вічка шийки матки, у 19 (28,4%) з цих хворих – додатково діагностовано атрезію внутрішнього вічка шийки матки, що виявлено при зондуванні шийки матки під час оперативного втручання. Таким

чином, утруднення при розширенні цервікального каналу спостерігались у 25 (37,3%) пацієток (рис.5.10).



Рис. 5.10. Атрезія внутрішнього вічка

Пацієткам з атрезією цервікального каналу проводилося зондування цервікального каналу під контролем ультразвукового дослідження. У 25 (37,3%) випадків при неможливості проходження цервікального каналу зондом, проводили розширення ендоскопічними щипцями або ножицями під гістероскопічним контролем (рис.5.11).



Рис. 5.11. Розширення цервікального каналу ендоскопічними щипцями

При проведенні зондування цервікального каналу у 2 (2,9%) пацієток отримано в помірній кількості рідину жовтого-зеленого кольору (піометру). З

приводу цього, спочатку проводився курс антибіотикотерапії з визначенням типу збудника та чутливістю до антибіотика, з наступною гістерорезектоскопією (рис. 5.12).



Рис. 5.12. Піометра, що діагностована після зондування цервікального каналу

Після оглядової гістероскопії пацієнткам постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною за потреби виконана оперативна гістерорезектоскопія з використанням ендоскопічних щипців та ножиць.

Результати гістологічного дослідження приймалися за 100%-у верифікацію діагноза.

Під час гістологічного дослідження поліпи ендометрія виявлено у 25 (37,3%) пацієнток, просту неатипову гіперплазію – у 9 (13,4%) пацієнток, комплексну атипову гіперплазію ендометрія – у 2 (2,9%) пацієнток, субмукозну лейоміому матки – у 4 (5,9%) пацієнток, поліпи цервікального каналу – у 11 (16,4%) пацієнток (рис. 5.13).

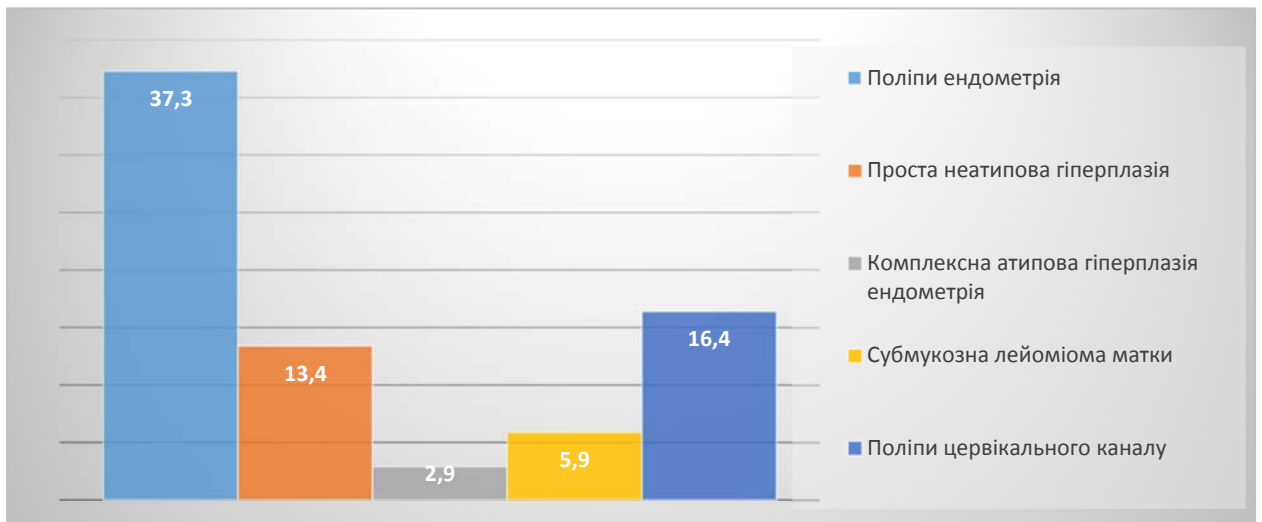


Рис. 5.13. Патологія ендометрія, що виявлена під час гістологічного дослідження

Висновок. Таким чином, серед пацієток постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною у 58,2% виявлено атрезію зовнішнього вічка, при цьому з них у 28,4% – атрезія внутрішнього вічка.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. 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.
2. 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.

РОЗДІЛ 6

ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ЖІНОК З ВНУТРІШНЬОМАТКОВОЮ РІДИНОЮ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

6.1. Оптимізація тактики ведення жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною

Нами розроблений і впроваджений алгоритм ведення жінок з внутрішньоматковою рідиною (серозометрою) в постменопаузальному періоді (рис. 6.1).

На першому етапі всі пацієнти проходили скринінгове трансвагінальне ультразвукове дослідження, враховуючи його неінвазивність, широку доступність та достатню діагностичну цінність.

При встановленні ультразвукового заключення – внутрішньоматкова рідина (серозометра) – жінкам проводився ретельний збір анамнезу з визначенням факторів ризику, загально-клінічні обстеження для визначення загального соматичного стану.

Додатково здійснювали доплерівське картування судин матки, яке має значення для динамічного спостереження з метою оцінки ефективності лікування.

Комплексне ультразвукове дослідження передбачало ультразвукове дослідження в режимі сірої шкали та доплерометрію судин матки. Для оцінки еластичності тканин в режимі реального часу активізувався режим компресійної соноеластографії для визначення відповідності отриманих якісних зображень з еластографічними типами шкали еластографічних зображень, що базується на визначенні еластичності тканин.

За потреби – проводилися консультації суміжних спеціалістів для корекції соматичного стану пацієнтів постменопаузального періоду з внутрішньоматковою патологією.

Після проведення передопераційної підготовки усім пацієнткам з внутрішньоматковою рідиною проведено аспірацію внутрішньоматкової рідини з подальшим комплексним мікробіологічним, бактеріологічним, а за необхідності, вірусологічним дослідженням, ПЛР діагностику аспірату порожнини матки.

При підозрі на внутрішньоматкову патологію, діагностовану після проведення комплексного обстеження, що включало ультразвукове дослідження та доплерометрію судин матки, компресійну соноеластографію – проводилась гістероскопія (гістерорезектоскопія) з наступним патогістологічним дослідженням отриманого матеріалу.

При достовірних ехографічних ознаках атрофії ендометрія та за даними компресійної соноеластографії, що дозволяє виявити нормальну ехоструктуру постменопаузального ендометрію, у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною біопсія проводилась за допомогою аспіраційної кюретки Pipelle.

На підставі даних отриманих після проведення комплексного ультразвукового дослідження, доплерометрії судин матки, компресійної соноеластографії з комплексним мікробіологічним, цитолгічним, бактеріологічним, а також при необхідності, вірусологічними дослідженнями аспірату та патогістологічними дослідженнями отриманого матеріалу після проведення гістероскопії (гістерорезектоскопії), проводили лікування.

В результаті проведеного комплексного обстеження, що включало мікробіологічне та бактеріоскопічне дослідження мікрофлори, аналіз характеру епітелію піхви шляхом визначення рН вмісту піхви, індексу стану піхви жінки постменопаузального періоду з серозометрією розподілені на 3 групи в залежності від мікроекології піхви:

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

Тактика лікування залежала від отриманих результатів дослідження.

Для цього в кожній групі пацієнти були довільно розділені навпіл на 2 підгрупи:

1-а група – 35 пацієнок: підгрупа А – 17 пацієнок, підгрупа Б – 18 пацієнок.

2- група – 26 пацієнок: підгрупа А – 13 пацієнок, підгрупа Б – 13 пацієнок.

3-я група – 6 пацієнок: підгрупа А – 3 пацієнок, підгрупа Б – 3 пацієнок.

Так, в підгрупі А проведено комплексне поетапне лікування. На першому етапі лікування жінкам постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною з урахуванням результатів мікробіологічного дослідження застосовувались етіотропні препарати (орнідазол 500 мг 2 рази на добу протягом 7 днів у поєднанні з офлоксацином 200 мг 2 рази на день 7-10 днів, флюконазол 150 мг 1 раз на добу 7-10 днів). При неможливості виявити етіологічний фактор застосовували емпіричну антимікробну терапію, що мала забезпечувати елімінацію широкого спектру можливих умовно-патогенних мікроорганізмів. Одночасно призначались нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) з групи похідних фенілоцтової кислоти у вигляді свічок: 100 мг 1 раз на добу 10 днів *per rectum*. Місцево вагінальні капсули (до складу яких входить неоміцину сульфат, поліміксину В сульфат, ністатин) по 1 свічці 1 раз на добу протягом 12 днів. Передбачуване в ході антибактеріальної терапії подальше зниження частоти та інтенсивності колонізації молочно-кислими бактеріями досліджуваного біотопу, диктувало необхідність включення в комплексну терапію пробіотичних препаратів (до складу яких входили *Lactobacillus helveticus* та молочна кислота): 40 крапель 3 рази на добу протягом 14 днів.

На другому етапі, після контрольного мікробіологічного дослідження, що виключало наявність патогенної мікрофлори, використовували вагінальні капсули, до складу яких входив проместрин (синтетичний естрогеноподібний

засіб для місцевого застосування, який при інтравагінальному введенні не чинить системного впливу). Препарат застосовували 1 раз на добу протягом 10 днів інтравагінально, потім 2 рази на тиждень протягом двох тижнів, в подальшому 1 раз на тиждень протягом трьох місяців.

В підгрупі Б проведено неповний курс лікування, що включав лише перший етап етіотропного лікування. Другий етап був відсутній.

Так, за даними ультразвукового дослідження пацієнтки підгрупи А, що отримали повний двоетапний курс лікування, через місяць спостереження мали повне спорожнення порожнини матки в 81,3% випадків та зменшення передньозаднього розміру матки в – 23,7% випадків. Після другого етапу лікування у цих жінок визначено повне спорожнення порожнини матки в 92,5% випадків і у 11,7% пацієнток відзначено зменшення кількості рідини в порожнині матки. У пацієнток підгрупи Б через місяць відзначено повне спорожнення порожнини матки в 73,5% і зменшення передньозаднього розміру порожнини матки – у 17,1% випадків. Через 3 місяці після лікування у пацієнток II групи виявлено рецидив – накопичення рідини в порожнині матки в 51,7% випадків і 9,3% збільшення кількості рідини.

При дослідженні вагінального біоптату через місяць після лікування у жінок підгруп А та Б спостерігалось зменшення числа випадків виділень патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів у піхві. При культуральному дослідженні вагінальних виділень відзначалась елімінація абсолютних анаеробів і гарднерел. Концентрація лактобацил сягала нормативних значень ($6 - 7 \lg \text{ КУО} / \text{ мл}$). У ряді випадків виділені факультативно-анаеробні УПМ у невеликій ($<3 \lg \text{ КУО} / \text{ мл}$) або помірній кількості ($4 \lg \text{ КУО} / \text{ мл}$ стафілококк, діфтероїди, кишкова паличка). Результати комплексного мікробіологічного контролю свідчили про відновлення мікроценозу. Через 6 місяців лікування у цих групах було виявлено зменшення УПМ на 85% та 47%, відповідно. Крім того, при динамічному спостереженні протягом 6 місяців в аналізах виявлено

збільшення обсіменіння вагінального вмісту лактобациллами на 87% і 43% у жінок постменопаузального періоду в підгрупах А та Б, відповідно ($p < 0,05$).

Через 1-3-6 місяців лікування проводилось визначення рівня рН та індексу стану піхви у пацієток постменопаузального віку підгруп А та Б.

Дані, отримані при рН-метрії, вказують на зрушення показників кислотно-лужної рівноваги в бік збільшення кислотності піхвового середовища у жінок підгрупи А. У цих пацієток відзначалась повноцінна проліферація епітелію, відновлення кровообігу піхви при визначенні індексу стану піхви. У підгрупі Б ці зміни статистично недостовірні (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

**Зміни показників рН та індексу стану піхви у пацієток
постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною
в процесі лікування**

	Підгрупа А		Підгрупа Б	
	рН	Індекс стану піхви	рН	Індекс стану піхви
до лікування	5,5 - 6,0	2-3	5,5 - 6,0	2-3
через 1 міс.	5,0-5,5	3	5,1-5,5	3
через 3 міс.	4,7-5,0*	4*	5,5-6,0	3
через 6 міс.	3,5-4,5**	5**	5,5-6,0	3

Примітка: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

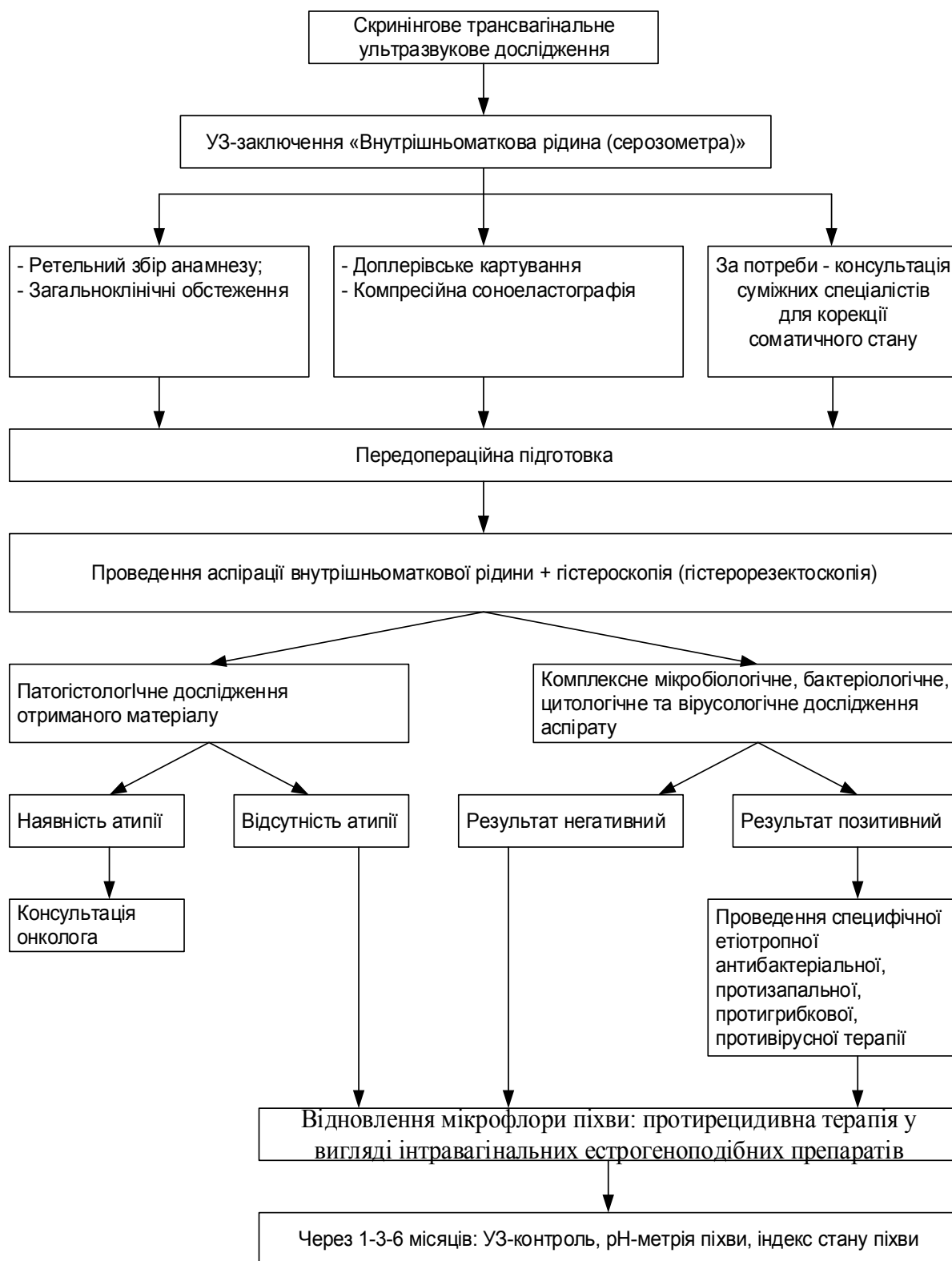


Рис. 6.1. Алгоритм ведення жінок з внутрішньоматковою рідиною (серозометрою) в постменопаузальному періоді

З вище зазначеного можна зробити наступні висновки:

1. Жінки постменопаузального періоду відносяться до групи ризику розвитку внутрішньоматкової рідини, при цьому частота виявлення серозометри на основі клініко-статистичного аналізу за останні роки складає від 9 до 16 %.
2. Внутрішньоматкова рідина або серозометра, виявлена ехографічно, супроводжується порушенням мікробіоценозу піхви та відбувається мікробне обмінення ендометрія патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою.
3. Комплексне ультразвукове дослідження із застосуванням доплерометрії та компресійної соноеластографії сприяє встановленню точного діагнозу та виявленню органічної внутрішньоматкової патології
4. За результатами наших досліджень встановлено, що у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною збільшується виявлення іншої гінекологічної патології, зокрема, поліпів ендометрія – у 34,3% пацієнок, гіперплазії ендометрія – у 16,4% пацієнок, субмукозної лейоміоми матки – у 5,9% пацієнок, поліпів цервікального каналу – у 14,9% пацієнок.
5. Для практичної медицини нами запропонований алгоритм ведення жінок з внутрішньоматковою рідиною в постменопаузальному періоді.

6.2. Оптимізація профілактичного лікування з метою уникнення рецидивів накопичення внутрішньоматкової рідини у жінок постменопаузального періоду

У всіх жінок, що знаходяться в постменопаузальному періоді, знижується гормонпродукуюча функція яєчників, що призводить до певного каскаду змін в репродуктивних та інших органах-мішенях [140].

За характером змін гормонального стану організму жінки виділяють чотири фази постменопаузального періоду:

I фаза – гіполютеїнова: коли ще зберігається овуляція, але відзначається недостатня функція жовтого тіла.

II фаза – гіперфолікулярна: відбуваються ановуляторні менструальні цикли з підвищеною продукцією естрогенів.

III фаза – гіпергонадотропна: відбувається зниження кількості та чутливості естрогенчутливих рецепторів, фолікули втрачають здатність дозрівати та рано атрофуються; відбувається зменшення продукції естрогенів та посилення вироблення гонадотропних гормонів.

IVфаза – афолікулярна: відбувається повне припинення функції яєчників, що призводить до критичного зниження рівню естрогенів та гонадотропінів [55].

Дефіцит статевих гормонів, а саме естрогеновий дефіцит, що виникає в постменопаузальному періоді, – основна причина атрофічних процесів в естрогензалежних структурах піхви [141].

На сьогоднішній день встановлено, що мікрофлора піхви відіграє важливу роль у запобіганні колонізації патогенними мікроорганізмами. При цьому естрогени підтримують нормальний стан мікрофлори піхви, за рахунок того, що сприяють дозріванню епітелію піхви та накопиченню в ньому глікогену. Глікоген, в свою чергу, потрібний бактеріям нормальної мікрофлори для синтезу молочної кислоти.

Дефіцит естрогенів припиняє мітотичну активність парабазального епітелію, а, отже, і трансформацію вагінального епітелію. В результаті цього з вагінального біотопу зникає глікоген та частково або повністю зменшується кількість лактобацил, а рН підвищується до 6,5-8,0. Залежно від ступеня вираженості дефіциту естрогенів відбувається зменшення основного компонента представників мікрофлори піхви – лактобацил. Все це призводить до одночасного прогресування атрофічних змін, зміни мікробіоценозу піхви та послабленню механізмів локального захисту, що веде до виникнення інфекційних захворювань піхви та розвитку висхідної урологічної інфекції [142].

Так, R. M. Brotman (2013) проводив дослідження мікрофлори піхви в залежності від наявності менопаузального статусу та вульвавагінальної атрофії піхви. І встановив, що мікробіота піхви у жінок з вульвовагінальною атрофією

в період постменопаузи характеризується зменшенням кількості штамів лактобацил, при цьому збільшується кількість анаеробних мікроорганізмів, в тому числі *Prevotella*, *Anaerococcusta* *Peptoniphilus* [143].

Естрогенний дефіцит в постменопаузальному періоді супроводжується зниженням кровообігу в піхві до рівня різного ступеня ішемії. Діаметр артерій піхви зменшується, знижується кількість дрібних судин, їх стінки стоншуються, що разом з атрофією епітелію є причиною зміни кольору вагінальної стінки та зниження трансудації. Саме це призводить до розвитку найчастіших симптомів атрофічного вагініту в постменопаузальному періоді: сухості, свербіжу, печінню в піхві, диспареунії [144].

З метою дослідження ефективності профілактики накопичення внутрішньоматкової рідини у жінок постменопаузального періоду жінки постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною були розділені на 2 підгрупи А та Б. В підгрупі А проведено двохетапне комплексне лікування. На першому етапі – етіотропне лікування з урахуванням виду збудника за результатами мікробіологічного дослідження.

На другому етапі, після контрольного мікробіологічного дослідження, що виключало наявність патогенної мікрофлори, використовували вагінальні капсули, до складу яких входив проместрин (синтетичний естрогеноподібний засіб для місцевого застосування, який при інтравагінальному введенні не чинить системного впливу). Препарат застосовували 1 раз на добу протягом 10 днів інтравагінально, потім 2 рази на тиждень протягом двох тижнів, а в подальшому 1 раз на тиждень протягом трьох місяців.

В підгрупі Б проведено неповний курс лікування, що включав лише перший етап етіотропного лікування. Другий етап був відсутній.

Так, за даними літератури, проместрин, що застосовується вагінально для зменшення симптомів атрофії піхви, є місцевим ефективним естрогеном, який не виявляє системних естрогенних ефектів. Таким чином, це може бути варіантом першої лінії для тих, хто потребує мінімальної терапії для слизової

піхви, а особливо у пацієнтів, що входять до групи ризику розвитку онкологічних захворювань.

При дослідженні вагінального біоптату через місяць після лікування у жінок підгруп А та Б спостерігалось зменшення випадків наявності виділень патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів у піхві. При культуральному дослідженні вагінальних виділень відзначалась елімінація абсолютних анаеробів і гарднерел. Концентрація лактобацил сягала нормативних значень (6 - 7 lg КУО / мл). У ряді випадків виділені факультативно-анаеробні УПМ в невеликій (<3 lg КУО / мл) або помірній кількості (4 lg КУО / мл) – стафілококк, діфтероїди, кишкова паличка. Результати комплексного мікробіологічного контролю свідчили про відновлення мікроценозу. Через 6 місяців лікування у цих групах виявлено зменшення УПМ на 85% та 47%, відповідно. Крім того, при динамічному спостереженні протягом 6 місяців в аналізах виявлено збільшення обсіменіння вагінального вмісту лактобациллами на 87% і 43% у жінок постменопаузального періоду у підгрупах А та Б, відповідно ($p < 0,05$).

Через 1=3-6 місяців лікування проводилось визначення рівня рН та індексу стану піхви у пацієток постменопаузального віку підгруп А та Б.

Дані, отримані при рН-метрії, вказують на зрушення показників кислотно-лужної рівноваги в бік збільшення кислотності піхвового середовища у жінок підгрупи А. У цих пацієток також відзначалась повноцінна проліферація епітелію, відновлення кровообігу піхви при визначенні індексу стану піхви. У підгрупі Б ці зміни статистично недостовірні.

З вище зазначеного можна зробити наступні висновки:

1. У жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною відбувається масивне мікробне обсіменіння умовно-патогенною і патогенною мікрофлорою піхви. Через прогресуючий дефіцит естрогенів, неспецифічна резистентність піхвового біотопу істотно знижується, тому нижні відділи

урогенітального тракту стають вразливими для колонізації патогенною мікрофлорою та розвитку запальних процесів.

Застосування інтравагінально капсул, до складу яких входить проместрин, сприяє активізації проліферативних процесів піхвового епітелію, підвищує тонус судин, м'язів, поліпшує кровообіг нижніх відділів статевих шляхів, підвищує місцевий імунітет та резистентність піхви і шийки матки до інфекційних впливів. Перераховані механізми дають можливість зменшити кількість патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів у піхві, оптимізувати умови життєдіяльності нормальної, специфічної мікрофлори і в результаті знизити ймовірність розвитку висхідної інфекції з метою запобігання рецидивів повторного накопичення внутрішньоматкової рідини у жінок постменопаузального періоду.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

Кузьміна А. В. Особливості лікування жінок з внутрішньоматковою рідиною у постменопаузальний період / В. Кузьміна. // Здоровье женщины. – 2019. – №6(142). – С. 56–59.

2. 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.

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.

4.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-

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАННИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На даний час загальною тенденцією в усьому світі є збільшення росту частки населення старшого віку. Це пов'язано зі збільшенням тривалості життя з огляду на поліпшення соціально-економічних умов та якості життя населення планети, а також зі зниженням народжуваності. Цей процес отримав назву демографічного старіння населення. За класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я та документами ООН до похилого віку відноситься населення віком від 60 до 74 років, до старечого – від 75 до 89 років та до довгожителів – після 90 років. За сучасними прогнозами до 2030 року кожна п'ята людина в світі буде старша за 65 років. При цьому вік настання менопаузи залишається в середньому в межах 49-50 років. Таким чином, майже третина життя жінки припадає на період постменопаузи (М.А. Lumsden, 2016).

У зв'язку з цим великого значення набуває вивчення особливостей виникнення, перебігу, лікування та профілактики захворювань у людей похилого віку. Вивченням цих проблем займається геріатрія (П. Г. Снегірьов, 2016).

В зв'язку з цим дуже важливим є оцінка такої ехографічної ознаки, як наявність рідини в порожнині матки – внутрішньоматкової рідини (серозометри) (НО1 Торсу, 2015).

Аналіз літератури демонструє різносторонні думки, як у відношенні природи появи рідини в порожнині матки, так і в прогностичній значущості цього явища (Р. V. Hurst, 2013; Т. Kalampokas, 2013).

Вище зазначене диктує необхідність глибокого та всебічного вивчення зазначеної проблеми.

Саме тому метою нашого дослідження стала розробка алгоритму ведення пацієнток постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною – серозометрою та на основі функціональних, мікробіологічних, цитологічних та

патоморфологічних методів діагностики вдосконалення диференційно-патогенетичного лікування.

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 патгістологічного 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 – пацієнтки з умовним нормоценозом 37 (58,8%).

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

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

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

В процесі ретроспективного аналізу виявлено, що вік жінок коливався від 54 до 79 років (середній вік $65,2 \pm 5,6$). Тривалість постменопаузи коливалась від 8 до 24 років (середня тривалість $14,1 \pm 3,4$ років).

Більшість жінок постменопаузального періоду мали супутню екстрагенітальну патологію та обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез.

При цьому для більшості жінок постменопаузального віку характерно поєднання 2-3 хронічних екстрагенітальних захворювань.

У 28 (32,2%) хворих в анамнезі були оперативні втручання на органах репродуктивної системи, не враховуючи штучне переривання вагітності та кесарів розтин. У 15 (17,3%) жінок виконувались малі операції з приводу захворювань шийки матки.

В результаті частих оперативних втручань у 53 (60,9 %) жінок виявлено стеноз шийки матки.

При проведенні УЗД внутрішньоматкова рідина у жінок постменопаузального періоду поєднувалась з лейоміомою матки – у 22,9%, поліпами ендометрія – у 18,4%, поліпами цервікального каналу – у 9,2%, кістами яєчників – в 3,5% випадків.

За результатами ПГД виявлено наступні патологічні стани: просту неатипову гіперплазію ендометрія у 11,5%, поліпи ендометрія – у 32,2%, поліпи цервікального каналу – у 11,5%, передракові захворювання ендометрія (комплексна атипова гіперплазія ендометрія) – у 2,3% пацієнток з серозометрою. У решти 37 (42,5%) досліджуваних діагностовано ендометріальну атрофію за даними ПГД.

Завдяки проведеним дослідженням, встановлено, що у 57,5% випадків внутрішньоматкова рідина поєднується з іншими патологічними процесами у жінок постменопаузального періоду.

До проспективного дослідження відбір пацієнток постменопаузального періоду з наявною внутрішньоматковою рідиною відбувався при проведенні профілактичного ультразвукового дослідження, при цьому скарги у даної групи пацієнток були відсутніми.

Так, середній вік, середня тривалість менопаузи та середній вік настання менопаузи в групах порівняння достовірно не відрізнявся. При вивченні акушерсько-гінекологічного анамнезу виявлені достовірні відмінності щодо порушення менструальної функції по типу гіперполіменореї (16,4%), самовільних викиднів (16,4%) та вторинного безпліддя (5,9%), що вказувало на обтяжений акушерський анамнез у пацієнток основної групи з наявною внутрішньоматковою рідиною. Звертає на себе увагу великий відсоток оперативних втручань у пацієнток постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною при захворюваннях шийки матки (37%), при запальних захворюваннях додатків матки (8,9%), повторних вишкрібань

порожнини матки після ускладнених медичних абортів (8,9%).

Проводився аналіз структури екстрагенітальної патології, який дозволив відзначити, що на момент обстеження у всіх пацієнок були супутні соматичні захворювання, зокрема, у більшості жінок було виявлено по 2 і більше хронічних екстрагенітальних захворювання.

Проведено вивчення особливостей мікробіоценозу піхви у жінок постменопаузального періоду з наявною внутрішньоматковою рідиною та з фізіологічним перебігом менопаузи. В результаті були виявлені відмінності щодо складу мікрофлори досліджувальних груп.

Звертає на себе увагу, що серед жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною частіше виявляли атрофічний кольпіт (52,2%) та бактеріальний вагіноз (38,8%).

Серед жінок постменопаузального періоду з фізіологічним перебігом переважали жінки, у яких був виявлений умовний нормоценоз (58,8%).

В результаті обстеження у 52 обстежуваних пацієнок обох груп був діагностований атрофічний кольпіт – у 35 (52,2%) та у 17 (26,9%) випадках, відповідно. Звертає на себе увагу відсутність вираженої лейкоцитарної реакції (кількість лейкоцитів не перевищувало 10 в полі зору в обох групах). Загальне мікробне зобсіменіння не перевищувало 6 Lg КУО / мл піхвового вмісту в обох групах. Мікроорганізми, що найчастіше виявлялися при атрофічному кольпіті, представлені *Staphylococcus* spp. (42,8% та 52,9%), *Streptococcus* spp. (31,4 та 41,1%), *Candida* spp. (20,1% та 29,4%), *Fusobacterium* (28,5% та 35,2%), відповідно. Максимальне мікробне навантаження було характерно для *Enterococcus*, *Streptococcus* spp. та *Candida* spp. (до 6 Lg КУО / мл). *Lactobacillus* spp. виявлені у 20,1% та 29,4%, відповідно, але титр їх залишався низьким <3-4 Lg КУО / мл. При вираженій атрофії слизової піхви росту мікрофлори не виявлено у 8,5% та 11,7% випадках, відповідно.

В результаті комплексного обстеження пацієнок обох груп у 35 з них виявлений бактеріальний вагіноз – 26 (38,8%) та 9 (14,3%), відповідно.

Бактеріальний вагіноз мав перебіг без ознак запалення, про що свідчить відсутність лейкоцитарної реакції та наявність поодиноких лейкоцитів в препараті. У всіх обстежуваних жінок обох груп при мікробіологічному аналізі вмісту піхви виявлені різні поєднання мікроорганізмів. Загальне мікробне навантаження коливалось в межах 5-9 Lg КУО / мл піхвового вмісту в обох групах. Мікроорганізми, що найчастіше виявлялись при бактеріальному вагінозі: *Enterococcus* (46,1% та 55,5%), *Gardnerella vag./Prevotella* (30,7% та 44,4%), *Candida spp.* (19,2% та 22,2%), *Peptostreptococcus spp.* (23,1% та 22,2%), відповідно. Максимальне мікробне обсіменіння характерно для *Streptococcus spp.* до 9 КУО / мл, *Bacteroides spp.* та *Gardnerella vag./Prevotella* до 8 КУО / мл. *Lactobacillus spp.* виявлені у 23,1% та 33,3% випадків, відповідно, титр при цьому був до 6 КУО / мл.

Умовний нормоценоз виявлено у 43 пацієток обох груп – 6 (8,9%) та 37 (58,8%), відповідно. Для цього стану характерно 100% наявність *Lactobacillus spp.*, титр яких коливався 5-7КУО / мл. Значення рівня рН було в межах (3,8-4,7 та 3,8-4,8), відповідно, що свідчить про достатній рівень глікогену в епітеліальних клітинах поверхневого шару. Виявлялися *Staphylococcus spp.* (33,3 та 35,1%), *Escherichia coli* (33,3% та 27,1%), *Corynebacterium spp.* (16,5% та 13,5%), *Streptococcus spp.* (16,6% та 8,1). При цьому максимальне мікробне обсіменіння для цих мікроорганізмів знаходилось в межах 3-5КУО / мл.

Отримані дані дозволяють припустити, що в постменопаузі через прогресуючий дефіцит естрогенів неспецифічна резистентність піхвового біотопу істотно знижується, зокрема, нижні відділи уrogenітального тракту стають вразливими для колонізації умовно-патогенною мікрофлорою та розвитку запальних процесів.

За даними літератури встановлено, що при місцевому лікуванні препаратами з додаванням естрогенів відбувається відновлення нормальної мікрофлори піхви з переважанням лактобактерій та покращується епітеліальна диференціація. Цей естрогеновий ефект на епітелій визначається підвищеною

продукцією антимікробних пептидів і більш тісним міжклітинним зв'язком, що перешкоджає бактеріям сягати клітин, де вони можуть накопичуватись, а згодом вивільнятись і викликати нове запалення. Естрогени при місцевому застосуванні на сьогодні вважаються безпечним для ендометрію у більшості жінок в постменопаузі [145].

Після проведеної гістероскопії з наступною гістерорезектоскопією, отриманий матеріал направлявся для проведення патоморфологічного дослідження у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною, завдяки чому виявлено наступну патологію: поліпи ендометрія – у 25 (37,3%) пацієток, просту неатипову гіперплазію – у 9 (13,4%) пацієток, комплексну атипову гіперплазію ендометрія – у 2 (2,9%) пацієток, субмукозну лейоміому матки – у 4 (5,9%) пацієток, поліпи цервікального каналу – у 11 (16,4%) пацієток.

В результаті проведеного мікробіологічного аналізу аспірату з порожнини матки встановлено, що у жінок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною мало місце масивне мікробне обмінення ендометрія. Загальна кількість мікроорганізмів сягала 5-8 Іг КУО/мл. Виявлено полімікробний характер мікрофлори. Мікробне навантаження корелювало з кількістю рідини в порожнині матки.

Методом ПЛР проведено вивчення вірусно-бактеріальної контамінації порожнини матки у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною різними видами мікроорганізмів.

Таким чином, встановлено, що у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною найбільш часто зустрічався Herpes simplex I, II – у 17,9%, *Ureaplasma urealyticum* – у 16,4%, приблизно в однаковому співвідношенні виявлялась *Mycoplasma hominis* та *Mycoplasma genitalium* – у 10,4% та 11,9%, відповідно. При цьому спостерігались 2-3 компонентні асоціації мікроорганізмів.

Таким чином, встановлено, що у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною відбувалось масивне мікробне обсіменіння, а мікрофлора, що була при цьому виділена, була подібна до мікрофлори піхви.

Проводилось комплексне ультразвукове дослідження, яке передбачало ультразвукове дослідження в режимі сірої шкали, доплерометрію для оцінки судинного малюнка і компресійну соноеластографію для визначення відповідності отриманих якісних зображень з еластографічними типами шкали еластографічних зображень.

Аналізувались ехограми у жінок з фізіологічним перебігом постменопаузи, при цьому звертало на себе увагу, що із збільшенням часу менопаузального періоду відбувається поступове зменшення розмірів тіла матки та відмічається підвищення ехогенності ендометрія.

В постменопаузальному періоді процеси інволюції тіла та шийки матки супроводжуються зниженням васкуляризації цих органів, що призводило до певних труднощів при пошуку маткових артерій.

Так, у жінок постменопаузального віку з фізіологічним перебігом менопаузи, виявлено, що якісні і кількісні параметри кровоплину в маткових артеріях змінюються протягом збільшення тривалості постменопаузального періоду. З прогресуванням менопаузи відбувається поступове склерозування судин, що визначається поступовим зниженням показників судинного опору, у судинах у міру віддалення від основних судин, що живлять тіло матки, до судин меншого діаметра.

Надалі всім пацієнткам постменопаузального періоду з фізіологічним перебігом менопаузи проведено ультразвукове дослідження в режимі компресійної соноеластографії. Таким чином, серед жінок постменопаузального періоду з фізіологічним перебігом простежувалась залежність ступеня вираженості щільних або м'яких включень в тканині матки в залежності від тривалості менопаузи. Зі збільшенням тривалості менопаузи кількість ділянок підвищеної щільності в структурі міометрія зустрічалась

частіше, що обумовлено інволютивними змінами матки. При тривалості менопаузи більше 10 років у всіх 36 спостереженнях у жінок постменопаузального періоду з фізіологічним перебігом еластичність матки була помірно дифузно щільна.

Усім жінкам постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною (n=67) проводилось комплексне ультразвукове дослідження, яке включало в себе ультразвукове дослідження в режимі сірої шкали, доплерометрію для оцінки судинного малюнка та компресійну соноеластографію для визначення відповідності отриманих якісних зображень з еластографічними типами шкали еластографічних зображень. Проводилась доплерометрія жінкам постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною, в результаті чого виявлені характерні зміни якісних і кількісних параметрів кровоплину в маткових артеріях в залежності від кількості внутрішньоматкової рідини. Таким чином, у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною, а особливо зі збільшенням її кількості, відбуваються зміни в судинах матки, про що свідчать зміни при доплерометричному дослідженні показників периферичного опору, що вказує на підвищення інтенсивності кровоплину в судинному кровотоку матки та збільшенні перфузії, яке відбувається через зниження показників периферичного опору. Після проведення комплексного ультразвукового дослідження, що включало в себе ультразвукове дослідження в режимі сірої шкали та доплерометрію судин матки, для оцінки еластичності тканин в режимі реального часу активізувався режим компресійної соноеластографії. При проведенні комплексного ультразвукового дослідження поліпи ендометрія візуалізувались як поодинокі або множинні додаткові округлі утворення в структурі ендометрія, з чітко визначеною судинною ніжкою і деформацією середнього М-ехо. У 21,7% спостережень (5 пацієнток) поліпи візуалізувались в В-режимі, проте, судинна ніжка не визначалась. У 3 (13,04%) пацієнток в В-

режимі додаткові утворення на фоні внутрішньоматкової рідини в структурі ендометрія не визначались.

При проведенні компресійної соноеластографії у всіх 23 (34,3%) жінок постменопаузального періоду поліпи визначались як утворення зниженої або підвищеної щільності на тлі обвідної їх лінії високої еластичності, яка відповідала порожнини матки з наявною внутрішньоматковою рідиною.

У режимі компресійної соноеластографії у всіх випадках поліпи ендометрія картувались переважно еластичним зеленим кольором (II тип еластограми).

Відмічено, що еластографічна картина поліпів ендометрія залежить від їх гістологічної будови, проте визначення відмінності еластичних типів еластограм за гістологічною структурою поліпа не було клінічно значимо.

Поліпи цервікального каналу у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною діагностовані у 10 (14,9%) пацієнток.

У 11 (16,4%) жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною діагностовано гіперплазію ендометрія, що при проведенні компресійної соноеластографії картувалась еластичним типом еластограми зеленого кольору з множинними високо еластичними включеннями червоного кольору.

Компресійна соноеластографія підтверджувала наявність потовщеного та «м'якого» ендометрія.

При проведенні соноеластографії у 4 (5,9%) жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною виявлено субмукозну лейоміому матки, що картувалася еластичним типом еластограми зеленого кольору з різними щодо щільності характеристиками вузлів. При цьому різна щільність вузлів залежала від їх гістологічної будови (переважання фіброзного або м'язового компонента).

Співставлення результатів дослідження в оцінці інформативності трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією та його

комбінації з компресійною соноеластографією при обстеженні жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною проводили після отримання результатів морфологічного дослідження зразків ендометрія.

За даними порівняльного аналізу інформативності проведення двох методів дослідження встановлено, що чутливість трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією становила 83%, тоді як в комбінації з компресійною соноеластографією – 95%, тобто чутливість методу діагностики патології ендометрія у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною підвищилась на 12 %. Специфічність методу діагностики з використанням трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією становила 80,5%, тоді як додаткове використання компресійної соноеластографії підвищили специфічність методу на 13,5%, що склало 94% при поєднанні двох методів дослідження.

Виявлені відмінності при порівнянні прогностичної цінності позитивного та негативного результатів трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією та в поєднанні з компресійною соноеластографією. Прогностична цінність позитивного та негативного результатів для трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією склала 85% та 78%, відповідно, тоді як в поєднанні з соноеластографією – 96% та 94%, відповідно.

Отже, поєднання трансвагінального ультразвукового дослідження з доплерометрією із застосуванням соноеластографії у жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною сприяє підвищенню якості діагностики на дооперіційному етапі та дозволяє визначити критерії для проведення гістерорезектоскопії серед даних жінок з метою морфологічного дослідження патології ендометрія.

Варто зазначити, що в діагностиці поліпів ендометрія, гіперплазії ендометрія, а також при поєднанні їх з субмукозними міоматозними вузлами компресійна соноеластографія дозволяє не тільки виявити або підтвердити

наявність новоутворення, але й оцінити природу утворення і його локалізацію, а у випадках розширення порожнини матки - визначити характер її вмісту (серозне чи геморагічне).

Після проведення функціональних методів дослідження, що включало ультразвукове дослідження з доплерометрією та соноеластографію, пацієнткам постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною та виявленою патологією ендометрія було проведено гістерорезектоскопію з подальшою патоморфологічною оцінкою отриманого матеріалу та верифікацією діагнозу.

При проведенні гінекологічного огляду серед пацієнток постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною у 39 (58,2%) виявлено атрезію зовнішнього вічка, при цьому ще у 19 (28,4%) з цих хворих – атрезія внутрішнього вічка, яка виявлена при зондуванні шийки матки під час оперативного втручання. Таким чином, утруднення при розширенні цервікального каналу спостерігалися у 25 (37,3%) пацієнток.

Пацієнткам з атрезією цервікального каналу проводилось зондування цервікального каналу під контролем ультразвукового дослідження. У 25 (37,3%) випадків при неможливості проходження цервікального каналу зондом, проводили розширення ендоскопічними щипцями або ножицями під гістероскопічним контролем.

При проведенні зондування цервікального каналу у 2 (2,9%) пацієнок отримано в помірній кількості рідину жовтого-зеленого кольору (піометру), тому спочатку проведено курс антибіотикотерапії з визначенням типу збудника та чутливістю до антибіотика з наступною гістерорезектоскопією.

Під час гістологічного дослідження поліпи ендометрія виявлено – у 25 (37,3%) пацієнток, просту неатипову гіперплазію – у 9 (13,4%) пацієнток, комплексну атипову гіперплазію ендометрія – у 2 (2,9%) пацієнток, субмукозну лейоміому матки – у 4 (5,9%) пацієнток, поліпи цервікального каналу – у 11 (16,4%) пацієнток.

Нами розроблено алгоритм ведення жінок з внутрішньоматковою рідиною (серозометрою) в постменопаузальному періоді.

Після проведення комплексного ультразвукового дослідження, що включало в себе ультразвукове дослідження в режимі сірої шкали та доплерометрію судин матки для оцінки еластичності тканин в режимі реального часу, активізувався режим компресійної соноеластографії для визначення відповідності отриманих якісних зображень з еластографічними типами шкали еластографічних зображень, яке базується на визначенні еластичності тканин.

За потреби – проводились консультації суміжних спеціалістів для корекції соматичного стану пацієнтів постменопаузального періоду з внутрішньоматковою патологією.

Після проведення передопераційної підготовки усім пацієнткам з внутрішньоматковою рідиною проведено аспірацію внутрішньоматкової рідини з подальшим комплексним мікробіологічним, цитологічним, бактеріологічним, а також, за необхідності, вірусологічним дослідженням, ПЛР діагностику аспірату порожнини матки.

При підозрі на внутрішньоматкову патологію, яку виявлено після проведення комплексного обстеження, що включало ультразвукове дослідження та доплерометрію судин матки, а також компресійну соноеластографію – проводилась гістероскопія (гістерорезектоскопія) з наступним патогістологічним дослідженням отриманого матеріалу.

На підставі отриманих даних після проведення комплексного ультразвукового дослідження, доплерометрії судин матки, компресійної соноеластографії з подальшим комплексним мікробіологічним, бактеріологічним, за необхідності, вірусологічними дослідженнями аспірату та патогістологічним дослідженням отриманого матеріалу після проведення гістероскопії (гістерорезектоскопії) проводили лікування.

Тактика лікування залежала від отриманих результатів дослідження. У підгрупі А проведено комплексне поетапне лікування. На першому етапі лікування жінкам постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною з урахуванням результатів мікробіологічного дослідження застосовувались етіотропні препарати. У разі неможливості виявити етіологічний фактор застосовували емпіричну антимікробну терапію, яка повинна була забезпечувати елімінацію широкого спектру можливих умовно-патогенних мікроорганізмів. Одночасно призначались нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) з групи похідних фенілоцтової кислоти у вигляді свічок. Місцево вагінальні капсули (до складу яких входить неоміцину сульфат, поліміксину В сульфат, ністатин) застосовувались по 1 свічці 1 раз на добу протягом 12 днів. Передбачуване в ході антибактеріальної терапії подальше зниження частоти та інтенсивності колонізації молочно-кислими бактеріями досліджуваного біотопу, диктувало необхідність включення в комплексну терапію пробіотичних препаратів (до складу яких входили *Lactobacillus helveticus* та молочна кислота): 40 крапель 3 рази на добу протягом 14 днів. На другому етапі, після контрольного мікробіологічного дослідження, за наявності патогенної мікрофлори, використовували вагінальні капсули, до складу яких входив проместрин (синтетичний естрогеноподібний засіб для місцевого застосування, який при інтравагінальному введенні не чинить системного впливу). Препарат застосовували 1 раз на добу протягом 10 днів інтравагінально, потім 2 рази на тиждень протягом двох тижнів, потім 1 раз на тиждень протягом трьох місяців.

В підгрупі Б проведено неповний курс лікування, що включав лише перший етап етіотропного лікування. Другий етап був відсутній. Так, за даними ультразвукового дослідження пацієнтки підгрупи А, що отримали повний двоетапний курс лікування, через місяць спостереження мали повне спорожнення порожнини матки в 81,3% випадків та зменшення передньозаднього розміру матки в – 23,7% випадків. Після другого етапу

лікування у цих жінок зазначалось повне спорожнення порожнини матки в 92,5% випадків і у 11,7% пацієток відзначено зменшення кількості рідини в порожнині матки. У пацієток підгрупи Б через місяць відзначено повне спорожнення порожнини матки в 73,5% і зменшення передньозаднього розміру порожнини матки – у 17,1% випадків. Через 3 місяці після лікування у пацієток підгрупи Б виявлено рецидив – скупчення рідини в порожнині матки в 51,7% випадків і в 9,3% спостережень збільшення кількості рідини.

При дослідженні вагінального біоптату через місяць після лікування у жінок підгруп А та Б спостерігалось зменшення числа випадків виділень патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів у піхві. При культуральному дослідженні вагінальних виділень відзначалась елімінація абсолютних анаеробів і гарднерел. Концентрація лактобацил сягала нормативних значень (6 - 7 lg КУО / мл). У ряді випадків виділені факультативно-анаеробні УПМ у невеликій (<3 lg КУО / мл) або помірній кількості (4 lg КУО / мл стафілококк, діфтероїди, кишкова паличка). Результати комплексного мікробіологічного контролю свідчили про відновлення мікроценозу. Через 6 місяців лікування у цих групах виявлено зменшення УПМ на 85% та 47%, відповідно. Крім того, при динамічному спостереженні протягом 6 місяців в аналізах виявлено збільшення обсіменіння вагінального вмісту лактобациллами на 87% і 43% у жінок постменопаузального періоду підгруп А та Б, відповідно ($p < 0,05$).

Через 3-6 місяців лікування проводилось визначення рівня рН та індексу стану піхви у пацієток постменопаузального віку підгруп А та Б.

Дані, отримані при рН-метрії, вказують на зрушення показників кислотно-лужної рівноваги в бік збільшення кислотності піхвового середовища у жінок підгрупи А. У цих пацієток відзначалась повноцінна проліферація епітелію, відновлення кровоплину піхви при визначенні індексу стану піхви. У підгрупі Б ці зміни статистично недостовірні.

На сьогоднішній день встановлено, що мікрофлора піхви відіграє важливу роль в перешкоджанні колонізації патогенними мікроорганізмами.

При цьому естрогени підтримують нормальний стан мікрофлори піхви за рахунок того, що сприяють дозріванню епітелію піхви та накопиченню в ньому глікогену. Глікоген, в свою чергу, потрібний бактеріям нормальної мікрофлори для синтезу молочної кислоти. Тому, патогенетично-обрунтованим є призначення місцево естрогеноподібних препаратів з метою усунення естрогенного дефіциту в постменопаузальному періоді, що призводить до зниження кровообігу в піхві до рівня різного ступеня ішемії. Діаметр артерій піхви зменшується, знижується кількість дрібних судин, їх стінки стоншуються, що разом з атрофією епітелію є причиною зміни кольору вагінальної стінки та зниження трансудації. Саме це призводить до розвитку найчастіших симптомів атрофічного вагініту в постменопаузальному періоді: сухості, свербіжу, печінню в піхві, диспареунії [144].

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% пацієток. 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% пацієток, гіперплазію ендометрія – у 16,4% пацієток, субмукозну лейоміому матки – у 5,9% пацієток, поліпи цервікального каналу – у 14,9% пацієток. 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 патоморфолого дослідження.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Наявність внутрішньоматкової рідини у жінок постменопаузального періоду має безсимптомний характер, тому скринінговим методом обстеження з метою виявлення даної патології є трансвагінальне ультразвукове дослідження з доплерометрією судин матки. Під час проведення ультразвукового дослідження рекомендовано проведення компресійної соноеластографії, що підвищує інформативність методів діагностики з метою подальшого лікування та спостереження.
2. Розроблено і впроваджено в практику діагностично-лікувальний алгоритм ведення жінок з внутрішньоматковою рідиною (серозометрою) в постменопаузальному періоді.
3. При проведенні комплексної поетапної терапії, крім етіотропної антибактеріальної терапії, рекомендовано включення до схем лікування місцевих естрогеноподібних препаратів з метою профілактики рецидивів накопичення внутрішньоматкової рідини у жінок постменопаузального періоду.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Lumsden M. A. The NICE Guideline – Menopause: diagnosis and management / M. Lumsden. // *Climacteric*. – 2016. – №5. – P. 426–429.
2. Снегірьов П. Г. Особливості лікування людей літнього віку: навздогін VI Національному конгресу геронтологів і гериатрів України/ П. Г. Снегірьов. // *Український медичний часопис*. – 2016. – №6(116). – С. 21–25.
3. Бенюк В. А. Алгоритмы в акушерстве и гинекологии / В. А. Бенюк, М. В. Макаренко, Е. А. Дындарь, И. А. Усевич, Д. А. Говсеев, В. Н. Гончаренко, Н. М. Гичка, Т. В. Ковалюк, В. Л. Колесник // *Справочник врача*. – К.: ТОВ «Доктор-Медиа», 2016. – 510 с.
4. The clinical significance of endometrial fluid collection in asymptomatic postmenopausal women / [HO1 Topçu, Ü1 Taşdemir, M2 İslimye et. al.]. // *Climacteric*. – 2015. – №18(5). – P.733-6.
5. Yegin A. G. Is postmenopausal endometrial fluid collection alone a risk factor for endometrial cancer? / A. G. Yegin, E. E. Tas, A. F. Yavuz. // *Pak J Med Sci*. – 2018. – №34. – P. 54–57.
6. An ultrasound algorithm for identification of endometrial cancer / [M. Dueholm, C. Møller, S. Rydbjerg та ін.]. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2014. – №43. – P. 557–568.
7. Differentiation between endometrial carcinoma and atypical endometrial hyperplasia with transvaginal sonographic elastography / [M. Metin, H. Aydin, O. Unal та ін.]. // *Diagn Interv Imaging*. – 2016. – №97(4). – P. 425–31.
8. Rumack C. M. Diagnostic ultrasound. 5th edition / C. M. Rumack, D. Levine., 2017. – P. 528-564.
9. The utility of endometrial thickness measurement in asymptomatic postmenopausal women with endometrial fluid / [B. Seckin, A. S. Ozgu-Erdinc, M. Dogan et. al.]. // *J Obstet Gynaecol.* – 2016. – №36(2). – P. 230–3.

10. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol*. 2013 Jul 10;31(20):2607-18.
11. Ярыгина В. Н. Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 томах. Том 2. Введение в клиническую гериатрию / Под ред. В. Н. Ярыгина, А. С. Мелентьева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 784 с.
12. Статистичний збірник. Таблиці народжуваності, смертності та середньої очікуваної тривалості життя за 2018 рік [Електронний ресурс] // Державна служба статистики України. – 2019. – Режим доступу до ресурсу: http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2019/zb/08/zb_tabl_nar_2018.pdf.
13. Gold E. B. The timing of the age at which natural menopause occurs / Gold. // *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 2011. – №38. – P. 425–40.
14. Shaw G. When Will You Reach Menopause? [Електронний ресурс] / Gina Shaw. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.webmd.com/menopause/features/menopause-age-prediction#1>.
15. Differential effects of menopausal therapies on the endometrium / [S. Mirkin, D. Archer, H. Taylor та ін.]. // *Menopause*. – 2014. – №21. – P. 899–908.
16. Татарчук Т. Ф. Менопауза: новий взгляд на старую проблему / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко, А. О. Исламова. // *Репродуктивная эндокринология*. – 2013. – №9. – С. 7–12.
17. Marsh F. A. A randomised controlled trial comparing outpatient versus daycase endometrial; polypectomy / F. A. Marsh, L. J. Rogerson, S. R. Duffy. // *BJOG: Int. J. Obstet. Gynaecol*. – 2006. – Vol. 113 (8) – P. 896–901.
18. Is there any relationship between benign endometrial pathologies and metabolic status? / [S. Kaya, B. Kaya, H. Keskin та ін.]. // *J Obstet Gynaecol*. – 2019. – №39. – P. 176–183.
19. Бенюк В. А. Внутриматочная патология / В.А. Бенюк. – К.: Библиотека "Здоровье Украины", 2013. – 203 с.

20. Рак в Україні, 2015-2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 18 [Електронний ресурс] // КИЇВ. – 2017. – Режим доступу до ресурсу: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_18/index.htm.
21. Li S. The incidence and predictors of gynecologic malignancies among postmenopausal patients with endometrial fluid collection / S. Li, L. Li. // Arch Gynecol Obstet. – 2019. – №299. – P. 1071–1076.
22. Echogenic Uterine Fluid Collection as an Unusual Presentation of Endometrial Squamous Metaplasia / [P. V. Hurst, M. J. Nicosia, I. Datkhaeva et. al.]. // Journal of Gynecologic Surgery. – 2013. – №29(3). – P. 148–150.
23. Schmidt, T. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium / T. Schmidt, M. Breidenbach, F. Nawroth // Maturitas. – 2009. – Vol. 62, № 2. – P. 176-178.
24. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis / [M. Breijer, J. Peeters, B. Opmeer та ін.]. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2012. – №40. – P. 621–9.
25. Minkin M. J. Menopause: Hormones, Lifestyle, and Optimizing Aging / Minkin. // Obstet Gynecol Clin North Am.. – 2019. – №46. – P. 501–514.
26. Sullivan S. D. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause / S. D. Sullivan, P. M. Sarrel, L. M. Nelson. // Fertil Steril. – 2016. – №106. – P. 1588–1599.
27. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group, 1996. – 107 с.
28. Age at Menopause and Risk of Developing Endometrial Cancer: A Meta-Analysis / Y.Wu, W. Sun, H. Liu, D. Zhang. // Biomed Res Int. – 2019. – №29. – P. 13–43.
29. Прилепская, В. Н. Влагалище и шейка матки в постменопаузе / В. Н. Прилепская // Гинеколог. – 2005. – № 2. – С. 38-41.

30. Einstein M. H. Menopause and Cancers / M. H. Einstein, N. F. Levine, N. S. Nevadunsky. // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2015. – №44. – С. 17–20.
31. Матвейчик, Т. В. Проблемы первичной медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста / Т. В. Матвейчик, Э. Э. Вальчук // *Вопросы организации и информатизации здравоохранения.* – 2011. – № 4. – С. 24-31.
32. Goldstein S. R. The presence of endometrial fluid in asymptomatic postmenopausal women is associated with clinically relevant cervical stenosis / S. R. Goldstein. // *J Ultrasound Med.* – 1997. – V. 16(3) – P. 208.
33. Letendre I. Ménopause et risques carcinologiques [Menopause and oncologic risks] / I. Letendre, P. Lopes. // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* – 2012. – №41. – С. 7–33.
34. McCarthy K. A. Postmenopausal endometrial fluid collection: always an indicator of malignancy? / [K. A. McCarthy, D.A. Hall, D.B. Kopans et. al.]. // *J. Ultrasound Med.* – 1986. – V. 5(11). – P. 647–649.
35. Naloboff K. Imaging the endometrium: disease and normal variants / K. Naloboff, J. Pellerito, E. Ben-Levi. // *Radiographics.* – 2001. – №21(6). – P. 1409–1424.
36. Comparative Study on Hysteroscopic and Histologic Examinations of the Endometrium in Postmenopausal Women Taking Tamoxifen / [H. Jung, J. Jung, S. Kim та ін.]. // *J Menopausal Med.* – 2018. – №24. – P. 81–86.
37. Assessment of morphological changes and steroid receptors in the uteri of postmenopausal women / [L. Teresiński, O. Sipak, A. Rył та ін.]. // *Histol Histopathol.* – 2019. – №34. – P. 631–644.
38. Baber R. J. MS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy / R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton. // *Climacteric.* – 2016. – №19. – P. 50–109.

39. Differential indication for histological evaluation of endometrial fluid in postmenopause / [T. Schmidt, F. Nawroth, M. Breidenbach et. al.]. // *Maturitas*. – 2005. – №50(3). – P.177-81.
40. Pyometra in a post-menopausal woman diagnosed preoperatively: a case report / [A. Yahmadi, N. Haoues, H. Zaafour et al.]. // *Tunis Med*. – 2014. – №92. – P. 76–87.
41. The importance of endometrial fluid collection in post menopause / [N.C. Seckin, A.B. Sener, A. Gozen et. al.]. // *Gynecol Obstet Invest.* – 1996. – №41(4). – P.244-6.
42. Factors influencing the presence of uterine cavity fluid in a random sample of asymptomatic postmenopausal women / [B. Gull, B. Karlsson, M. Wikland et. al.]. // *Ac. Obstet Gynecol Scand.* – 1998. – №77(7). – P.75-79.
43. Asymptomatic postmenopausal intrauterine fluid accumulation: characterization and significance / [I. Bar-Hava, R. Orvieto, A. Ferber et. al.]. // *Climacteric*. – 1998. – №1(4). – P.279-83.
44. Screening for endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women with conventional and colour Doppler sonography / [M.H. Vuento, J.P. Pirhonen, J.I. Makinen et. al.]. // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 1999. – №106(1). – P.14-20.
45. Проскуракова О.В. Прогностическое значение внутриматочной жидкости в постменопаузальном периоде / О.В. Проскуракова. - *Эхография*. - 2002. - Т. 3. - № 1. - С. 89-93.
46. Kaunitz A. M. Endometrial Fluid on Ultrasound of Postmenopausal Woman on HRT [Электронный ресурс] / А. М. Kaunitz // *Medscape*. – 2002. – Режим доступа до ресурсу: [tps://www.medscape.com/viewarticle/442863](https://www.medscape.com/viewarticle/442863).
47. Endometrial fluid in postmenopausal women / U.Inceboz, Y. Uyar, Y. Baytur, A. Kandiloglu. // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2009. – №107. – P. 154–5.

48. Carlson J. A. Clinical and pathologic correlation of endometrial cavity fluid detected by ultrasound in the postmenopausal patient / J. A. Carlson, P. Arger, S. Thompson. // *Obstet. Gynecol.* – 1991. – №77. – P. 119–123.
49. Clinical significance of endometrial fluid collections in asymptomatic postmenopausal women / [Y. Zalel, R. Tepper, I. Cohen et. al.]. // *J. Ultrasound Med.* – 1997. – №16(3). – P. 208.
50. Effect of tamoxifen on postmenopausal endometrium / [T. Kalampokas, C. Sofoudis, C. Anastasopoulos et. al.]. // *Eur J Gynaecol Oncol.* – 2013. – №34(4). – P. 325–8.
51. Kupesic S. Uterine perfusion. The Parthenon Publ. Gr. / S. Kupesic, A. Kurjak. // *Ultrasound and the Uterus.* – 1995. – P. 87–90.
52. Multifocal microinvasive squamous cell carcinoma with extensive spread of squamous cell carcinoma in situ (CIS) into the uterine corpus, vagina, and left salpinx diagnosed five years after conization of cervical CIS / [S. Yang, W. Kim, S. Cho et. al.]. // *Eur J Gynaecol Oncol.* – 2014. – №35(5). – P. 600–3.
53. Breckenridge J. W. Postmenopausal uterine fluid collection: indicator of carcinoma / [J. W. Breckenridge, A. B. Kurtz, W. G. Ritchie et. al.]. // *Am J. Roentgenol.* – 1982. – V. 139(3). – P. 529–534.
54. Intrauterine fluid collections as echographic findings in postmenopause / [M. Mondion, E. Oyarzun, R. Gomez et. al.]. // *Obstet. Gynecol.* – 1993. – №58(6). – P. 461–4.
55. Bedner R. Diagnostic value of uterine cavity fluid collection in the detection of pre-neoplastic lesions and endometrial carcinoma in the asymptomatic postmenopausal women / R. Bedner, I. Rzepka-Gorska. // *Gynecol. Pol.* – 1998. – №69(5). – P. 237–40.
56. Goldstein S. R.. Postmenopausal endometrial fluid collections revisited: look at the doughnut rather than the hole / S. R. Goldstein. // *Obstet. Gynecol.* – 1994. – №83(5 pt 1). – P. 738–40.

57. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – Москва: Книга по Требованию, 2012. – 464 с.
58. Ultrasound detection of endometrial fluid in postmenopausal women / [A. Curčić, S. Durdević, S. Mihaldzić-Tubić et. al.]. // *Med Pregl.* – 2009. – №62(7-8). – P. 337–41.
59. Postmenopausal intrauterine fluid collection: correlation between ultrasound and hysteroscopy / [J. Pardo, B. Kaplan, S. Nitke et. al.]. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 1994. – №4(3). – P. 224–6.
60. Endometrial carcinoma in a post-menopausal woman with atrophic endometrium and intra-cavitary fluid: a case report / [H. Krissi, I. Bar-Hava, R. Orvieto та ін.]. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 1998. – №77. – С. 245–7.
61. The Use of Transvaginal Ultrasound in Type II Endometrial Cancer / [C. C. Billingsley, K. A. Kenne, C. D. Cansino et. al.]. // *Int J Gynecol Cancer.* – 2015. – №25(5). – P. 858–62.
62. Thin endometrial echo complex on ultrasound does not reliably exclude type 2 endometrial cancers / [J. Wang, C. Wieslander, G. Hansen et. al.]. // *Gynecol Oncol.* – 2006. – №101(1). – P. 120–5.
63. Clinical significance of fluid collection in the endometrial cavity in postmenopausal women / [A. Bitner, E. Właźlak, G. Surkont et. al.]. // *Prz Menopauz.* – 2004. – №2. – P. 68–72.
64. Echogenic endometrial fluid collection in postmenopausal women is a significant risk factor for disease / [P. Takacs, T. De Santis, M. Nicholas et. al.]. // *J Ultrasound Med.* – 2005. – №24(11). – P. 1477–81.
65. Endometrial fluid accumulation in asymptomatic postmenopausal women / [M. H. Vuento, J. P. Pirhonen, J. L. Makinen et. al.]. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 1996. – №8(1). – P. 37 – 41.

66. Демидов В.Н., Гус А.И. Патология полости матки и эндометрия. ВМК//Эхография органов малого таза у женщин Вып.3 //Практическое пособие М., 2001. - С. 138.
67. Ambulatory hysteroscopy in evaluation of postmenopausal bleeding / [F. Wieser, K. Albrecht, C. Kurz et. al.]. // Wien Klin. Wochenschr. – 1999. – №3(7). – P. 289–293.
68. Терегулова Л.Е. Трансвагинальная эхография с использованием цветового доплеровского картирования у больных с раком эндометрия. //Ультразвуковая диагностика. 1996. №4. 21-24.
69. Fleischer A. C. Transvaginal sonography of endometrial cancer // Ultrasound and the Endometrium // Ed. A. C. Fleischer, A. Kurjak, S. Granberg. – NY: L.p. The Parthenon Publishing Group, 1997. – P. 69 – 74.
70. Poynor E. Hormone Therapy and Diagnostic Tests: Interpretation is Important [Электронный ресурс] /Е. Poynor // General Medical. – 2008. – Режим доступа до ресурсу: <https://womensvoicesforchange.org/hormone-therapy-and-diagnostic-tests-interpretation-is-important.htm>.
71. Primary bilateral fallopian tube cancer - case report / [M. Wojcieszyn, K. Blaszczyk, M. Biernat et. al.]. // Ultrasound Obstet. Gynecol.. – 2000. – №16. – P. 98.
72. Postmenopausal thick endometrium (query bank) [Электронный ресурс]. – 2016. – Режим доступа до ресурсу: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/postmenopausal-thick-endometrium---query-bank/>.
73. Imaging the Endometrium: Disease and Normal Variants / M.Kenneth, Nalaboff, J. Pellerito, E. Ben-Levi. // RadioGraphics. – 2001. – №3. – P. 85–89.
74. Clinical Significance of Endometrial Cavity Fluid Detected by Ultrasonography in Patients with Gynecologic Neoplasm / [K. J. Yoo, S. N.

- Kim, I. J. Cho et. al.]. // Journal of the Korean Cancer Association. – 1994. – №26. – P. 460–466.
75. The endometrium in asymptomatic breast cancer patients on tamoxifen: value of transvaginal ultrasonography with saline infusion and Doppler flow / [O. Develioglu, M. Omak, T. Bilgin et. al.]. // Gynecol Oncol.. – 2004. – №93(2). – P. 328–35.
76. Le Bouedec G. Postmenopausal hydrometra. Influence of tamoxifen / G. Le Bouedec, Y. Ptak, H. Ronayette. // Rev. Fr. Ginecol. Obstet.. – 1994. – №89(12). – P. 597–601.
77. Демидов В. Н. Применение эхографии в гинекологии / В. Демидов. – Москва: Бином, 2017. – 104 с.
78. Jokubkiene L. Transvaginal ultrasound examination of the endometrium in postmenopausal women without vaginal bleeding / L. Jokubkiene, P. Sladkevicius, L. Valentin. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2016. – №48. – С. 390–6.
79. Красильников РГ, Абдуллаев РЯ. Трансвагинальное ультразвуковое исследование и магниторезонансная томография в диагностике гиперпластических процессов эндометрия. Международный медицинский журнал. 2013;19(1):113-117.
80. Кулаков В. И. Гинекология / В. И. Кулаков, В. Н. Серов, А. С. Гаспаров. – Москва: Медицинское информационное агенство, 2005. – 612 с
81. López-Caudana A. Menopausia y mediciones ultrasonográficas de calcáneo [Menopause and ultrasonographic measurements of calcaneus] / A. López-Caudana, M. Castillo-Calderón, L. Ávila-Jiménez. // Rev Med Inst Mex Seguro Soc. – 2014. – №52. – P. 9–44.
82. Goldstein S. R. Ultrasound in menopause: a look back. / Goldstein. // Menopause. – 2018. – №25. – С. 245–248.
83. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций в трех томах. Том 2. – М.: Издат. дом Видар-М, 2010. – 306с.

84. Гажонова В.Е., Сокольская Е.В., Зубарев А.В. Трехмерная эхография в оценке полости матки после различных внутриматочных вмешательств.// Эхография. - 2000.- №3.- том 1.- С. 248-252.
85. Демидов В. Н. Эхография органов малого таза у женщин. Патология полости матки и эндометрия. ВМК: Практическое пособие. / В. Н. Демидов, А. И. Гус. // М.: РАМН. – 2001. – №3. – С. 138.
86. Медведев М. В. Ультразвуковая диагностика в гинекологии: международные консенсусы и объемная эхография / М. В. Медведев, Н. А. Алтынник, Ю. В. Шатоха. – Москва: Реальное время, 2018. – 200 с
87. Nelson T.R., Downey D.B, Pretorius D.H., Fenster A. "Tree-Dimensional Ultrasound" 2000, P. 111-126.
88. Краснова И.А., Соломатина А.А., Мишиева О.И., Щербакова Р.Ф., Бреусенко В.Т.// Гидросонография как метод ультразвуковой диагностики внутриматочной патологии// Акуш., гинек.2000 №6 - С.30-34.
89. Endometrial Polyp Size and the Risk of Malignancy in Asymptomatic Postmenopausal Women. / [A. Namazov, O. Gemer, A. Ben-Arie та ін.]. // J Obstet Gynaecol Can. – 2019. – №41. – P. 912–915.
90. Куковенко Е.М., Саркисов С.Э. Возможности трансвагинального ультразвукового исследования и цервикогистероскопии в диагностике полипов цервикального канала // Ультразвуковая и функциональная диагностика. М. 2003. №1. - С. 41-46
91. Валеев Р.Г., Пушкарев В.А. Применение эхографии в дифференциальной диагностике патологических процессов эндометрия у женщин в пери- и постменопаузе // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т.13, №1. – С.128-129.
92. Озерская И.А., Белоусов М.А., Щеглова Е.А., Агеева М.И. Эхографические и морфологические корреляции гиперпластических

- процессов эндометрия // Ультразвук. и функциональная диагностика. – 2002. - №1. – С.45-50.
93. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – 3-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007. - 560с.
94. Сухих Г.Т., Адамян Л.В. (ред.). Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний.- М.: МЕДИ-Экспо, 2010. - 304с.
95. Абдулаев Р.Я., Запорожин В.Н., Гульченко Ю.И. Ультрасонография в гинекологии // Учеб. пособие. – Харьков, 2013. – 186с.
96. Волик Н.К. Конспект врача ультразвуковой диагностики: Патология эндометрия и полости матки. Этюды современной ультразвуковой диагностики. Выпуск 7. — К.: ВБО «Украинский Допплеровский Клуб», 2010. — 56 с.
97. Lax S. F. Pathology of Endometrial Carcinoma / Lax. // Adv Exp Med Biol. – 2017. – №943. – С. 75–96.
98. To What Extent Doppler Transvaginal Sonography can be Reliable in Pre and Postmenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding? / M. V.Zarch, M. Haghaighi, F. Behnamfar, S. Rabbani. // J Res Med Dent Sci. – 2017. – №5. – С. 62–65.
99. Razik MA, Walid A, Maksoud MA. Transvaginal and color doppler ultrasound assessment of endometrial pathology in patients with postmenopausal bleeding. J. Egypt. Soc. Gynaecol. Obstet. 2012;38(2):709–714.
100. Абдуллаев Р.Я., Грабарь В.В., Лысенко Т.П. и др. Допплерография в гинекологии.- Харьков.: Новое слово, 2009. – 104с.
101. Ашрафян Л.А., Ивашина С.В., Мягкова А.А. Возможности ультразвуковой диагностики рака эндометрия // Вестник РНЦРР. – 2012. - №2 (3). – С. 90-95.
102. Merce L.T. Endometrial volume and vascularity measurements by transvaginal three-dimensional ultrasonography and power Doppler

- angiography in stimulated and tumoral endometrial: intraobserver reproducibility // *Gynec. Oncol.* - 2006. – Vol. 100, №3. – P. 544-550.
103. Давыдов А.И., Крыжановская О.В. Гиперпластические процессы эндометрия: концептуальные вопросы диагностики и лечения // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2009. – Т.8,№2. – С.77-82.
104. Epstein E., Van Holsbeke C., Mascilini F. et al. Gray-scale and color Doppler ultrasound characteristics of endometrial cancer in relation to stage, grade and tumor size // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2011. – 38: 586-593.
105. Мустафина Г.А., Буланов М.Н., Макарова Е.Ф., Зыкин Б.И. Особенности суб- и интраэндометриального кровотока при доброкачественной очаговой патологии эндометрия // *Эхография.* – 2004. – Т.5,№1. – с.8-12.
106. Озерская И.А. Эхография в гинекологии. – М.: Видар, 2013. – 564с.
107. Shear Wave Speed Measurement Using Repeated Short Push Pulses / Zhao Heng [et al.] // *Int. Ultrason. Symp. Proceedings.* – 2012. – P. 1854–1857.
108. *Ultrasound Elastography for Biomedical Applications and Medicine (Wiley Series in Acoustics Noise and Vibration) 1st Edition* / [I. Nenadic, M. Urban, J. Greenleaf та ін.]. – USA: Wiley, 2018. – 616 p.
109. Зыкин Б.И. Эластография: анатомия метода / Б.И. Зыкин, Н.А. Постнова, М.Е. Медведев // *Променева діагностика, променева терапія* 2012. – № 2–3. – С. 107–113.
110. Shear wave elastography plaque characterization with mechanical testing validation: a phantom study / E. Widman [et al.] // *Phys. Med. Biol.* –2015. – Vol. 60. – P. 3151–3174.
111. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues / J. Ophir, I. Cespedes, H. Ponnekanti [et al.] // *Ultrason Imaging.* – 1991. – Vol. 13, № 2. – P. 111–134.

112. Зубарев А.В., Гажонова В.Е. и др. «Эластография — новый метод поиска рака различных локализаций» Радиология и практика №6, 2008 С. 6-18.
113. Ophir J. et al. Elastography: Imaging the Elastic Properties of Soft Tissues with Ultrasound // J. Med/ Ultrasonics. – 2002. – P. 155-171.
114. Girnyk S., Barannik A., Barannik E. et al. The Estimation of elasticity and viscosity of soft tissues in vitro using the data of remote acoustic palpation // Ultrasound in Med. & Biol. - 2006. – Vol. 32, №2 – P.211-219.
115. Thomas A., Kimmel S. et al. Real-Time sonoelastography of the cervix: tissue elasticity of the normal and abnormal cervix. // Academic radiology, - 2007.-.V.14,P. 193-200.
116. Дубоссарська З. М. Еволюція уявлень про клімакс та його лікування / З. М. Дубоссарська // Нова медицина. – 2012. – № 5. – С. 26–27.
117. Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии : в 2 т. Т.2 Гинекология / Эберхард Мерц. – М: Медпресс, 2011. – 360 с.
118. Yamakoshi Y., Sato J., Sato T. Ultrasonic imaging of internal vibration of soft tissue under forced vibration // IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control. - 1990. - V.37. - P.45-53.
119. Lindner A. A Complete Course on Theoretical Physics / A. Lindner, D. Strauch. – VA: Springer, 2018. – 662 p.
120. Аглямов СР., Сковорода А.Р. О механических свойствах мягких биологических тканей // Биофизика. - 2000. - Т. 5. - № 6. - С. 1137-1145.
121. Lyshchik A., Higashi T., Asato R. et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography // Radiology. - 2005. - V.237. - P. 202-211.
122. Shear-wave elastography: role in clinically significant prostate cancer with false-negative magnetic resonance imaging / [L. Xiang, Y. Fang, J. Wan та ін.]. // Eur Radiol. – 2019. – №29. – P. 6682–6689.
123. Sono-elastography for Differentiating Benign and Malignant Cervical Lymph Nodes: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.Ghajarzadeh,,

- M. Mohammadifar, K. Azarkhish, S. Emami-Razavi. // *Int J Prev Med.* – 2014. – №5. – P. 1521–1528.
124. Gherlan G. Liver ultrasound elastography: More than staging the disease / Gherlan. // *World J Hepatol.* – 2015. – №7. – P. 1595–1600.
125. Kawada N. Elastography for the pancreas: Current status and future perspective / N. Kawada, S. Tanaka. // *World J Gastroenterol.* – 2016. – №22. – P. 3712–3724.
126. Intravascular ultrasound elastography analysis of the elastic mechanical properties of atherosclerotic plaque / [W. Li, N. Wang, X. Hu та ін.]. // *The International Journal of Cardiovascular Imaging.* – 2017. – №33. – P. 1663–1671.
127. Bakay O. A. Use of elastography for cervical cancer diagnostics / O. A. Bakay, T. S. Golovko. // *Experimental oncology.* – 2015. – №37. – P. 139–145.
128. Breast elastography: The technical process and its applications / [C. Balleyguier, L. Ciolovan, S. Ammari та ін.]. // *Diagnostic and Interventional Imaging.* – 2013. – №94. – P. 503–513.
129. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis / [A. Itoh, E. Ueno, E. Tohno et al.]. // *Radiology.* – 2006. – №2. – P. 341–350.
130. *Medix Supplement / 2007: Clinical application of HITACHI Real-time Tissue Elastography . - P. 1-15.*
131. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications / [R. Sigrist, J. Liau, A. Rfffas та ін.]. // *Theranostics.* – 2017. – №7. – С. 1303–1339.
132. Медведев М.В., Хохолин В.Л. Ультразвуковое исследование матки // *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Т. 3. Под ред. Митькова В.В., Медведева М.В. М.: Видар, 1997. - С. 76 - 119.*

133. Клиническое применения нового метода соноэластографии в гинекологии / В.Е. Гажонова, С.О. Чуркина, Е.С. Лукьянова [и др.] Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2008. – № 2. – С. 18–23.
134. Ліхачов В. К. Гінекологія. Керівництво для лікарів / В. К. Ліхачов. – Вінниця: Нова Книга, 2018. – 687 с.
135. Сучасні принципи діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія (Методичні рекомендації) – Київ: МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВО-МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ТА ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ, 2005. – 16 с.
136. Лях Ю. Є. Методичні вказівки для студентів III курсу медичних факультетів із самостійної підготовки до практичних занять з біостатистики / Ю. Є. Лях, В. Г. Гур'янов, А. М. Черняк. – Донецьк, 2012. – 139 с.
137. Смит Н. Ч. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии понятным языком / Н. Ч. Смит, Э. М. Смит. – М: Практическая медицина, 2015. – 304 с.
138. Naumova I. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy [Електронний ресурс] / I. Naumova, C. Castelo-Branco2 // Int J Womens Health. – 2018. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6074805/?report=classic>.
139. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? / [J. M. Baker, D. M. Chase, M. M. Herbst-Kralovetz et. al]. // Front Immunol. – 2018. – №9. – P. 208.
140. Physical performance in relation to menopause status and physical activity / [D. Bondarev, E. Laakkonen, T. Finni та ін.]. // Menopause. – 2018. – №25. – С. 1432–1441.

141. Lev-Sagie A. Vulvar and Vaginal Atrophy: Physiology, Clinical Presentation, and Treatment Considerations / Lev-Sagie. // Clin Obstet Gyneco. – 2015. – №58. – P. 91–93.
142. Calleja-Agius J. The urogenital system and the menopause / J. Calleja-Agius, M. Brincat. // Climacteric. – 2015. – №18. – C. 18–22.
143. Brotman RM, Ravel J, Bavoil PM, Gravitt PE, Ghanem KG. Microbiome, sex hormones, and immune responses in the reproductive tract: challenges for vaccine development against sexually transmitted infections. *Vaccine*. 2014; 32(14):1543-1552.
144. Menopause / [S. R. Davis, I. Lambrinoudaki, M. Lumsden та ін.]. // Nature Reviews Disease Primers. – 2015. – №1. – C. 15004.
145. Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy / G.Donders, K. Ruban, G. Bellen, S. Grinceviciene. // Expert Opin Pharmacother. – 2019. – №20. – P. 821–835.

ДОДАТОК

Відомості про публікації та апробацію результатів дослідження

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. // Здоровье женщины. – 2019. – №7(143). – С. 95–98.

8. Кузьміна А. В. Особливості лікування жінок з внутрішньоматковою рідиною у постменопаузальний період / В. Кузьміна. // Здоровье женщины. – 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.

Відомості про апробацію результатів дисертації.

Основні положення дисертації було заслухано та обговорено та засіданнях кафедри акушерства та гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ, 2017, 2018, 2019); на науково-практичній конференції «Сучасні досягнення науки в медичній практиці» (Київ, 2019), на науково-практичній конференції «Здоров'я жінки ХХІ століття» (Київ, 2019).