

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

БОЙЧУК АЛЛА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 618.13/14-002-07/-085

**ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ МАТКИ ТА ЇЇ
ПРИДАТКІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАНУ ІМУННОЇ, ГОРМОНАЛЬНОЇ ТА
АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ**

14.01.01. - Акушерство та гінекологія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук**

Київ - 2001

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана Тернопільській державній медичній академії ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України.

НАУКОВИЙ КОНСУЛЬТАНТ: доктор медичних наук, професор, Франчук А.Ю.
Франчук А.Ю. Тернопільська державна медична академія ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України, професор кафедри акушерства і гінекології.

ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ:

доктор медичних наук, професор **Грищенко Валентин Іванович**, , завідувач кафедри дитячої хірургії; Харківський державний медичний університет, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1

член-кореспондент НАН і АМН України, доктор медичних наук, Степанківська Г.К., Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця, професор кафедри акушерства і гінекології № 1

доктор медичних наук, професор Мазорчук Б.Ф., Вінницький державний медичний університет, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1,

ПРОВІДНА УСТАНОВА:

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, м.Київ

Захист відбудеться “05” квітня 2001 р. о 13-30 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.03 у Національному медичному університеті ім.О.О.Богомольця МОЗ України (01004, м.Київ, бул.Шевченка, 13).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету ім.О.О.Богомольця МОЗ України (01004, м.Київ, вул.Зоологічна, 1).

Автореферат розісланий “28” лютого 2001 р

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент

Вітовський Я.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Охорона материнства і дитинства є завданням не лише сучасного акушерства, але й важливою державною проблемою для України, адже майбутнє здоров'я нації визначається здоров'ям майбутньої матері, перебігом вагітності та пологів (Венцковський Б.М. і співавт., 1999, Грищенко В.І. і співавт., 2000). Суттєвий вплив на здоров'я матері та дитини мають інфекційні захворювання жіночих статевих органів жінки, які, в переважній більшості, залишаються не діагностованими (Степанківська Г.К. і співавт., 1998; Сольський Я.П. і співавт., 1998; Іванюта Л.І. і співавт., 1999). Запальні захворювання несуть серйозну медичну, соціальну та демографічну небезпеку, їм належить провідне місце серед причин непліддя в шлюбі (Грищенко В.І. і співавт., 1999; Маркін Л.Б. і співавт., 1999; Вовк І.Б. і співавт., 2000) Вони частіше виникають у молодому віці і серед усіх захворювань внутрішніх статевих органів займають 60-70 % (Вдовиченко Ю.П. і співавт., 1997; Запорожан В.Н. і співавт., 1998; Sciarra J., 1993).

Гнійно-запальні захворювання набувають сьогодні особливої актуальності у зв'язку із широким та нераціональним застосуванням антибіотиків, що призводить до виникнення антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, пригнічення імунологічної резистентності організму хворих, заміни нормальної мікрофлори статевих шляхів жінки на патологічну мікст-інфекцію, погіршення екологічного оточення та неблагоприємних соціальних факторів (Артамонов В.С. і співавт., 1998; Мазорчук Б.Ф. і співавт., 1998; Чайка В.К. і співавт., 1998; Herbst A. et al., 1998).

У більшості хворих на запальні захворювання придатків матки спостерігаються різноманітні ендокринні розлади: гіпофункція гіпофізу та яєчників порушення менструальної та генеративної функції, порушення гомеостату в імунній системі (Зелінський О.О. і співавт., 1998; Дубосарська З.М. і співавт., 1999; Краснопольский В.И. і співавт., 1999; Vanlet I. et al., 1995).

Не дивлячись на чисельність досліджень, присвячених проблемі запальних захворювань жіночих статевих органів, багато аспектів клініки, діагностики, лікування та реабілітації хворих розглядаються і вирішуються неоднозначно.

Багато сторін патогенезу генітальних інфекцій недостатньо вивчені, що утруднює розроблення лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на реабілітацію репродуктивної функції жінок. Практична медицина диктує пошук нових ефективних методів лікування гнійно-септичних захворювань в акушерстві та гінекології, адже у

структурі причин материнської смертності септичні післяпологові захворювання продовжують займати одне з провідних місць.

Особливої уваги в плані нових підходів до лікування запалення заслуговує новий вітчизняний антимікробний препарат з вираженими антиоксидантними та імуномодулюючими властивостями – флуренізид (Пирогова В.І., 1995; Петрух Л.І. і співавт., 1999; Корда І.В. і співавт., 2000). За останні роки кремнійорганічні сполуки цілком виправдано стали об'єктом широкого вивчення завдяки своїм високим мембранопротекторним, антиоксидним та імуномодулюючим властивостям (Забокрицький А.В. і співавт., 1997; Шманько В.В. і співавт., 1997, Гонський Я.І. і співавт., 1999; Corda M., 1996).

Стає все більш очевидним потреба створення нових способів лікування запальних захворювань матки та її придатків з метою відновлення репродуктивної функції та народження здорового потомства. Тому вагомий інтерес представляє інтегральне клініко-експериментальне дослідження співвідношення ендокринної, імунної і антиоксидантної систем організму при запаленні геніталій та пошук нових сучасних підходів до вирішення цієї проблеми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Результати роботи ввійшли в планову наукову роботу кафедри акушерства та гінекології медичного факультету Тернопільської державної медичної академії за 1994-1996 роки, державна реєстрація №0195V009227 “Лазерна і магнітолазерна терапія в профілактиці і комплексному лікуванні гнійно-септичних захворювань у жінок репродуктивного віку” та “Застосування ентеросорбентів та імуномодуляторів в гінекології та ендокринній хірургії” (1998-2000), державна реєстрація № 0100V005049.

Мета і завдання дослідження. На основі інтегральної оцінки морфофункціональних змін матки, гіпофізу, наднирників, яєчників, щитовидної залози, стану імунної, гормональної та антиоксидантної системи організму в експерименті та клініці уточнити особливості перебігу, патогенетично обґрунтувати та удосконалити комплекс терапії, покращити результати лікування запальних захворювань матки та її придатків. Для досягнення мети були поставлені такі завдання:

1. Розробити адекватну та легко відтворювану власну методику моделювання гострого експериментального стафілококового ендометриту на морських свинках.
2. Виявити взаємозв'язок між морфофункціональними порушеннями ультраструктури тканини ендометрію та гіпофізу при гострому експериментальному ендометриті та показниками імунного статусу, антиоксидантної системи, вільнорадикального

окислення, хемілюмінесценції плазми крові та гомогенатів матки, яєчників, наднирників, щитовидної залози та гіпофізу лабораторних тварин при цій патології.

3. Дослідити в експерименті антиоксидні, мембранопротекторні та імунотропні властивості трекрезану, флуренізиду, димексиду, хлоргексидину, полісорбу та можливості корекції за допомогою їх комбінацій порушень окислювальних процесів і захисних сил організму при запаленні геніталій.
4. Оцінити можливості верифікації гострих післяпологових та післяабортних ендометритів, гострих і хронічних неспецифічних запальних процесів придатків матки з позиції мембранної патології та імунного гомеостазу організму.
5. Розробити комплексний патогенетично обгрунтований метод лікування хворих на гострий післяпологовий та післяабортний ендометрит, хронічні запальні захворювання придатків матки з метою корекції морфологічних порушень, мембранних пошкоджень, відновлення репродуктивної функції та імунного гомеостазу організму.
6. Вивчити вплив запропонованого методу лікування на стан гонадотропної, пролактинсинтезуючої функції гіпофізу та функціональний стан яєчників.
7. Простежити віддалені результати запропонованого методу лікування.

Об'єкт дослідження: гострі та хронічні запальні захворювання матки та її придатків.

Предмет дослідження: клініко-експериментальне дослідження стану гормональної, імунної та антиоксидантної системи захисту у хворих на гострий післяпологовий та післяабортний ендометрит, гострі та хронічні запальні захворювання придатків матки та в експерименті на тваринах.

Методи дослідження: Про активність вільнорадикальних процесів в плазмі крові та гомогенатах тканин судили за параметрами спонтанної (СХЛ) та ініційованої хемілюмінесценції (ВХЛ) (Журавлев А.К., Шерстнев М.П., 1985). Пероксидазну активність еритроцитів (ПАЕ) визначали за методикою Попова Г.П. і Нейковської Л.І. (1971). Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за її здатністю інгібувати відновлення нітротетразолію синього (Чеварі С.та ін., 1985); каталази (КАТ) - за її здатністю розкласти перекис водню (Королюк М.А. і ін., 1988); глутатіонпероксидази (ГПО)- за кількістю відновленого глутатіону (ВГ), що витрачався на знешкодження перекису водню (Кругликова Г.О., Штутман І.М., 1976); глутатіонредуктази (ГР) - за кількістю НАДФН₂, що витрачався на відновлення окисленого глутатіону (ОГ) (Кругликова Г.О., Штутман І.М., 1976); рівень церулоплазміну (ЦП) в плазмі крові досліджували за його здатністю окислювати п-фенілендіамін (Колб В.Г., Камышников

В.С., 1982). Вміст в тканинах відновленого глутатіону (ВГ) визначали за кількістю тіонітрофенільного аніону, який утворювався при взаємодії SH-груп з 5,5'-дитіобіс(2-нітробензойною) кислотою (Ellman G.L., 1959);

Кількість циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали преципітацією їх розчином поліетиленгліколю-6000 (Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., 1978); вміст імуноглобулінів (Ig) класів А, М і G за Mancini Y. et all.(1965); в сироватці крові визначали вміст лізоциму - за ступенем лізису еталонного штаму мікрокока *Micrococcus lysodeicticus* досліджуваною сироваткою (Козлюк А.С. та ін., 1987); Т-лімфоцити з субпопуляцією Т-хелперів, Т-супресори, популяція В-лімфоцитів та носії антигену гістосумісності – за допомогою реакції непрямой поверхневої імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл – МКА ІКО (Науково-дослідний інститут мікробіології та епідеміології (м.Нижній Новгород, Росія); пролактин (ПР), фолікулостимулюючий (ФСГ), лютеїнізуючий (ЛГ), естрадіол та прогестерон – за допомогою тест-наборів “CEA-IRE-SORIN”(Франція). Електронно-мікроскопічна морфологія ткани матки та гіпофізу експериментальних тварин вивчалась за допомогою електронного мікроскопа ЕМВ–100ЛМ. Ультратонкі зрізи контрастували ураніацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдом.

Результати досліджень піддавали статистичному аналізу. Достовірність отриманих результатів визначали, використовуючи критерій Ст'юдента. Зміни вважали достовірними при $P < 0,05$. Для визначення залежності між декількома показниками використовували метод корелятивного аналізу (Минцер О.П.и соав., 1991). Для розрахунків використовували комп'ютерну програму Excel (Microsoft, USA).

Наукова новизна отриманих результатів. Основні результати роботи отримано вперше.

Вперше відтворений гострий обмежений стафілококовий експериментальний ендометрит на моделі морських свинок.

Комплексно досліджена роль порушень основних ланок гомеостазу (окислювальних процесів, антиоксидантної, гормональної та імунної систем) в патогенезі розвитку гострого запалення матки. Показана цілісна картина функціонального стану системи антиоксидного захисту в плазмі крові, гомогенатах матки, яєчників, наднирників, щитовидної залози, гіпофізу та встановлено питомий вклад окремих компонентів антиоксидної системи в загальний антиоксидний потенціал тканин організму при запаленні матки в експерименті.

Одержано нові дані про зміни імунної реактивності організму під час розвитку

експериментального ендометриту, встановлена корелятивна залежність змін імунної та антиоксидної системи від ступеня активації ліпопероксидних процесів.

Описано ультратонкі різнонаправлені зміни процесів репаративної регенерації та структури ядерних і клітинних мембран в тканині ендометрію при експериментальному запаленні.

Вперше встановлена залежність деструкцій мембран ендотеліоцитів передньої частки аденогіпофізу від рівня токсичних метаболітів ліпопероксидації при гострому експериментальному ендометриті.

Вперше виявлено блокування секреції базофільних гонадотропоцитів (фолікулотропоцитів та лютеотропоцитів) і активація секреції ацидофільних сомато- та кортикотропоцитів передньої частки аденогіпофізу в результаті різкого зростання рівня вільних радикалів в плазмі крові за умов гострого експериментального ендометриту.

Встановлено патогенетичну роль та прогностичне значення активації перекисного окислення ліпідів в порушенні мембранної структури ендотелія судинної стінки гіпофізу та клітин ендометрію при гострому експериментальному ендометриті.

Вперше всебічно досліджено механізми антиоксидного ефекту тріс (2-оксиетил) амоній ортокрезоксацетату (трекрезану) і показано його мембранопротекторні властивості на ультратонкому рівні, позитивний вплив на ключові ланки патогенезу запалення, нормалізацію клітинних мембран ендометрію, відновлення імунного та антиоксидантного статусу при запальних процесах геніталій. Вперше досліджено вплив трекрезану на морфофункціональну активність гонадотропних клітин передньої частки аденогіпофізу, доведена його висока мембранопротекторна здатність.

Одержано нові дані про вплив хлоргексидину, димексиду, флуренізиду, полісорбу на процеси перекисного окислення, ультраструктуру мембран клітин ендометрію, а також на функціонування антиоксидної та імунної систем за умов гострого експериментального ендометриту. Встановлено, що сорбційна терапія є засобом патогенетичного лікування гострого експериментального ендометриту, про що свідчить сприятливий вплив цього методу на ключові ланки патогенезу запалення.

Вперше запропоновано нову біологічно активну комбінацію - димексид та трекрезан. Експериментально доведена висока ефективність такої комбінації при запаленні.

Теоретично обґрунтована доцільність і експериментально доведена ефективність застосування флуренізиду при гострому стафілококовому експериментальному ендометриті.

В динаміці проведено вивчення особливостей взаємозв'язку між мікробіоцинозом вагіни, імунною, ендокринною, антиоксидантною системою, перекисним окисленням

ліпідів у жінок з гнійно-септичними захворюваннями внутрішніх статевих органів.

Встановлено патогномонічні ознаки запальних процесів придатків матки – пригнічення гонадотропної та пролактинсекретуючої функції гіпофізу і порушення функціонального стану яєчників, активація процесів ліпопероксидації та комбінований імунодефіцит.

Розроблені, патогенетично обгрунтовані способи комплексного лікування хворих на запальні захворювання матки та її придатків з врахування корекції морфологічних порушень, мембранних пошкоджень, відновлення репродуктивної функції та імунного гомеостазу організму.

Практичне значення роботи. Для використання в експериментальній медицині розроблений, запатентований та впроваджений в практику новий спосіб моделювання гострого стафілококового ендометриту у морських свинок (Патент України 94086631 (4413) UA, МПК G 09 B (23/28) Спосіб моделювання гострого обмеженого гнійного стафілококового ендометриту). Отримані експериментальні дані розширили існуючі уявлення про закономірності порушень клітинних процесів, які лежать в основі уражень епітеліоцитів судин матки та гіпофізу при запаленні, що відкриває перспективи для розробки методів цілеспрямованої корекції патогенезу запалення.

Розроблені, науково обгрунтовані і впроваджені в клініку акушерства та гінекології ефективний комбінований метод лікування гострих ендометритів (Патент України 95010067 UA, 23364 A, 6 A61K31/00 “Спосіб лікування гострого ендометриту”) та хронічних аднекситів (Патент України 95010066 UA, 23363 A, 6 A61K31/215 “Спосіб лікування запальних процесів додатків матки”). Впроваджені методи ефективною не гормональної корекції ендокринних порушень у обстежених хворих мають виражений імуномодулюючий ефект, нормалізують показники антиоксидантної системи, перекисного окислення ліпідів, мікробіоцинозу піхви, потенціюють терапевтичний ефект, позитивно впливають на перебіг та наслідки захворювання, знижують частоту рецидивів і скорочують термін перебування хворих в стаціонарі на 2-3 ліжко-дні.

Отримані нами дані є вкладом у вирішення проблеми нормалізації гонадотропної функції гіпофізу, відновлення імунного та антиоксидантного статусу при хронічних запальних процесах геніталій і створюють передумови для подальшої розробки і вдосконалення лікування запальних процесів геніталій.

Розроблені дослідження та методи терапії запальних процесів матки та її додатків впроваджені в роботу відділу консервативної гінекології Тернопільського клінічного пологового будинку, гінекологічних відділеннях Тернопільської міської клінічної лікарні

№2, Рівненського лікувально-діагностичного центру, Рівненського міського клінічного пологового будинку № 1, Житомирського обласного лікувально-профілактичного центру “Здоров’я”, Житомирської міської лікарні Богунського району, Збараській, Козівській, Борщівській, Підволочиської, Шумській, Заліщицькій, Чортківській, Терехівській ЦРЛ Тернопільської області.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедр медичних академій, використовуються на лекціях та практичних заняттях для студентів, інтернів та лікарів на кафедрі акушерства і гінекології медичного факультету Тернопільської державної медичної академії ім.І.Я.Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Одержані дані є результатом самостійної роботи автора. Дисертантом самостійно розроблена дослідницька програма, проведений патентний пошук та аналіз літератури за темою, розроблені основи теоретичного та практичного напрямку роботи, сформульована мета і задачі дослідження самостійно проведені більшість кінчних, експериментальних, біохімічних і біофізичних досліджень. Автор особисто спостерігала 85 % обстежених хворих. Проводила всі клінічно-лабораторні та експериментальні дослідження на тваринах. Експерименти, в яких досліджувалася імунна реактивність організму, гормональна система, а також гістологічні дослідження виконані за допомогою співробітників кафедри акушерства та гінекології, біохімії, гістології, анатомії та центральної наукової лабораторії Тернопільської медичної академії, лабораторії міської лікарні №1 та клінічного пологового будинку №1 м. Тернополя, за що автор висловлює їм щире подяку. Самостійно дисертантом виконані статистична обробка матеріалу, аналіз і узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків та практичних рекомендацій, забезпечено їх застосування в медичній практиці та відображено в опублікованих працях. Оформлення роботи виконані самим автором. За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць у фахових журналах, з них у співавторстві – 11. Основний внесок у цих працях належить дисертанту.

Апробація результатів роботи

Матеріали дисертації доповідались та обговорювались на спільних засіданнях кафедри акушерства і гінекології медичного факультету та факультету вдосконалення лікарів Тернопільської державної медичної академії та Тернопільської обласної асоціації акушер-гінекологів (1994, 1995, 1996, 1997), підсумкових науково-практичних конференціях Тернопільської медичної академії “Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (1987-1998), міжнародному європейському конгресі акушер-гінекологів у

Москві (1991), республіканських Пленумах асоціації акушер-гінекологів України в Донецьку (1994), Запоріжжі (1995), Чернівцях (1997), Євпаторії (1998), Ужгороді (1999), Івано-Франківську (2000) та республіканському з'їзді акушер-гінекологів України в Одесі (1996). Апробація роботи відбулась на спільному засіданні кафедр акушерства і гінекології медичного факультету, кафедри акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти, пропедевтики внутрішніх хвороб, вищої сестринської освіти, гістології, цитології та ембріології, клінічної фармакології, нормальної анатомії, нормальної фізіології, медичної інформатики з курсом фізики, шпитальної терапії №1, кафедри отоларінгології з курсом офтальмології, медичної хімії Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського.

Публікації: матеріали дисертації опубліковані у 36 роботах, з них 20 – у фахових виданнях, затверджених ВАК України (9 самостійних та 11 виконаних у співавторстві), 12 робіт опубліковано в збірниках конференцій, з'їздів, пленумах, отримано 3 патенти України та 1 позитивне рішення.

Структура і об'єм роботи: Робота викладена на 290 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, методів та матеріалів дослідження, основної частини, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел (263 країн СНД та 130 іноземних). Цифровий матеріал систематизований у 50 таблицях та ілюстрований 45 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали цього дослідження охоплюють десятирічний період часу і відображають еволюцію методів діагностики, лікування та реабілітації хворих на запальні захворювання матки та її придатків.

Для вирішення поставлених мети і завдань в дисертаційній роботі були узагальнені результати обстеження і лікування 480 хворих та проведені експериментальні дослідження на 60 тваринах.

Всебічне вивчення патогенезу запалень геніталій, розробка нових лікарських засобів для їх лікування і профілактики здійснюється шляхом моделювання реальних патологічних процесів на експериментальних тваринах. Тому максимальне наближення механізмів біохімічних і морфологічних порушень, що мають місце при експериментальному ендометриті, до ендометриту в жіночому організмі, є одним з найважливіших моментів у процесі моделювання даного захворювання. Для розуміння патохімічних процесів в ендометрії недостатньо тільки встановити ступінь збільшення чи

зменшення ферментативної активності або концентрації метаболіту, а й необхідно знати яке співвідношення їх зі змінами функції і структури клітин на електронно-мікроскопічному рівні чи органі в цілому.

Відомо, що дослідники часто в експерименті можуть провести більш глибоке вивчення невідомих ланок патогенезу хвороби, діагностики, прогнозування наслідків захворювання та розробити адекватний комплекс лікування, щоб застосувати його в клінічних умовах. Експеримент дозволяє відібрати однакових по статі, віку, та реактивності тварин одного або різних видів. Провести моделювання в однакових умовах, усунути фонові та побічні захворювання, які часто супроводжують гострий гнійний ендометрит в клінічних умовах. Іншою важливою обставиною повинна стати переважна локалізація запалення в ендометрії, якщо мати на увазі маніфестну картину патологічного процесу. За умови моделювання ендометриту слід враховувати і ту вимогу, що загибель експериментальних тварин повинна бути результатом власне ендометриту, а не супутньої патології.

Досі існували різні моделі відтворення гострих експериментальних ендометритів. У 1968 році Л.А. Самородиною і співавт. розроблена модель інфекційного стафілококового ендометриту у кролиць родини Шиншила, за умов якої збудник вводився в один із рогів матки в дозі 0,2 мл добової культури золотистого стафілокока (100 млн мікробних тіл). На теперішній час, незважаючи на всі позитивні сторони цієї моделі, вона є економічно дорогою. Метою нашої роботи було розробити модель гострого експериментального ендометриту у морських свинок. Основою стали розробки, запропоновані М. І. Шабановою та співавторами, 1978. Вказані автори гнійний ендометрит викликали у морських свинок шляхом введення у лівий ріг матки 75 млн мікробних тіл золотистого стафілококу в 0,5 мл фізіологічного розчину, або використанням значно меншої дози – 25 млн мікробних тіл золотистого стафілококу в 0,5 мл фізіологічного розчину. Введення першої дози викликало виражений гнійний ендометрит, який ускладнювався розлитим перитонітом або сепсисом із значними функціональними змінами багатьох органів і систем, 85 % тварин при цьому гинула. Доза 25 млн мікробних тіл в 0,5 мл фізіологічного розчину викликала, переважно, захисну катаральну реакцію місцевого типу. Описане свідчить, що дані моделі мають ряд суттєвих недоліків. Перша – супроводжувалась багатьма важкими ускладненнями і її доцільніше було використовувати як модель перитоніту або сепсису, а не ендометриту. Друга – моделювала катаральний ендометрит, який рідко зустрічається в клініці і не може бути адекватною експериментальною моделлю для дослідження гострого гнійного

ендометриту. Це і викликало необхідність розробити власну модель.

Вищенаведені вимоги та біохімічні принципи виявилось можливим реалізувати в моделюванні експериментального стафілококового обмеженого ендометриту за власною методикою (Патент України).

Гнійний ендометрит викликали у морських свинок. Після знечулення (10% розчином тіопенталу натрію по 0,5 мг/кг) та фіксації тварин в асептичних умовах проводилась нижньосередина лапаротомія. Лівий ріг матки двічі лігували кетгуттом в медіальному та дістальному відділах і в просвіт рога матки вводили 0,2 мл добової культури золотистого стафілококу 209 штаму (чутливого до антибіотиків), 50 млн мікробних тіл. В mesosalpinx вводили 0,2 мл 1% розчину мезатону для створення штучної ішемії органів. Черевну порожнину зашивали пошарово наглухо.

Така модель експериментального ендометриту за морфологічною та біохімічною характеристикою максимально наближається до патологічної картини ендометриту у жінок. Враховуючи зручність, простоту та доступність моделі, адекватність до інфекційного ендометриту жінки, саме таке експериментальне ураження матки може бути рекомендоване для як найширшого використання з метою вирішення актуальних проблем – детального вивчення фундаментальних механізмів розвитку ендометритів, пошуку ефективних лікарських засобів терапії.

Виходячи з цього ми поставили перед собою завдання вивчити перебіг гострого експериментального ендометриту з позиції мембранної патології та імунного гомеостазу організму і на цій основі розробити принципи комплексної терапії з використанням інгібіторів ПОЛ, імуномодуляторів. На нашу думку це дозволить проводити патогенетично обґрунтовану і більш раціональну терапію хворих.

З цією метою в експерименті на тваринах вивчали перекисне окислення ліпідів в крові та гомогенаті тканин матки, яєчників, щитовидної залози та гіпофізу, хемілюмінесценцію плазми крові, ультраструктуру ендометрію та гіпофізу, імунний стан організму тварин і терапевтичну ефективність антисептиків хлоргексидину, димексиду, флуренізиду, сорбенту полісорбу та імуномодулятора трекрезану.

В залежності від лікування, що застосовувалось, всі піддослідні тварини були розділені на такі групи (по 6 тварин у кожній): перша – інтактні морські свинки; друга – гострий експериментальний ендометрит без лікування на 7 добу; третя – з другого по сьомий день після зараження тварини цієї групи отримували через 4 години (з нічним інтервалом 6 годин) внутрим'язево пеніцилін (20000 ОД/кг) та стрептоміцин (5000 ОД/кг); четверта – отримувала внутрішньоочеревинно хлоргексидин (10 мг/кг); тварини п'ятої

групи внутрішньоочеревинно отримували полісорб перорально в дозі 10 мг/кг; тварини шостої групи перорально отримували флуренізид в дозі 5 мг/кг протягом 7 днів; сьома група тварин щоденно впродовж 7 днів отримувала внутрішньоочеревинно димексид (1 мг/кг); восьмій групі тварин вводили перорально трекрезан в дозі 20 мг/кг протягом семи днів; дев'ята група тварин отримувала димексид внутрішньоочеревинно (1 мг/кг) та трекрезан перорально (20 мг/кг) протягом 7 днів.

Щоденне спостереження за тваринами під час експерименту показало, що у морських свинок із природнім перебігом ендометриту спостерігався найважчий перебіг захворювання, спайковий процес в черевній порожнині, витончення стінок матки та значне розширення просвіту її рогів. Найбільш благоприємний перебіг захворювання спостерігалось в групі тварин, які отримували димексид та трекрезан. У них не спостерігалось жодного випадку вторинного заживлення ран та спайкового процесу у черевній порожнині, із рогів матки мікробіологічно флора не висівалась.

В експерименті у тварин з природнім перебігом гострого експериментального ендометриту нами встановлено достовірне підвищення усіх показників перекисного окислення ліпідів, що свідчить про інтенсифікацію вільнорадикального окислення в біологічних мембранах.

Вміст продуктів ПОЛ в гомогенатах матки, яєчників, наднирників, гіпофізі та щитовидній залозі зріс в 2-6 разів ($P < 0,05-0,001$). Такі зміни пояснюються різким посиленням ПОЛ в гострий період запалення, що називається "оксидантним" стресом, тобто масивне звільнення макрофагів вогнища западення супероксидних аніонів і початок цілого ланцюга реакцій не компенсованого вільнорадикального окислення.

Гострий експериментальний ендометрит викликає грубі гістологічні зміни в тканині ендометрію (розширення просвіту та витончення стінки гемакапілярів, набряк сполучної тканини, розширення і вакуолізація каналців ендоплазматичної сітки, порушення структури ядерних та клітинних мембран, вакуолізація цитоплазми, пригнічення репаративних процесів). Слизова стає набряклою, а судини переповнені кров'ю. Функціональний шар інфільтрований сегментоядерними лейкоцитами. Порожнина залоз розширена, залозистий епітелій місцями стає багатоядерним. У набряклій стромі можна знайти багато гістіоцитів та лімфоцитів. Спостерігається розрихлення й огрубіння волокнистих структур стоми ендометрію.

Особливо значні зміни встановлено з допомогою електронномікроскопічних досліджень. Субмікроскопічно в переважній більшості випадків спостерігаються виражені пошкодження клітин поверхневого епітелію. Ядра епітеліоцитів зменшуються в

об'ємі, ущільнюються. Контури каріолеми набувають нерівної форми за рахунок інвагінацій.

При гістологічному вивченні передньої частини аденогіпофізу на фоні гострого нелікованого експериментального ендометриту в розпал захворювання привертає увагу посилене кровонаповнення органу. Виявлено значну дегрануляцію переважної більшості ацидофільних клітин. Дегрануляція сомато- та кортикотропоцитів, на нашу думку, пов'язана з морфологічним проявом підвищеної активності клітин та високою продукцією аденокортикотропного гормону, перш за все. Гранули, що залишилися в деяких клітинах, шикуються в один ряд вздовж цитоплазматичної мембрани. З боку кортикотропоцитів спостерігається зростання об'єму органодів, зокрема комплексу Гольджі та мітохондрій. Протилежні зміни спостерігаються з боку тіреотропоцитів та гонадотропоцитів (фолікулотропоцитів і лютеїнізуючих аденотропоцитів). В них на субмікроскопічному рівні спостерігається збільшення кількості секреторних гранул, які рівномірно розміщені в цитоплазмі. Спостерігається деяке зниження числа мітохондрій, що, очевидно, свідчить про порушення механізму виведення секреторного матеріалу. На основі вищенаведеного можна прийти до висновку, що вираженість вільнорадикальних процесів корелює зі ступенем деструкції клітин ендометрію та гіпофізу.

Стан ферментативної антиоксидантної системи оцінювали за активністю в плазмі крові і тканинах залоз супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази і концентрацією церулоплазміну, неферментативної – за вмістом відновленого та окисного глутатіону.

Як було відмічено, однією з причин активації вільнорадикальних реакцій при гострому експериментальному ендометриті може бути порушення синтезу компонентів системи антиоксидантного захисту клітинами тканин. Одним із основних антиоксидних ферментів клітин вважається супероксиддисмутаза. В крові та гомогенатах органів тварин на 7 день гострого експериментального ендометриту спостерігалось максимальне зниження активності ферментів антиоксидантного захисту СОД (в 2,8 разів в крові та в 4,6–5 рази – в гомогенатах матки, яєчників, наднирників, щитовидної залозита гіпофізу).

Зафіксоване нами максимальне зниження активності СОД корелює з вираженістю деструктивних змін у структурі клітин ендометрію, а також про факт тісного взаємозв'язку між швидкістю ПОЛ і активністю СОД свідчить наявність статистично значущої кореляції (+0,82), встановленої нами між показниками інтенсивності спонтанної ХЛ плазми крові та концентрацією ДК в крові. Вагомим чинником інгібування активності СОД при запаленні може бути надмірне збільшення в клітинах концентрації синглетного кисню,

перекису водню, гідроксильних радикалів, гідроперекисів, що призводить до незворотнього відновлення міді в активному центрі ферменту.

Для забезпечення повноцінної захисної функції супероксиддисмутази необхідні механізми, які б знешкоджували перекис водню. Каталізує реакцію розкладання перекису водню і разом із СОД ще на стадії зародження блокує ланцюг перекисного окислення фермент каталаза. В результаті проведених нами досліджень виявлено, що під впливом запалення активність каталази в плазмі крові значно підвищується (240 %). Можливо, що такий феномен є результатом мобілізації компенсаторно-захисних сил організму у відповідь на інтенсифікацію вільнорадикальних процесів. Проте, більше ймовірно, що підвищення активності каталази є наслідком деструкції мембран клітин. Очевидно, що руйнування плазматичних мембран, де знаходиться основна кількість ферментів, призводить до їх посиленого виходу в кров.

Цікаві результати отримані нами при дослідженні в плазмі крові тварин концентрації мідьвмісного білка, якому притаманні ферментативні антиоксидантні властивості – церулоплазміну. Його активність значно зростає, що, ймовірно, відбувається внаслідок активації його синтезу в мембраноз'язаних полісомах калітин або із зміною його катаболізму.

Важливою ланкою захисту клітини від переокислення глутатіонпероксидазна система, яка включає в себе ферменти глутатіонпероксидазу і глутатіонредуктазу і неферментативну ланку – окислений та відновний глутатіон. Гостре експериментальне запалення ендометрію викликає зниження активності даних ферментів і концентрації GSH як в плазмі крові, так і в гомогенатах тканин. Очевидно, головною причиною пригнічення активності глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази є порушення синтезу їх апоферментів внаслідок деструктивної дії токсинів мікроорганізмів на мембрани ендоплазматичної сітки і рибосом. Ми спостерігали виснаження під впливом запалення і ресурсів відновленого глутатіону з паралельним пригніченням системи глутатіонпероксидази.

Для уявлення про інтегральну картину антиоксидного потенціалу тканин організму, про напрямок результуючого вектора зміни антиоксидантної системи в динаміці гострого експериментального ендометриту нами проведені дослідження з вивчення загальної антиоксидантної здатності плазми крові та гомогенатів тканин матки, яєчників, наднирників, щитовидної залози та гіпофізу хемілюмінесцентним методом. Надслабке світіння плазми крові в комплексі з іншими показниками обмінних процесів та фізіологічних функцій організму може бути використане для більш глибокого пізнання

механізмів патологічних процесів запалення. Вивчення спонтанної, індукованої ХЛ дає об'єктивну інформацію про інтенсивність вільнорадикального окислення ліпідів та антиоксидантної насиченості субстрату. Тому стабільність показників надслабкого світіння є індикатором гомеостазу організму, а зростання інтенсивності ХЛ свідчить про різке підвищення активності процесів аутоокислення та виснаження ендогенної антиоксидантної системи. Дослідження ХЛ плазми крові і гомогенатів тканин експериментальних тварин дозволили дати більш повну уяву про характер перекисних процесів в структурі мембранних пошкоджень гомеостазу організму.

Гострий експериментальний ендометрит на 7 добу викликав достовірне зростання на 250-500% усіх показників ХЛ. Високі показники амплітуди швидкого спалаху ініційованої ХЛ у цій групі тварин підтвердили низьку антиоксидантну насиченість тканин, виснаження антиоксидантної системи.

Виявилося, що гостре запалення ендометрію супроводжується зростанням усіх метаболітів ПОЛ та зниженням антиоксидантної насиченості організму. Вище було показано, що порушення токсинами бактерій структури клітинних мембран ендометрію викликає пригнічення активності більшості ферментативних компонентів АОСЗ не тільки в плазмі крові тварин, але й у гомогенатах тканин, що вивчались. Лише концентрація церулоплазміну та каталази при цьому підвищувалась. Про вирішальний вклад супероксиддисмутази в загальну антиоксидантну здатність субстрату свідчать результати проведеного кореляційного аналізу між показниками активності ряду компонентів АОСЗ та світлосумою надслабкого світіння плазми крові та гомогенатів тканин. Високий коефіцієнт кореляції одержано для СОД та церулоплазміну плазми крові. Високу питому вагу СОД можна пояснити, з одного боку, високою концентрацією даного ферменту в крові, а з другого – тими механізмами, якими він здійснює свій антиоксидний ефект. Супероксиддисмутаза активно перехоплює гіпохлорид-радикали, знешкоджує синглетний кисень і супероксиданіонрадикали. Статистично значуща кореляція відзначалась також і для концентрації в плазмі крові тварин мідьвмісного білка, якому притаманні ферментативні антиоксидантні властивості – церулоплазміну та надслабкого світіння плазми крові.

Отже, результати досліджень здатності плазми крові хворих тварин на 7 добу гострого ендометриту гасити індукований перекисом водню спалах ХЛ показали, що її активність значно знижується. Аналіз корелятивної залежності між окремими компонентами АОСЗ і світлосумою викликаного спалаху ХЛ гомогенатів матки показав, що антиоксидантна здатність плазми крові тварин, визначена хемілюмінесцентним

методом, найбільше залежить від активності ферментів СОД ($r=0,82$) та церулоплазміну ($r=0,89$), в деякій мірі від каталази ($r=-0,64$), і невеликий вклад вносять глутатіонпероксидаза ($r=-0,34$), глутатіонредуктаза ($r=-0,32$), окислений глутатіон ($r=0,46$), відновлений глутатіон ($r=-0,39$) та SH-групи ($r=-0,52$). Відмічена висока корелятивна залежність між показниками вільнорадикального окислення (МДА, ДК) та активністю ферменту СОД (відповідно $r=0,86$ та $r=0,89$), ДК і каталази ($r=0,82$), а також реєструється високий коефіцієнт кореляції між ХЛ та рівнем Ig G ($r=0,86$) і між ХЛ і концентрацією ЦК у плазмі крові експериментальних тварин на 7 добу госрого експериментального ендометриту.

Очевидно, що діагностовані нами глибокі зміни функціонального стану системи антиоксидантного захисту в умовах високої інтенсивності вільнорадикального окислення є однією з найвагоміших причин пошкодження ультраструктурної організації мембранних компонентів клітин тканини матки в умовах гострого експериментального ендометриту.

Перекисна деградація і посилення протеолітичних процесів в тканинах матки зумовлюють підвищення вільнорадикальних процесів та пригнічення системи антиоксидантного захисту. Всі ці процеси створюють передумови для виникнення аутоімунних реакцій і появи протиорганних антитіл. Пригнічення антиоксидантної системи призводить до тривалої персистенції сенсibiliзуючих антигенів в організмі.

Очевидно, що вищенаведені причини і зумовили зареєстроване нами достовірне підвищення в плазмі крові морських свинок з гострим експериментальним ендометритом вмісту імуноглобулінів класу G. Саме цей клас імуноглобулінів найбільшою мірою бере участь в утворенні циркулюючих імунних комплексів. Перед тим, як елімінуватися з організму, ЦК справляють патогенний вплив на антигенозалежні органи і тканини. Нами показано, що у морських свинок з гострим ендометритом концентрація ЦК в крові різко зростає. Про взаємозв'язок між активністю вільнорадикальних процесів і вираженістю імунних реакцій свідчать отримані нами високі позитивні коефіцієнти кореляції між показниками інтенсивності спонтанної ХЛ тканини матки і показниками вмісту Ig G та ЦК в плазмі крові. Виражені зміни між мембранними порушеннями клітин ендотелію судин матки та рівнем ЦК вказує на високу залежність між вираженістю запальної реакції і аутоімунними процесами в матці тварин.

Таким чином, можна констатувати, що мікробне ураження матки сприяє стимуляції імунної відповіді в гуморальній ланці імунітету.

Порушення виведення ЦК з організму сприяє тривалій їх циркуляції в кров'яному руслі, що створює умови для їх пошкоджуючої дії на тканини. В зв'язку з підвищеною

концентрацією імунних комплексів в кров'яному руслі, можливе їх функціональне перевантаження, порушення функціонування епітеліальних клітин.

Таким чином, виходячи з даних літератури і беручи до уваги наші дослідження, можна стверджувати, що між мікробною інвазією в порожнину матки та реакцією імунної системи існують тісні зв'язки. Бактеріальні токсини подразнюють мікосомальну монооксигеназну систему і супроводжуються утворенням реакційно здатних метаболітів, які здатні започатковувати ланцюгові реакції, в тому ж числі і за участю вільних радикалів. Останні, поступаючи в кров, індуюють синтез антитіл, що з'язують бактеріальні токсини. Можливо такий механізм, поряд з описаним вище посиленням утворенням аутоантитіл до власних, деградованих під впливом вільних радикалів та протеаз, мембран клітин ендометрію, є однією із причин зафіксованого нами підвищення рівня імуноглобулінів класу G та імунних комплексів в крові тварин з гострим експериментальним стафілококовим ендометритом.

Виходячи з такого розуміння механізмів розвитку запалення, повинна вирішуватись проблема корекції метаболічних порушень при гострих та хронічних запальних процесах матки та її придатків. Тому пошуки фармакологічних препаратів, які б ефективно нормалізували процеси ліпопероксидації, пошук нових антиоксидантів і їх ефективних комбінацій повинні бути однією з першочергових задач експериментальної патології.

Результати досліджень показали, що трекрезану притаманний виражений антиоксидантний ефект, який проявляється в умовах експерименту на живих тваринах. Так, введення морським свинкам з гострим експериментальним ендометритом препарату протягом 7 днів, зменшувало інтенсивність спонтанної та викликанної перекисом водню ХЛ в 5 разів і, практично, повністю нормалізувало дані показники. Очевидно, що екзогенне введення препарату з антиоксидантними властивостями захищає від виснаження пулу ендогенних антиоксидантів, як наслідком безпосередньої здатності препарату гасити радикали кисню, так і зв'язувати іони заліза, що зумовило зафіксоване нами покращення показників світлосуми ХЛ гомогенатів тканин та плазми крові, величина якої, як відомо, є функцією концентрації антиоксидантів в тканинах.

Зменшення в гомогенатах тканин під впливом трекрезану кількості активних радикалів, які здатні викликати деградацію молекул ферментів, призвело до зареєстрованого нами підвищення активності КТ та СОД в плазмі крові та гомогенатах тканин матки, яєчників, наднирників, щитовидної залози та гіпофізу. Позитивний вплив справив трекрезан і на глутатіонпероксидазну ланку антиоксидантної системи. Поряд з

вищезазначеними механізмами, відновлення під впливом трекрезану активності ГП, можливо, зумовлено його здатністю захищати від окислення селен в активних центрах ферменту, або ж відновлювати функції мітохондріальних мембран, що сприяє посиленому утворенню АТФ, необхідного для біосинтезу GSH, ГП та ГР. Електронно-мікроскопічні дослідження структурних компонентів клітин ендометрію підтвердили відновлення функціональної активності клітин та посилення процесів внутрішньоклітинного синтезу, що відповідає літературним даним про покращення під впливом трекрезану транспорту електронів по дихальному ланцюгу, посилення анаболічні процеси в клітинах, підвищення швидкості етерифікації вільних жирних кислот та катаболічних реакцій, збільшення у 2 рази вмісту цитохрому P-450 (Корда М., 1998).

Таким чином, проведені нами дослідження, в яких вивчався вплив трекрезану на антиоксидантну систему при гострому експериментальному ендометриті показали, що даний препарат здатний ефективно нормалізувати цілий ряд показників активності антиоксидних ферментів і біоантиоксидантів неферментативної природи. Найбільш вірогідні механізми такої нормалізації: конкуренція за вільні радикали трекрезану з ендогенними антиоксидантами, в результаті чого останні зберігаються в активній формі; стабілізація біомембран внаслідок зменшення інтенсивності вільнорадикальних реакцій, що призводить до активації синтетичних процесів в клітинах та відновленню структури біологічних мембран. Останній механізм доведений нами експериментально за допомогою електронно-мікроскопічних досліджень. Так, застосування протягом 7 днів трекрезану у тварин з гострим експериментальним ендометритом приводить до відновлення структури плазматичних біомембран.

Трекрезан нормалізує фазний характер секреції гормонів гіпофізу, попереджає масову дегрануляції цитоплазми соматотропоцитів, покращує морфофункціональний стан гонадопродукуючих аденоцитів, справляє антиоксидний і стабілізуючий вплив на мембрани органел, особливо едетелію судин, відновлює трансмембранний обмін, активує процеси внутрішньоклітинної регенерації, що дозволяє говорити про його мембранопротекторний ефект.

Нормалізація функціонального стану мікосомальних монооксигеназ призведе до більш повноцінного знешкодження екзо- та ендотоксинів з їх наступною кон'югацією та виведенням з організму, що загальмовує утворення кон'югованих антигенів. З іншого боку, зменшення під впливом трекрезану кількості вільних радикалів в гомогенатах тканин попереджує токсичну деградацію макромолекул. Очевидно, що обидва ці механізми є причиною зареєстрованого нами достовірного зменшення вмісту Ig A, G та

ЦК в плазмі крові тварин, яким протягом тижня вводили трекрезан. Таке зниження концентрації імуноглобулінів та імунних комплексів свідчить про певне пригнічення аутоімунних реакцій під впливом антиоксидної терапії. Зменшення концентрації ЦК в плазмі крові лікованих трекрезаном тварин може бути наслідком їх посиленої елімінації з організму в результаті активації фагоцитарної активності нейтрофілів крові.

Таким чином, інтерпретація отриманих нами результатів дозволяє зробити висновок, що трекрезан здатний змінювати процеси біологічного окислення в тканинах організму, справляючи антиоксидний і стабілізуючий вплив на мембрани клітин і їх органел, особливо ендотелію судин, що дозволяє говорити про мембранопротекторні властивості препарату. Останні певною мірою також залежать від складного імуномодулюючого ефекту препарату.

При вивченні стану ПОЛ в групі морських свинок, які отримували антибіотики, встановлено достовірно ($P < 0,01$) високі показники ПОЛ та АОСЗ у порівнянні зі здоровою групою.

Не дивлячись на застосування антибіотиків, електронно-мікроскопічно зафіксовано розрихлення і дестабілізація клітинних мембран фібробластів, макрофагів, плазмоцитів, поліморфноядерних лейкоцитів. Найбільш виражені зміни спостерігаються у клітинах фібробластичного ряду, які відповідають за біосинтез і функціонування сполучного шару ендометрію. В деяких випадках в цій групі тварин спостерігається десквамація клітин поверхневого епітелію і деструкція секреторних клітин залозистого апарату ендометрію. Як і у нелікованих тварин встановлено зміни мікроциркуляторного русла ендометрію. В розширених і переповнених кров'ю гемокапілярах відмічається просвітлення і набряк більшості ендотеліоцитів, порушується зв'язок між цими клітинами, змінюється ультраструктура базального шару, що значно збільшує проникність судинної стінки і морфологічно виявляється у вираженому набряку аморфної речовини сполучної тканини ендометрію.

Таким чином, антибіотики не приводять до нормалізації посилених процесів пероксидації та активації АОСЗ організму при гострому експериментальному ендометриті.

Порівнюючи результати лікуванні групи тварин, що отримували антисептик хлоргексидин та тварин, що отримували антисептик димексид, можна констатувати, що обидва препарати володіють високою інгібуючою здатністю щодо вільнорадикального окислення. Вміст в крові та гомогенатах тканин ендокринних залоз продуктів ПОЛ знижувався в 0,5–1,5 разів по відношенню до нелікованих тварин. Ця тенденція

прослідковувались по всіх показниках, переважна більшість з них була статистично значуща ($P < 0,05 - 0,001$).

Аналізуючи отримані дані спостереження за експериментальними тваринами, можна сказати, що застосування димексиду сприяло первинному загоєнню ран, у таких тварин активно зменшувався набряк та вираженість ексудації експериментального рогу матки.

Порівнюючи показники ПОЛ та АОЗС у групі експериментальних тварин, що отримували полісорб, хлоргексидин, димексид з даними тварин, що отримували лише флуренізид, встановлено достовірне зниження показників спонтанної та викликанної ХЛ, дериватів вільнорадикального окислення та активацію ферментативної ланки системи антиоксидантного захисту. При застосуванні флуренізиду, що має значні антисептичні властивості, в ендометрії експериментальних тварин порівняно швидко згасала морфологічна картина запального процесу.

У сполучній тканині функціонального і базального шарів ендометрію цієї групи тварин поряд з розширеними і переповненими гемокапілярами знаходили кровonosні капіляри, що спалися. Разом з тим, у цитоплазмі ендотеліоцитів цих капілярів визначались добре розвинуті каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, багато вільних рибосом і полісом. Порівняно добре була розвинута везикулярна система, що є морфологічним проявом високої функціональної активності обмінного ланцюга мікроциркуляторного русла. Позитивно відображається вплив флуренізиду на ультраструктуру клітин строми ендометрію. Так, у фібробластів, що знаходяться дуже близько від гемокапілярів, добре розвинутий білоксинтезуючий та ядерний апарати, що свідчить про підвищену синтетичну функцію фібробластів.

Димексид вільно проникає через структури біомембран, володіє тропністю до їх структурних компонентів, а тому не допускає можливості безпосередньої взаємодії вільних радикалів і ліпідів біомембран. Враховуючи високу резистентність госпітальної інфекції до антибіотиків і широкий спектр антимікробної дії та хіміотерапевтичної активності по відношенню як до анаеробів так і до аеробів, антисептик димексид був використаний нами в експерименті як окремо, так і в комплексі з трекрезаном.

Застосування комбінації димексид-трекрезан визначає більш суттєві зміни у всіх показниках ПОЛ та АОЗС порівняно з іншими групами тварин. Відмічено також достовірне ($P < 0,001$) зниження спонтанної та викликанної ХЛ в плазмі крові та гомогенатах порівняно з групою нелікованих тварин. Оцінка впливу цього виду лікування дозволила виявити ряд позитивних змін на електронно-мікроскопічному рівні, які

свідчать про позитивний вплив цього лікування на структурно-функціональну організацію клітинних мембран.

Експериментальна частина дозволила комплексно дослідити роль порушень основних ланок гомеостазу (окислювальних процесів, антиоксидантної, гормональної та імунної систем) в патогенезі розвитку гострого запалення матки. Показана цілісна картина функціонального стану системи антиоксидного захисту в плазмі крові, гомогенатах матки, яєчників, наднирників, щитовидної залози, гіпофізу та встановлено питомий вклад окремих компонентів антиоксидної системи в загальний антиоксидний потенціал тканин організму при запаленні матки в експерименті. Встановлена корелятивна залежність змін імунної та антиоксидної системи від ступеня активації ліпопероксидних процесів. Описано ультратонкі різнонаправлені зміни процесів репаративної регенерації та структури ядерних і клітинних мембран в тканині ендометрію при експериментальному запаленні.

Вперше встановлена залежність деструкцій мембран ендотеліоцитів передньої частки аденогіпофізу від рівня токсичних метаболітів ліпопероксидації при гострому експериментальному ендометриті. Вперше виявлено блокування секреції базофільних гонадотропоцитів (фолікулотропоцитів та лютеотропоцитів) і активація секреції ацидофільних сомато- та кортикотропоцитів передньої частки аденогіпофізу в результаті різкого зростання рівня вільних радикалів в плазмі крові за умов гострого експериментального ендометриту. Встановлено патогенетичну роль та прогностичне значення активації перекисного окислення ліпідів в порушенні мембранної структури ендотелія судинної стінки гіпофізу та клітин ендометрію при гострому експериментальному ендометриті.

Одержано нові дані про вплив трекрезану, хлоргексидину, димексиду, флуренізиду, полісорбу на процеси перекисного окислення, ультраструктуру мембран клітин ендометрію, а також на функціонування антиоксидної та імунної систем за умов гострого експериментального ендометриту та їх вплив на функціонування яєчників, наднирників, щитовидної залози і гіпофізу.

Клінічна частина нашої роботи присвячена розробці та впровадженню в практику комплексних методів лікування запальних процесів матки та її придатків із використанням імуномодулятора та антиоксиданту трекрезану, антисептиків (фурациліну, димексиду, хлоргексидину) та нового вітчизняного препарату флуренізид у вигляді піхвових свічок.

Під нашим спостереженням знаходилось 480 жінок. Всі обстежені були розділені

на 4 клінічні групи. В першу, контрольну групу, ввійшло 30 здорових невагітних жінок фертильного віку. Другу клінічну групу склали 30 породіль з фізіологічним перебігом післяпологового періоду та 30 жінок з нормальним протіканням післяабортного періоду. У третю групу ввійшло 123 хворих на гострий післяпологовий та 121 хвора на гострий післяабортний ендометрит. Четверту групу склали 145 хворих з неспецифічними запальними процесами придатків матки.

Хворі, які отримували терапію, найбільш поширену у клініці кафедри акушерства та гінекології Тернопільського медичного інституту, склали основну (першу) групу. До неї ввійшло 31 хвора на гострий післяпологовий та 30 хворих на гострий післяабортний ендометрит. Для протизапального лікування використовували: ампіцилін по 1,0 г внутрішньом'язово 4 рази на добу протягом 7-10 діб, гентаміцин по 0,08 г внутрішньом'язово 2 рази на добу протягом 5-7 діб, цефазолін по 1,0 г внутрішньом'язово або внутрішньовенно 3 рази на добу протягом 7-10 діб, цефтріаксон по 1,0 г внутрішньом'язово або внутрішньовенно 2 рази на добу протягом 4-5 діб, метронідазол по 0,5 г перорально 4 рази на добу протягом 7-8 діб, бісептол 480 по 1,0 г 2 рази на добу (іноді, хворі одержували комбінацію двох антибіотиків, враховуючи чутливість виділеної мікрофлори). При наявності супутньої патології нирок в комплекс терапії входили препарати фуразолідонового ряду. З метою профілактики кандидомікозних кольпітів до лікування входив ністатин або леворин. Для дезінтоксикації використовували розчин реополіглюкіну, неогемодезу, Рінгер-Лока, 5 % глюкози чи фізіологічний розчин хлориду натрію. Крім того, ці жінки одержували вітаміни групи В, токоферола-ацетат чи аскорбінову кислоту. З метою санації вогнища інфекції усім хворим основної групи проводилось зрошення порожнини матки розчином фурациліну (1:5000) 1 раз на добу протягом 3-4 днів. Якщо ендометрит виникав на фоні залишок плідного яйця (у 68,7 % хворих), то після 3-4 зрошень порожнини матки проводилось вискрібання стінок порожнини матки.

До другої групи хворих увійшло 30 жінок з післяпологовим та 31 жінка з післяабортним ендометритом, яким на фоні комплексного традиційного лікування місцева санація проводилась 0,02 % розчином хлоргексидину.

Третю групу хворих склали 30 хворих з післяпологовим та 30 з післяабортним ендометритом, яким на фоні комплексного традиційного лікування проводилась місцева санація порожнини матки аплікаційною сорбцією 0,5 % водного розчину полісорбу на хлоргексидині.

Четверта група (30 пацієнток з гострим післяабортним ендометритом та 30 хворих

з гострим післяпологовим ендометритом) отримувала базисне лікування, в комплекс якого був включений додатково трекрезан (по 200 мг 3 рази на добу per os протягом 5-6 днів) та санація порожнини матки 0,02 % водним розчином хлоргексидину (Пат. 950110067 UA, 23364 A, 6 A 61 K 31/00) .

Принцип традиційного лікування неспецифічних запальних процесів внутрішніх жіночих статевих органів базувався на проведенні комплексної терапії з врахуванням етіологічних факторів, патогенезу захворювання, стадії процесу, захисних сил, функціональних розладів та їх характеру, місцевого прояву патологічного процесу і ефективності раніше проведеного лікування.

Лікування обстежуваних жінок було спрямоване на підвищення адаптаційних реакцій, пригнічення запального процесу, ліквідації ексудації та інтоксикації, усунення болю, нормалізацію порушених функцій органів і систем. При гострому протіканні незалежно від локалізації запалення проводили комплексну терапію: антибактеріальну, дезінтоксикаційну, десенсибілізуючу, загальнозміцнюючу та розсмоктуючу.

При хронічному перебігу запальних процесів придатків матки лікування починали з призначення гоновакцини, пірогенних препаратів чи мукополісахаридів мікробного походження (пірогенал, продігіозан). При виникненні температурної реакції до лікування додавали антибіотики з врахуванням чутливості мікрофлори.

З погляду на частий розвиток дисбактеріозу та кандидомікозу одночасно призначали протигрибкові антибактеріальні засоби. Нами було обстежено 145 хворих на запальні захворювання придатків матки (четверта клінічна група). В залежності від лікування хворі були поділені на групи.

Двадцять п'ять жінок з гострими неспецифічними запальними процесами придатків матки (1 група) та 30 жінок з загостренням хронічного аднекситу (2 група) отримували базисну терапію.

З метою підвищення антиоксидантних сил організму та імунної системи організму нами розроблений та запатентований спосіб лікування запальних захворювань придатків матки (Пат. 95010066 UA, 23363 A, 6 A 61 K 31/215): 30 пацієнткам із загостренням хронічного неспецифічного запалення придатків матки (3 група хворих) на фоні комплексного традиційного лікування додатково призначали трекрезан в дозі 200 мг перорально двічі на добу протягом 5-7 днів.

Враховуючи результати експериментальних досліджень наступна частина клінічних розробок була спрямована на вдосконалення місцевої санації та відновлення гомеостазу піхви у хворих на загострення хронічного неспецифічного аднекситу. В

четвертій групі хворих (30 жінок) із загостренням хронічного аднекситу на фоні традиційного лікування застосовували вагінальні тампони за таким складом: 100 мл 10 % водного розчину димексиду та 1,0 г трекрезану. Тампони призначали щоденно на ніч протягом 7-10 днів.

У п'ятій групі хворих (31 хвора з загостренням хронічного аднекситу) для санації вагіни використовували вагінальні свічки з флуренізидом по 0,1 г 1 раз на добу протягом 10 днів (Приоритетна довідка № 2000063521).

Вихідна характеристика рандомізованих груп хворих свідчила про практичну ідентичність клінічних і параклінічних проявів патології.

Аналіз видового складу аеробної мікрофлори цервікального каналу шийки матки показав, що у її вмісті переважає умовно-патогенна флора (кишкова паличка, клебсієлла, ентеробактер). В гострих важких випадках зустрічаються асоціації з золотистим та епідермальним стафілококом. Флора, що висівалась, резистентна до більшості антибіотиків за виключенням аміноглікозидів. Найвищу антисептичну активність в клінічних умовах проявили комплекс димексид+трекрезан та піхвові свічки флуренізид.

Результати клінічного обстеження показали, що у хворих на гострий ендометрит, які отримували в комплексній терапії трекрезан раніше, ніж у лікованих за загальноновизнаною методикою, прокрощувався загальний стан, проходила інволюція матки, припинялись гнійно-кров'яністі виділення з порожнини та нормалізувались показники формули крові. Тривалість перебування в стаціонарі післяпологових хворих, які отримували запропонований комплекс лікування, склала $(8,05 \pm 1,63)$ ліжко-днів, що було достовірно ($P < 0,01$) менше, ніж у лікованих за загальноновизнаною методикою.

Гострий післяпологовий та післяабортний ендометрит викликав дисбаланс у гуморальній та клітинній ланці імунітету.

Місцева санація порожнини матки фурациліном на фоні комплексного загальноновизнаного лікування суттєво не впливає на основну картину дисбалансу гуморальної та клітинної ланки імунітету, неспецифічної резистентності плазми крові хворих, залишаючи ці зміни, практично на рівні нелікованих хворих.

Застосування хлоргексидину та суспензії хлоргексидину та полісорбу для зрошення порожнини матки у хворих на гострий ендометрит сприяє достовірним змінам у показниках ЦІК, лізоциму та імуноглобулінів класів А, М і G у порівнянні з їх рівнем у розпал захворювання, але повного відновлення гомеостазу у порівнянні зі здоровими жінками не відбувається ($P < 0,05$).

Додаткове призначення трекрезану в комплекс лікування гострих ендометритів

сприяє відновленню нормальних показників гуморальної та клітинної ланки імунітету організму хворих жінок, сприяє формуванню нормального мікробіоценозу вагіни, призводить до прискорення часу відновлення лейкоцитарної формули, швидкості осідання еритроцитів на $(3,90 \pm 0,10)$ доби, температури тіла на $(2,26 \pm 0,10)$ доби, достовірно ($P < 0,01$) скорочує термін перебування хворих у стаціонарі.

Аналіз кількісних характеристик процесів ПОЛ у обстежених жінок свідчить, що при запальних захворюваннях придатків матки відбувається нагромадження всіх продуктів вільнорадикального окислення ліпідів у 2-4 рази ($P < 0,01-0,001$). У розпал захворювання усі показники свідчать про надмірну активність цих процесів.

Крім активації вільнорадикального окислення гостре та хронічне запалення придатків матки спричиняє виснаження основного ферменту антиоксидантної захисту – супероксиддисмутази. У порівнянні зі здоровими жінками суттєво (в 2,5-3,8 разів, $P < 0,001$) знизилась активність цього ферменту.

Слід зазначити, що результати досліджень процесів ПОЛ і стану АОЗС співзвучні з проявами дисбалансу в гомеостазі імунної системи організму хворих жінок із запальними процесами придатків матки, що проявилось у значному підвищенні рівня циркулюючих в крові імунних комплексів, зниженні лізоцимної активності сироватки крові, дисбалансі концентрації імуноглобулінів основних класів у сироватці крові і Т-системі імунітету. Ці зміни, в свою чергу, викликали зниження імунологічної толерантності організму хворих.

Таким чином, гостре та хронічне запалення придатків матки в розпал захворювання викликає в організмі жінки інтенсивне збільшення концентрації продуктів ПОЛ та виснаження системи ферментативного антиоксидантного захисту (рівень ГП зростав у 3,5–3,6 разів, МДА – у 1,6 – 1,8 разів, а ДК – у 1,6–1,7 рази, знижувалась активність СОД – в 2 рази, глутатіонпероксидази – на 30 %, достовірно відрізнявся від здорових і рівень відновного та окисного глутатіону, знизився сумарний антиоксидний потенціал плазми крові (рівень спонтанної ХЛ зростав в 2,1 рази, амплітуда ініційованої ХЛ – в 2,9 разів, світлосума ініційованої ХЛ – в 2,9 разів).

Запалення придатків матки викликає розвиток стійкого комбінованого імунодефіциту (достовірно знижується рівень лізоциму, HLADr-антигену, імуноглобулінів G і A, знижується популяція B- і T-лімфоцитів та її хелперна активність, тоді, як, концентрація імуноглобуліну M зростає у 2-2,2 рази, рівень ЦК – у 1,8-1,9 рази, T-супресорна активність – майже в 2 рази).

У відповідь на деструкцію клітин метаболітами надлишкової ліпопероксидації активуються аутоімунні реакції, на що вказує наявність статистично значущої кореляції

між показниками амплітуди швидкого спалаху та концентрацією ЦК в плазмі крові хворих ($r=+88$), підтверджується зв'язок між надлишковим вільнорадикальним окисленням та вираженістю аутоімунних процесів.

Після лікування у хворих, лікованих традиційним методом спостерігалось деяке зменшення концентрації метаболітів ПОЛ. Однак, це зменшення було незначне. Вміст ліпоперекисів суттєво перевищував показники здорових жінок. В деяких випадках, згаданих у попередніх розділах, концентрація ДК переважала аналогічні показники до лікування. Аналіз цих випадків настановує на думку, що патогенна суть процесів ПОЛ полягає в реалізації запальних процесів і трансформації їх в хронічне протікання. Саме з вираженістю нагромадження ліпоперекисів можуть бути пов'язані важкість захворювання, його перебіг та наслідки.

Порівняльна оцінка кількісних показників складових антиоксидантного захисту організму хворих на фоні загальноновизнаного лікування до і після лікування вказує на незначну їх різницю. Отже, загальноприйняті методи лікування мало впливали на стан АОС, залишаючи високою ймовірність надлишкового нагромадження продуктів вільнорадикального окислення. Цим можна пояснити незначне зменшення концентрації метаболітів ПОЛ після лікування та високу частоту ускладнень та рецидивів захворювання у цій групі жінок. Традиційна терапія має недостатню імунотропну дію і не забезпечує імунної рівноваги макроорганізму.

Це викликало необхідність включати в комплексну терапію застосування медикаментозні препарати, які б покращували імунний стан організму хворих і підвищували ефективність їх лікування.

Під впливом трекрезану клітини крові і плазма хворих набуває потужного резерву антиоксидантного захисту клітинних мембран, що створює позитивний клінічний ефект, сприяє більш швидкому одужанню хворих. Запропонований нами комплексний метод лікування цієї патології має виражену імунотропну дію і призводить до значної корекції порушень Т- і В-системи імунітету та неспецифічної резистентності макроорганізму.

Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що комплексні методи лікування аднекситів із застосуванням трекрезану та нових антисептиків мають виражений протизапальний та анальгезуючий ефект. Зменшення болю та покращення самопочуття хворі досліджуваних груп відзначали на 1-2 доби раніше, ніж хворі, що отримували загальноновизаний комплекс лікування. Використання димексиду потенціювало антиоксидантну та імуномодулюючу дію трекрезану, власний протизапальний вплив на вогнище запалення і організм в цілому, вели до більш швидшого згасання запального

процесу, усунення гемодинамічних та трофічних змін у тазових органах, і, в свою чергу, до припинення болю. Ці позитивні прояви виявлені з допомогою бімануального обстеження хворих. Так, у групі хворих, що додатково отримували трекрезан випадки ущільнення та обмеження рухомості яєчників і маткових труб склали 4,6 %, що на 6,2 % менше, ніж у хворих з традиційним лікуванням. Частота периоваріального злукового процесу в групі традиційного лікування складала 12,9 %, що переважає цей показник в групі з місцевим застосуванням димексиду і трекрезану на 8,3 %. У 82,9 % пацієток на фоні запропонованого нами комплексу лікування будь-яких патологічних відхилень з боку придатків матки після лікування не спостерігалось, що у 1,9 разів більше, ніж у групі з традиційним лікуванням.

Піхва являє собою екологічну нішу, населену мікроорганізмами. Склад мікрофлори статевих шляхів відносно стабільний. Будь-яка інвазія в здоровий біоциноз викликає зміни нормальної флори. Такі зміни, як правило, супроводжують захворювання жіночої статевої сфери [75]. Аналізуючи результати бактеріоскопічного і бактеріологічного досліджень вмісту піхви у хворих на запальні захворювання придатків матки, слід відмітити, що під впливом розробленого комплексу лікування із застосуванням трекрезану та димексиду, відбувається прискорене відновлення нормальної флори піхви. Істотні зміни в якісному відношенні характеризувались зникненням патогенної і зменшенням умовнопатогенної флори. Механізми цих змін, очевидно, пов'язані з покращенням мікроциркуляції, пришвидшенням фаз перебігу запального процесу, мембранопротекторною дією трекрезану та флуренізиду на епітеліальну стінку судин, клітинні та органодні мембрани клітин маткового епітелію.

Одним із позитивних адаптаційних переваг запропонованого методу лікування є скорочення терміну перебування хворих у стаціонарі та перевага віддалених результатів лікування. При високій ефективності запропонованих нами методів помітно зменшується фармакологічне навантаження на організм. Окрім цього, скорочення тривалості перебування хворих у стаціонарі значною мірою впливає на вартість лікування. Отже, запропонований комплекс більш ефективний не лише в клінічному, але й і в економічному відношенні.

Регуляція специфічними функціями організму жінки – складний багаторівневий процес, в якому задіяний ряд ланок, в тому числі гіпофіз, яєчники та інші ендокринні залози, матка і маткові труби. Поряд з активацією ПОЛ і пригніченням ендокринної антиоксидантної системи захисту, імунного статусу запальні захворювання придатків матки ведуть до гормональних зрушень в організмі жінки, що проявляються дисфункцією

системи гіпофіз-яєчники. Пошуки методів регуляції взаємозв'язку між гіпофізом і яєчниками в лікуванні запальних процесів придатків матки є важливими і необхідними. Нами досліджено вплив на функціональний стан яєчників та гіпофізу загальноприйнятих методів лікування та комплексних методів із застосування нового препарату трекрезану. Аналіз результатів лікування ґрунтувався на вивченні тестів функціональної діагностики, концентрації статевих і гонадотропних гормонів у сироватці крові та фертильній здатності жінок, які перехворіли на запальні захворювання придатків матки.

Трофічні зміни органів малого тазу та гормональні зрушення в організмі жінки, як наслідок запальних процесів придатків матки, в багатьох випадках проявляються тими чи іншими порушеннями менструальної функції. Результати наших досліджень підтверджують цю закономірність. Загострення хронічного запалення придатків матки супроводжується майже у 50 % випадків неповноцінністю стероїдогенезу яєчників та дисфункцією гонадотропоцитів передньої частки аденогіпофізу, що корелює із дисбалансом у Т- і В- популяції лімфоцитів, неспецифічною резистентністю організму та виснаженням антиоксидантної системи захисту.

Традиційне комплексне лікування не впливає на рівень естрадіолу, прогестерону, фолікулостимулюючого та лютенізуючого гормонів у хворих на загострення хронічного запалення придатків матки.

Після проведеного лікування випадки нормалізації менструального циклу мали місце у всіх групах обстежуваних жінок. Проте, у відсотковому відношенні ця закономірність для кожної групи була не однорідна. Серед жінок, лікованих традиційною методикою нормалізація менструального циклу відмічена в 46,9 % випадків. Це на 15,2 % спостережень менше (62,1%), ніж у групі пацієнток, які отримували удосконалений комплекс лікування. Переваги застосування трекрезану у комплексному лікуванні запальних захворювань придатків матки простежувались і при аналізі кожного порушення зокрема. Здовження лютеїнової фази циклу відмічено у 35,5 % хворих, що більше від контролю відповідно на 10,5 %. Після лікування позитивна динаміка у хворих з недостатністю обох фаз циклу частіше від контрольної групи зустрічалась в 1,3 рази. При монофазному менструальному циклі поява овуляції внаслідок лікування констатована в 10,3 % спостережень, що на 4,0 % більше, ніж у групі хворих, які отримували загальноприйнятну комплексну терапію. Нормалізація менструального циклу є свідченням згасання запального процесу, усунення гемодинамічних порушень і дистрофічних змін тазових органів, розсмоктуванням періоваріальних зрощень та підвищення гормональної активності нейроендокринної системи.

Концентрація статевих і гонадотропних гормонів в сироватці крові хворих визначали в середині другої фази менструального циклу. Результати проведених обстежень свідчать, що запальні процеси придатків матки пригнічують активність яєчників та гіпофізу. Концентрація естрадіолу, порівнюючи з контрольними показниками у здорових жінок зменшилась в 1,5 рази, прогестерону – в 1,3 рази, лютеотропного гормону – в 1,4 рази, фолікулостимулюючого гормону – в 1,5 рази і пролактину – в 1,2 рази.

Після лікування загально визнаною терапією у хворих динаміка вмісту гормонів незначна. Достовірно зростає лише концентрація прогестерону. Це, на нашу думку, свідчить про те, що загально визнані методи лікування мало впливають на гормональний гомеостаз хворих запальними процесами придатків матки. Гіпофункція яєчників і гіпофізу є вагомою ланкою в патогенетичному ланцюгу цієї патології. Не кориговані в процесі лікування гормональні зрушення в організмі жінки є неблагоприємною прогностичною ознакою в плані рецидивів захворювання. У таких випадках досягнутий клінічний ефект, як правило, не виражений і не тривалий.

Аналіз результатів обстежень пацієнток, що отримували запропонований комплекс лікування визначив чітку тенденцію до збільшення вмісту статевих і гонадотропних гормонів в сироватці крові під впливом комплексної терапії з використанням трекрезану. Ми схильні розглядати це, як позитивний момент, оскільки з'являється можливість патогенетичного підбору методу лікування запальних процесів придатків матки в залежності від переважання порушень в нейроендокринній системі.

Беручи до уваги, що запальні захворювання статевих органів жінки часто супроводжуються порушеннями репродуктивної функції, а також порушенням взаємозв'язку між ендокринною, імунною та антиоксидантною системами організму, лікування таких хворих повинно бути комплексним, а реабілітація – поетапною і направленою на відновлення анатомо-функціонального стану статевих органів, порушених внаслідок запального процесу.

Для профілактики рецидивів і ускладнень хронічного сальпігноофориту нами вважалось за доцільне розробити комплекс лікувально-реабілітаційних заходів для цієї категорії жінок у період після виписки зі стаціонару, адже загострення хронічного аднекситу супроводжувалось неповноцінністю стероїдогенезу в гормонозалежних органах, пригніченням Т- і В-лімфоцитів, макрофагів та виснаження системи антиоксидантного захисту. Це вимагало поетапності в реабілітації хворих: застосування десенсибілізуючих засобів, біостимуляторів, фізіотерапії (лікувальний електрофорез,

ультразвук), бальнеолікування, грязелікування, гінекологічний масаж та, при наявності показів, лапароскопічне відновлення прохідності маткових труб за допомогою лапароскопічних методів лікування. Тому частина жінок, що отримували загальноновизнаний комплекс лікування і частина жінок які лікувались запропонованим методом були обстежені через 1-2 та 8-12 місяців після стаціонарного лікування.

Необхідно відмітити, що у хворих на загострення хронічного аднекситу після реабілітаційного лікування встановлено достовірну відмінність рівня імуноглобулінів основних класів у сироватці крові при хронічному аднекситі в стадії ремісії. Позитивним адаптаційним віддаленим проявом застосування трекрезану у хворих на загострення запального процесу геніталій була стабілізація загальної антиоксидантної здатності організму, що забезпечило позитивний клінічний ефект. Це підтверджує зроблений раніше висновок про те, що трекрезан володіє високими адаптогенними та антиоксидантними властивостями. Застосування його у хворих в розпал загострення запалення геніталій захищає організм жінки від виснаження антиоксидантної системи захисту та забезпечує задовільні адаптаційні можливості організму.

Аналізуючи стан клітинного імунітету у хворих через 2 місяці після стаціонарного лікування комплексним методом із застосуванням трекрезану, можна зауважити, що у цій групі жінок рівень популяції Т- та В лімфоцитів, субпопуляції Т-хелперів та HLA-Dr-антигену гістосумісності відповідали ($P > 0,05$) контролю. Тільки відсоток Т-супресорів залишався достовірно вищим норми ($(37,19 \pm 1,92) \%$, $P < 0,05$). Традиційне лікування такої нормалізації клітинної ланки імунітету не дає.

Серед всіх обстежених жінок через 8-12 місяців після стаціонарного лікування (30 жінок) мікроскопічно виявлено у 8 (26,6 %) пацієток – третій, у 1 (3,4 %) – четвертий, а у 21 (70,0 %) – другий та перший ступінь чистоти вагінального вмісту. За даними базальної температури у 13 (46,6 %) пацієток менструальний цикл був двофазним, у 5 (16,6 %) пацієток – ановуляторний, 4 (13,3 %) обстежених приймали оральні контрацептиви, 7 (23,3 %) пацієток завагітніло, з них 2 зробили артифіціальний аборт. Дані спеціальних біохімічних обстежень достовірних відмінностей в показниках перекисного окислення ліпідів та системі АОЗ у хворих, які отримували розроблений комплекс терапії у порівнянні зі здоровими не виявили. Дві пацієтки, які лікувались традиційно були повторно госпіталізовані з рецидивом захворювання. Показники вільнорадикального окислення (ГП, ДК, СОД, ГВ, СХЛ, АХЛ, ВХЛ) у цій групі жінок були значно ($P < 0,05$) вищі, ніж у здорових.

Аналізуючи показники імунного статусу через 8-12 місяців після лікування можна

зауважити, що у жінок, які в комплексній протизапальній терапії отримували адаптоген трекрезан, рівень клітинного та гуморального імунітету наближався до рівня здорових невагітних. На противагу цьому у хворих, яким проводилось традиційне лікування, не всі показники наближались до норми. Так, рівень Ig A та IgG відрізнявся від показників контрольної групи (відповідно $(2,14 \pm 0,15)$ г/л та $(10,65 \pm 0,26)$ г/л, $P < 0,001$). Рівні імуноглобуліну M, лізоциму та циркулюючих імунних комплексів відповідала нормі ($P > 0,05$).

Аналіз стану клітинного імунітету у хворих через 8-12 місяців після стаціонарного лікування загальноприйнятим комплексним показує, що у цій групі жінок відсоток Т- та В популяції лімфоцитів достовірно відрізнявся від норми (відповідно $(62,1 \pm 2,03)$ % та $(15,20 \pm 0,58)$ %, $P < 0,01$). Тоді, як субпопуляція Т-хелперів та HLA-Dг-антигену гістосумісності відповідали ($P > 0,05$) контролю. У 3 групі хворих клітинна ланка імунітету не відрізнялась від здорових жінок ($P > 0,05$). Отже, при віддаленому спостереженні за хворими на загострення хронічного аднекситу в стадії ремісії через 2 та 8-12 місяців після реабілітаційного лікування, які отримували розроблений нами комплекс із використанням трекрезану, встановлено достовірне відновлення імунного гомеостазу, функціонального стану нейроендокринної системи, процесів ліпопероксидації, антиоксидантної системи захисту, що забезпечило позитивний клінічний ефект: більш швидке усунення проявів захворювання, зменшення частоти ускладнень, рецидивів захворювання у порівнянні із загальноприйнятим методом лікування.

Таким чином, застосований нами комплекс реабілітаційних заходів для хворих з частими загостреннями запальних процесів придатків матки із застосуванням трекрезану є значно ефективнішим, ніж загальноприйняті методи. Клінічно це проявляється в швидкому усуненні проявів захворювання, зменшенні частоти ускладнень та рецидивів захворювання. Позитивний ефект, на нашу думку, створюється за рахунок комплексної дії на пригнічення процесів вільнорадикального окислення ліпідів, активації ендогенної системи антиоксидантного захисту, корекції імунного статусу та функціонального стану нейроендокринної системи. Отримані результати дозволили запропоновані нами методи вважати патогенетично обґрунтованими. Перспективність їх застосування для запальних процесів придатків матки очевидна.

Вивчаючи динаміку змін в організмі жінки в цілому в залежності від виду місцевої санації піхви та їх вплив на перебіг та наслідки запальних захворюваннях придатків матки, особливої уваги заслуговували дослідження терапевтичного впливу нової лікарської форми оригінального вітчизняного препарату – піхвових свічок з флуренізидом

0,1 г.

Порівняння традиційної санації піхви розчином фурациліну та використання для місцевої санації тампонів із 10 % дімексидом та трекрезаном показало, що локальне застосування терапевтичних доз флуоренізиду у вигляді піхвових свічок 0,1 г у хворих на загострення хронічного аднекситу проявляється значним антиоксидним ефектом, має виражений імуотропний та клінічний ефект, що, очевидно, завдячено оптимально підібраній терапевтичній локальній концентрації лікувального засобу в вогнищі запалення.

Таким чином, проведені у цій роботі комплексні клінічні дослідження виявили нові ланки патогенезу гострих та хронічних запальних захворювань геніталій, пов'язані з мембранодестабілізуючими процесами, імунними змінами та абсолютним, або відносним дефіцитом антиоксидантів. Ці процеси тісно пов'язані з особливостями клінічних проявів порушень менструальної функції. Все це дозволило розглядати деякі прояви запальних захворювань геніталій жінки з позицій мембранної та аутоімунної патології. Аналіз терапевтичної ефективності запропонованого комплексу терапії з вказаних позицій, дозволив обґрунтувати суть даного способу лікування та межі його можливостей.

ВИСНОВКИ

1. Введення 0,2 мл добової культури золотистого стафілококу 209 штаму (75 млн мікробних тіл) в попередньо лігований кетгуттом медіальний та дістальний ріг матки тварин моделює гострий обмежений експериментальний стафілококовий ендометрит у морських свинок.
2. На 7 добу експериментального ендометриту зареєстровано виражений злуковий процес в черевній порожнині, дефіцит ваги тварин, що супроводжувалось достовірними змінами в імунній системі, зростанням активності процесів ліпопероксидації в 1,2- 3,5 разів (гідроперекисів ліпідів, малонового диальдегіду, пероксидазної активності еритроцитів, рівня SH-груп, хемілюмінесценції), виснаження антиоксидантної системи захисту (церулоплазміну, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, окисленого та відновленого глутатіону, СОД і каталази) не лише в плазмі крові та у гомогенатах матки, але й у гомогенатах яєчників, наднирників, щитовидної залози, гіпофізу, причому, максимальна активність проявлялась у гомогенатах щитовидної залози.
3. Антиоксидантна здатність плазми крові тварин, визначена хемілюмінесцентним методом, найбільше залежить від активності ферментів СОД ($r=0,82$) та церулоплазміну ($r=0,89$), в деякій мірі від каталази ($r=-0,64$), і невеликий вклад вносять глутатіонпероксидаза ($r=-0,34$), глутатіонредуктаза ($r=-0,32$), окислений глутатіон

($r=0,46$), відновлений глутатіон ($r=-0,39$) та SH-групи ($r=-0,52$). Відмічена висока корелятивна залежність між показниками вільнорадикального окислення (МДА, ДК) та активністю ферменту СОД (відповідно $r=0,86$ та $r=0,89$), ДК і каталази ($r=0,82$), а також реєструється високий коефіцієнт кореляції між ХЛ та рівнем Ig G ($r=0,86$) і між ХЛ і концентрацією ЦК у плазмі крові експериментальних тварин на 7 добу госрого експериментального ендометриту.

4. Гострий експериментальний ендометрит викликає грубі гістологічні зміни в тканині ендометрію (розширення просвіту та витончення стінки гемокапілярів, набряк сполучної тканини, розширення і вакуолізація каналців ендоплазматичної сітки, порушення структури ядерних та клітинних мембран, вакуолізація цитоплазми, пригнічення репаративних процесів). У передній частці аденогіпофізу електронно-мікроскопічно виявлено посилене кровонаповнення органу, набухання ядер ендотелію, дестабілізація та деструкція мітохондрій, мембран ендотеліоцитів, блокування секреції базофільних гонадотропоцитів (ФСГ, ЛГ), фрагментація і вакуолізація цистерн ендоплазматичної сітки з активною дегрануляцією ацидофільних сомато- та кортикотропоцитів (АКТГ) в результаті зростання в 3-4 рази у плазмі крові та гомогенатах гіпофізу рівня токсичних метаболітів ліпопероксидації при гострому запаленні ендометрію.
5. Застосування антибіотиків на фоні експериментального ендометриту суттєво не змінювало загальної картини порушень вільнорадикального окислення (переважна більшість показників (ГП, SH-груп, СХЛ та амплітуда ВХЛ, СОД, каталаза, ГПО, ГР, окисний та відновний глутатіон) достовірно не відрізнялись від групи нелікованих тварин). Гістологічно зберігався набряк, гіперемія та лейкоцитарна інфільтрація строми, розрихлення і дестабілізація клітинних мембран, вакуолізація цитоплазми, відсутність мікрворсинок.
6. При застосуванні полісорбу інтенсивність вільнорадикального окислення у гомогенатах матки залишалась достовірно вищою від здорових тварин, лише частково відновлювалась функціональна здатність ферментативної антиоксидантної системи, слабо виражені відновно-репаративні процеси ендометрію.
7. Антисептики хлоргексидин та димексид в експерименті мало впливають на інтенсивність процесів вільнорадикального окислення (жодний з показників не досяг норми: рівень ГП залишився вище норми в 4,5 рази, ДК – в 1,8 рази, МДА – в 2,8 рази, SH-групи становили 70 % від контролю, спонтанної ХЛ – 290 %, АХЛ – 270 %, а ВХЛ – 250 %), достовірних змін ($P>0,05$) в активності ферментів антиоксидантного захисту не

виникло, але морфологічно порівняно швидко згасала картина запального процесу, зменшувалась кількість міжклітинної інфільтрації в порівнянні з тваринами, яких лікували тільки базисною антибіотикотерапією.

8. Флуренізид достовірно знижував рівень дериватів вільнорадикального окислення та активізував ферментативну ланку системи антиоксидантного захисту, швидко знімав морфологічну картину запального процесу в ендометрії, позитивно впливав на ультраструктуру клітин строми ендометрію, активніше нормалізував показники імунного статусу, ніж у групі тварин, які отримували полісорб, хлоргексидин та димексид.
9. Трекрезан та комплекс трекрезану і димексиду володіють імуномодулюючим ефектом, достовірно відновлюють процеси біологічного окислення в тканинах організму, нормалізують фазний характер секреції гормонів гіпофізу, попереджають масову дегрануляції цитоплазми соматотропоцитів, покращують морфофункціональний стан гонадопродукуючих аденоцитів, справляють антиоксидний і стабілізуючий вплив на мембрани органел, особливо ендотелію судин, відновлюють трансмембранний обмін, активують процеси внутрішньоклітинної регенерації, що дозволяє говорити про мембранопротекторний ефект.
10. У здорових породіль на 4-5 добу пуерперію відновлюється порушена в родах рівновага між вільнорадикальними процесами, системою антиоксидантного захисту, зникає транзиторний імунодефіцит у клітинній та гуморальній ланці імунітету, який виникає на 1-2 добу пуерперію. При неускладненому перебігу післяабортного періоду (2-3 доба) показники перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи захисту, гуморального та клітинного імунітету не відрізняється від рівня здорових невагітних жінок.
11. Гострий ендометрит викликає достовірні порушення в клітинній ланці імунітету, дисбаланс рівня імуноглобулінів основних класів у сироватці периферійної крові, ЦК та лізоциму, що є однією з причин імунодепресивного стану хворих.
12. Місцева санація порожнини матки фурациліном на фоні комплексного загальноновизнаного лікування суттєво не впливає на основну картину дисбалансу гуморальної та клітинної ланки імунітету, неспецифічної резистентності плазми крові хворих, залишаючи ці зміни, практично на рівні нелікованих хворих. Застосування хлоргексидину та суспензії хлоргексидину та полісорбу для зрошення порожнини матки у хворих на гострий ендометрит сприяє достовірним змінам у показниках ЦК, лізоциму та імуноглобулінів класів А, М і G у порівнянні з їх рівнем у розпал

захворювання, але повного відновлення гомеостазу у порівнянні зі здоровими жінками не відбувається ($P < 0,05$).

13. Додаткове призначення трекрезану в комплекс лікування гострих ендометритів сприяє відновленню нормальних показників гуморальної та клітинної ланки імунітету організму хворих жінок, сприяє формуванню нормального мікробіоценозу вагіни, призводить до прискорення часу відновлення лейкоцитарної формули, швидкості осідання еритроцитів на $(3,90 \pm 0,10)$ доби, температури тіла на $(2,26 \pm 0,10)$ доби, достовірно ($P < 0,01$) скорочує термін перебування хворих у стаціонарі.
14. Гостре та хронічне запалення придатків матки в розпал захворювання викликає в організмі жінки інтенсивне збільшення концентрації продуктів ПОЛ та виснаження системи ферментативного антиоксидантного захисту (рівень ГП зростає у 3,5–3,6 разів, МДА – у 1,6 – 1,8 разів, а ДК – у 1,6–1,7 рази, знижувалась активність СОД – в 2 рази, глутатіонпероксидази – на 30 %, достовірно відрізнявся від здорових і рівень відновного та окисного глутатіону, знизився сумарний антиоксидний потенціал плазми крові (рівень спонтанної ХЛ зростає в 2,1 рази, амплітуда ініційованої ХЛ – в 2,9 разів, світлосума ініційованої ХЛ – в 2,9 разів), викликає розвиток стійкого комбінованого імунодефіциту (достовірно знижується рівень лізоциму, HLADr-антигену, імуноглобулінів G і A, знижується популяція B- і T-лімфоцитів та її хелперна активність, тоді, як, концентрація імуноглобуліну M зростає у 2-2,2 рази, рівень ЦК – у 1,8-1,9 рази, T-супресорна активність – майже в 2 рази), майже у 50 % випадків супроводжується неповноцінністю стероїдогенезу яєчників та дисфункцією гонадотропоцитів передньої частки аденогіпофізу, що корелює із дисбалансом у T- і B-популяції лімфоцитів, неспецифічною резистентністю організму та виснаженням антиоксидантної системи захисту.
15. Традиційна терапія запальних захворювань придатків матки має недостатню мембранопротекторну та імуотропну дію, не забезпечує імунної рівноваги макроорганізму як у гуморальній, так і у клітинній ланці імунітету, не впливає на рівень естрадіолу, прогестерону, фолікулостимулюючого та лютенізуючого гормонів у хворих на загострення хронічного запалення придатків матки.
16. Під впливом трекрезану клітини крові і плазма хворих на загострення хронічного аднекситу набувають потужного резерву антиоксидантного захисту клітинних мембран, що створює позитивний клінічний ефект, сприяє швидкому одужанню хворих, суб'єктивному та об'єктивному зникненні ознак захворювання (середня тривалість перебування хворих у стаціонарі $13,0 \pm 0,2$ дні).

17. При віддаленому спостереженні за хворими на загострення хронічного аднекситу в стадії ремісії через 2 та 8-12 місяців після реабілітаційного лікування, які отримували розроблений нами комплекс із використанням трекрезану, встановлено достовірне відновлення імунного гомеостазу, функціонального стану нейроендокринної системи, процесів ліпопероксидації, антиоксидантної системи захисту, що забезпечило позитивний клінічний ефект: більш швидке усунення проявів захворювання, зменшення частоти ускладнень, рецидивів захворювання у порівнянні із загальноприйнятим методом лікування.
18. Локальне застосування терапевтичних доз флуренізиду у вигляді піхвових свічок 0,1 г у хворих на загострення хронічного аднекситу є ефективнішим у порівнянні з традиційним комплексним лікуванням, володіє значним антиоксидним ефектом, має виражений імунотропний та клінічний ефект, що, очевидно, завдячено оптимально підібраній терапевтичній локальній концентрації лікувального засобу в вогнищі запалення.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На основі проведених нами досліджень пропонується широке впровадження в гінекологічну практику комплексні методи лікування запальних захворювань матки та її придатків:

1. У хворих на загострення хронічних запальних процесів придатків матки з метою місцевої санації вогнища інфекції рекомендовано застосовувати оригінальний вітчизняний препарат флуренізид у вигляді піхвових свічок 0,1 один раз на добу протягом 10 днів (Приоритетна довідка № 2000063521 від 16.06.2000).
2. Для лікування гострих післяпологових та післяабортних ендометритів рекомендовано лікування, в комплекс якого був включений додатково трекрезан по 200 мг 3 рази на добу per os протягом 5-6 днів, відповідно до розробленого нами патенту №950110067 UA, 23364 A, 6 A 61 K 31/00 “Спосіб лікування гострих ендометритів”.
3. З метою підвищення антиоксидантних сил організму, нормалізації стану імунної та гормональної системи організму хворим з хронічними неспецифічними запальними процесами придатків матки рекомендовано додатково призначати трекрезан в дозі 200 мг перорально двічі на добу протягом 5-7 днів, відповідно до розробленого нами патенту №95010066 UA, 23363 A, 6 A 61 K 31/215 “Спосіб лікування запальних процесів придатків матки”.
4. Для детального вивчення фундаментальних механізмів розвитку ендометритів, пошуку ефективних лікарських засобів терапії гострий експериментальний ендометрит

рекомендовано моделювати на морських свинках шляхом введення 75 млн мікробних тіл добової культури золотистого стафілококу (штам 209) в просвіт маткового рогу тварин з попереднім його обмеженням в дістальному та медіальному відділах кетгуттовими швами і додатковим введенням в брижу даного рогу матки 1 % розчину мезатону в дозі 0,5 мг/кг (Патент №94086631 UA, 22059 A, 6 G09B23/28 “Спосіб моделювання гострого обмеженого гнійного стафілококового ендометриту”).

Список наукових праць, опублікованих за темою дисертації:

1. Франчук А.Е., Бойчук А.В., Кумпаненко В.А., Шарапановская Е.И. Активность фермента супероксиддисмутазы и метаболитов перекисного окисления липидов при остром воспалительном процессе // Врачебное дело. – 1991.– № 9.– С. 95-96 (основна ідея, виконання та оформлення роботи, 70 %)
2. Франчук А.Ю., Жилияев М.І., Воронцов О.О., Бойчук А.В., Бегош Б.М. Вплив різних методів лікування на надслабке світіння тканини рогів матки кролиць при експериментальному ендометриті // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 1992. – №2. – С. 58-59 (виконання та оформлення, 30 %)
3. Франчук А.Ю., Забокрицький А.В., Бойчук А.В. Імунологічні властивості комплексного лікування гострих післяпологових ендометритів // Педіатрія, акушерство і гінекологія .– 1995. – №4. –С. 47-48 (основна ідея, виконання, 50%)
4. Бабанли Ш.Р., Матвійчук Л.А., Данилків С.О., Маланчук Л.М., Бойчук А.В. Лапароскопічні методи лікування безпліддя і планування вагітності // Шпитальна хірургія . – 1998. – № 3. – С.7-8 (виконання і оформлення, 20 %)
5. Бойчук А.В., Кулініч Т.І. Гіпоестрогенемія у жінок з запальними процесами придатків матки, як фактор ризику виникнення остеопорозу в клімактерії // Проблеми остеології. – 1998. – № 2. – С. 52-53 (основна ідея, виконання 80 %)
6. Дегтяр В.В., Бойчук А.В., Білоус С.В., Нестерович Я.М., Ящук В.Т. Етіологія і діагностика післяпологових психозів інфекційного і ендогенного генезу // Інфекційні хвороби . – 1999. – №1. – С. 62-63 (виконання і оформлення, 20 %).
7. Гнатюк М.С., Бойчук А.В. Ферментативна ланка системи антиоксидантного захисту при гострому експериментальному ендометриті // Медична хімія. – 2000. –т.2, № 1. –С. 74-77 (основна ідея, виконання, оформлення, 80 %)
8. Гнатюк М.С., Бойчук А.В. Лікування гнійних захворювань матки в експерименті // Шпитальна хірургія. – 2000. – №1. – С. 114-117 (основна ідея, виконання, оформлення, 80 %)

9. Франчук А.Ю., Бойчук А.В. Імунний статус організму жінок з хронічними запальними захворюваннями придатків матки // Медична хімія. – 2000. – т.2, №2 .– С. 68-69 (основна ідея, виконання, оформлення, 80 %).
10. Бойчук А.В., Волков К.С. Ультраструктурні зміни в аденогіпофізі при гострому експериментальному ендометриті // Науковий вісник Ужгородського університету, серія “Медицина”, вип.11. – 2000. – С. 12-14 (основна ідея, виконання, оформлення, 70 %).
11. Франчук А.Ю, Петрух Л.І., Бойчук А.В., Матвійчук Л.А. Досвід використання флуореніду у хворих з урогенітальним хламідіозом // Інфекційні хвороби. – 1998. – № 2. – С.47-49 (основна ідея, виконання, оформлення, 30 %)
12. Бойчук А.В., Кулініч Т.І., Шпікула Н.Г. Особливості мікробіоцинозу вагіни з фоновими патологічними процесами шийки матки // Інфекційні хвороби . – 2000. –№3. –С. 17-19 (основна ідея, виконання, оформлення, 40 %)
13. Бойчук А.В. Особливості функціональних порушень гіпофізарно-яєчникової системи у жінок з запальними процесами придатків матки // Педіатрія, акушерство і гінекологія . – 1997. – № 6. – С. 95-98
14. Бойчук А.В. Інфекційний післяпологовий ендометрит і його місцеве лікування // Інфекційні хвороби . – 1997. – № 4. – С. 26-28
15. Бойчук А.В. Профілактика гнійно-запальних ускладнень після операції кесарського розтину // Вісник наукових досліджень. – 1999. – №1. – С. 76-77
16. Бойчук А.В. Використання трекрезану у комплексному лікуванні запальних процесів придатків матки // Український медичний альманах. – 2000. – т.3, №1. – С. 19-21.
17. Бойчук А.В. Клініко-патогенетичні аспекти спільного застосування нових видів антисептиків та кремнійорганічних сорбентів у комплексному лікуванні гострих ендометритів // Практична медицина. – 1997. – № 7-8. – С. 41-46
18. Бойчук А.В. Стан імунологічної реактвності організму хворих при гострих післяпологових ендометритах // Весник проблем биологии и медицины. – 1997. – №9. – С. 9-11.
19. Бойчук А.В. Імунний статус морських свинок при гострому експериментальному ендометриті // Шпитальна хірургія . – 2000. – №3. – С. 114-117
20. Бойчук А.В. Ультраструктурні зміни ендометрію при гострому експериментальному ендометриті // Вісник наукових досліджень. – 2000. – №2. – С. 79-80
21. Бойчук А.В., Франчук А.Ю., Жилияєв М.І., Кілініч Т.І., Маланчук Л.М. Стан системи перекисного окислення ліпідів у хворих на загострення хронічного аднекситу на фоні

- різних видів лікування // Збірник наукових праць акушер-гінекологів України.- Київ: "Абрис", 2000. – С.359-361 (основна ідея, виконання, оформлення, 60 %).
22. Пат. 95010066 UA, 23363 A, 6 A61K31/215 Спосіб лікування запальних процесів додатків матки. /А.В.Бойчук, А.Ю. Франчук, С.Ф. Ковальчук, В.М.Дьяков .– Оубл. 31.08.98. – Бюл. №4. – 2 с. (основна ідея, виконання, оформлення, 70 %)
23. Пат. 95010067 UA, 23364 A, 6 A61K31/00. Спосіб лікування гострого ендометриту / А.В. Бойчук, А.Ю. Франчук, С.Ф. Ковальчук, Дьяков В.М. .– Оубл. 31.08.98. – Бюл. №4. – 2 с. (основна ідея, виконання, оформлення, 70 %)
24. Пат. 94086631 (4413) UA, МПК G 09 B (23/28) Спосіб моделювання гострого обмеженого гнійного стафілококового ендометриту / М.С.Гнатюк, А.В.Бойчук, О.В.Мельник, А.В.Забокрицький, К.А.Походун. – Оубл. 31.08.98. – Бюл. №4. – 2 с. (основна ідея, виконання, оформлення, 70 %)
25. Пат. Петрух Л.І., Петрух А.В., Михайлик О.І., Даневич О.О., Мартиновський М.Г., Білоброва В.А., Динька Н.В., Бойчук А.В., Франчук А.Ю. Склад супозиторію антихламідійної дії / Приоритетна довідка №2000063521 від 16.06.2000 (виконання, оформлення, 20 %)
- 26.Бойчук А.В. Спосіб лікування запальних процесів придатків матки з використанням трекрезану // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ:"ТМК", 1999.– С.210-212.
- 27.Бойчук А.В. Діагностика пуерперальних гнійно-септичних ускладнень // 1 Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених. Тези доповідей. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1997. – С. 136.
- 28.Бойчук А.В. Прогнозування гнійно-септичних ускладнень та внутрішньоутробного інфікування плода при передчасних пологах // Невиношування вагітності. Збірник наукових праць. – Київ, 1997. – С 28-31.
- 29.Фольчик В.С., Бойчук А.В., Олійник Н.М. Аналіз процесів ліпопероксидації і антиоксидантного захисту у вагітних з факторами ризику гнійно-септичних ускладнень, родорозрішених операцією кесарського розтину //Збірник наукових праць асоціації акушер-гінекологів України. – Сімферополь, 1998.– частина 1. – С.337-339 (основна ідея, виконання, оформлення, 60 %).
30. Franchuk A., Boychuk A., Kumpanenko V. Immunomodulator and Antioxidant use for Women Reproductive Function Saving // 6 meeting of European association of Gynecologists and Obstetricians. – Moscow, 1991. – P. 150 (основна ідея, виконання, оформлення, 60 %).
31. Кушнір Т.М., Хміль С.В., Бойчук А.В., Воронцов О.О. Вплив лазеротерапії на вміст

- статевих і гонадотропних гормонів в сироватці крові хворих запальними процесами придатків матки // Функціональні методи дослідження в акушерстві і гінекології. – Донецьк, 1994.– С. 118-119 (основна ідея, виконання, оформлення, 60 %).
32. Бойчук А.В., Забокрицький А.В., Помазанський О.О., Беднягін М.А., Франчук О.А. Застосування ультразвукового дослідження для діагностики післяпологового ендометриту // Актуальні питання акушерства і гінекології. – Київ, 1995. – С.25-26 (основна ідея, виконання, оформлення, 60 %).
33. Франчук А.Ю., Флехнер В.М., Бойчук А.В., Стебло П.Й., Данік Л.М. Вибір методу лікування тубооваріальних пухлин запального характеру // Досягнення і перспективи клінічної та експериментальної медицини. –Тернопіль, 1995.– С.115-11 (основна ідея, виконання, оформлення, 50 %).
34. Бойчук А.В., Кулініч Т.І. Надслабке світіння плазми крові морських свинок при гострому експериментальному ендометриті // Збірник тез кращих наукових робіт за підсумками 1 обласного конкурсу студентських науково-дослідних, творчих та пошукових робіт 1994-1995 років. – Тернопіль, 1995. – С. 70-71 (основна ідея, виконання, оформлення, 80 %).
35. Франчук А.Ю., Бойчук А.В. Нові імуномодулюючі засоби в комплексному лікуванні ендометритів // Пленум правління акушер-гінекологів України. Тези доповідей. – Запоріжжя, 1995. – С.131-132. (основна ідея, виконання, оформлення, 60 %).
36. Забокрицький А.В., Бойчук А.В., Франчук А.Ю., Флехнер В.М., Куценко В.В. Сучасні бактеріологічні аспекти гострих післяпологових та післяабортних ендометритів // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль, 1996. – С. 240-242. (основна ідея, виконання, оформлення, 60 %).

АНОТАЦІЯ

Бойчук А.В. Діагностика і лікування запальних захворювань матки та її придатків в залежності від стану гормональної, імунної та антиоксидантної системи організму. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, 2001.

Запальні захворювання несуть серйозну медичну, соціальну та демографічну небезпеку, їм належить провідне місце серед причин непліддя в шлюбі. Вони частіше

виникають у молодому віці і серед усіх захворювань внутрішніх статевих органів займають 60-70 %

Матеріали цього дослідження охоплюють десятирічний період часу і відображають еволюцію методів діагностики, лікування та реабілітації хворих на запальні захворювання матки та її придатків. Для вирішення поставлених мети і завдань в дисертаційній роботі були узагальнені результати обстеження і лікування 480 хворих та проведено 9 серій експериментальних досліджень на 60 тваринах.

Для використання в експериментальній медицині розроблений, запатентований та впроваджений в практику новий спосіб моделювання гострого стафілококового ендометриту у морських свинок (Патент України 94086631 (4413) UA, МПК G 09 B (23/28) Спосіб моделювання гострого обмеженого гнійного стафілококового ендометриту).

Комплексно досліджена роль порушень основних ланок гомеостазу (окислювальних процесів, антиоксидантної, гормональної та імунної систем) в патогенезі розвитку гострого запалення матки. Показана цілісна картина функціонального стану системи антиоксидного захисту в плазмі крові, гомогенатах матки, яєчників, наднирників, щитовидної залози, гіпофізу та встановлено питомий вклад окремих компонентів антиоксидної системи в загальний антиоксидний потенціал тканин організму при запаленні матки в експерименті.

Одержано нові дані про зміни імунної реактивності організму під час розвитку експериментального ендометриту, встановлена корелятивна залежність змін імунної та антиоксидної системи від ступеня активації ліпопероксидних процесів. Описано ультратонкі різнонаправлені зміни процесів репаративної регенерації та структури ядерних і клітинних мембран в тканині ендометрію при експериментальному запаленні. Вперше встановлена залежність деструкцій мембран ендотеліоцитів передньої частки аденогіпофізу від рівня токсичних метаболітів ліпопероксидації при гострому експериментальному ендометриті.

Вперше виявлено блокування секреції базофільних гонадотропоцитів (фолікулотропоцитів та лютеотропоцитів) і активація секреції ацидофільних сомато- та кортикотропоцитів передньої частки аденогіпофізу в результаті різкого зростання рівня вільних радикалів в плазмі крові за умов гострого експериментального ендометриту. Встановлено патогенетичну роль та прогностичне значення активації перекисного окислення ліпідів в порушенні мембранної структури ендотелія судинної стінки гіпофізу та клітин ендометрію при гострому експериментальному ендометриті.

Вперше всебічно досліджено механізми антиоксидного ефекту тріс (2-оксиетил)

амоній ортокрезоксиацетату (трекрезану) і показано його мембранопротекторні властивості на ультратонкому рівні, позитивний вплив на ключові ланки патогенезу запалення, нормалізацію клітинних мембран ендометрію, відновлення імунного та антиоксидантного статусу при запальних процесах геніталій. Вперше досліджено вплив трекрезану на морфофункціональну активність гонадотропних клітин передньої частки аденогіпофізу, доведена його висока мембранопротекторна здатність.

Одержано нові дані про вплив хлоргексидину, димексиду, флуренізиду, полісорбу на процеси перекисного окислення, ультраструктуру мембран клітин ендометрію, а також на функціонування антиоксидної та імунної систем за умов гострого експериментального ендометриту. Встановлено, що сорбційна терапія є засобом патогенетичного лікування гострого експериментального ендометриту, про що свідчить сприятливий вплив цього методу на ключові ланки патогенезу запалення. Вперше запропоновано нову біологічно активну комбінацію - димексид та трекрезан. Експериментально доведена висока ефективність такої комбінації при запаленні. Теоретично обгрунтована доцільність і експериментально доведена ефективність застосування флуренізиду при гострому стафілококовому експериментальному ендометриті.

В динаміці проведено вивчення особливостей взаємозв'язку між мікробіоцинозом вагіни, імунною, ендокринною, антиоксидантною системою, перекисним окисленням ліпідів у жінок з гнійно-септичними захворюваннями внутрішніх статевих органів. Встановлено патогномонічні ознаки запальних процесів придатків матки – пригнічення гонадотропної та пролактинсекретуючої функції гіпофізу і порушення функціонального стану яєчників, активація процесів ліпопероксидації та комбінований імунодефіцит.

Розроблені, науково обгрунтовані і впроваджені в клініку акушерства та гінекології ефективний комбінований метод лікування гострих ендометритів (Патент України 95010067 UA, 23364 A, 6 A61K31/00 “Спосіб лікування гострого ендометриту”) та хронічних аднекситів (Патент України 95010066 UA, 23363 A, 6 A61K31/215 “Спосіб лікування запальних процесів додатків матки”). Впроваджені методи ефективною не гормональної корекції ендокринних порушень у обстежених хворих мають виражений імуномодулюючий ефект, нормалізують показники антиоксидантної системи, перекисного окислення ліпідів, мікробіоцинозу піхви, потенціюють терапевтичний ефект, позитивно впливають на перебіг та наслідки захворювання, знижують частоту рецидивів і скорочують термін перебування хворих в стаціонарі на 2-3 ліжко-дні.

Ключові слова: гострі та хронічні захворювання матки та її придатків, клітинна та гуморальна ланка імунітету, гормони яєчників та гіпофіза, електронна мікроскопія,

хемілюмінесценція, метаболіти вільнорадикального окислення, система антиоксидантного захисту.

АННОТАЦІЯ

Бойчук А.В. Диагностика и лечение воспалительных заболеваний матки и ее придатков в зависимости от состояния гормональной иммунной и антиоксидантной системы организма.– Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология. Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца, Киев, 2001.

В работе представлены результаты обследования и лечения 480 больных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями матки и ее придатков. Предложен способ воспроизведения острого стафилококкового эндометрита на модели морских свинок. Проведено 9 серий опытов. Комплексно исследована роль изменений основных звеньев гомеостаза (окислительных процессов, антиоксидантной, гормонально и иммунной систем) в патогенезе развития острого воспаления гениталий. Показана целостная картина этих изменений в плазме крови, гомогенатах матки, яичников, надпочечников, щитовидной железы и гипофиза в эксперименте. Впервые электронномикроскопически установлена зависимость деструкций мембран эндотелиоцитов передней части гипофиза, блокирование секреции базофильных гонадотропоцитов (фоликулотропоцитов и лютеотропоцитов) и активация секреции ацидофильных сомато- и кортикотропоцитов в результате увеличения в 3-4 раза уровня метаболитов излишней липопероксидации в плазме крови экспериментальных животных. Получены новые данные о влиянии на ключевые звенья патогенеза при воспалении гениталий хлоргексидина, димексида, флуренизида, полысорба и трекрезана.

В динамике проведено изучение особенностей взаимосвязи между эндокринной, иммунной и антиоксидантной системой у женщин с гнойно-воспалительными заболеваниями внутренних половых органов. Установлены патогномонические признаки воспалительных заболеваний придатков матки – угнетение гонадотропной и пролактинсинтезирующей функции гипофиза, нарушение функционального состояния яичников, активация процессов пероксидации и комбинированный иммунодефицит.

Разработаны, патогенетически обгрунтованы способы комплексного лечения больных с воспалительными заболеваниями матки и ее придатков с учетом коррекции

мофологических, мембранных повреждений, возобновления репродуктивного и иммунного гомеостаза организма.

Ключевые слова: острые и хронические заболевания матки и ее придатков, клеточный и гуморальный иммунитет, гормоны яичников и гипофиза, электронная микроскопия, хемилюминесценция, метаболиты свободнорадикального окисления липидов, система антиоксидантной защиты.

ANNOTATION

Boychuk A.V. Diagnosis and treatment patient with purulent damage of uterine and uterine appendages determining of infrigement deviation of immunological, gormonal and antioxydant protection system. – Manuscript.

The dissertation on competition for scientific degree of the Medical Sciences doctor by speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – The National Medical University, Kyiv, 2001

The aim of the work was clinico-pathogenical substation of appliance the new immunoeffectiv medicine trecrezan and flurenizid in women with purulent damage of uterine and uterine appendages and determination of infrigement deviation of immunological resistance an organism and balance bitween lipid peroxidation and antioxydant protection system. New date were determined about dynamic indexes cell's and humoral brunh of immunity, lipid peroxidation and antioxydant protection and gormonal system on the ground of immunomodulator appliance. Patients with purelent damage of uterine appendages have the grouth of indexes of lipid peroxidation, the lowering quantity of T- cell's due to T-lymphocytes's subpopulatins and increasing a relative contain of B-cells, serum levels of the immunobulins A, M, G, inlargement of activity of lipid peroxydation procesess, that require medicamentous correctin. Traditional treatment does not normalize indexes. It was proved, that the usage of trecrezan and flurenizid in complex therapy of purulent adnexitis at the same time with rapid disappearence of intoxication symptoms stimulate normalization of leucocytis index, immune resistance, lipid peroxydation. The addition of trecrezan to traditional treatment promoted restoration balance of lipid peroxydation, and antioxydant protection system, normalize the quantity of T- and B-lymphocytes, immunoglobulins, normalization of body temperature, formula, stabilization of immune system, decreas the complication and reduces term of stationary treatment.

Key words: purulent adnexitis, immunological resistance, immunocorrection, lipid peroxydation, antioxydant protection system, gormon system, electronic mickoscopic investigation.