


**ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
ІМЕНІ АКАДЕМІКА О. М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАМН УКРАЇНИ»**



ТОЛСТАНОВА ГАЛИНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 618.177-07-08-035-06:[618.14:611.664]

**ПАТОЛОГІЯ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК З НЕРЕАЛІЗОВАНОЮ
РЕПРОДУКТИВНОЮ ФУНКЦІЄЮ: ДІАГНОСТИКА ТА ТАКТИКА
ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ)

Науковий керівник

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Вдовиченко Юрій Петрович**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ), професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Вовк Іраїда Борисівна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ), завідувач відділення планування сім'ї

доктор медичних наук, професор **Процепко Олександр Олексійович**, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології № 1

Захист дисертації відбудеться «19» березня 2019 р. о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (04050, м. Київ, вул. Майбороди, 8)

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (04050, м. Київ, вул. Майбороди, 8)

Автореферат розісланий «14» лютого 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Л. В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Частота безплідного шлюбу за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників складає від 10 до 20 % (О. М. Юзько, 2015; A. Aflatoonian et al., 2016). У структурі жіночого безпліддя матковий чинник з кожним роком займає вище місце і досягає 20-30 % (А. Г. Корнацька та співавт., 2015; О. В. Булавенко та співавт., 2017).

Завдяки широкому використанню сучасних ендоскопічних технологій в сучасній репродуктології підвищується ефективність діагностики і, відповідно, лікування різної внутрішньоматкової патології: гіперпластичні процеси і поліпи ендометрія, хронічний ендометрит тощо (С. І. Жук та співавт., 2016; P. C. Brady et al., 2018). Особливо це стосується пацієнок з поєднаними варіантами безпліддя, яким рекомендують широкий спектр лікувально-профілактичних заходів протягом тривалого часу (І. Б. Вовк та співавт., 2016; В. І. Пирогова та співавт., 2017).

Останніми роками в Україні широко використовуються допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), у тому числі і при жіночому безплідді різного генезу, до якого відноситься і матковий чинник безпліддя (М. Г. Грищенко, 2010). При цьому ефективність ДРТ залишається не завжди високою, що дозволяє виділити пацієнок після невдалих спроб ДРТ, ведення яких викликає певні труднощі не лише з медичної, але й з психологічної точки зору (О. М. Юзько, 2015).

Не дивлячись на значну кількість наукових досліджень з проблеми безпліддя у жінок з різною патологією ендометрія, не можна вважати усі питання повністю вирішеними, особливо з точки зору ефективності діагностики і тактики лікувально-профілактичних заходів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Патологія ендометрія у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією», номер державної реєстрації 0116U002658.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування безпліддя у жінок з патологічними змінами ендометрія на основі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Завдання дослідження:

1. Встановити характер безпліддя у жінок з різними варіантами патології ендометрія.
2. Представити основні чинники безпліддя у жінок з різною патологією ендометрія.
3. Показати основні особливості гістероскопічної діагностики внутрішньоматкової патології в період передбачуваного вікна імплантації.
4. Оцінити гістологічну картину різної патології ендометрія у пацієнок з безпліддям в період передбачуваного вікна імплантації.

5. Проаналізувати результати ультрамікроскопічного дослідження та показати роль порушень в розвитку піноподій у жінок з безпліддям на фоні різної внутрішньоматкової патології.

6. Надати оцінку експресії рецепторів до стероїдних гормонів в ендометрії в період передбачуваного вікна імплантації.

7. Удосконалити та оцінити ефективність диференційованого підходу до тактики ведення жінок з нереалізованою репродуктивною функцією на фоні різних варіантів патології ендометрія.

Об'єкт дослідження – внутрішньоматкова патологія у жінок з безпліддям.

Предмет дослідження – функціональний стан ендометрія у жінок з безпліддям на фоні різної внутрішньоматкової патології.

Методи дослідження – клінічні, ехографічні, ендоскопічні, ендокринологічні, мікробіологічні, імуногістохімічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Представлені нові аспекти патогенезу безпліддя у жінок з різними варіантами внутрішньоматкової патології, які полягають у змінах формування піноподій в залежності від експресії рецепторів до стероїдних гормонів в ендометрії в період передбачуваного вікна імплантації. Встановлено, що експресія естрогенових рецепторів як в епітелії залоз, так і в стромі ендометрія перевищує очікувані для передбачуваного вікна імплантації показники, а також суттєві відмінності в показниках експресії естрогенових рецепторів в епітелії залоз для різних видів внутрішньоматкової патології. Показано, що в епітелії залоз прогестеронова експресія розрізнялася між варіантами внутрішньоматкової патології, при цьому найменшою була у пацієток з поліпами ендометрія.

Отримані результати дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок з безпліддям на фоні внутрішньоматкової патології.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлені порівняльні аспекти структури та чинників розвитку безпліддя у жінок з різною внутрішньоматковою патологією. Представлено частоту і структуру супутньої генітальної та екстрагенітальної патології, а також перенесених оперативних втручань у жінок з безпліддям на фоні різних варіантів внутрішньоматкової патології. Оптимізовано тактику медикаментозної підготовки ендометрія при різних варіантах патології на основі диференційованого підходу до використання гормональної корекції на етапі підготовки до допоміжних репродуктивних технологій.

Впровадження результатів дослідження. Результати досліджень упроваджені в практику роботи Київського міського пологового будинку № 1, Клініки репродуктивних технологій Українського державного інституту репродуктології НМАПО імені П. Л. Шупика, Перинатального центру м. Києва, Житомирського обласного перинатального центру, КЗ КОР «Київський обласний центр охорони здоров'я матері і дитини».

Особистий вклад дисертанта. Планування і проведення всіх досліджень виконане за період з 2015 по 2018 рр. Автором проведено клініко-лабораторне і функціо-

нальне обстеження 120 жінок з безпліддям на фоні різної внутрішньоматкової патології. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки, удосконалено алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок з безпліддям на фоні різної патології ендометрія. Автором виконана статистична обробка отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Апробація результатів роботи. Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на наукових конференціях Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (Київ, 2015; 2016), пленумах і з'їздах Асоціації акушерів-гінекологів України (Київ, 2016; 2017), науково-практичних семінарах з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (Київ, 2016, 2017).

Публікації. За темою кандидатської дисертації опубліковано 7 наукових робіт, з яких 5 – статті в наукових фахових виданнях, 2 – тези в матеріалах конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 159 сторінках друкованого тексту, з них 133 сторінки основного тексту, складається з анотації, вступу, аналізу сучасного стану проблеми патології ендометрія у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією, розділу методів дослідження і лікування, двох розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків і списку використаних джерел, що нараховує 202 джерела і займає 21 сторінку, двох додатків. Робота ілюстрована 68 таблицями та 16 рисунками, з них 6 повністю займають площу трьох сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт, методи та методологія досліджень. Для вирішення поставленої мети та завдань було проведене комплексне клініко-інструментальне, лабораторне і морфологічне обстеження 120 пацієнток з нереалізованою репродуктивною функцією та різною патологією ендометрія.

Критеріями включення пацієнтки в дослідження вважалися:

- репродуктивний вік (від 20 до 40 років);
- безплідний шлюб більше одного року;
- патологія ендометрія, виявлена на підставі інвазивних і морфологічних методів дослідження;
- відсутність важких соматичних захворювань, що представляють загрозу перебігу вагітності, пологів, життя для матері і плода.

Критеріями виключення пацієнтки вважалися:

- вік до 20 та старше 40 років;
- важкі соматичні захворювання, що представляють загрозу перебігу вагітності, пологів, життя для матері і плода;
- психічні захворювання, при яких вагітність не рекомендується;
- оперативні втручання в анамнезі (відсутність матки і додатків);
- добровільна відмова від участі в дослідженні.

Всіх 120 пацієнток було розподілено на чотири групи за результатами гістероскопії з подальшим гістологічним дослідженням ендометрія. Групу 1 склали 30 пацієнток з гістологічно верифікованим діагнозом гіперплазія ендометрія (ГЕ); групу 2 – 30 пацієнток, в яких після проведення гістологічного дослідження був встановлений діагноз поліп ендометрія (ПЕ); групу 3 – 30 пацієнток з гістологічно верифікованим хронічним ендометритом (ХЕ) і групу 4 – 30 жінок з недостатністю лютеїнової фази (НЛФ) на фоні дисбалансу рецепторної активності ендометрія та відсутності його морфологічних змін. Тобто, ми передбачали отримати адекватні результати в досліджуваних групах, статистично достовірні і клінічно значимі.

Із загального числа обстежених пацієнток 30 жінкам не була проведена підготовка ендометрія до програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) за удосконаленим нами алгоритмом (з незалежних від клініки причин – пацієнтки з інших міст України, що відмовилися від удосконаленого алгоритму), таким чином була сформована група порівняння з метою отримання достовірних результатів за перебігом і результатами програми ДРТ.

Удосконалена нами тактика ведення жінок з різною патологією ендометрія визначалася станом рецепції ендометрія та експресією проліферативних білків.

Порушенням рецептивності ендометрія вважалися наступні показники:

- ЕРа залози – середні і високі показники експресії;
- ПР строма – відсутність експресії і слабка експресія;
- Ki67 – підвищення експресії маркера проліферації;
- CD34, CD56, CD68, CD138, VEGF.

Отримані результати порівнювали з визнаними за еталонні результати по імуногістохімічному статусу при нормальному вікні імплантації (Т. Д. Задорожна та співавт., 2016).

При порушенні рецепції ендометрія використовували комплексну терапію, що включала як гормональну терапію, так і посилення ангиогенезу і трофічних процесів ендометрія, фізіотерапію, імуномодельючу та антиоксидантну терапію. Гормональну терапію призначали з урахуванням виду порушення експресії, зважаючи, що естрадіол стимулює синтез як власних рецепторів, так і рецепторів прогестерону, а прогестерон, навпаки, пригнічує синтез як власних рецепторів, так і естрогенових рецепторів. При необхідності посилення експресії рецепторів застосовували препарати трансдермального режиму. При необхідності знизити експресію естрогенових рецепторів або при необхідності підвищити експресію прогестеронових рецепторів призначали дідрогестерон (враховуючи його вищу спорідненість до прогестеронових рецепторів, в порівнянні в мікронізованому прогестероні) в дозі 20 мг/добу. Режим і тривалість гормональної терапії визначали індивідуально з врахуванням клінічної ситуації. Гормональну терапію призначали в другому-третьому передуючих програмі ДРТ менструальних циклах. Використовували єдину карту обліку, що дозволило уніфікувати отримані результати. Перед початком обстеження всіх пацієнток було проінформовано щодо дослідження, що проводили, і отримана добровільна інформована згода на дане дослідження.

Лабораторне обстеження включало: групу крові, резус-фактор, аналіз крові на RW, HIV, HBsAg, HCV, клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограму, мікроскопічне дослідження вагінальних мазків, цитологічне дослідження шийки матки, ультразвукове дослідження малого таза і молочних залоз, електрокардіографію, рентгенографію органів грудної клітини, консультацію терапевта.

Гормональне дослідження проводили радіоімунологічним методом з використанням стандартних наборів (Г. И. Назаренко, 2016). Для оцінки гормонального профілю пацієнток на етапі обстеження, до застосування методів ДРТ, визначали базальні рівні (на 2-3 день менструального циклу) фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу (Е2), на п'ятий день менструального циклу – повторно – ФСГ, ЛГ, Е2, а також рівні пролактину (Прл), тестостерону (Т), 17-гідроксипрогестерону, дегідроепіандростерон сульфату (ДГЕС), тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т4 віль.), антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО). У секреторну фазу циклу, в період передбачуваного «вікна імплантації», як правило на 19-22 дні менструального циклу, визначали концентрацію прогестерону (П) і Е2 в сироватці крові.

Бактеріоскопічне дослідження виділень з сечостатевого органу проводили за загальноприйнятою методикою (В. Н. Меншиков, 2015) в I фазу менструального циклу.

Молекулярно-біологічне дослідження крові на інфекції TORCH-комплексу проводили шляхом дослідження сироватки крові методом імуноферментного аналізу (В. Н. Меншиков, 2015). Виявляли антитіла до токсоплазми, вірусу краснухи, вірусів простого герпесу I і II типу, цитомегаловірусу – класів IgM і IgG.

Ультразвукове дослідження органів малого таза (включаючи ультразвуковий моніторинг фолікулогенезу і розвитку ендометрія) проводили на ультразвукових сканерах GE LOGIQ P7 (США) з використанням як трансвагінальних датчиків з частотою 5,0-8,0 МГц, так і трансабдомінальних датчиків частотою 2,5-6,0 МГц за загальноприйнятою методикою (Т. М. Бабкіна, 2015).

Гістероскопію з біопсією ендометрія виконували або як ізольовану операцію, або як один з етапів лапароскопічної операції за тими або іншими показами. В останньому випадку гістероскопію, як правило, здійснювали першим етапом з використанням діагностичного гістероскопа фірми Karl STORZ (Німеччина) за загальноприйнятою методикою (І. З. Гладчук та співавт., 2016).

Надалі проводили гістологічне дослідження шкребка та імуногістохімічне (ІГХ) дослідження проводили в умовах лабораторії CSD Health Care та КМКОЦ за загальноприйнятими методиками (Т. Д. Задорожна та співавт., 2016). Інтенсивність ІГХ реакції до естрогенових та прогестеронових рецепторів (ЕР та ПР) в ядрах клітин епітелію залоз і стромі оцінювали методом гістологічного рахунку H-score за формулою:

$$S=1a+2b+3c,$$

де а – відсоток слабо забарвлених ядер клітин;

б – відсоток помірно забарвлених ядер клітин;

с – відсоток сильно забарвлених ядер клітин.

Ступінь вираженості експресії EP і PP розцінювали: 0-10 балів – відсутність експресії, 11-100 – слабка експресія, 101-200 – помірна експресія, 201-300 – виражена експресія. Інтенсивність ІГХ реакції до білка Ki67, CD34, CD56, CD68, CD 138 та VEGF оцінювали у відсотках (кількість забарвлених ядер на 100 клітин).

Частина отриманого матеріалу була піддана електронно-мікроскопічному дослідженню (Т. Д. Задорожна та співавт., 2016).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми статистичної обробки даних Statistica 7.0 (Statsoft), табличного процесора Excel (Microsoft) (О. П. Мінцер, 2016). У дослідженні були використані однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з визначенням критерію (поправки) Бонферроні; непараметричний однофакторний дисперсійний аналіз (критерій Краскела-Уолліса) і медіанний тест; розподіл χ^2 (хі-квадрат).

Результати досліджень та їх обговорення. Результати проведених досліджень свідчать, що пацієнтки обстежених груп не розрізнялися за середнім віком, який склав 33,5±4,7 років.

Нами не було виявлено достовірних відмінностей в тривалості безплідного шлюбу до звернення в клініку у пацієнок обстежених груп, а середня тривалість склала 6,6±0,7 років.

Пацієнтки обстежених груп достовірно не розрізнялися по частоті захворювань щитовидної залози, молочних залоз, шкіри. Захворювання щитовидної залози (гіпотиреоз) зустрічалися частіше, ніж гіпертиреодні стани, проте по обстежених групах відмінності не були достовірними.

При обстеженні характеру менструальної функції нами були отримані очікувані результати: від 46,7 до 63,3 % пацієнок відзначали безболісний характер менструації, без достовірних відмінностей між обстеженими групами ($p>0,05$). Більше 86,7 % пацієнок всіх обстежених груп характеризували об'єм своєї менструальної крововтрати як помірний, проте значимих відмінностей між пацієнтками різних груп не було встановлено.

Внутрішньоматкову контрацепцію в анамнезі використовувала незначна (до 10,0 %) кількість пацієнок в кожній групі, відсоток використання гормональної контрацепції був порівнянний у всіх групах (13,3-16,7 %).

По особливостях репродуктивної функції пацієнтки обстежених груп розподілилися рівномірно. Близько половини пацієнок, включених в дослідження, мали в анамнезі вагітності, від 10,0 до 20,0 % – пологи, третина всіх пацієнок – штучне переривання вагітності. Значимих відмінностей між групами пацієнок не виявлено.

Цікаві дані були отримані нами при аналізі патології/невдач репродуктивної функції у пацієнок обстежених груп. Було встановлено, що мимовільні аборти, або вагітність, що не розвивається, виявлено в анамнезі у 10,0-26,7 % пацієнок обстежених груп, статистично між групами частота не розрізнялася. Схожі результати виявлено за частотою позаматкової вагітності – 6,7-30,0 %, при цьому в групі з ГЕ частота патології/невдач репродуктивної функції була дещо вищою, проте ці дані не були статистично достовірними.

При аналізі частоти запальних захворювань органів малого таза нами було встановлено, що частота раніше виявленого ХЕ була достовірно вище в третій групі ($p=0,0065$), що є логічним і вказує на латентний перебіг даного патологічного процесу, не дивлячись на проведені раніше методи лікування і реабілітації (Н. В. Авраменко, 2014; E. Cicinelli et al., 2012).

У пацієнок обстежених груп були відмічені певні особливості в частоті виявлення фонових захворювань шийки матки. Основну частку захворювань шийки матки склала її ектопія (псевдоерозія). Частота ектопії шийки матки у пацієнок обстежених груп коливалась від 33,3 до 46,7 %, без статистично значимих відмінностей між групами.

Нами не було виявлено достовірних відмінностей за частотою рецидивів різних форм внутрішньоматкової патології у пацієнок обстежених груп. Частота рецидиву ГЕ була дещо вищою в першій групі і досягала 13,3 %, проте ця відмінність не була статистично значимою ($p>0,05$). Схожа картина спостерігалася при рецидивах ПЕ, частота яких склала 16,7 %, проте також не була статистично різною в порівнянні з іншими обстеженими групами ($p=0,1607$). Інші форми внутрішньоматкової патології, такі як внутрішньоматкова перегородка, внутрішньоматкові синехії, виявлені в поодиноких випадках, статистично не розрізнялися між групами.

Очікувані результати були отримані при вивченні частоти гінекологічної ендокринної патології, що широко дискутується у сучасній літературі (О. В. Булашенко та співавт., 2017; D. Galliano et al., 2015). Так, частота синдрому передчасного виснаження яєчників складала від 6,7 до 10,0 % без статистично достовірних відмінностей між групами. У групі пацієнок з ГЕ статистично достовірно частіше зустрічався синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) ($p=0,0475$), що є логічним, зважаючи на патогенез СПКЯ з розвитком хронічної ановуляції, відносної гіперестрогенії, і як наслідок НЛФ. Частота власне НЛФ була також дещо вищою в групі з ГЕ, проте дані відмінності не були статистично достовірні. Частота гіперпролактинемії була порівняна в обстежених групах і складала від 13,3 до 16,7 %.

Нами було встановлено, що частота ретенційних кіст в анамнезі у пацієнок обстежених груп статистично не розрізнялася і становила від 13,3 до 20,0 %. Дещо вищою виявилася частота пухлиноподібних утворень яєчників в анамнезі у пацієнок обстежених груп, вона коливалась від 10,0 до 30,0 % без достовірних відмінностей між групами. Доброякісні пухлини яєчників (переважно зрілі тератоми) виявлено в незначній кількості пацієнок обстежених груп з частотою від 6,7 до 10,0 %.

Частота виявлення уrogenітального хламідіозу та уреapлазмозу статистично не розрізнялася у пацієнок обстежених груп і складала від 10,0 до 40,0 %. Було встановлено, що частота виявлення мікоплазмозу була достовірно вище в групі з ГЕ ($p=0,0156$), що очевидно є випадковістю, проте не можна остаточно виключати роль персистенції мікробного агента в порушенні репаративних властивостей ендометрія з розвитком його гіперплазії (В. И. Бойко и соавт., 2017; E. V. Johnston-MacAnanny et al., 2012). Розподіл пацієнок обстежених груп по частоті носійства вірусів простого герпесу (ВПГ) I і II типу був відносно рівномірним, виявлена дещо більша частота носійства ВПГ I типу в групі з ХЕ, проте ця відмінність не була статистично досто-

вірною. Частота носійства цитомегаловірусу складала 6,7 % без значимих відмінностей між обстеженими групами. Носійство вірусу папіломи людини у пацієнок обстежених груп виявлялося з частотою від 3,3 до 6,7 %.

Нами було встановлено, що одну хірургічну операцію на органах репродуктивної системи перенесли від 26,7 до 53,3 % пацієнок обстежених груп, дві операції перенесли від 10,0 до 26,7 % пацієнок, три і більше хірургічних втручань на органах репродуктивної системи відзначали від 6,7 до 13,3 % пацієнок, достовірних відмінностей в цих показниках не виявлено. Ці дані свідчать про серйозну «хірургічну агресію» у пацієнок з безпліддям, четверта частина всіх пацієнок до етапу ДРТ неодноразово оперовані, часто хірургічні втручання лише відклали необхідність застосування ефективніших методів реалізації репродуктивної функції, а також інколи виснажували оваріальний резерв (М. Г. Грищенко, 2016; N. Liu et al., 2013).

Відносно характеру оперативних втручання на маткових трубах нами були отримані наступні дані: від 16,7 до 33,3 % пацієнок перенесли тубектомію. До 40,0 % пацієнок перенесли пластичні операції на маткових трубах – сальпінгооваріолізис, фімбріопластику, проте ефект від пластичних операцій був короточасний або відсутній, оскільки в подальшому ці пацієнтки вступали в програму ДРТ.

Операції на яєчниках склали другий по частоті вид оперативного втручання на органах репродуктивної системи. Видалення кіст яєчника перенесли від 6,7 до 13,3 % пацієнок. Не дивлячись на те, що видалення кіст яєчника є більш шадним видом втручання, резекція яєчника виконувалася частіше – від 13,3 до 26,7 % пацієнок обстежених груп перенесли резекцію яєчника, хоча відомо, що даний вид втручання негативно позначається на стані оваріального резерву. Оперативні втручання з приводу СПКЯ (каутеризація, дрільлінг, демедуляція яєчників) перенесли від 3,3 до 13,3 % пацієнок, дещо частіше в групі з ГЕ, проте ні по даному виду втручання, ні по інших видах операцій на яєчниках значимих відмінностей не виявлено.

За характером доступу в черевну порожнину пацієнтки розподілись таким чином: від 56,7 до 63,3 % всіх прооперованих пацієнок були оперовані лапароскопічним доступом, від 13,3 до 26,7 % всіх оперованих пацієнок перенесли лапаротомний доступ. Достовірних відмінностей між групами не виявлено.

При аналізі характеру безпліддя були виявлені певні клінічні відмінності. Було встановлено, що в групі з ПЕ і ХЕ значимо більша частка пацієнок мала вторинне безпліддя – 66,7 і 73,3 % відповідно ($p < 0,05$). Це підтверджує дані досліджень С. І. Жук та співавторів (2017) і М. Ruiz-Alonso та співавторів (2013) щодо високої ролі ХЕ у пацієнок з неефективними програмами ДРТ та звичним невиношуванням. Велике значення також має формування ПЕ на фоні ХЕ у пацієнок з безпліддям. При ГЕ і НЛФ, навпроти, переважало первинне безпліддя (60,0 і 66,7 % відповідно).

Були виявлені значимі клінічні особливості розподілу пацієнок обстежених груп по чинниках безпліддя. Так, у групі пацієнок з ГЕ ендокринний чинник безпліддя переважав – 56,7 % ($p < 0,05$). У групі пацієнок з ПЕ найчастіше відмічено ендокринний (40,0 %) і трубно-перитонеальний чинник (43,3 %). Це пояснюється частим поєднанням гіперпластичних поліпів ендометрія й ендометріозу, а також формуванням мікрополіпів ендометрія на фоні хронічного запального процесу при

трубно-перитонеальному безплідді ($p < 0,05$). У групі пацієток з ХЕ із значним відривом очолював трубно-перитонеальний чинник – 83,3 % ($p < 0,05$), що зайвий раз підкреслює значущість пошкодження ендометрія при трубному чиннику, низьку ефективність програм ДРТ у пацієток з трубним чинником безпліддя без належного відновлення функції ендометрія. У групі пацієток з НЛФ найчастіше відмічався ендокринний чинник безпліддя – 83,3 % ($p < 0,05$).

У кожній обстеженій групі були пацієтки, які у минулому проходили лікування безпліддя із застосуванням ДРТ. Більш за третину всіх пацієток мали в анамнезі програми ДРТ, проте ефективність цих програм була вкрай низькою і не перевищувала 6,7 %, що було однією з причин більш поглибленого пошуку причин невдач імплантації з комплексною оцінкою стану ендометрія (В. Л. Дронова и соавт., 2017; S. Ziebe et al., 2013).

Таким чином, на підставі клінічної характеристики пацієток обстежених груп можна дійти висновку про високий ступінь однорідності анамнестичного і соматичного статусу обстежених пацієток, необхідного для здобуття статистично достовірних і клінічно значимих результатів дослідження, що проводиться, проте в клінічній характеристиці виявлені певні специфічні для кожної обстеженої групи пацієток особливості.

При вивченні гормонального профілю в період передбачуваного вікна імплантації (в день проведення гістероскопії з біопсією ендометрія) були отримані наступні результати: як в першій, так і в другій фазі циклу рівні стероїдних гормонів знаходилися в референсних інтервалах для відповідних фаз менструального циклу, обстежувані групи статистично не розрізнялися за загальноприйнятими рівнями гормонів, що співпадає з даними досліджень Т. Ф. Татарчук та співавторів (2016).

Для кожної пацієтки нами були сформульовані показання до проведення гістероскопії, які потім, після розподілу пацієток на групи були ретроспективно проаналізовані, що допомогло нам в розумінні діагностичної цінності різних показань до проведення гістероскопії при безплідді при різних формах внутрішньоматкової патології. Одним з частих показань до проведення гістероскопії була відсутність характерної для лютеїнової фази менструального циклу структури ендометрія (табл. 1).

Таблиця 1

Показання до проведення гістероскопії у пацієток обстежених груп (%)

Показники	Група 1, n=30	Група 2, n=30	Група 3, n=30	Група 4, n=30	χ^2	p
Відсутність структури ендометрія	10,0	20,0	26,7	26,7	2,8	0,42
Невідповідність товщини ендометрія дню циклу	50,0	23,3	16,7	40,0	11,675	0,0086
Підозра на ПЕ	26,7	46,7	30,0	36,7	4,739	0,19
Підозра на ХЕ	6,7	13,3	46,7	13,3	23,264	0,001
Неефективна програма ДРТ в анамнезі	23,3	26,7	43,3	43,3	1,344	0,71

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій χ^2).

За результатами діагностичної гістероскопії нами було встановлено, що практично у всіх обстежених пацієнток була та або інша форма внутрішньоматкової патології. В цілому гістероскопічна картина відповідала очікуваній для різних груп внутрішньоматкової патології, на підставі яких проводилася рандомізація обстежених пацієнток (табл. 2).

Таблиця 2

Гістероскопічна картина обстежених пацієнток (n, %)

Показники	Група 1, n=30	Група 2, n=30	Група 3, n=30	Група 4, n=30	χ^2	p
Візуалізація ендометріюїдних кіст	3 (10,0)	8 (26,7)	2 (6,7)	5 (16,7)	8,061	0,0448
Перегородка, сідловидна матка, міома	-	-	6 (20,0)	1 (3,3)	26,483	0,001
Візуалізація устя маткових труб	27 (90,0)	24 (80,0)	26 (86,7)	25 (83,3)	1,813	0,6083
Ригідність стінок матки	4 (13,3)	12 (40,0)	5 (16,7)	6 (20,0)	13,053	0,0045

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій χ^2).

Нами було встановлено статистично значиме збільшення в частоті виявлення деформації порожнини матки у пацієнток з ХЕ ($p=0,006$). Даний вид гістероскопічної картини пов'язаний з формуванням різних форм внутрішньоматкових синехій, що призводять до деформації порожнини матки і порушують її форму.

Відповідність ендометрія фазі менструального циклу при проведенні гістероскопії виявлена нами у всіх обстежених групах від 26,7 % в групі з ГЕ до 56,7 % в групі з ПЕ без достовірних відмінностей між обстеженими групами ($p=0,0516$). Необхідно відзначити, що невірогідність такого діапазону була обумовлена лише ретельністю статистичної обробки і при підрахунку можна було відзначити, що при ГЕ ендометрій відповідав фазі циклу лише в третині спостережень, що було гіршим результатом у всіх обстежених групах. Висока частота відповідності гістероскопічної картини ендометрія фазі циклу при ПЕ обумовлена локальними осередковими змінами в самому поліпі при збереженому довколишньому ендометрії, часто інтактному й адекватному для фази менструального циклу (В. М. Запорожан та співавт., 2014; А. Aflatoonian et al., 2016).

Добре відомо, що посилення судинного рисунка ендометрія є однією з ключових ознак гістероскопічної діагностики ХЕ (А. Г. Корнацька та співавт., 2015; Р. С. Brady et al., 2013). При вивченні частоти виявлення посилення судинного рисунка нами були отримані наступні результати. Ми з'ясували, що в групі з ХЕ посилення судинного рисунка при гістероскопії констатовано достовірно частіше ($p=0,0001$), ніж в інших групах. Також необхідно звернути увагу, що в інших групах посилення судинного рисунка в ендометрії спостерігалось в п'ятій частині всіх проведених гістероскопій, проте в подальшому при гістологічному дослідженні не було виявлено

ознак ХЕ – це зайвий раз підкреслює легкість гіпердіагностики при гістероскопії і важливість гістологічного підтвердження отриманих при гістероскопії даних.

При аналізі частоти виявлення ПЕ при різних видах внутрішньоматкової патології у пацієнок з безпліддям отримані такі результати: частота виявлення ПЕ у відповідній групі була достовірно вище, ніж в інших обстежених групах ($p=0,0017$). Викликає здивування частота гіпердіагностики ПЕ при гістероскопії в інших групах. Необхідно нагадати, що групи формувалися ретроспективно на підставі отриманих гістологічних висновків, і таким чином більше половини пацієнок, яким в подальшому була діагностована ГЕ до гістологічного висновку, мали діагноз ПЕ, майже 46,7 % обстежених пацієнок діагноз ПЕ після гістологічного висновку був замінений на ХЕ, а у 60,0 % пацієнок гістероскопічний діагноз ПЕ був поставлений при гістологічній картині НЛФ. Така складність в кореляції гістероскопічного і гістологічного діагнозів обумовлена, можливо, проведенням гістероскопії в лютеїнову фазу циклу, коли за рахунок товщини ендометрія утруднена інтерпретація істинної гістероскопічної картини (Ю. С. Парашук та співавт., 2014; E. Cicinelli et al., 2012).

Частота візуалізації ендометріюїдних ходів при гістероскопії була найбільшою при ПЕ і склала 26,7 %, що було достовірне більше, ніж у всіх інших обстежених групах ($p=0,0448$). На нашу думку, це можна пояснити частим поєднанням внутрішнього ендометріозу з гіперпластичними процесами ендометрія, проте при ПЕ гістероскопічна картина характеризується кращими умовами візуалізації при локальній патології ендометрія, тоді як при ГЕ інтерпретація гістероскопічної картини аденоміозу утруднена великою товщиною гіперплазованого слизового шару матки (В. І. Пирогова та співавт., 2014; D. Galliano et al., 2015).

Таким чином, гістероскопічна діагностика внутрішньоматкової патології в період передбачуваного вікна імплантації є непростим завданням, що пов'язано з товщиною ендометрія в II фазу циклу, схожістю гістероскопічної картини різних видів внутрішньоматкової патології при безплідді. Це часто призводить до гіпердіагностики або неправильної інтерпретації гістероскопічної картини, що підкреслює важливість подальшої гістологічної діагностики отриманих зразків ендометрія.

За результатами бактеріологічного дослідження вмісту порожнини матки встановлено, що у всіх обстежених групах були виявлені пацієнтки (від 26,7 до 36,7 %), в яких у посівах вмісту з порожнини матки виявлено ріст мікроорганізмів. Нам не вдалося встановити статистично значимої різниці в частоті виявлення росту в посівах з порожнини матки між всіма обстеженими групами. Зважаючи на постулат, що в нормі порожнина матки стерильна (В. Н. Меншиков, 2015), ми в даному дослідженні відзначали всі мікроорганізми, що висівалися з порожнини, навіть умовно патогенні, мабуть занесені в порожнину з відділів репродуктивного тракту, що пролягають нижче, в процесі забору матеріалу.

У нашому дослідженні ми формували групи за результатами гістологічного дослідження зразків ендометрія, отриманих при його біопсії під контролем гістероскопії. В даному випадку ми хотіли б звернути увагу на супутні гістологічні висновки, що мають певне клінічне значення при обстеженні пацієнок з безпліддям (С. В. Хміль та співавт., 2016; E. V. Johnston-MacAnanny et al., 2012).

Гістологічна картина ендометрія у пацієнок з безпліддям в період передбачуваного вікна імплантації характеризувалася гетерогенністю і великою часткою поєднання різних патологічних процесів в ендометрії, вивчення патогенетичних механізмів формування патології ендометрія при безплідді може стати ключем до розробки методів корекції цих патологічних процесів і тим самим підвищити відсоток настання вагітності в програмах ДРТ.

У пацієнок всіх обстежених груп були виявлені суттєві особливості поверхневої ультраструктури, зокрема у формуванні піноподій, що має важливе діагностичне значення (Т. Д. Задорожна та співавт., 2016).

Так, у пацієнок з ГЕ піноподії не візуалізувалися. Були видні щільно притиснуті один до одного клітини з плоскою поверхнею, покритою короткими мікроворсинками, довгі ж мікроворсинки практично не зустрічалися. У пацієнок з ПЕ на поверхні самого поліпа виявлена строката картина. Зустрічалися ділянки із слабо розвиненими піноподіями діаметром 2-3 мкм, зони без піноподій, але з багаточисельними пучками довгих мікроворсинок, і місця з плоскими клітинами, покритими короткими мікроворсинками. На ділянках ендометрія поза поліпом ультрамікроскопічну картину в цілому можна було охарактеризувати як нормальну. У пацієнок з ХЕ картина в цілому була схожа з ГЕ, але на поверхні визначалася велика кількість формених елементів і фібрину, а деякі клітини виглядали набряклими. На відкритих ділянках були видні окремі пучки довгих мікроворсинок. У пацієнок з НЛФ були виявлені лише острівці з дрібними піноподіями, діаметром не більше 2,5 мкм. Такі піноподії можуть бути позначені як «нерозвинені», такі, що знаходяться на початкових стадіях розвитку. Вони розташовувалися переважно серед пучків добре помітних довгих мікроворсинок.

За результатами проведеного ультрамікроскопічного дослідження був зроблений висновок про те, що порушення в розвитку піноподій визначаються, практично, у всіх пацієнок з безпліддям, при цьому зміни у формуванні піноподій при різних видах внутрішньоматкової патології є відносно специфічними.

За результатами імуногістохімічного дослідження експресії рецепторів до стероїдних гормонів в ендометрії в період передбачуваного вікна імплантації нами виявлені певні особливості, що мають клінічне значення. Так, експресія естрогенових рецепторів як в епітелії залоз, так і в стромі ендометрія перевищувала очікувані для передбачуваного вікна імплантації показники. При цьому спостерігалися суттєві відмінності в показниках експресії естрогенових рецепторів в епітелії залоз для різних видів внутрішньоматкової патології, в той же час показники експресії естрогенових рецепторів в стромі ендометрія статистично значимо не розрізнялися між собою. Схожі результати продемонструвала й експресія прогестеронових рецепторів, вона виявилася нижче очікуваної в період передбачуваного вікна імплантації.

В епітелії залоз прогестеронова експресія розрізнялася між обстеженими групами, виявилася найменшою в групі пацієнок з ПЕ, в стромі ендометрія прогестеронова експресія між групами достовірно не розрізнялася, проте була нижче очікуваної в період передбачуваного вікна імплантації.

Імуногістохімічна експресія маркера клітинної проліферації білка Ki67 при різних видах внутрішньоматкової патології у пацієток з безпліддям суттєво перевищувала такі показники, очікувані для адекватного вікна імплантації. Це може свідчити про неповне блокування процесів клітинного циклу, необхідного для формування повноцінного вікна імплантації в ендометрії. Порушення в експресії Ki67 особливо виражені при ГЕ, що цілком логічно. Як і у випадку з експресією рецепторів до стероїдних гормонів, порушення експресії Ki67 в стромі ендометрія виявлено у всіх обстежених групах без статистично значимих відмінностей між різними видами внутрішньоматкової патології.

Крім того, нами спостерігалось зниження числа основних імунокомпетентних клітин ендометрія (CD56-позитивних клітин) у всіх групах ($p < 0,05$), що проявлялося низькою цитотоксичною активністю і зниженням макрофагів CD68 в ендометрії ($p < 0,05$), тоді як вважається, що для забезпечення нормального процесу імплантації кількість цих клітин в першу фазу менструального циклу повинна підвищуватися.

Аналіз показників маркера плазматичних клітин CD138 показав, що його рівень експресії у пацієток групи 3 невисокий, а в ендометрії у пацієток груп 2 і 4 експресія CD138 відсутня ($p < 0,05$). Це свідчить про незначні запальні зміни в ендометрії у пацієток групи 3 і відсутність запальних процесів в пацієток груп 2 і 4. Отримані дані маркера плазматичних клітин CD138 свідчать про незначну роль запальних змін ендометрія в порушенні імплантації у пацієток з внутрішньоматковою патологією, тоді як у пацієток з ХЕ підвищена експресія маркера плазматичних клітин CD138 є чинником, що перешкоджає імплантації і свідчить про наявність запальних змін ендометрія.

Експресія CD34 (маркер, що відповідає за ранні етапи кровотворення) у всіх групах виявлялася позитивною інтенсивною реакцією в ендотелії спіральних артерій, багаточисельних капілярах і клітинах стромы, що свідчить про те, що судини закладаються нормально, йде нормальна проліферація ендотеліоцитів ($p < 0,05$).

Проте в групі 1 виявлені показники для даної фази менструального циклу (проліферації), це свідчить про підвищений процес проліферації ендотеліоцитів в базальному шарі і стромі ендометрія. У нормі наростання експресії CD34 в базальному шарі і стромі ендометрія виявлено в другій фазі циклу. Таким чином, у пацієток групи 1 можна передбачити низьку вірогідність фіброзу ендотеліоцитів, що не виключає наявності його у пацієток груп 2, 3 і 4.

Експресія VEGF в групах 1 і 3 ($p < 0,05$) виявлялася позитивною реакцією в окремих клітинах стромы й ендотелії судин, що говорить про зниження процесів неоангіогенезу і свідчить про недостатнє кровопостачання, призводить до гіпоксії внаслідок зменшення дифузії кисню. Низький VEGF призводить до судиноутворення, яке надалі ще більш зменшує судинний кровотік в ендометрії (Т. Д. Задорожна та співавт., 2016). Експресія VEGF в групі 4 виявлялася позитивною реакцією у всіх клітинах стромы і в ендотелії судин, проте в групі 2 експресія VEGF була відсутня, що свідчить про порушення процесів неоангіогенезу.

Пацієткам обстежених груп проводилося, за показаннями, подолання безплідного шлюбу методом екстракорпорального запліднення і перенесення ембріонів в

порожнину матки (О. М. Юзько, 2015). Використовувалися різні схеми стимуляції суперовуляції (ССО) вживанням як агоністів гонадотропін-релізінг гормону, так і його антагоністів (С. В. Хміль та співавт., 2016).

Введення гонадотропінів незалежно від виду схеми ССО починалося з третього дня менструального циклу. Дуже важливо, що пацієнтки обстежених груп статистично не розрізнялися по рівнях ФСГ і естрадіолу на момент початку схеми стимуляції суперовуляції.

З врахуванням основного напрямку проведеного дослідження найбільший інтерес представляли показники товщини ендометрія в різні періоди проведення ССО. На момент початку стимуляції суперовуляції середня товщина ендометрія склала $3,53 \pm 0,14$ мм. Не було виявлено достовірних відмінностей між товщиною ендометрія за даними УЗД між пацієнтками обстежених груп ($p=0,57$).

Таким чином, на етапі початку схеми ССО у пацієнток обстежених груп стан ендометрія відповідав умовам ССО (М-ЕХО-камера менше 4 мм), не було відмічено ехографічних ознак, що не дозволяли почати стимуляцію функції яєчників.

В процесі стимуляції суперовуляції у всіх обстежених групах спостерігався очікуваний приріст ендометрія, середня товщина ендометрія за даними УЗД на 6-й день менструального циклу для всіх груп склала $6,17 \pm 0,14$ мм. Значимої різниці в товщині ендометрія за даними УЗД на 6-й день менструального циклу між обстеженими групами не було виявлено ($p=0,85$).

Ехографічна картина ендометрія у всіх обстежених групах відповідала середині фолікулінової фази менструального циклу. У динаміці менструального циклу, за даними УЗД, у всіх обстежених групах було відмічено появу, характерну для перивуляторного періоду, тришарової структури ендометрія. На 11-й день стимульованого циклу середня товщина ендометрія по УЗД склала $10,64 \pm 1,07$ мм.

Таким чином, до дня призначення тригера овуляції у всіх обстежених групах за станом ендометрія були необхідні умови для введення тригера (М-ЕХО-камера більше 8 мм). Як і в інших випадках ультразвукового моніторингу розвитку ендометрія в процесі стимуляції суперовуляції в період призначення тригера овуляції товщина ендометрія за даними УЗД у пацієнток обстежених груп значимо не розрізнялася ($p=0,62$).

За результатами динамічного ультразвукового дослідження в процесі стимуляції суперовуляції не було отримано даних про будь-які відхилення від очікуваного розвитку ендометрія у всіх обстежених групах, нам не вдалося виявити статистично значимі відмінності в ультразвуковому зображенні ендометрія у всіх контрольних вимірах. На день перенесення ембріонів в порожнину матки середня товщина ендометрія за даними УЗД склала $14,64 \pm 0,22$ мм, групи обстежених пацієнток не розрізнялися по даному показнику ($p=0,76$).

Середня кількість ооцитів, отриманих при трансвагінальній пункції, склала $7,43 \pm 0,72$. По кількості отриманих ооцитів пацієнтки обстежених груп значимо не розрізнялися ($p=0,97$). Ооцити, отримані при трансвагінальній пункції, достовірно не розрізнялися по своїй якості у всіх обстежених групах. У групі пацієнток з ГЕ спосте-

рігалось деяке переважання незрілих ооцитів, проте це переважання не було статистично достовірним.

Пацієнтки обстежених груп значимо не розрізнялися по кількості і якості перенесених ембріонів. Переносилися лише ембріони відмінної і хорошої якості, не більше двох ембріонів. Суттєвих технічних складнощів в процесі перенесення ембріонів, що потребували його відміни, відмічено не було.

Середня доза гонадотропінів на цикл стимуляції суперовуляції склала $1739,01 \pm 82,8$ МО, не було отримано достовірних відмінностей між сумарною кількістю гонадотропінів, витрачених в процесі стимуляції суперовуляції в обстежених групах ($p=0,41$).

У пацієнток основних обстежених груп не було виявлено статистично значимих відмінностей в частоті настання вагітності після проведення програми ДРТ. Частота настання вагітності на перенесення ембріонів склала 33,3 %. При співставленні з групою порівняння ($n=30$ – пацієнтки, яким не проводилася підготовка ендометрія за розробленим алгоритму) була виявлена достовірно вища частота настання вагітності в основних групах (33,3 % в порівнянні з 23,3 %; $p=0,00748$).

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про необхідність диференційованого підходу до тактики ведення жінок з нереалізованою репродуктивною функцією на фоні різних варіантів патології ендометрія. Удосконалений нами алгоритм дозволяє підвищити ефективність ДРТ в цих жінок на 10,0 %, що дає нам право рекомендувати його для широкого використання в практичній охороні здоров'я.

ВИСНОВКИ

1. Частота безплідного шлюбу, за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників, становить від 10 до 20 %, матковий чинник у структурі жіночого безпліддя з кожним роком займає вище місце і досягає 20-30 %, при цьому ефективність лікування не перевищує 50 %, аналіз сучасного стану проблеми патології ендометрія у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією свідчать про недостатню ефективність різних методів лікування жіночого безпліддя у пацієнток з патологічними змінами ендометрія.

2. При аналізі характеру безпліддя встановлено, що у жінок з поліпами ендометрія і хронічним ендометритом переважало вторинне безпліддя (66,7 і 73,3 % відповідно), а у пацієнток з гіперплазією ендометрія та недостатністю лютеїнової фази – первинне (60,0 і 66,7 % відповідно).

3. Серед основних чинників безпліддя у жінок з гіперплазією ендометрія переважав ендокринний – 56,7 %, при поліпах ендометрія – трубно-перитонеальний (43,3 %) та ендокринний (40,0 %), при хронічному ендометриті – трубно-перитонеальний чинник (83,3 %), при недостатності лютеїнової фази – ендокринний чинник (83,3 %).

4. Гістероскопічна діагностика внутрішньоматкової патології в період передбачуваного вікна імплантації залежала від товщини ендометрія в II фазу циклу, при цьому спостерігалася схожість гістероскопічної картини різних видів внутрішньо-

маткової патології при безплідді, що підтверджує першочергову роль діагностики патологічних змін ендометрія.

5. Гістологічна картина ендометрія у пацієнок з безпліддям в період передбачуваного вікна імплантації характеризувалася гетерогенністю і великою часткою поєднання різних патологічних процесів в ендометрії, вивчення патогенетичних механізмів формування патології ендометрія при безплідді є ключем до розробки методів корекції цих патологічних процесів і тим самим дозволяє підвищити відсоток настання вагітності.

6. Результати проведеного ультрамікроскопічного дослідження свідчать, що порушення в розвитку піноподій визначаються, практично, у всіх пацієнок з безпліддям, при цьому зміни у формуванні піноподій при різних видах внутрішньоматкової патології є відносно специфічними, що необхідно враховувати при розробці тактики лікувально-профілактичних заходів.

7. При оцінці експресії рецепторів до стероїдних гормонів в ендометрії в період передбачуваного вікна імплантації встановлено певні особливості:

- експресія естрогенових рецепторів – як в епітелії залоз, так і в стромі ендометрія перевищувала очікувані для передбачуваного вікна імплантації показники;
- встановлено суттєві відмінності в показниках експресії естрогенових рецепторів в епітелії залоз для різних видів внутрішньоматкової патології;
- показники експресії естрогенових рецепторів в стромі ендометрія статистично значимо не розрізнялися між собою;
- в епітелії залоз прогестеронова експресія розрізнялася та була найменшою у пацієнок з поліпами ендометрія;
- в стромі ендометрія прогестеронова експресія достовірно не розрізнялася, проте була нижче очікуваної в період передбачуваного вікна імплантації.

8. Використання удосконаленого диференційованого підходу до тактики ведення жінок з нереалізованою репродуктивною функцією на фоні різних варіантів патології ендометрія дозволило на 10,0 % підвищити ефективність лікування безпліддя (33,3 % у порівнянні з 23,3 %).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Удосконалена нами тактика ведення жінок з різною патологією ендометрія визначалася станом рецепції ендометрія та експресією проліферативних білків.

2. При порушенні рецепції ендометрія необхідно використовувати комплексну терапію, що включає як гормональну корекцію, так і посилення ангиогенезу і трофічних процесів ендометрія, фізіотерапію, імуномодельюючу та антиоксидантну терапію.

3. Гормональну терапію необхідно призначати з урахуванням виду порушення експресії, зважаючи, що естрадіол стимулює синтез як власних рецепторів, так і рецепторів прогестерону, а прогестерон, навпаки, пригнічує синтез як власних рецепторів, так і естрогенових рецепторів. При необхідності посилення експресії рецепторів рекомендовано застосовувати препарати трансдермального режиму. При необхідності знизити експресію естрогенових рецепторів або при необхідності підвищити експресію

прогестеронових рецепторів рекомендовано призначати дідрогестерон (враховуючи його вищу спорідненість до прогестеронових рецепторів, в порівнянні з мікронізованим прогестероном) в дозі 20 мг/добу. Режим і тривалість гормональної терапії визначають індивідуально із врахуванням клінічної ситуації.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Толстанова Г. А. Актуальные аспекты патогенеза хронического эндометрита у пациенток с нереализованной репродуктивной функцией. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2016. Вип. 27, ч. 2. С. 156-163.
2. Толстанова Г. О. Патологія ендометрія різного генезу як причина порушень репродуктивної функції. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2017. Вип. 28, ч. 1. С. 212-217.
3. Толстанова Г. О. Особливості безпліддя у пацієнток з поєднаною патологією ендометрія і яєчників. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2017. Вип. 28, ч.2. С. 140-146.
4. Толстанова Г. О. Роль ехографічних досліджень у діагностиці безпліддя у жінок з патологією ендометрія. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2017. Вип. 28, ч. 3. С. 148-155.
5. Толстанова Г. О. Патологія ендометрія у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією: діагностика та тактика лікування безпліддя. Здоровье женщины. 2018. № 5. С. 108-110.
6. Толстанова Г. О. Хронічний ендометрит як причина жіночого безпліддя. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 20 жовтня 2016 року, м. Київ. Київ, 2016. Вип. 27, ч. 2. С. 261.
7. Толстанова Г. О. Особливості патології ендометрія при порушеннях репродуктивної функції. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 25 травня 2017 року, м. Київ. Київ, 2017. Вип. 28, ч. 1. С. 231.

АНОТАЦІЯ

Толстанова Г. О. Патологія ендометрія у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією: діагностика та тактика лікування безпліддя. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Київ, 2019.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування безпліддя у жінок з патологічними змінами ендометрія на основі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Представлені нові аспекти патогенезу безпліддя у жінок з різними варіантами внутрішньоматкової патології, які полягають у змінах формування піноподій в залежності від експресії рецепторів до стероїдних гормонів в ендометрії в період передбачуваного вікна імплантації. Встановлено, що експресія естрогенових рецепторів як в епітелії залоз, так і в стромі ендометрія перевищує очікувані для передбачуваного вікна імплантації показники, а також існують суттєві відмінності в показниках експресії естрогенових рецепторів в епітелії залоз для різних видів внутрішньоматкової патології. Показано, що в епітелії залоз прогестеронова експресія розрізнялася між варіантами внутрішньоматкової патології, при цьому найменшою була у пацієнок з поліпами ендометрія. Отримані результати дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок з безпліддям на фоні внутрішньоматкової патології. Встановлені порівняльні аспекти структури та чинників розвитку безпліддя у жінок з різною внутрішньоматковою патологією. Представлено частоту і структуру супутньої генітальної та екстрагенітальної патології, а також перенесених оперативних втручань у жінок з безпліддям на фоні різних варіантів внутрішньоматкової патології. Оптимізовано тактику медикаментозної підготовки ендометрія при різних варіантах патології на основі диференційованого підходу до використання гормональної корекції на етапі підготовки до допоміжних репродуктивних технологій.

Ключові слова: патологія ендометрія, безпліддя, діагностика, лікування.

SUMMARY

Tolstanova G. O. Endometrial pathology at women with unrealized reproductive function: diagnostics and tactics of infertility treatment. – As manuscript.

The dissertation for obtaining the scientific degree of the candidate of medical sciences in the specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – SE «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academic Lukianova of NAMS of Ukraine». Kyiv, 2019.

Dissertation work is devoted to increasing the efficiency of diagnostics and sterility treatment at women with pathological changes endometrium on the basis of improvement and introduction of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions. New aspects of pathogenesis of infertility in women with different variants of endometrial pathology which consist in changes in pinopodia formation depending on an expression of receptors to steroid hormones in endometrium during the predicted implantation window are presented. It is established that the expression of estrogens receptors both in an epithelium of glands, and in endometrial stroma exceeds expected for predicted implantations window indicators, and also essential differences in expression indicators of estrogens receptors in an epithelium of glands for different types of endometrial pathology. It is shown that in an epithelium of glands the progesterons expression differed between variants of endometrial pathology, in patients with endometrial polyps thus was less. The received results allowed to prove scientifically need of improvement of diagnostic algorithm and treatment-and-prophylactic actions in sterile women with endometrial pathology. Comparative aspects of

structure and factors of infertility development in women with various endometrial pathology are established. Frequency and structure of accompanying genital and extragenital pathology, and also the postponed surgical interventions in infertile women with different variants of endometrial pathology is presented. Tactics of medicamental preparation of endometrium is optimized for different variants of pathology on the basis of the differentiated approach to hormonal correction applying at the stage of preparation for assisted reproductive technologies.

Keywords: endometrial pathology, infertility, diagnostics, treatment.

АННОТАЦИЯ

Толстанова Г. А. Патология эндометрия у женщин с нереализованной репродуктивной функцией: диагностика и тактика лечения бесплодия. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины». Киев, 2019.

Диссертационная работа посвящена повышению эффективности диагностики и лечения бесплодия у женщин с патологическими изменениями эндометрия на основе усовершенствования и внедрения алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. Представлены новые аспекты патогенеза бесплодия у женщин с различными вариантами внутриматочной патологии, которые заключаются в изменениях формирования пиноподий в зависимости от экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в эндометрии в период предполагаемого окна имплантации. Установлено, что экспрессия эстрогеновых рецепторов как в эпителии желез, так и в строме эндометрия превышает ожидаемые для предполагаемого окна имплантации показатели, а также установлены существенные отличия в показателях экспрессии эстрогеновых рецепторов в эпителии желез для различных видов внутриматочной патологии. Показано, что в эпителии желез прогестероновая экспрессия различалась между вариантами внутриматочной патологии, при этом наименьшей была у пациенток с полипами эндометрия.

Полученные результаты позволили научно обосновать необходимость усовершенствования алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у женщин с бесплодием на фоне внутриматочной патологии. Установлены сравнительные аспекты структуры и факторов развития бесплодия у женщин с различной внутриматочной патологией. Представлена частота и структура сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии, а также перенесенных оперативных вмешательств у женщин с бесплодием на фоне различных вариантов внутриматочной патологии. Оптимизирована тактика медикаментозной подготовки эндометрия при различных вариантах патологии на основе дифференцированного подхода к использованию гормональной коррекции на этапе подготовки к вспомогательным репродуктивным технологиям.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что при анализе характера бесплодия у женщин с полипами эндометрия и хроническим эндометритом преобладает вторичное бесплодие (66,7 и 73,3%), а у пациенток с гиперплазией эндометрия и недостаточностью лютеиновой фазы – первичное (60,0 и 66,7% соответственно). Среди основных факторов бесплодия у женщин с гиперплазией эндометрия преобладает эндокринный (56,7%), при полипах эндометрия – трубно-перитонеальный (43,3%) и эндокринный (40,0%), при хроническом эндометрите – трубно-перитонеальный фактор (83,3%), при недостаточности лютеиновой фазы – эндокринный фактор (83,3%).

Гистероскопическая диагностика внутриматочной патологии в период предполагаемого окна имплантации зависит от толщины эндометрия во II фазу цикла, при этом имеет место сходство гистероскопической картины различных видов внутриматочной патологии при бесплодии, что часто приводит к гипердиагностике или неправильной интерпретации гистероскопической картины, что свидетельствует о необходимости гистологической диагностики полученных образцов эндометрия.

Использование усовершенствованного дифференцированного подхода к тактике ведения женщин с нереализованной репродуктивной функцией на фоне различных вариантов патологии эндометрия позволяет на 10,0% повысить эффективность лечения бесплодия (33,3% по сравнению с 23,3%).

Ключевые слова: патология эндометрия, бесплодие, диагностика, лечение.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДГЕС	– дігідроепіандростерон сульфат
ДРТ	– допоміжні репродуктивні технології
Е2	– естрадіол
ІГХ	– імуногістохімічне дослідження
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
НЛФ	– недостатність лютеїнової фази
П	– прогестерон
ПЕ	– поліп ендометрія
Прл	– пролактин
ССО	– стимуляція суперовуляції
СПКЯ	– синдром полікістозних яєчників
Т	– тестостерон
ТГ	– тригліцериди
Т4 віль.	– вільний тироксин
ТТГ	– тиреотропний гормон
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
ХЕ	– хронічний ендометрит