

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ
ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА**

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І
ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О. М. ЛУК'ЯНОВОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ТОЛСТАНОВА ГАЛИНА ОЛЕКСАНДРІВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.01 – акушерство та гінекологія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

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

_____ Толстанова Г.О.

Науковий керівник: Вдовиченко Юрій Петрович, чл.-кор. НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2018

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. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України; ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Київ, 2018.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування безпліддя у жінок з патологічними змінами ендометрія на основі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних та 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 суттєві відмінності в показниках експресії естрогенових рецепторів в епітелії залоз для різних видів внутрішньоматкової патології. Показано, що у 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. Встановлені порівняльні аспекти структури та чинників розвитку безпліддя у жінок з різною внутрішньоматковою патологією. Представлено частоту та 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.

Результати проведених досліджень свідчать, що при аналізі характеру безпліддя встановлено, що у жінок з поліпами ендометрія і хронічним ендометритом переважає вторинне безпліддя (66,7 і 73,3 %), а у пацієток з гіперплазією ендометрія та недостатністю лютеїнової фази – первинне (60,0 і 66,7 % відповідно). Серед основних чинників безпліддя у жінок з гіперплазією ендометрія переважає 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 %). Гістероскопічна діагностика внутрішньоматкової патології в період передбачуваного вікна імплантації залежить від товщини ендометрія в II фазу циклу. При цьому схожість гістероскопічної картини різних видів внутрішньоматкової патології при безплідді часто призводить до гіпердіагностики або неправильної інтерпретації гістероскопічної картини, що свідчить про необхідність гістологічної діагностики отриманих зразків ендометрія. Гістологічна картина ендометрія у пацієток з безпліддям в період передбачуваного вікна імплантації характеризується 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. Результати проведеного ультрамікроскопічного дослідження свідчать, що порушення в розвитку піноподій визначаються практично у всіх пацієток 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. 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 перевищує 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 розрізняються між собою; у епітелії залоз прогестеронова експресія розрізнялася між обстеженими групами та виявилася найменшою у пацієток з поліпами ендометрія; в стромі ендометрія прогестеронова експресія достовірно не розрізнялася, проте була нижче очікуваної в період передбачуваного вікна імплантації. Використання удосконаленого диференційованого підходу до тактики ведення жінок з нереалізованою репродуктивною функцією на фоні різних варіантів патології ендометрія дозволяє на 10,0 % підвищити ефективність лікування безпліддя (33,3 % у порівнянні з 23,3 %).

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. – Shupyk National medical academy of postgraduate education of Ministry of Health Care of Ukraine; SE «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academic Lukianova of NAMS of Ukraine». Kyiv, 2018.

Dissertation work is devoted to increasing the efficiency of diagnostics and sterility treatment at women with pathological changes in 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.

Results of the conducted researches testify that in the analysis of nature of sterility is established that women with polyps have an endometrium and chronic endometritis secondary sterility (66.7 and 73.3 %) prevails, and patients with hyperplasia have an endometrium and failure of luteine phase – primary (60.0 % and 66.7 % respectively). Among major factors of sterility in women with endometrial hyperplasia prevails the endocrine – 56.7 %; with endometrial polyps – tubal peritoneal (43.3 %) and endocrine (40.0 %); with chronic endometritis – tubal peritoneal factor – 83.3 %; with luteine phase failure – an endocrine factor – 83.3 %. Hysteroscopic diagnostics of endometrial pathology during the predicted

implantation window depends on endometrial thickness in the II phase of a cycle. Similarity hysteroscopic picture of different types of endometrial pathology often leads to hyperdiagnostics or the wrong interpreting of hysteroscopic picture which lead to the need of histological diagnostics of the received samples. The histological picture of endometrium at patients with sterility during the predicted implantation window is characterized by heterogeneity and the most part of combination of various pathological processes in endometrium, studying of pathogenetic mechanisms of endometrial pathology formation at sterility is a key to development the methods for correction pathological processes that allow to increase percent of offensive of pregnancy. Results of the conducted ultra-microscopic research testify that disturbances in development of pinopodiya decide, practically, in all patients with infertility, thus changes in formation of pinopodiya at different types of endometrial pathology are rather specific that it is necessary to consider when developing tactics of treatment-and-prophylactic actions. When evaluating the expression of the receptors for steroid hormones in the endometrium during the predicted implantation window, certain features were established: the expression of estrogen receptors – both in the epithelium of the glands and in the endometrial stroma exceeds the expected values for the predicted implantation window; significant differences in the expression of estrogen receptor expression in the epithelium of the glands for various types of intrauterine pathology; expression indicators of estrogen receptors in stroma an endometrium statistically don't differ among themselves; in an epithelium of glands patients with endometrial polyps had less progesterons expression; in endometrial stroma the progesterons expression authentically didn't differ, but was lower than expected during the predicted implantation window. Using an advanced differentiated approach to the tactics of conducting women with unrealized reproductive function against the backdrop of various variants of the pathology of endometrium can increase the effectiveness of infertility treatment by 10.0 % (33.3 % versus 23.3 %).

Keywords: endometrial pathology, infertility, diagnostics, treatment.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Толстанова ГА. Актуальные аспекты патогенеза хронического эндометрита у пациенток с нереализованной репродуктивной функцией. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2016;27(Ч 2). с. 156-63.
2. Толстанова ГО. Патологія ендометрія різного генезу як причина порушень репродуктивної функції. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 1). с. 212-7.
3. Толстанова ГО. Особливості безпліддя у пацієнток з поєднаною патологією ендометрія і яєчників. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 2). с. 140-6.
4. Толстанова ГО. Роль ехографічних досліджень у діагностиці безпліддя у жінок з патологією ендометрія. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 3). с. 148-55.
5. Толстанова ГО. Патологія ендометрія у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією: діагностика та тактика лікування безпліддя. Здоровье женщины. 2018;(5):108-10.
6. Толстанова ГО. Хронічний ендометрит як причина жіночого безпліддя. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2016;27(Ч 2). с. 261. Тези матеріалів науково-практ. семінару з міжнар. участю Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги;2016 Жовт 20;Київ.
7. Толстанова ГО. Особливості патології ендометрія при порушеннях репродуктивної функції. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 1). с. 231. Тези матеріалів науково-практ. семінару з міжнар. участю Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги;2017 Трав 25;Київ.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	10
ВСТУП	11
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОМЕТРІЯ	
У ЖІНОК З НЕРЕАЛІЗОВАНОЮ РЕПРОДУКТИВНОЮ	
ФУНКЦІЄЮ	
	15
1.1. Сучасний стан проблеми функціональної активності ендометрія	
в безплідді	15
1.2. Сучасні погляди на ендометріальні маркери імплантації у жінок	
з безпліддям	26
1.3. Корекція порушень функціональної активності ендометрія	
у пацієнток з безпліддям	35
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	41
РОЗДІЛ 3	
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТОК	50
РОЗДІЛ 4	
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	80
4.1. Гормональний статус обстежених жінок.....	80
4.2. Гістероскопічна картина у пацієнток обстежених груп.....	84
4.3. Результати мікробіологічних досліджень.....	91
4.4. Гістологічна та імуногістохімічна характеристика ендометрія	95
4.5. Результати програм стимуляції суперовуляції.....	113
РОЗДІЛ 5	
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	119

ВИСНОВКИ.....	134
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	136
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	137
ДОДАТКИ.....	158

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АТ – ТПО – антитіла до тиреопероксидази
ДГЕС – дігідроепіандростерон сульфат
ДРТ – допоміжні репродуктивні технології
ІМТ – індекс маси тіла
ЕРа залози – середні і високі показники експресії;
Е2 – естрадіол
ІГХ – імуногістохімічне дослідження
ІФА – імуноферментний аналіз
ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого тазу
Кі67 – підвищення експресії
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
НЛФ – недостатність лютеїнової фази
П – прогестерон
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
Прл – пролактин
ПР строма – відсутність експресії і слабка експресія
ССО – стимуляція суперовуляції
СПКЯ – синдром полікістозних яєчників
Т – тестостерон
ТГ – тригліцериди
Т4 віль. – вільний тироксин
ТТГ – тиреотропний гормон
ФСГ – фолікулостимулюючий гормон
ХЕ – хронічний ендометрит

ВСТУП

Актуальність теми. Частота безплідного шлюбу за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників складає від 10 до 20 % [116, 118]. У структурі жіночого безпліддя матковий чинник з кожним роком займає вище місце і досягає 20-30 % [24, 48].

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 [40, 125]. Особливо це стосується пацієток з поєднаними варіантами безпліддя, яким рекомендують широкий спектр лікувально-профілактичних заходів протягом тривалого часу [42, 78].

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 [33]. При цьому ефективність ДРТ залишається не завжди високою, що дозволяє виділити пацієток після невдалих спроб ДРТ, ведення яких викликає певні труднощі не лише з медичної, але й з психологічної точки зору [116].

Не дивлячись на значну кількість наукових досліджень з проблеми безпліддя в 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 пацієнток 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 пато-

логії, 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 функціональне 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.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК З НЕРЕАЛІЗОВАНОЮ РЕПРОДУКТИВНОЮ ФУНКЦІЄЮ

1.1. Сучасний стан проблеми функціональної активності ендометрія в безплідді

Проблема безпліддя у шлюбі набуває сьогодні не лише медичного, але і величезного соціального, демографічного і психологічного значення [1, 3, 4, 10, 16, 17, 36]. За даними ВООЗ (WHO, 2009), більше 100 млн подружніх пар безплідні, з кожним роком їх кількість збільшується. Частота безплідних шлюбів серед подружжя репродуктивного віку коливається від 20 до 30 %, що впливає на демографічні показники вагомніше, ніж невиношування та перинатальні втрати разом узяті [29, 30, 71, 116]. В Україні проживає 12,3 млн жінок репродуктивного віку, з них близько 1 млн. – безплідні [1, 4, 10, 17, 52].

На сьогодні одним з напрямів лікування безплідності є застосування методу запліднення *in vitro* (ЗІВ), частота настання вагітності після якого за даними всесвітнього реєстру становить біля 20 %, у деяких країнах перевищує 30 %, причому тільки 70 % вагітностей, що наступили в програмі ЗІВ, завершуються пологами [1, 3, 4, 27, 37, 120]. Їх ефективність визначається як якістю отриманих ембріонів, так і функціональною активністю ендометрія [10, 37, 52, 56]. Пацієнтки з багаторазовими невдалими циклами ЗІВ складають близько 30 % від усіх пацієнтів, які лікуються з використанням цих методів [3, 4, 36, 71, 121]. Неefективність 2-6 спроб, у яких у порожнину матки сумарно перенесено більше 10 ембріонів «гарної якості», визначається різними клініцистами як повторні невдалі спроби імплантації [4, 52, 66, 115]. Тому у сучасній літературі жінок, включених у програми ЗІВ, за сукупністю факторів, пов'язаних з етіологією та патогенезом непліддя,

характером та тривалістю попереднього лікування, віком, соматичним здоров'ям, вибраним методом суперовуляції, відносять до групи ризику по невдачах імплантації, невиношуванню та ускладненому перебігу вагітності [36, 37, 40, 49].

Успішна імплантація ембріону є визначальною подією в природній і допоміжній репродукції людини [1, 3, 27, 53, 56]. Вона досягається в результаті обміну сигнальними молекулами між матір'ю та ембріоном, інтенсивними молекулярно-генетичними, клітинно-клітинними, клітинно-тканинними взаємодіями, експресією молекул адгезії, факторів росту і цитокінів, що здійснюють паракринну, аутокринну, інтракринну, юкстакринну регуляцію [40, 61, 64, 70, 107]. На моделях тварин було показано, що імплантація відбувається тільки тоді, коли ендометрій досягає рецептивної фази [10, 30, 54, 84].

Рецептивність ендометрія визначається саморегульованим періодом часу, протягом якого його епітелій переходить у тимчасовий функціональний стероїдозалежний стан, який забезпечує адгезію бластоцисти на його поверхні. Рецептивність є складовою функціонального стану ендометрія і залежить від вираженості в ньому імунореактивних, апоптотичних, проліферативних, секреторних та запальних процесів.

Склад ендометріального секрету та властивості маткового епітелію визначають можливості бластоцисти вижити та імплантуватися [10, 31, 40, 113, 122]. У людини просвітний епітелій ендометрія набуває такий статус одночасно з децидуалізацією стромального компоненту. Цей період часу, званий вікном імплантації, триває з 4-5 до 9-10-го дня після підвищення виробки або введення прогестерону (P4), тобто обмежується 19-24-м днями менструального циклу (МЦ) [68, 111, 119, 123].

За оптимальних умов в кожному циклі імплантується тільки 35 % ембріонів. Близько 70 % практично здорових ембріонів внутрішньоутробно зникають, не даючи ніяких ознак прикріплення трофобласта та продукції

хоріонічного гонадотропіну людини. Цей факт піднімає питання про стан ендометрія як фактора, що визначає успіх / невдачі імплантації [61, 108, 124].

Порушення функціонального стану ендометрія та його рецептивності в період вікна імплантації вважається одним з основних факторів, в основі якого покладено порушення молекулярних механізмів, що призводять до порушення імплантації, плацентації і загибелі ембріона [28, 112, 125, 185]. Неадекватна рецептивність ендометрія відповідальна приблизно за дві третини невдач імплантації, тоді як ембріон – тільки за одну третину [37, 53, 126, 190]. Тому більшість авторів беззаперечно підкреслюють важливість функціонального стану ендометрія для успішної програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [37, 40, 67, 130].

У жінок з безплідністю, які лікуються методами ЗІВ в результаті комплексного обстеження з використанням гістероскопії та морфологічного дослідження ендометрія, встановлено, що абсолютно нормальний анатомічний і функціональний стан порожнини матки та ендометрія спостерігається в 5,7 разів рідше, ніж у репродуктивно здорових жінок [30, 56, 110, 127].

Багато дослідників вказують на спектр порушень морфологічної будови ендометрія у безплідних жінок, який включає: гіперплазію ендометрія (ГЕ) – до 15 %, в 17 % – поліпи, в 18 % – хронічний ендометрит (ХЕ) та його наслідки у вигляді фіброзу стромы, в 14 % – порушення відторгнення слизової оболонки, в 7 % – її гіпоплазію та у 11 % – невідповідність морфологічної будови терміну біопсії [8, 28, 53, 106, 131].

Слід зазначити, що роботи, проведені як вітчизняними, так і зарубіжними дослідниками, показали, що у пацієток з безпліддям, асоційованим із запальними захворюваннями органів малого тазу (ЗЗОМТ), з генітальним ендометріозом і міомою матки, відзначається висока частота хронічного запального процесу в ендометрії [2, 6, 11, 12, 56, 100].

Запальні захворювання органів малого тазу займають лідируючу позицію серед гінекологічних захворювань в цілому. Особливу занепокоєність

викликає той факт, що в останнє десятиліття частота ЗЗОМТ зросла в 1,5 рази, що вкрай несприятливо позначається на реалізації репродуктивної функції. Запальні захворювання органів малого тазу є однією з провідних причин порушень репродуктивної функції у жінок, оскільки рецидиви і хронізація запального процесу служать причиною органічних змін в органах репродуктивної системи [16, 27, 58, 59].

Хронічний ендометрит (ХЕ) – клініко-морфологічний синдром, при якому в результаті персистуючого пошкодження ендометрія інфекційним агентом виникають множинні вторинні морфо-функціональні зміни, що порушують циклічну трансформацію і рецептивність слизової оболонки тіла матки. Поширеність хронічного ендометриту серед жіночого населення остаточно не вивчена і коливається, за різними даними, від 0,8 до 70 % [16, 31, 58, 65].

Деякі автори вказують, що частка хворих з клінічними проявами хронічного ендометриту не перевищує 3,3 %, проте частота захворювання залежить від характеру нозологічної патології: так, хронічний ендометрит виявляється в 72 % гістологічних зразків біоптата ендометрія у жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в 68 % – у пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям [13, 14, 58, 110].

Слід зазначити, що 97,6 % всіх випадків хронічного ендометриту припадає на віковий інтервал від 26 до 35 років, який є найбільш важливим в реалізації репродуктивної функції [30, 117, 120, 127].

Відомо, що факторами ризику хронічного ендометриту в сучасних умовах є ранній початок статевого життя, інфікування генітального тракту, тривале використання внутрішньоматкової контрацепції, інвазивні втручання в порожнині матки, такі як гістероскопія, діагностичні вишкрібання, екстракорпоральне запліднення, аспіраційна біопсія ендометрія, гістеросальпінгографія. Особливу роль відіграють внутрішньоматкові втручання, виконані на тлі недіагностованої інфекції, що може привести до порушення

захисних бар'єрів генітального тракту, посилюючи перебіг хронічного запального процесу в ендометрії. Поряд з перерахованими вище причинами відзначається можливість первинної хронізації інфекційного процесу [4, 7, 13, 14].

Повідомляється про персистенцію в ендометрії більше 20 видів представників умовно-патогенної флори: 129 штамів, в тому числі облигатних анаеробів – 61,4 % (бактероїди, еубактерії, пептострептококи тощо), мікроаерофільних бактерій – 31,8 %, факультативних анаеробів – 6,8 % (стрептококи групи В і Д, епідермальний стафілокок) [13, 16, 17, 31].

Не вирішеним є й питання достатності традиційного на сьогодні дослідження виділень цервікального каналу при інфекційному скринінгу пацієнток перед реалізацією програми ЗІВ. Останнє набуває особливої ваги, враховуючи, що сьогодні погляди на урогенітальні інфекції як на чисто місцеві процеси, які мало впливають на стан верхніх відділів репродуктивної системи, переглянуто. Це набуває особливого значення в програмах ЗІВ, зважаючи на доведену 100 % активацію інфекцій TORCH-комплексу під впливом стимуляторів суперовуляції [58, 78, 110, 131].

На думку дослідників, при ЗЗОМТ більш ніж в половині випадків виявити збудника не вдається і етіологія запального процесу залишається нез'ясованою. Причиною цього є персистенція збудника в тканини органу або виходять на перший план вторинні зміни (фіброз строми і судин, спайковий процес), коли роль мікробного або вірусного агента втрачає свою актуальність [6, 13, 14, 100].

Слід зазначити, що використання сучасних молекулярних методів діагностики ендометріальної дисфункції дозволяє під іншим кутом поглянути на порушення морфофункціонального стану ендометрія на тлі хронічного ендометриту. У той же час не можна не приділяти належної уваги і локальному естрогензалежному хронічному запаленні в патогенезі порушення рецептивності ендометрія [30, 58, 128, 133].

Ці дані підтверджуються результатами дослідження з виявленням високої частоти хронічного ендометриту і найбільшим зниженням експресії рецепторів РП в стромі ендометрія у пацієток з ЗЗОМТ на тлі формування фоллікулоподібних інфільтратів, фібропластичного та ішемічного процесів в стромі ендометрія, обумовлених тривалою персистенцією інфекційних агентів [110, 129, 134, 186].

Сьогодні існує достатня кількість публікацій, які свідчать про недостатню інформативність трансвагінальної ехографії, метросальпінгографії (методів, які є першочерговими і загальноприйнятими на етапі підготовки до ЗІВ) в діагностиці ряду патологічних факторів порожнини матки та ендометрія [81, 129, 135, 191]. Серед багатьох науковців продовжується дискусія стосовно вибору скринінгового методу дослідження стану матки та ендометрія в програмі ЗІВ, зокрема, дискусійним і невирішеним залишається питання доцільності застосування гістероскопії в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Сьогодні немає також і єдиної думки щодо вибору стратегії – застосування гістероскопії вже перед першою спробою ЗІВ, чи лише перед повторною (при неефективних попередніх спробах ЗІВ). Ці питання залишаються поза увагою спеціалістів, більшість з яких так і не проводять діагностичних заходів, спрямованих на виявлення внутрішньоматкової патології, у крайньому випадку – до першої невдалої спроби ЗІВ [7, 16, 28, 31, 42].

У наш час все більше авторів вказують, що гістероскопія з прицільною біопсією ендометрія, морфологічним та мікробіологічним дослідженням біоптатів потребує застосування як перед повторними, так і перед уперше запланованими спробами ЗІВ. Також дослідження мікробіоценозу ендометрія більш достовірно визначає мікробний агент, який підтримує запальний процес саме в ендометрії. Гістероскопія дозволяє прицільно отримати матеріал для дослідження, виключивши контамінацію його флорою цервікального каналу [7, 16, 28, 60, 136].

За даними ряду дослідників, в ендометрії жінок з безплідністю, які лікуються за програмою ДРТ провідними збудниками запалення за популяційним рівнем та мікроекологічними показниками виявились гонокок (10,5 %) та золотистий стафілокок (47,4 %), ешерихії (13,2 %) та гриби роду *Candida* (26,3 %). Епідермальний стафілокок виявляється у 10,5 % випадків, його роль у напрямку ініціації запалення сумнівна. Серед сексуально-трансмісивних інфекцій зустрічається міко-уреаплазменна інфекція (15,4 %), хламідії (12,2 %) та вірусні агенти – цитомегаловірус (4,8 %) і герпетична інфекція (2,6 %). У пацієнок з безрезультатними спробами ЗІВ в анамнезі та перед вперше запланованими ДРТ достовірних відмінностей між видовими та кількісними показниками мікробіоценозу ендометрія немає [87, 90, 137, 186].

Труднощі діагностики, клінічної верифікації ХЕ впливають на оцінювання істинної частоти захворювання та ефективність програм ЗІВ [44, 54, 59, 60, 89].

На думку більшості авторів, на сьогодні золотим стандартом діагностики стану ендометрія все ж таки вважається гістероскопія [7, 44, 73, 74].

Згідно деяких авторів, аналіз гістероскопічних картин у поєднанні з гістологічними дослідженням біоптату дозволив встановити основні морфотипи хронічного запального процесу у порожнині матки [14, 44, 59, 83, 89]:

I – мішаний: слизова оболонка матки блідо-рожевого кольору, нерівномірної інтенсивності та товщини, зі зміною ділянок потоншеного та нормального ендометрія та інтенсивним судинним малюнком;

II – гіперпластичний: слизова оболонка блідо-рожева, нерівномірно гіпертрофована з набряком та незначно виразним судинним малюнком, мікрополіпи та поодинокі ділянки некротизованої тканини;

III – гіпопластичний: бліда слизова ендометрія, нерівномірної товщини з переважанням потоншеного ендометрія.

Гістологічними маркерами хронічного ендометриту є:

- порушення проліферативних процесів в ендометрії;
- мікрополіпи;
- плазматичні клітини;
- лімфолейкоцитарна інфільтрація строми;
- склеротичні зміни спіральних артерій.

Отже, встановлена чітка залежність частоти виявлення хронічного ендометриту від способу звільнення матки від елементів вагітності. Встановлення хронічного запального процесу ендометрія після перенесеного артифіційного аборту також свідчить про негативну роль внутрішньо-маткового втручання на гестаційні властивості ендометрія [13, 14, 17, 25, 72, 89].

Деякі автори надають результати пайпель-біоптатаів у жінок з безпліддям, взятих в період вікна імплантації, які показують переважання картини неповноцінної стадії секреції і неповноцінної секреторної трансформації. Не рідко зустрічався ендометрій проліферативного типу. Також було виявлено значну кількість таких фонових процесів, як: фіброз строми (40,9 %), хронічний ендометрит (30,3 %), зустрічалися випадки гіперплазії ендометрія (18,2 %) [32, 138, 187].

Інші автори показують результати деталізації гістологічних характеристик стану ендометрія в фазу «імплантаційного вікна»: його відповідність фазі секреції було встановлено тільки у 9,1 % всіх жінок з безпліддям. Пізню стадію фази проліферації визначали у 44,9 % жінок з ендометріозом, 29,6 % – з поєднаним безпліддям і в чотири рази рідше – з трубно-перитонеальним безпліддям (11,1 %). При ендокринній безплідності аналогічний морфологічний висновок спостерігався у 28,6 % жінок [68, 77, 80, 85].

Дісхронізм проліферації ендометрія (неповноцінна фаза секреції з асинхронним розвитком залоз в стадії пізньої проліферації і початку ранньої секреції) виявлено у 23,5 % жінок з ендометріозом, у 32,9 % – з трубно-

перитонеальним безпліддям і ендокринною безплідністю, 47,2 % – з поєднаним безпліддям. Гіпоплазія ендометрія переважала при трубно-перитонеальному безплідді (46,0 %), що достовірно частіше, ніж при одночасному безплідді (13,8 %). Подібну гістологічну картину також спостерігали у 31,6 % жінок з ендометріозом і 26,0 % – з ендокринною безплідністю [19, 44, 67, 70, 76].

При гістероскопічному дослідженні у 37,2 % безплідних жінок було виявлено і згодом морфологічно підтверджено ХЕ, з виділенням його гіпопластичного (47,4 %) і гиперпластического (52,6 %) типу. Отримані результати обґрунтовують проведення гістероскопії при безплідді, що дисонує з рекомендаціями Європейського товариства репродукції людини і ембріона про доцільність даного дослідження тільки при сумнівах в наявності внутрішньоматкових структурних порушень [8, 60, 72, 75].

Висока частота безпліддя серед пацієнток із генітальним ендометріозом також представляє актуальну проблему сучасної гінекології. Дане захворювання діагностується у 6-50 % жінок репродуктивного віку з піком верифікації в 30-39 років [2, 11, 27, 139]. Міома матки виявляється у 30-35 % пацієнток репродуктивного віку і також може призводити до порушення фертильності [8, 42, 48, 140].

Етіопатогенетичні аспекти ЗЗОМТ вивчені досить докладно багатьма авторами, тоді як етіологічні чинники розвитку генітального ендометріозу і міоми матки так і залишаються до кінця не з'ясованими. До теперішнього часу є дані про те, що у хворих з ендометріозом має місце порушення секреторної трансформації еутопіческого ендометрія і зміна його чутливості до статевих стероїдних гормонів, при цьому дискусії з приводу ролі міоми матки в порушенні рецептивності ендометрія тривають [11, 27, 32, 42, 48].

Деякі дослідники вважають, що однією з причин дисфункції ендметрія при ендометріозі є запальний процес в ендометрії, в тому числі асоційований з вірусним ураженням [2, 5, 27, 100].

Результати досліджень показують, що у пацієнок з безпліддям, асоційованим з запальними захворюваннями органів малого тазу, відзначалася висока частота хронічного ендометриту вірусної етіології, який приводив до порушення співвідношення експресії рецепторів стероїдних гормонів [5, 6, 44, 100]. Є дані про значення персистируючих вірусів групи герпесу (цитомегаловірус, вірус простого герпеса 1 і 2-го типів, вірус Епштейн-Барр) в патогенезі аденоміозу і ефективність застосування проти-вірусної терапії в збільшенні безрецидивного періоду [63, 109, 116, 141]. Також автори вказують на виявлення вірусу папіломи людини високого онкогенного ризику (16, 18, 31, 33-й типи) у жінок з безпліддям та генітальним ендометріозом. Незаперечним є той факт, що вірус, вбудовуючись в геном клітини, здатний змінювати її генетичну структуру і привести до неконтрольованого поділу клітини і неопластичній трансформації, що дозволяє припускати важливу роль вірусу папіломи людини і вірусів групи герпесу в етіопатогенезі проліферативних і гіперпластичних процесів в органах малого тазу [5,6,8, 63, 100] .

Гістологічне дослідження біоптатів ендометрія у пацієнок з безпліддям та генітальним ендометріозом виявило відповідність ендометрія ранній стадії фази секреції в 20,5 % і середній стадії фази секреції в 42,5 %. Слід зазначити, що в 10,9 % ендометрій відповідав пізній стадії фази проліферації. У 19,2 % зазначалося відставання в розвитку структур ендметрія. Гіперплазія ендометрія зустрічалася в 23,3 % біоптатах [5, 12, 47, 93].

Гістологічні маркери хронічного ендометриту (дифузна і вогнищева мононуклеарная інфільтрація, фіброз строми і порушення формування клубків спіральних артерій) були виявлені в 44 % біоптатів ендометрія від пацієнок з генітальним ендометріозом [6, 11, 82, 118].

Гістологічне дослідження біоптатів ендометрія від пацієнок з генітальним ендометріозом в 53,4 % виявило порушення структури ендометрія, що характеризується гіперплазією ендометрія, відставанням у розвитку

стромального компонента і невідповідністю дню менструального циклу [8, 12, 47, 100].

На сьогоднішній день не викликає сумнівів роль гіперестрогенемії в розвитку ендометріозу, яка в свою чергу стимулює проліферативний процес в ендометріюїдних гетеротопіях на тлі зміненого рецепторного статусу ендометрія [8, 12, 114, 142].

На думку авторів, в патогенезі безпліддя, асоційованого з генітальним ендометріозом, основна роль належить підвищенню експресії рецепторів естрадіола і прогестерона в клітинах гранульози дозріваючих фолікулів в яєчниках і формуванню тим самим недостатності їх функції [5,6,100, 143].

Ці дані підтверджуються достовірним зниженням експресії рецепторів прогестерону в стромі ендометрія у пацієнок з генітальним ендометріозом в ранню і середню стадію фази секреції, а також порушенням співвідношення експресії рецепторів естрогену в секреторній фазі циклу [11, 47, 88, 150].

Таким чином, отримані результати свідчать про високу частоту порушення процесу секреторної трансформації еутопічного ендометрія у хворих з безпліддям, асоційованим із ЗЗОМТ, генітальним ендометріозом та міомой матки. Висока частота хронічного ендометриту з порушенням чутливості тканин ендометрія до статевих стероїдних гормонів, зокрема до прогестерону, може з'явитися головною детермінантою безпліддя у пацієнок даної групи [12, 48, 86, 144].

Клінічні аспекти перерахованих вище патологічних станів докладно вивчені, проте дані про імуногістохімічне дослідження експресії рецепторів стероїдних гормонів, а також прозапальних маркерів залежно від нозологічної форми фрагментарні, що, в свою чергу, значно ускладнює вибір тактики обстеження та лікування пацієнок даних груп.

Також деякі автори вказують на деяку суб'єктивність гістологічного дослідження як методу прогнозування рецептивності ендометрія при без-

плідді і визначають пріоритет в оцінці спроможності фази «вікна імплантації» експресії стероїдних гормонів. [25, 95, 112, 151].

Детальне вивчення морфологічних аспектів експресії рецепторів статевих стероїдних гормонів і маркерів запалення в ендометрії у пацієнток з безпліддям, а також з'ясування їх ролі в патогенезі ендометріальної дисфункції, залишається однією з основних науково-практичних проблем сучасної репродуктології.

1.2. Сучасні погляди на ендометріальні маркери імплантації у жінок з безпліддям

Одним з важливих факторів невдач імплантації при проведенні ЗІВ є порушення експресії рецепторів стероїдних гормонів [15, 18, 24, 45]. Протягом нормального менструального циклу вміст в ендометрії рецепторів естрогенів (RE) і рецепторів P4(РП) зазнає закономірні коливання, синхронні зі зміною концентрації естрадіола (E2) і прогестерону в загальному і матковому кровотоці [9, 22, 29, 42].

P4 з його геномною та негеномною дією відіграє важливу роль у підготовці слизової оболонки матки до імплантації, а також у регулюванні міграції та інвазії трофобласта. Геномна дія P4 здійснюється за посередництвом класичних ядерних РП: РП-А і РП-В. На додаток до їх геномної дії, ядерні РП можуть також викликати швидкі цитоплазматичні сигнальні події [50, 51, 65, 89]. Мембранозв'язані РП причетні до швидкої негеномної дії P4. P4 відіграє важливу роль у створенні рецептивності ендометрія, блокуючи проліферативний ефект естрогенів та індукуючи гени, які дозволяють ембріону прикріпитися до ендометрія, а також діє як негативний регулятор інвазії трофобласта шляхом контролю активності матричних металопротеїназ [18, 24, 43, 61, 145].

Одним з важливих механізмів впливу P4 є селективне придушення його рецепторів. У ході лютеїнової фази поступово знижується концентрація

рецепторів Р4 в епітеліальних клітинах, але вона залишається високою в децидуальних клітинах. Ця подія є ключовим у розвитку ендометрія – відбувається перехід від превалювання активності епітелію до активізації стромальної/децидуальної функції. Порушення співвідношення експресії РП в стромі і залозах може призводити до зниження або повної втрати рецептивності ендометрія до імплантації плодового яйця, тобто до недостатності імплантації [15, 41, 50, 80, 108].

Більшість авторів вказують на імуногістохімічну оцінку рецептивного статусу ендометрія, де у 90,9 % хворих з безпліддям встановлен різноспрямований характер пошкоджень мікроархітекtonіки ендометрія, виражений в тій чи іншій мірі [22, 24, 41, 113].

Ряд дослідників виявили в жінок з безплідністю, обумовленою хронічним ендометритом, зниження експресії рецепторів естрогенів і Р4 як у проліферативну, так й у секреторну фазу менструального циклу [43-45, 51, 146]. У той же час, за даними інших авторів при хронічному ендометриті як в залозах, так і в стромі ендометрія спостерігаються високі концентрації РЕ, РП в порівнянні з контролем [66, 69, 76, 115].

Деякі автори вказують, що у хворих на аденоміоз та безпліддя часто зустрічається патологія ендометрія, що може бути причиною запізнення/зникнення експресії РЕ та/або РП в періімплантаційний період [85, 151].

Особливої уваги заслуговують результати досліджень, при яких встановлено, що у 42,48 % безплідних пацієнток, які потребують включення в програму ЗІВ, спостерігається тяжкий ступінь зниження експресії ядерних РЕ в залозах та стромі; в поєднанні з пригніченням імунореактивності РП у 21,24 % жінок. Підвищену імунореактивність РЕ виявлено у 19 % обстежених, РП – у 23 %. У жінок з тотальним тяжким пригніченням експресії рецепторів вірогідно частіше спостерігається невідповідність структури ендометрія дню МЦ, гіпоплазія ендометрія, хронічний ендометрит. У жінок з підвищеною імунореактивністю РЕ α в залозах та РП частіше спостерігається

невідповідність морфофункціонального стану ендометрія фазі МЦ (11,55 %) та його гіперпластична трансформація (37,63 %). При неефективних циклах ЗІВ в анамнезі нормальна гістологічна картина спостерігається рідше порівняно з пацієнтками з першим циклом ЗІВ (3,28 % та 14,5 % відповідно) [19, 41, 43, 111, 147].

Досить велике практичне значення мають дослідження при повторних невдачах імплантації, де вставлені різні варіанти дисбалансу експресії РП і РЕ в ендометрії (зниження або гіперекспресія), найбільш виражені в стромі. Відносний шанс настання вагітності після ЗІВ при цьому в 4,4 рази вище при співвідношенні РП/РЕ в діапазоні від 2 до 3. Основними прогностично сприятливими критеріями настання вагітності, за даними авторів, є співвідношення РП/РЕ, відповідне морфологічній структурі ендометрія, і кількість клітин поверхневого епітелію з наявністю піноподій ≥ 50 %, а найбільш несприятливим – персистуюча гіперекспресія РЕ в середню лютеїнову фазу менструального циклу. Автори наполягають на тому, що проведення морфологічної та імуногістохімічної оцінки ендометрія дозволяє виділити групу пацієнток зі зниженими показниками експресії РП і РЕ, яким необхідно і доцільно проведення циклічної гормональної підготовки перед програмою ЗІВ з використанням препаратів Е2 і Р4 [18, 41, 44, 70].

В останні роки з'явилися дослідження, які показують достовірне зниження експресії рецепторів РЕ в залозах і стромальном компоненті та РП в стромальном компоненті та підвищення експресії рецепторів РП в залозах у жінок з безпліддям та генітальним ендометріозом і міомою матки. Експресія рецепторів РЕ в стромальном компоненті ендометрія у пацієнток з ЗЗОМТ виявлена достовірно нижчою в порівнянні з біоптатами ендометрія пацієнток з міомою. Порівняння експресії даного маркера між жінками з ендометріозом і міомою не виявило статистично значущих відмінностей. Слід зазначити, що було встановлено достовірне зниження експресії рецепторів РП у пацієнток з безпліддям, асоційованим з ЗЗОМТ [32, 41, 43, 73, 152].

Деякі автори вважають, що у пацієток, які страждають на трубно-перитонеальну безплідність, існує гормональна недостатність яєчників, пов'язана з низькою кількістю та / або чутливістю РЕ і РП в ендометрії, і зазначені зміни рецептивності ендометрія у жінок з неефективними спробами ЗІВ в анамнезі можуть з'явитися причиною невдач подальших циклів ЗІВ. Інші автори наводять діаметрально протилежні дані, говорячи про підвищення експресії стероїдних рецепторів у пацієток з безплідністю [22, 43, 45, 55].

Особливої уваги заслуговують дослідження, де встановлено помірний позитивний кореляційний зв'язок вдалих спроб ЗІВ з концентраціями гормонів: фолікулостимулюючим гормоном ($r = 0,42$), пролактином ($r = 0,39$) і трийодтиронином ($r = 0,31$) та слабкий позитивний зв'язок з рівнем естрадіолу ($r = 0,28$). Також проведена оцінка взаємозв'язку позитивного ефекту ЗІВ з експресією рецепторів, та встановлений слабкий зв'язок РП в стромі ендометрія ($r = 0,23$) та помірний кореляційний зв'язок з усіма іншими показниками: з РП в епітелії – $r = 0,42$ РЕ в стромі – $r = 0,32$, РЕ в епітелії ендометрія $r = 0,40$ [15, 66, 67, 148, 186].

За даними сучасних досліджень, у пацієток з трубно-перитонеальним безпліддям відмічається підвищена експресія РЕ в залозах, хоча вона варіює від відсутності та слідів імунореактивності у пацієток з хронічним склерозуючим ендометритом і гіперплазією ендометрія до наявності індексу імунореактивного забарвлення $IRS=452$ % при гіперплазії. Автори вказують, що експресія РП і андрогенових рецепторів в ендометрії найбільш суттєво знижена при всіх патологічних станах в стромі ендометрія, ніж в залозах, що може відображати центральні ланки порушення фертильності [22, 24, 39, 55].

В проліферативному ендометрії число натуральних кілеров (НК) клітин складає ~20 % від числа лімфоцитів, збільшується до ~50 % в секреторну фазу і до 70-80 % в децидуальній оболонці на ранніх термінах вагітності [21, 33, 83, 119, 153].

НК-клітини відіграють важливу роль в імплантації, ангиогенезі та підтримці вагітності [23, 149, 187].

В ендометрії безпосередньо перед імплантацією, в секреторну фазу 20 % ендометріальних стромальних клітин є лейкоцитами. Після овуляторного сплеску ЛГ і під впливом естрогенів і Р4 стромальні клітини ендометрія перетворюються на пухкий шар секреторних клітин, відомий як децидуальна оболонка. У період вікна імплантації 70-80 % від загального числа лейкоцитів в ендометрії становлять великі гранульовані лімфоцити, що експресують CD56+ і CD16-. Протягом вікна імплантації децидуальна тканина стає все більш збагаченою ендометріальними НК (еНК), кількість яких різко зменшується перед початком менструації. За відсутності імплантації еНК-клітини видаляються з матки разом з іншими ендометріальними клітинами під час менструації [21, 55, 154, 192]. Кількість НК-клітин в інших регіонах жіночого репродуктивного тракту не змінюється протягом МЦ. Крім того, кількість еНК-клітин збільшується під час ранньої вагітності й досягає максимуму в кінці першого триместру та мінімум в строк пологів [136, 150, 160]. Це показує важливу роль цих клітин у створенні і підтримці вагітності. Дослідження, проведені досі, показали, що еНК-клітини проліферують, особливо в секреторну фазу МЦ, так як вони забарвлюються позитивно для маркера проліферації Ki67 [23, 82, 155, 188]. В даний час встановлено, що імунний маркерний фенотип еНК-клітин включає CD56+, CD3-, CD16-, CD94+, CD9+, CD57-, HLA-DR+, CD69+, CD158b+, NKb1+ і L-selectin. Експресія основних активуючих рецепторів до цих пір не визначена [21, 68, 161, 193].

НК-клітини в якості ключових вроджених імунних клітин використовують різні ефекторні механізми для сприяння імунного захисту хазяїна, при одночасному усуненні інфікованих вірусом клітин і пухлинних клітин шляхом секреції цитотоксичних продуктів [25, 156, 161]. Дефекти в клітинній активності НК пов'язані з підвищенням інфікування, особливо, герпес-

вірусною інфекцією, з раком яєчників і матки, з ендометріозом, в той час як підвищена активність НК-клітин пов'язана зі звичним невиношуванням та невдалими спробами ДРТ [21, 74, 156, 186].

НК-клітини мають здатність посилювати запальну реакцію і сприяти активації макрофагів, генерації цитотоксичних Т-клітин, розпізнаванню грибкових інфекцій, і продукції цитокинів [21, 25, 35, 38, 162]. еНК-клітини експресують кілька Toll-like рецепторів (TLRs) зокрема TLR2, TLR3 і TLR4, які можуть реагувати на агоністи TLR шляхом продукції цитокинів [143, 144, 193]. Різноманітні цитокини, у тому числі інтерлейкін-12, інтерлейкін-15, інтерлейкін-8, інтерлейкін-1 β або інтерферон- α , в поєднанні з натуральними антимікробними пептидами активують виробництво цитокинів НК-клітинами, що призводить до подальшої активації вродженого імунітету [78, 141, 157, 187].

Принаймні, дві теорії були запропоновані щодо підвищення еНК-клітин в матці: *in situ* проліферація і рекрутмент НК-клітин з периферичної крові [23, 33, 163, 194]. E2 регулює діяльність НК-клітин за допомогою ендогенного трансформуючого фактору роста- β [143]. Кілька досліджень показують, що інтерлейкін-15 також потрібний для еНК-клітин для виживання, проліферації і диференціювання в децидуальні клітини [1, 2, 4, 5, 26, 27]. еНК-клітини мають відмінний фенотип від НК-клітин крові [28, 158, 195].

Було показано, що фенотип клітинної поверхні НК-клітин відрізняється в жіночому репродуктивному тракті. Наприклад, CD69 $^{+}$ і CD96 $^{+}$ обидва експресуються НК-клітинами в шийці матки і матці, але не в ектоцервіксі [159, 186]. У жінок більшість НК-клітин крові слабо експресують CD56 $^{+}$, слабо або помірно CD16 (CD56 dim CD16 $^{+}$). еНК жінки відрізняються від них в десятки разів більшою експресією CD56CD16 $^{-}$, що мають високу продукцію цитокинів, і малою кількістю CD56CD16 $^{+}$, що характеризуються цитотоксичними здібностями, високим ангіогенним потенціалом і експресією кілерних Ig-подібних рецепторів [23, 45, 55, 164].

eНК-клітини, але не НК-клітини крові, продукують деякі цитокини, суттєві для імплантації, такі як судинно-ендотеліальний фактор росту, плацентарний фактор росту, ангіопоетин-2 і ЛПФ. Нарешті, можна зробити висновок, що eНК-клітини беруть участь в декількох процесах, в тому числі імунному захисті, децидуалізації, імплантації та вагітності [106, 165, 196].

Кілька досліджень показали збільшення кількості клітин ендометрія eНК у жінок зі звичним невиношуванням вагітності [33, 45, 54, 146, 170]. Інші роботи показали, що велике число клітин ендометрія є eНК у жінок з рецидивуючою недостатністю імплантації [48, 88, 166, 187].

Більшість авторів вказують на підтвердження адекватності висновків про наявність ХЕ при імуногістохімічній маркуванні біоптатів з виділенням CD 138 – маркера плазматичних клітин [35, 45, 63, 75].

Плазмоцити є ефекторними клітинами гуморального імунітету. Утворюються плазмоцити з плюрипотентних стволових клітин крові і В-лімфоцитів при впливі на них антигенних речовин. Опції плазмоцитів полягають у синтезі та виділенні в міжклітинну середу антитіл – імуноглобулінів. Число плазмоцитів відображає інтенсивність імунних реакцій. Слід підкреслити, що за відсутності інших морфологічних ознак ендометриту, вичерпний пошук плазмоцитів не є виправданим. Іноді стромальні плазмоцити можуть бути при поліпах та злоякісних новоутвореннях. Варіант ендометриту, так званий "координаційний некротичний ендометрит", характеризується наявністю запальних інфільтратів у складі лімфоцитів, нейтрофілів і гістіоцитів без плазмоцитів [33, 35, 112, 117].

Ряд авторів встановили, що в структурі хронічного ендометриту при безплідді при генітальному ендометріозі переважала помірна ступінь вираженості запального процесу у 42,7 % з 3-4-кратним підвищенням цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8+), В-лімфоцитів (CD20+) і наявністю плазмоцитів (CD138+). Слабовиражений хронічний ендометрит був діагностований у 21,3 % і характеризувався двократним підвищенням числа запальних

клітин. Виражений хронічний запальний процес характеризувався п'ятикратними і більш підвищенням кількості іммунопозитивних клітин і був виявлений у 16,0 %. Імунологічні фактори та хронічні естрогензалежні запальні реакції при ендометріозі також констатуються рідом авторів [5,6,100, 167].

У той же час імунний статус ендометрія регулюється гормонами і клітинним імунітетом. В осередках ендометріюїдних гетеротопій і в ендометрії під впливом пускових механізмів виникає каскад імунних реакцій з вивільненням значної кількості медіаторів запалення, формуючи спочатку первинну, а потім і вторинну запальну відповідь, яка підтримує персистенцію патологічного процесу в присутності постійної естроген-залежної запальної реакції [5, 6, 38, 93, 100].

Таким чином, на думку авторів, у пацієток з безпліддям, асоційованим з генітальним ендометріозом в 80,0 % випадків діагностовано хронічний ендометрит різного ступеня вираженості. Слід зазначити, що при хронічному ендометриті у всіх досліджуваних біоптатах ендометрія переважало підвищення числа цитотоксичних Т-лімфоцитів над клітинами інших популяцій [29, 38, 46, 109, 171].

Ряд авторів вважає, що клітини ектопірованного ендометрія виділяють біологічні чинники, що пригнічують клітинний імунітет, дезактивація якого призводить до порушення співвідношення специфічних клітин, зокрема НК-клітин і цитотоксичних Т-лімфоцитів. Підвищення активності цих клітин стимулює вироблення простагландинів і інтерлейкинов макрофагами з подальшим підвищенням проліферативної активності ендометрія в осередках гетеротопій і збільшенням синтезу естрогенів, замикаючи порочне коло [38, 71, 95, 118, 167].

Особливої уваги заслуговує проведене морфологічне дослідження ендометрія після лікування хронічного ендометрита, при якому виявлено повне відновлення морфологічної структури ендометрія тільки у десятої

частини пацієнок. В інших випадках плазматичні клітини були відсутні, але зберігалися запальні інфільтрати і / або фіброз [25, 29, 35, 46, 172].

Імуногістохімічне дослідження ендометрія у жінок цієї ж групи, показало, що кількість макрофагів (CD 68) було підвищено на 33,2 %; рівень експресії EGF – на 23,2 % в порівнянні з експресією аналогічних маркерів у здорових жінок. Зберігалися порушення ангіоархітектоники тканини у вигляді накопичення колагену III (підвищений в 2 рази) і IV типу – (підвищений на 7,2 %) з утворенням зон інтерстиціального і периваскулярного склерозу, формуванням судин капілярного типу [46, 86, 116, 167].

Виявлено дисбаланс вмісту рецепторів естрогенів і прогестерону в стромі і паренхімі (гіперекспресія в залозах) і порушення їх співвідношення (переважання РП в проліферативну фазу). Важливо підкреслити, що медикаментозне лікування позитивно вплинуло на динаміку всіх перерахованих вище маркерів, але не відбулося зміни експресії колагену III типу, що переважає при хронічному ендометриті, і відновлення фізіологічного співвідношення стероїдних рецепторів [15, 46, 111, 172].

В останні роки при дослідженні патогенезу різних захворювань жіночих статевих сфер, які є значущими для реалізації репродуктивної функції, більшу увагу приділяють стану системи ангіогенезу. Оцінка концентрації факторів ангіогенезу, проведена у жінок з безпліддям, виявила підвищення вмісту судинного ендотеліального фактору росту (VEGF-A) в 2,7 рази в плазмі крові і в 3,5 рази в цервікальному слизу, якому супроводжувало зміна концентрації його рецепторів [46, 69, 168, 198, 202].

Виявлений високий проангіогенний потенціал дістантно визначаємих маркерів, який зберігався після медикаментозного етапу лікування, підтверджений даними імуногістохімічного дослідження ендометрія, який демонструє активність неоангіогенезу в даній когорті хворих, судячи по щільності новоутворених судин і експресії EGF [46, 120, 175, 188].

Відомо, що важливу роль в синтезі VEGF грають ішемія і гіпоксія, тому можливо, при поєднаній патології матки саме ішемія тканини, обумов-

лена її патологічною просторовою організацією з накопиченням колагену або локальної гіперкоагуляції внаслідок впливу Th-1 цитокінів підтримує високий рівень ангіогенезу в ендометрії [29, 46, 167, 199].

Особливий інтерес представляє виявлене істотне підвищення рівнів VEGF-A і sVEGF-R1 в цервікальному слизу у пацієток з хронічним ендометритом і супутніми лейоміомою матки і генітальний ендометріозом при відсутності достовірних відмінностей на системному рівні, тобто підвищення проангіогенного потенціалу відіграє значну роль в патогенезі поєднаної патології матки і порушень репродуктивної функції, що може пояснювати виявлені нами відмінності [46, 87, 114, 177].

Таким чином, дані щодо експресії стероїдних рецепторів, співвідношення субпопуляцій НК-клітин, навіть в період передбачуваного вікна імплантації природного циклу, при різних типах і факторах безпліддя варіюють та відрізняються у різних дослідників, що, можливо, пов'язано з використанням різних систем кількісної імуногістохімічної оцінки та різних клонів антитіл у реагентах. Тому вивчення кількісного вмісту рецепторів ендометрія до стероїдних гормонів, маркерів запалення та факторів росту є важливим індикатором для виявлення безпліддя і формування оптимальних методів підготовки слизового шару в програмах допоміжних репродуктивних технологій.

1.3. Корекція порушень функціональної активності ендометрія у пацієток з безпліддям

На сьогодні в Україні відсутні клінічні протоколи з корекції рецептивності ендометрія. Існуючі в літературі способи відновлення рецептивності ендометрія використовуються при хронічному ендометриті, недостатності лютеїнової фази, підготовці до ЗІВ.

Більшість авторів рекомендують жінкам, в яких діагностовано інфекційне ураження ендометрія, призначати протизапальну етіотропну терапію

антибіотиками широкого спектру дії та/чи противірусними препаратами за загальноприйнятими схемами в стандартних дозах, рекомендованих для лікування уrogenітальних інфекцій [20, 26, 35, 74].

Ряд авторів пропонують протимікробне лікування усім пацієнткам, незалежно від інтенсивності контамінації ендометрія мікробними агентами, враховуючи доведену можливість загострення інфекції під впливом стимуляторів овуляції, самої вагітності, стресу [75, 78, 82, 95].

Деякі автори в курс лікування пропонують додатково призначати імунотерапію із застосуванням інтравенозного імуноглобуліну 25,0-50,0 мл на 150 мл фізіологічного розчину під контролем імунологічних показників та/або інтравагінальні свічки реоферон або віферон (по 1 свічці у піхву протягом 10 днів) [34, 63, 86, 95].

З метою профілактики реінфекції ендометрія, можливої за рахунок активації пулу умовно патогеної флори ряд авторів рекомендують проводити відновлення нормоценозу геніталій з досягненням адекватної концентрації лактобактерій. З метою усунення порушень мікроархітектоніки і відновлення рецептивного профілю ендометрія в залежності від виявлених стигм його пошкодження на другому етапі в схему комплексної реабілітації включали замісну гормональну терапію, фітоестрогени, дидрогестерон, Індінол (3-6 місяців). Ефективність реабілітаційних заходів оцінювали через місяць (після базового курсу – часткова реабілітація) і шість (комплексна відновна терапія) з контролем елімінації інфекційних інфектів, відновлення мікроценозу піхви і мікроархітектоніки ендометрія [20, 73, 83, 111].

Досить дискусійним є запропонований рядом авторів спосіб лікування безплідних жінок з хронічним ендометритом, за яким під контролем гістероскопа внутрішньоматково вводять лікувальний коктейль у складі: преднізолон, діоксидин, лідаза, антибіотик, чергуючи з введенням інстіллагелю. За даними авторів, вагітність після проведеного лікування настає в 41,54 % жінок, а народжують – 36,15 % [95, 112, 115, 169].

При недостатності лютеїнової фази ряд авторів рекомендує на I етапі проводити нормалізацію психоемоційного стану (психотерапія, седативні засоби); нормалізацію обмінних процесів (ензимотерапія, метаболічна терапія, адаптогени, вітамінотерапія); корекцію гормональних змін [80, 85, 90, 96]. Пацієнткам з «класичною» недостатністю лютеїнової фази призначаються гестагени в дозі 200-300 мг на добу всередину або вагінально з 16-го по 25-й день МЦ. Пацієнткам з недостатністю лютеїнової фази на тлі нормо-прогестеронемії призначають метаболічну терапію. Згідно фазам МЦ застосовують ензимотерапію і фізіолікування (гелій-неоновий лазер, електромагнітний вплив, голкорексфлексотерапія) для підвищення рецептивності ендометрія [26, 57, 70, 76].

Деякі дослідники рекомендують проводити корекцію гормонального гомеостазу та рецепторного апарату ендометрія шляхом призначення:

а) нізкодозованих естроген-гестагенних препаратів, що не подавляють овуляцію, 17β -естрадіол в дозі 2 мкг і дідрогестерон в дозі 10 мг з 1-го дня МЦ протягом 28 днів від 3 до 6 міс., при необхідності з 3-го циклу додатково дідрогестерон (10 мг) 1 раз на добу з 16-го до 25-го дня МЦ під контролем базальної температури, ехографії ендометрія, фолікуло- і лютеометрії, показників ФСГ / ЛГ на 5-6-й день, E2 – на 12-14-й день, P4 – на 20-22-й день МЦ;

б) електрофорезу на низ живота з 3 % розчином міді з 5-го по 16-й день МЦ і 3 % розчином цинку – з 17-го по 26-й день МЦ [9, 20, 26, 34, 70].

Для поліпшення кровообігу в органах малого тазу дослідники рекомендують: а) застосування метаболічних і ангіопротекторних препаратів (актовегін, троксевазин та ін.) протягом 10-14 днів; б) призначення 10-15 процедур сеансів баротерапії на 1 курс, до 3 курсів; в) санаторно-курортне лікування [20, 26, 39, 57, 96].

На думку деяких дослідників при підготовці до ЗІВ рекомендується проводити двомісячний курс замісної гормонотерапії 17β естрадіолом (дівігель) з 5-го по 26-й день МЦ і натуральним мікронізованим прогестероном з 14-16-го дня МЦ протягом 10-12 днів [9, 65, 66, 79].

Деякі автори наголошують, що реабілітація ендометрія при втраті плода полягає в застосуванні циклічної гормонотерапії натуральними естрогенами в поєднанні з гестагенами в «супрафізіологічних дозах» з метою створення адекватної секреторної трансформації у функціональному шарі [106, 117, 119, 178].

Ряд авторів встановили, що проведення попередньої циклічної гормональної терапії при зниженому рівні експресії РП і РЕ в ендометрії у пацієнток з неефективними спробами ЗІВ дозволяє збільшити частоту настання вагітності до 74,3 %. Вони рекомендують при визначенні в біоптаті ендометрія фази проліферації в поєднанні з співвідношенням РП/РЕ<2 і низькою або помірною експресією РП і РЕ α , а також при наявності в біоптаті ендометрія фази секреції в поєднанні з співвідношенням РП/РЕ \geq 2, низькою експресією РП в стромі і низькою експресією РЕ α і кількістю піноподій <50 % проводити попередню гормональну підготовку із застосування препаратів Е2 (з 5-го по 25-й день МЦ) і П (з 16-го по 25-й день МЦ) протягом двох МЦ. Авторам довели, що у пацієнток із співвідношенням РП/РЕ<2 при морфологічній картині ранньої або середньої стадії фази секреції проведення циклічної гормональної терапії з використанням препаратів Е2 і Р4 недоцільно [62, 67, 180, 189].

Ряд дослідників запропонували алгоритм діагностики та корекції порушень рецептивності ендометрія у жінок з неефективними циклами ДРТ в анамнезі в залежності від морфологічного стану ендометрія:

- при порушенні субендометріального кровотоку, ознаках гіпотрофії і атрофії ендометрія – призначення вазоактивних і поліпшуючих реологічні властивості крові препаратів (дипіридабол, пентоксифілін, аспірин, актовегін, сілданафіл) з 19-24-го дня МЦ, що передують контрольованій оваріальній стимуляції [34, 61, 114, 179];

- при простій неатиповій гіперплазії ендометрія – КОК 3-6 місяців, гестагени з 16-го дня МЦ. Після трьох місяців лікування – пайпель-біопсія

з морфологічним контролем. При необхідності препарати призначаються ще на три місяці, з повторним морфологічним дослідженням біоптату ендометрія. При нормальних показниках, відсутності гіперпластичних змін в клітинах ендометрія – ЗІВ [39, 69, 94, 113];

- при комплексній гіперплазії – агоністи ГнРГ на 2 місяці з наступним морфологічним контролем біоптату ендометрія. При збереженні патологічного процесу препарат призначається ще на 1-2 місяці. При нормальних контрольних результатах – цикл ЗІВ [34, 39, 93, 109].

Автори вважають, що застосування супердовгого протоколу стимуляції не завжди виправдано тому, що у більшості пацієнок зростання ендометрія і фолікулів в цьому протоколі проходить асинхронно, відзначається значне відставання ендометрія, який рідко досягає товщини більш ніж 6-7 мм в день призначення тригерної дози ХГЛ [19, 116, 120, 181]. У зв'язку з цим цикл ЗІВ автори рекомендують призначати не раніше спонтанного відновлення менструальної функції:

- при поліпах ендометрія – гістероскопічна поліпектомія. За відсутності супутньої патології ендометрія раннє включення в програму ДРТ, вже в наступному МЦ. Якщо з якихось причин проведення ДРТ необхідно відкласти призначаються КОК на 1-2 місяці [71, 97, 190, 199];

- при відсутності імплантації та наявності «нормального» ендометрія, відсутності його гіпер- і гіпопластичних змін – діагностика вікна імплантації за допомогою скануючої електронної мікроскопії пайпель-біоптатів ендометрія в динаміці [88, 182, 200] –

а) жінкам з відсутністю морфологічних ознак своєчасного формування вікна імплантації або наявністю рідкісних піноподій пропонується реабілітаційна терапія з наступним визначенням піноподій на Р + 8/9 і Р + 10/11; за відсутності формування піноподій при повторному дослідженні в ці терміни пропонується сурогатне материнство [62, 87, 191, 201];

б) у разі зупинки розвитку піноподій показано призначення агоністів ГнРГ протягом 2-3 місяців з подальшою замісною гормональною терапією 3 місяці; потім повторне дослідження піноподій; при нормалізації показників – цикл ДРТ з урахуванням часу вікна імплантації; при відсутності позитивної динаміки – сурогатне материнство [183, 192];

в) при затримці або ранньому розвитку піноподій проводяться цикли ДРТ з переносом ембріонів на різних етапах розвитку. Це можливо з застосуванням попередньо кріоконсервованих ембріонів або, в разі затримки розвитку піноподій, частина ембріонів в поточному циклі кріоконсервується і розморожується через 1-3 дня в залежності від часу формування зрілих піноподій [68, 118, 184].

Підводячи підсумок цього підрозділу, слід сказати, що потрібні подальші дослідження з удосконалення та розробці патогенетично обґрунтованих диференційованих схем корекції рецептивності ендометрія.

Резюме

Незважаючи на значну кількість наукових публікацій щодо ДРТ, не можна вважати усі питання повністю вирішеними, особливо у плані підвищення їхньої ефективності з урахуванням основних порушень функціональної активності ендометрія. Суперечливі погляди на механізми імплантації, методи корекції рецептивності ендометрія знаходяться на стадії дослідження та потребують удосконалення. Поглиблення уявлень щодо фізіології механізмів імплантації, вивчення ефективності лікувальних заходів, розробка рекомендацій щодо покращення його рецептивності є актуальною проблемою сучасної репродуктології.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вирішення поставленої мети та завдань було проведене комплексне клініко-інструментальне, лабораторне та 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 склали 30 пацієнток з гістологічно верифікованим хронічним ендометритом (ХЕ) і групу 4 – 30 жінок з недостатністю лютеїнової фази на фоні дисбалансу рецепторної активності ендометрія та відсутності його морфоло-

гічних змін (НЛФ). Тобто, ми передбачали отримати адекватні результати в досліджуваних групах, статистично достовірні і клінічно значимі.

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

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

Порушенням рецептивності ендометрія вважалися наступні показники:

- ЕРа залози – середні і високі показники експресії;
- ПР строма – відсутність експресії і слабка експресія;
- Кі67 – підвищення експресії маркера проліферації;
- CD34, CD56, CD68, CD138, VEGF.

Отримані результати порівнювали з визнаними за еталонні результати по імуногістохімічному статусу при нормальному вікні імплантації [41].

При порушенні рецепції ендометрія використовували комплексну терапію, що включала, як гормональну терапію, так і посилення ангіогенезу 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 мікронізованім прогестероном) в дозі 20 мг/добу. Режим і тривалість гормональної терапії визначали індивідуально з врахуванням клінічної ситуації. Гормональну терапію призначали в 2-3 передуючих програмі ДРТ менструальних циклах.

Використовували єдину карту обліку, що дозволяло уніфікувати отримані результати. Перед початком обстеження всіх пацієнток було проінформовано щодо дослідження, що проводили, і надана добровільна інформована згода на дане дослідження.

Обстеження пацієнток починали із з'ясування скарг, зокрема тривалості безплідного шлюбу. При зборі анамнезу з'ясовували можливі причини безплідного шлюбу, характер і результат обстежень, що проводилися до звернення у відділення. Якщо в анамнезі в безплідній парі проводили лікування із застосуванням методів ДРТ, детально з'ясовували характер, методики і результат використання даних програм. Також з'ясовували репродуктивну функцію чоловіка. Описували анамнез життя, включаючи характер секреторної, менструальної, статевої, генеративної функції, функцій суміжних органів. Детально з'ясовували гінекологічний анамнез, включаючи перенесені оперативні втручання і характер попередніх гістологічних висновків.

При загальному огляді звертали увагу на статуру пацієнток, конституційні особливості, стан молочних залоз, ступінь розвитку підшкірної жирової клітковини, стан шкіри, слизових оболонок, кістково-м'язової, серцево-судинної, травної, сечовидільної, ендокринної, нервової систем. Оцінювали індекс маси тіла (ІМТ), який розраховували по формулі Брея: маса тіла / зріст.

Проводили по загальноприйнятій методиці: огляд зовнішніх статевих органів, огляд в дзеркалах, бімануальне вагінально-абдомінальне дослідження. Особливу увагу приділяли характеру розвитку статевих органів, типу оволошіння, стану стінок піхви, стану вагінальної частини шийки матки, положенню, розмірам, рухливості, болісності тіла матки, стану додатків матки.

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 тазу і молочних залоз, електрокардіографію, рентгенографію органів грудної клітини, консультацію терапевта.

Гормональне дослідження проводили радіоімунологічним методом з використанням стандартних наборів [62]. 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 (E2), на 5 день менструального циклу – повторно – ФСГ, ЛГ, E2, а також рівні пролактину (Прл), тестостерону (Т), 17-гідроксипрогестерону, дігідроепіандростерон 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 E2 в сироватці крові.

Бактеріоскопічне дослідження виділень з сечостатевих органів проводили за загальноприйнятою методикою [60] в I фазу менструального циклу, шляхом забору матеріалу шпателем і цитобраш з уретри, цервікального каналу, заднього склепіння піхви і нанесення матеріалу на два предметні скельця. Після забарвлення отриманих мазків по Граму і Романовському-Гімзе методом світлової мікроскопії визначали кількість епітеліальних клітин, лейкоцитів, склад бактеріальної флори, наявність грибів, трихомонад.

Виявлення генома збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом в досліджених групах жінок виконували з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [60]. Пацієнтки були обстежені на виявлення специфічних фрагментів ДНК уреоплазми, мікоплазми, хламідії, вірусу папі-

ломи людини, вірусу простого герпесу. Забір матеріалу для дослідження виконували з цервікального каналу цитологічною щіточкою цитобраш, в пробірці доставляли в лабораторію, де піддавали обробці буферним розчином, що лізирував.

Матеріал для бактеріологічного дослідження ендометрія отримували при проведенні гістероскопії, в асептичних умовах операційної. У асептичних умовах матеріал з порожнини матки поміщали в зігрите до 20-25 градусів Цельсія транспортне середовище Еймса з вугіллям і доставляли в лабораторію не пізніше за 24 години від забору матеріалу.

Молекулярно-біологічне дослідження крові на інфекції TORCH-комплексу проводили шляхом дослідження сироватки крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) [60]. Виявляли антитіла до токсоплазми, вірусу краснухи, вірусів простого герпесу I і II типу, цитомегаловірусу – класів IgM та IgG.

Ультразвукове дослідження органів малого тазу (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 [9]. У проліферативну фазу менструального циклу УЗД малого тазу виконували на 5-7 день циклу. Оцінювали розміри тіла матки в трьох площинах сканування, відмічали рівність і чіткість зовнішніх контурів матки. Описували однорідність структури міометрія, при виявленні вогнищевої неоднорідності міометрія – виявляли її розміри, ступінь ехогенності, чи деформує вона М-ЕХО. При виявленні дифузної неоднорідності міометрія відмічали ступінь ехогенності, симетричність товщини передньої і задньої стінок матки. Особливу увагу приділяли оцінці серединної маткової ехо-камери (М-ЕХО), оскільки даний параметр відображає товщину і структуру ендометрія. Вимірювали товщину М-ЕХО, відзначали структуру, ехогенність, наявність включень,

деформацію М-ЕХО. Вимірювали шийку матки, відзначали однорідність структури шийки матки, оцінювали хід і структуру цервікального каналу. Вимірювали по черзі яєчники в трьох площинах сканування, підраховували середній об'єм яєчника. Особливу увагу приділяли оцінці структури яєчників. Описували ехогенність строми, кількість, розмір, структуру фолікулів в кожному яєчнику. При виявленні об'ємних утворень яєчників за допомогою доплерографії з колірним картуванням визначали наявність кровотоку в стінці утворення. У подальшому, відзначали наявність або відсутність вільної рідини в малому тазу, при її наявності проводили вимір її об'єму по величині вільної кишені.

У секреторну фазу циклу ультразвукове дослідження проводили в період передбачуваного «вікна імплантації», тобто на 7-10 постовуляторний день (що відповідає 21-24 дню 28-денного менструального циклу, якщо тривалість менструального циклу перевищувала 28 днів – термін дослідження зміщувався на 7-10 днів від дати передбачуваної, або виявленої при УЗД в динаміці циклу овуляції), як правило, вранці в день наміченої гістероскопії. При УЗД малого тазу в II фазу циклу відзначали динаміку в ехо-картині матки, в порівнянні з I фазою циклу. Основну увагу приділяли оцінці М-ЕХО, відмічали його товщину, ехогенність, структуру. При скануванні яєчників відзначали наявність або відсутність жовтого тіла, його локалізацію, розміри, ехогенність.

Вранці в день запланованої гістероскопії пацієнткам проводили забір крові на E2 і П, виконували ультразвукове дослідження органів малого тазу. Необхідно відзначити, що 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. При необхідності розширення цервікального каналу операцію проводили під внутрішньовенним наркозом. Перед операцією всі пацієнтки підписували добровільну інформовану згоду

на операцію і внутрішньовенний наркоз. Операцію починали з обробки зовнішніх статевих органів і піхви антисептичними розчинами, після захоплення шийки матки кульовими щипцями виконували зондування порожнини матки, відмічалась довжина порожнини матки по зонду, напрям маткового зонда. Після цього виконували забір матеріалу для бактеріологічного дослідження з порожнини матки в середовище Еймс з вугіллям і аплікатором, не торкаючись стінок піхви і поверхні шийки матки, щоб мінімізувати можливу контамінацію аплікатора флорою не з порожнини матки. Після цього проводили діагностичну гістероскопію, з використанням діагностичного гістероскопа фірми Karl STORZ (Німеччина). Як оптичне середовище використовували фізіологічний розчин хлориду натрію. За наявності умов гістероскопію прагнули виконувати без розширення цервікального каналу, якщо це було неможливо – проводили у край дбайливе розширення цервікального каналу розширювачами Гегара до №7,0-7,5. Гістероскопію проводили при прямому візуальному контролі просування гістероскопа. Дослідження починали з цервікоскопії (при офісній гістероскопії – з вагіноскопії) – відзначали колір, характер епітелію цервікального каналу, наявність об'ємних утворень в каналі, відзначали стан внутрішнього вічка, з врахуванням анатомічної форми внутрішнього вічка – гістероскоп проводили в нього поверненим на 90° для забезпечення максимального комфорту для пацієнтки. Після проведення гістероскопа в порожнину матки оцінювали її розміри, форму, наявність або відсутність деформації порожнини. Відзначали колір ендометрія, його товщину, відповідність картини – фазі менструального циклу, вираженість судинного рисунка, наявність об'ємних утворень. Відмічалась візуалізація і стан гирл маткових труб, візуалізація ендометріюїдних ходів. Після проведення гістероскопії, виконували біопсію ендометрія кюреткою №2 по стандартній методиці, або біопсійними щипцями. За наявності показів до роздільного діагностичного вишкрібання вишкрібання цервікального каналу проводили до будь-яких внутрішньоматкових маніпуляцій, вишкрібання

порожнини матки проводили по стандартній методиці кюреткою №4. Операцію закінчували контрольною діагностичною гістероскопією, із встановленням остаточно гістероскопічного діагнозу, шийку матки і зовнішні статеві органи повторно обробляли антисептичним розчином. Антибіотикотерапію в післяопераційному періоді застосовували виключно за показами.

Надалі проводили гістологічне дослідження шкребка за загальноприйнятою методикою [41]. Матеріал біоптатів і шкребків фіксували в 10 % нейтральному формаліні. Подальшу обробку виконували по стандартній загальноприйнятій уніфікованій методиці. Дослідження гістологічних препаратів проводили в світловому мікроскопі при збільшеннях від $\times 50$ до $\times 400$. Гістологічні висновки формулювали відповідно до сучасних стандартів, викладених в загальноприйнятому фундаментальному керівництві, з врахуванням вимог Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду (МКХ 10).

Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження проводили в умовах лабораторії CSD Health Care та КМКОЦ за загальноприйнятою методикою [41]. ІГХ реакції проводили в ступінчастих парафінових зрізах пероксидазно-антипероксидазним методом з демаскуванням антигенів в СВЧ-печі. Аналіз ІГХ реакцій проводили під збільшенням об'єктиву $\times 400$, в ділянках зшкрібків і біоптатів з переважаючими діагностичними проявами. Інтенсивність ІГХ реакції до естрогенових та прогестеронових рецепторів (ЕР та ПР) в ядрах клітин епітелію залоз і строми оцінювали по методу гістологічного рахунку H-score по формулі:

$$S=1a+2b+3c, \text{ де}$$

a – відсоток слабо забарвлених ядра клітин,

b – відсоток помірно забарвлених ядер клітин,

c – відсоток сильно забарвлених ядер клітин.

Ступінь вираженості експресії ЕР і ПР 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, CD138 та VEGF оцінювали у відсотках (кількість забарвлених ядер на 100 клітин).

Частина отриманого матеріалу була піддана електронно-мікроскопічному дослідженню [41].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми статистичної обробки даних Statistica 7.0 (Statsoft), табличного процесора Excel (Microsoft) [61]. 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).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТОК

Пацієнтки обстежених груп значимо не розрізнялися по середньому віку (табл. 3.1). Для всіх груп середній вік склав $33,5 \pm 4,7$ років.

Таблиця 3.1

Середній вік пацієнток (n=120)

Група	Кількість	Сума рангів	Середній ранг
1	30	2799,000	96,5172
2	30	9069,500	107,9702
3	30	3029,000	84,1389
4	30	3823,500	86,8977

Нами не було виявлено значимих відмінностей в тривалості безплідного шлюбу до звернення в клініку у пацієнток обстежених груп (табл. 3.2). До звернення в клініку середня тривалість безплідного шлюбу у пацієнток, включених в дослідження склала $6,6 \pm 0,7$ років.

Таблиця 3.2

Тривалість безплідного шлюбу (n=120)

Група	Кількість	Сума рангів	Середній ранг
1	30	2956,000	101,9310
2	30	8584,000	102,1905
3	30	3401,500	94,4861
4	30	3779,500	85,8977

При вивченні індексу маси тіла (ІМТ) обстежених пацієнток були виявлені певні клінічні особливості. Пацієнтки з надлишковою, або навпаки з

недостатньою масою тіла достовірно частіше зустрічалися в групі 1 пацієнток з гіперплазією ендометрія ($p < 0,05$). Це пояснюється високою часткою метаболічних і ендокринних порушень, що відіграють важливу роль в патогенезі розвитку гіперплазії ендометрія і підкреслює важливість нормалізації ІМТ у комплексній терапії і реабілітації пацієнток з гіперплазією ендометрія. Як наслідок – частка пацієнток з гіперплазією ендометрія і нормальним ІМТ була найменшою.

Пацієнтки обстежених груп статистично значимо не розрізнялися по особливостях анамнезу життя, таким як ускладнений алергологічний анамнез, гормональна терапія у минулому, обтяжена спадковість. У групі пацієнток з гіперплазією ендометрія частота гемотрансфузій в анамнезі була достовірно вище ($p = 0,01$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Особливості анамнезу життя (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Обтяжений алергоанамнез	11	36,7	10	33,3	12	36,7	12	40,0	0,68	0,878
Гормональна терапія в анамнезі	21	73,3	20	70,0	19	63,3	20	70,0	1,47	0,688
Гемотрансфузія в анамнезі	5	16,7	1	3,3	3	10,0	2	6,7	10,30	0,0161
Обтяжена спадковість	16	56,7	10	33,3	15	50,0	14	46,7	5,78	0,1228

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Нами не було виявлено значимих відмінностей в обтяжуючих анамнестичних чинниках у пацієнок обстежених груп. Пацієнтки з наявністю шкідливих звичок зустрічалися в невеликій кількості в кожній обстеженій групі. Частота сифілісу, гепатитів В і С була статистично схожою у всіх обстежених групах (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Обтяжуючі анамнестичні чинники
(шкідливі звички, сифіліс, вірусні гепатити) (n=120)**

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Шкідливі звички	1	3,3	4	13,3	4	23,3	5	16,7	4,884	0,1805
Сифіліс в анамнезі	-	-	-	-	1	3,3	-	-		0,731
Гепатит В в анамнезі	-	-	2	6,7	1	3,3	-	-		0,615
Гепатит С в анамнезі	-	-	1	3,3	1	3,3	1	3,3		0,8235

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Пацієнтки обстежених груп значимо не розрізнялися за особливостями перебігу нео- і перинатального періоду в їх матерів. Неускладнений перебіг вагітності і пологів у матері відмічався в переважному числі випадків (більше 80 % в кожній групі).

Відносно тривалості періоду лактації матерями – пацієнтки в групах розподілилися рівномірно: дві третини матерів годували грудьми більше 12 місяців і одна третина менше 12 місяців (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Особливості пери- і неонатального періоду (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Неускладнений перебіг вагітності і пологів у матері	25	83,3	25	83,3	26	86,7	27	90,0	1,542	0,6725
Маса при народженні	28	93,3	28	93,3	28	93,3	29	96,7	1,513	0,6792
Грудне вигодування матір'ю < 12 міс.	9	30,0	10	33,3	11	36,7	8	26,7	1,347	0,7181
Грудне вигодування матір'ю > 12 міс.	21	70,0	20	66,7	19	63,3	23	76,7	1,347	0,7181

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Структура загальної захворюваності в дитячому і підлітковому віці достовірно не розрізнялася у пацієток всіх обстежених груп, так звані "дитячі інфекції", а також часті застудні захворювання були виявлені нами у всіх групах з практично однаковою частотою (табл. 3.6).

Нами не було виявлено будь-яких статистично значимих відмінностей в структурі хронічних захворювань органів дихання у пацієток обстежених груп (табл. 3.7).

Захворювання серцево-судинної системи виявлялися відносно рідко у пацієток обстежених нами груп. При цьому ми не встановили значимих відмінностей в частоті виявлення серцево-судинних захворювань (табл. 3.8).

Таблиця 3.6

**Структура загальної захворюваності в дитячому і підлітковому
віці (n=120)**

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Часті	16	53,3	12	40,0	19	63,3	16	53,3	6,635	0,0845
Краснуха	11	36,7	14	46,7	9	30,0	15	50,0	3,861	0,2769
Вітряна віспа	17	56,7	15	50,0	21	70,0	19	66,7	6,036	0,1099
Епідемічний паротит	9	30,0	5	16,7	5	16,7	8	26,7	4,12	0,2488

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Таблиця 3.7

Захворювання органів дихання (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Хронічний тонзиліт	13	43,3	7	23,3	8	26,7	8	26,7	3,811	0,2826
Хронічний бронхіт	3	10,0	2	6,7	5	16,7	3	10,0	3,463	0,3256
Бронхіальна астма	-	-	-	-	-	-	1	3,3	3,404	0,3334

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Таблиця 3.8

Захворювання серцево-судинної системи (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Вади серця	2	6,7	2	6,7	2	6,7	-	-	2,716	0,4375
Артеріальна гіпертензія	1	3,3	2	6,7	1	3,3	4	13,3	3,899	0,2725
Варикозна хвороба	2	6,7	2	6,7	1	3,3	2	6,7	1,084	0,781
ВСД	3	10,0	3	10,0	1	3,3	2	6,7	2,607	0,4563

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Аналогічні результати були отримані нами при вивченні захворювань порожнистих органів травної системи у пацієток обстежених груп. Хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки зустрічалися в обстежених груп з відносно невисокою частотою і не проявили статистичних відмінностей в частоті виявлення (табл. 3.9).

Нами не було отримано статистично значимих відмінностей в частоті зустрічання захворювань гепато-біліарної системи у пацієток обстежених груп (табл. 3.10). Захворювання печінки, підшлункової залози, жовчного міхура зустрічалися з відносно низькою частотою, що не перевищує таку в популяції.

При вивченні частоти захворювань органів сечовидільної системи у пацієток обстежених груп нами було встановлено, що захворювання нирок достовірно частіше спостерігалися в групі пацієток з гіперплазією ендометрія ($p=0,0389$).

Таблиця 3.9

Захворювання органів травлення (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Хронічний гастрит	4	13,3	4	16,7	4	13,3	6	20,0	1,415	0,702
Виразкова хвороба	2	6,7	1	3,3	1	3,3	1	3,3	1,19	0,754
Захворювання кишечника	1	3,3	2	6,7	-	-	1	3,3	2,03	0,566

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Таблиця 3.10

Захворювання гепато-біліарної системи (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Захворювання печінки	-	-	1	3,3	1	3,3	2	6,7	4,545	0,2083
Захворювання жовчного міхура	5	16,7	2	6,7	2	6,7	3	10,0	4,051	0,256
Захворювання підшлункової залози	-	-	1	3,3	1	3,3	2	6,7	1,457	0,6922

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

В той же час частота захворювань сечового міхура не проявила статистично значимих відмінностей в обстежених групах (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Захворювання сечовидільної системи (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Захворювання нирок	8	26,7	2	6,7	4	13,3	5	16,7	8,371	0,0389
Захворювання сечового міхура	4	13,3	3	10,0	3	10,0	3	10,0	0,819	0,845

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Пацієнтки обстежених груп достовірно не розрізнялися по частоті захворювань щитовидної залози, молочних залоз, захворюванням шкіри. Захворювання щитовидної залози, що протікають з гіпотиреозом зустрічалися частіше, ніж гіпертиреоїдні стани, проте по обстежених групах відмінності не були достовірні (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Захворювання щитовидної залози, молочних залоз, шкіри (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Захворювання щитовидної залози, гіпотиреоз	6	20,0	4	13,3	3	13,3	2	6,7	4,549	0,208

Продовження табл. 3.12

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Захворювання щитовидної залози, гіпертиреоз	1	3,3	2	6,7	-	-	1	3,3	2,888	0,4092
Захворювання молочних залоз	3	10,0	4	13,3	4	13,3	2	6,7	2,836	0,4176
Захворювання шкіри	2	6,7	2	6,7	3	10,0	2	6,7	0,788	0,8522

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

При вивченні частоти перенесених соматичних операцій нами було встановлено, що частота холецистектомії в групі пацієток з ГЕ була достовірно вище, ніж в останніх ($p=0,0006$).

Відносна гіперестрогенія, що часто супроводжує ГЕ, призводить до підвищення вмісту ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), знижує концентрацію ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і холестерину, приводячи до підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) – є одним з провідних чинників ризику розвитку калькульозного холециститу [62].

Цим пояснюється той факт, що при рівній частоті хронічного холециститу загалом частота калькульозного холециститу і, отже, холецистектомії вище в групі з передбачуваною відносною гіперестрогенією. Частота апендектомії, операцій на кишечнику, тонзилектомії, герніопластики статистично значимо не розрізнялася у пацієток обстежених груп (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Перенесені соматичні операції (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Апендектомія	6	20,0	6	20,0	7	23,3	8	26,7	0,87	0,83
Холецистектомія	3	10,0	-	-	-	-	-	-	17,233	0,0006
Операції на кишечнику	-	-	1	3,3	-	-	-	-	1,304	0,7281
Тонзилектомія	4	13,3	2	6,7	3	10,0	-	-	6,058	0,1088
Інші негінекологічні операції (герніопластика тощо)	2	6,7	3	10,0	3	10,0	4	13,3	0,563	0,9049

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Особливості секреторної функції у пацієток обстежених груп не виявили значимих відмінностей. Нормосекреція спостерігалась в двох третин обстежених пацієток, гіперсекреція в однієї третини, в групі пацієток з ХЕ гіперсекреція спостерігалась статистично значимо частіше ($p < 0,05$). Подразнюючий характер болю виявлений у обстежених достовірних відмінностей між обстеженими групами.

Більше 86,7 % пацієток всіх обстежених груп характеризували об'єм своєї менструальної крововтрати, як помірний. У всіх обстежених групах були виявлені поодинокі пацієтки з мізерним, або навпаки рясним характером менструації, проте значимих відмінностей по частоті між групами також виявлено не було (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Секреторна функція (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Нормосекреція	26	86,7	21	70,0	19	63,3	25	83,3	7,179	0,0664
Гіперсекреція	4	13,3	9	30,0	11	36,7	6	16,7	7,179	0,0464
Характер белів, що подразнює	1	3,3	2	6,7	3	10,0	2	6,7	0,857	0,8358

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Розподіл пацієток за віком менархе був відносно рівномірним у всіх групах і статистично не розрізнявся (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Вік менархе (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Менархе . до 13 років	11	36,7	13	43,3	15	50,0	16	53,3	1,816	0,6114
Менархе 13-16 років	19	63,3	17	56,7	15	50,1	14	46,7	1,674	0,6426
Менархе пізніше 16 років	-	-	1	3,3	-	-	-	-	1,304	0,7281

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Так, 50-60 % пацієнок відзначили менархе у віці 13-16 років, 40-50 % пацієнок у віці до 13 років, в одному випадку вік менархе був старший 16 років, проте цей показник достовірно не відрізнявся порівняно з іншими групами

Схожий характер розподілу був відмічений нами при аналізі характеру становлення менструальної функції у пацієнок обстежених груп. Цикл встановився відразу у 76,7-80 % пацієнок, без значимих відмінностей між групами. У поодиноких пацієнок на момент проведення обстеження цикл так і не встановився, проте кількість даних пацієнок по групах достовірно не розрізнялася (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

Особливості становлення менструальної функції (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Цикл встановився одразу	22	76,7	27	90,0	26	86,7	27	90,0	3,551	0,3142
Цикл встановився через рік	4	13,3	2	6,7	3	10,0	2	6,7	1,296	0,73
Цикл не встановився	3	10,0	1	3,3	1	3,3	1	3,3	3,433	0,3296

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Нами не було виявлено достовірних відмінностей в тривалості менструації у пацієнок обстежених груп. Переважна більшість пацієнок мали тривалість менструації 3-7 днів (86,7-96,7 %) без статистично значимих відмінностей між обстеженими групами. Украв незначна кількість пацієнок в 1, 2 і 4 групах мали тривалість менструації більше 7 днів, проте ці показники не були статистично достовірні (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

Тривалість менструації (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Тривалість менструації < 3 днів	3	10,0	3	10,0	1	3,3	3	10,0	2,099	0,552
Тривалість менструації 3-7 днів	26	86,7	26	86,7	29	96,7	26	86,7	3,127	0,3725
Тривалість менструації > 3 днів	1	3,3	1	3,3	-	-	1	3,3	2,68	0,4436

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

При вивченні тривалості менструального циклу було відмічено, що тривалість менструального циклу більше 35 днів достовірно частіше зустрічалася в групі пацієток з ГЕ ($p < 0,05$). (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

Тривалість менструального циклу (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Менше 21 дня	-	-	-	-	-	-	-	-
21-35 днів	26	86,7	29	96,7	28	93,3	28	93,3
Більше 35 днів	4	13,3	1	3,3	2	6,7	2	6,7

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$.

При обстеженні характеру менструальної функції нами були отримані очікувані результати: від 46,7 до 63,3 % пацієнок відзначали безболісний характер менструації (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

Характер менструації (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Хворобливі	16	53,3	13	43,3	13	43,3	11	36,7	1,70	0,63
Безболісні	14	46,7	17	46,7	18	60,0	19	63,3	1,702	0,6364
Мізерні	1	3,3	1	3,3	1	3,3	2	6,7	1,732	0,62
Помірні	29	96,7	27	90,0	28	93,3	27	90,0	1,634	0,65
Рясні	-	-	3	10,0	2	6,7	2	6,7	2,947	0,39

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Нам не вдалося встановити значимих відмінностей при аналізі особливостей сексуальної функції пацієнок обстежених груп. Так, початок статевого життя раніше 18 років відзначали від 10,0 до 23,3 % пацієнок без статистичних відмінностей між групами. Більше 80,0 % обстежених пацієнок мали зареєстрований шлюб.

Внутрішньоматкову контрацепцію в анамнезі використовувала незначна кількість пацієнок в кожній групі, відсоток використання гормональної контрацепції був порівнянний у всіх групах (табл. 3.20).

При аналізі подружнього статусу у пацієнок обстежених груп було встановлено, що шлюб на момент звернення в клініку був не першим у 16,7-26,7 % пацієнок без достовірних відмінностей між групами. Розподіл пацієнок за віком чоловіка був відносно рівномірним у всіх групах – переважали

чоловіки більш старшого віку або ровесники – значимих відмінностей між групами виявлено не було (табл. 3.20, 3.21).

Таблиця 3.20

Особливості сексуальної функції (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Початок статевого життя до 18 років	4	13,3	26	86,7	-	-	9	30,0
Зареєстрований шлюб	3	10,0	24	80,0	3	10,0	10	33,3
Контрацепція в анамнезі ВМК	7	23,3	28	93,3	4	13,3	12	40,0
Гормональна контрацепція в анамнезі	5	16,7	25	83,3	1	3,3	12	30,0

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$.

Таблиця 3.21

Подружній статус (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Шлюб не перший	8	24,0	6	20,0	8	26,7	5	16,7	1,365	0,7138
Чоловік молодше	6	20,0	5	16,7	4	13,3	2	6,7	5,344	0,1483
Чоловік ровесник	10	33,3	9	30,0	8	24,0	8	24,0	1,2	0,753
Чоловік старше	13	43,3	14	46,7	18	60,0	15	50,0	2,804	0,422

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

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, виявлена в анамнезі у 10,0-26,7 % пацієнок обстежених груп, статистично між групами частота не розрізнялася. Схожі результати проявила частота 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 достовірні. Трофобластична хвороба була відмічена нами в одному випадку (3,3 %) в групі ХЕ (табл. 3.22, 3.23).

Таблиця 3.22

Репродуктивна функція (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Вагітність в анамнезі	17	56,7	16	53,3	14	46,7	16	46,7	1,126	0,7709
Пологи в анамнезі	5	16,7	6	20,0	6	20,0	4	13,3	1,669	0,6439
Штучні переривання в анамнезі	8	26,7	8	26,7	9	30,0	8	26,7	0,147	0,9857

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Таблиця 3.23

Патологія/невдачі реалізації репродуктивної функції (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Викидні/вагітність, що не розвивається	8	26,7	3	10,0	4	13,3	5	16,7	6,495	0,0898

Продовження табл. 3.23

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Позаматкова вагітність	9	30,0	5	16,7	2	6,7	5	16,7	7,405	0,0601
Трофобластична хвороба	-	-	-	-	1	3,3	-	-	4,384	0,2229

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

При аналізі частоти запальних захворювань органів малого тазу (ЗЗОМТ), нами було встановлено, що частота раніше виявленого ХЕ була достовірно вище в групі 3 ($p = 0,0065$), що є сповна логічним і зайвий раз вказує на латентний перебіг даного патологічного процесу, не дивлячись на проведені раніше методи лікування і реабілітації. Частота хронічного цервіциту і хронічного сальпінгоофориту достовірно не розрізнялася в обстежених групах, як і ускладнені форми ЗЗОМТ, частота яких не перевищувала 6,7 % (табл. 3.24).

Таблиця 3.24

Запальні захворювання геніталій (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Хронічний ендометрит	4	13,3	4	16,7	11	36,7	4	13,3	12,266	0,0065
Хронічний сальпінгоофорит	19	63,3	20	66,7	19	63,3	15	50,0	3,088	0,3783
Ускладнені форми ЗЗОМТ	2	6,7	2	6,7	2	6,7	2	6,7	0,198	0,978
Хронічний цервіцит	2	6,7	1	3,3	4	13,3	2	6,7	4,876	0,1811

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

По особливостях репродуктивної функції пацієнтки обстежених груп розподілилися рівномірно. Близько половини пацієнток, включених в дослідження, мали в анамнезі вагітності, від 10,0 до 20,0 % обстежених пацієнток мали в анамнезі пологи, третина всіх пацієнток мали в анамнезі штучне переривання між групами, частота виявлення не перевищувала 3,3 %. Дещо частіше зустрічалися рубцева деформація і гіпертрофія шийки матки, проте частота не перевищувала 6,7 %, достовірних відмінностей між групами не виявлено (табл. 3.25).

Таблиця 3.25

Фонові захворювання шийки матки (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Ектопія	10	33,3	13	43,3	14	46,7	10	33,3	2,277	0,5169
Лейкоплакія	-	-	1	3,3	1	3,3	-	-	1,849	0,6044
Дисплазія	-	-	1	3,3	-	-	1	3,3	1,356	0,7159
Рубцева деформація та гіпертрофія	-	-	1	3,3	2	6,7	1	3,3	1,808	0,6132

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

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

Нами не було встановлено статистично значимих відмінностей в частоті виявлення аденоміозу у пацієнок обстежених груп. Ендометріюїдні кісти дещо частіше спостерігались в групах з ГЕ, проте ці показники не були статистично достовірні. Також ми не виявили будь-яких значимих відмінностей в частоті виявлення інших форм зовнішнього генітального ендометріозу – таких як ендометріоз очеревини малого тазу і ретроцервікальний ендометріоз (табл. 3.26).

Таблиця 3.26

Генітальний ендометріоз (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Аденоміоз	11	36,7	11	33,3	8	26,7	9	30,0	1,349	0,7175
Ендометріюїдні і кісти яєчників	6	20,0	7	23,3	3	10,0	4	13,3	3,698	0,2959
Ендометріоз очеревини малого тазу	2	6,7	8	26,7	6	20,0	5	16,7	3,793	0,2847
Ретроцерві- кальний ендометріоз	1	3,3	2	6,7	4	13,3	3	10,0	1,853	0,6036

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Нами не було виявлено достовірних відмінностей в частоті рецидивів різних форм внутрішньоматкової патології у пацієнок обстежених груп. Частота рецидиву ГЕ була дещо вищою в 1 групі і досягала 13,3 %, проте ця відмінність не була статистично значимою. 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, жодного випадку синдрому Ашермана в анамнезі не було відмічено (табл. 3.27).

Таблиця 3.27

**Частота рецидивів різних форм внутрішньоматкової патології
(n=120)**

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Гіперплазія ендометрія	4	13,3	3	10,0	3	10,0	2	6,7	1,057	0,7874
Поліп ендометрія	4	13,3	5	16,7	2	6,7	2	6,7	5,157	0,1607
Інші форми внутрішньоматкової патології	1	3,3	1	3,3	1	3,3	1	3,3	0,186	0,9798

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p>0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Частота виявлення міоми матки у пацієток обстежених груп була низькою, достовірно не розрізнялася між групами. Переважаючим видом міоми матки були інтрамуральні вузли менше 3 сантиметрів без деформації порожнини матки.

В одному випадку (3,3 %) в групі з ХЕ була відмічена міома матки з центрипетальним зростанням вузла (тип II). Вузли з центрипетальним зрос-

танням (тип I), а також міоми матки з субмукозним розташуванням вузла (тип 0) в дослідження не включалися (табл. 3.28).

Таблиця 3.28

Частота міоми матки (n =120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Субсерозна міома матки	1	3,3	1	3,3	-	-	-	-	2,893	0,4084
Міома матки інтрамуральна	4	13,3	5	16,7	4	13,3	5	16,7	0,671	0,8801
Міома матки з центрипеталь- ним ростом вузла	-	-	-	-	1	3,3	-	-	4,384	0,2229

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Очікувані результати були отримані при вивченні частоти гінекологічної ендокринної патології в обстежених групах. Так, частота синдрому передчасного виснаження яєчників складала від 6,7 до 10,0 % без статистично достовірних відмінностей між групами. У групі пацієток 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 гіперплазією ендометрія, проте дані відмінності не були статистично достовірні.

Частота гіперпролактинемії була порівняна в обстежених групах і складала від 13,3 до 16,7 % (табл. 3.29).

Таблиця 3.29

Гінекологічна ендокринна патологія (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Синдром передчасного виснаження	3	10,0	2	6,7	3	10,0	4	13,3	1,312	0,7264
СПКЯ	9	30,0	3	10,0	4	13,3	6	20,0	7,928	0,0475
НЛФ	8	24,0	4	13,3	3	13,3	4	13,3	3,347	0,3411
Гіперпролак- тинемія	4	13,3	4	13,3	5	16,7	6	20,0	0,699	0,8735

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Нами було встановлено, що частота ретенційних кіст в анамнезі у пацієнок обстежених груп статистично не розрізнялася і складала від 13,3 до 20,0 %. Дещо вище 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) виявлені в незначній кількості пацієнок обстежених груп з частотою від 6,7 до 10,0 % (табл. 3.30).

Частота виявлення урогенітального хламідіозу і уреоплазмозу 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.

Таблиця 3.30

Кісти і пухлини яєчників (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Ретенційні кісти	5	16,7	5	16,7	4	13,3	6	20,0	0,324	0,9554
Пухлиноподібні утворення яєчників	8	24,0	7	23,3	9	30,0	3	10,0	5,973	0,1129
Доброякісні пухлини яєчників	-	-	2	6,7	1	3,3	3	10,0	3,648	0,302

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Частота виявлення токсоплазмової інфекції була, в цілому, низькою 6,7 % і статистично не розрізнялася між групами (табл. 3.31).

Таблиця 3.31

Урогенітальні інфекції (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Хламідіоз	3	10,0	7	23,3	7	23,3	7	23,3	2,546	0,4671
Уреаплазмоз	9	30,0	6	20,0	12	40,0	8	26,7	4,777	0,1888
Мікоплазмоз	9	30,0	4	13,3	3	13,3	1	3,3	10,378	0,0156
Токсоплазмоз	-	-	2	6,7	2	6,7	-	-	4,43	0,2186

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Нами не було виявлено статистично значимих відмінностей в частоті перенесених венеричних захворювань у пацієток обстежених груп, частота перенесеної гонореї досягала 6,7 %, сифілісу 10,0 % (табл. 3.32).

Таблиця 3.32

Венеричні захворювання (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Гонорея	1	3,3	1	3,3	-	-	2	6,7	2,68	0,4436
Трихомоніаз	3	10,0	1	3,3	2	6,7	1	3,3	4,03	0,258

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Розподіл пацієток 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 достовірною. Частота носійства цитомегаловірусу складала 6,7 % без значимих відмінностей між обстеженими групами. Носійство вірусу папіломи людини у пацієток обстежених груп виявлялося з частотою від 3,3 до 6,7 % (табл. 3.33).

Таблиця 3.33

Вірусні інфекції (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Вірус простого герпесу, I тип	1	3,3	2	6,7	3	10,0	2	6,7	0,978	0,8066
Вірус простого герпесу, II тип	1	3,3	-	-	1	3,3	1	3,3	2,507	0,4741

Продовження табл. 3.23

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Цитомегаловірус	2	6,7	2	6,7	2	6,7	2	6,7	0,087	0,9933
Вірус папіломи	1	3,3	2	6,7	2	6,7	-	-	2,809	0,422

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Нами було встановлено, що одну хірургічну операцію на органах репродуктивної системи перенесли від 26,7 до 53,3 % пацієток обстежених груп, дві операції перенесли від 10,0 до 26,7 % пацієток, три і більше хірургічних втручань на органах репродуктивної системи відзначали від 6,7 до 13,3 % пацієток, достовірних відмінностей в цих показниках виявлено не було. Ці дані свідчать про серйозну «хірургічну агресію» у пацієток з безпліддям, четверта частина всіх пацієток є схожими до етапу ДРТ неодноразово оперованими, частенько хірургічні втручання лише затягують необхідність вживання ефективніших методів реалізації репродуктивної функції, а також незрідка виснажують оваріальний резерв (табл. 3.34).

Відносно характеру оперативних втручання на маткових трубах нами були отримані наступні дані: від 16,7 до 33,3 % перенесли тубектомію. До 40,0 % пацієток перенесли пластичні операції на маткових трубах – сальпінгооваріолізіс, фімбріопластику, проте ефект від пластичних операцій був короткочасний, або відсутній оскільки в подальшому ці пацієтки вступали в програму ДРТ. Туботомія з видаленням плідного яйця з приводу трубної вагітності була виконана 3,3-6,7 % пацієток. Значимих відмінностей в частоті оперативних втручання на маткових трубах у пацієток обстежених груп не було виявлено (табл. 3.35).

Таблиця 3.34

Перенесені операції на репродуктивних органах (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
1 операція	10	33,3	8	26,7	16	53,3	10	33,0	4,09	0,2519
2 операції	5	16,7	5	16,7	4	13,3	6	20,0	1,29	0,73045
3 і більше операцій	4	13,3	3	10,0	2	6,7	4	13,3	1,38	0,7103

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Таблиця 3.35

Характер перенесених операцій на маткових трубах (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Тубектомія	9	30,0	10	33,3	7	23,3	5	16,7	4,55	0,207
Туботомія	-	-	1	3,3	1	3,3	2	6,7	0,72	1,401
Сальпінголізіс, фібмріопластика	8	26,7	11	36,7	10	30,0	12	40,0	1,401	0,7052

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Операції на яєчниках склали другий по частоті вид оперативного втручання на органах репродуктивної системи. Видалення кіст яєчника перенесли від 6,7 до 13,3 % пацієток. Не дивлячись на те, що видалення кіст

яєчника є більш щадним видом втручання – резекція яєчника виконувалася частіше – від 13,3 до 26,7 % пацієток 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 % пацієток, дещо частіше в групі з ГЕ, проте ні по даному виду втручання, ні по інших видах операцій на яєчниках значимих відмінностей не виявлено (табл. 3.36).

Таблиця 3.36

Характер перенесених операцій на яєчниках (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Видалення кiсти яєчника	4	13,3	4	13,3	3	10,0	4	13,3	0,85	0,8375
Резекція яєчника	4	13,3	6	20,0	8	26,7	5	16,7	1,634	0,6517
Операції при СПКЯ	4	13,3	1	3,3	2	6,7	2	6,7	3,917	0,2706

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Отримані наступні результати: переважали міомектомія (будь-яким доступом) і аднексектомія – частота коливалась від 3,3 до 10,0 % без достовірних відмінностей між обстеженими групами. Оваріоектомію спостерігали в анамнезі в незначній кількості пацієток – 3,3 %, значимих відмінностей між групами виявлено не було (табл. 3.37).

Таблиця 3.37

Характер перенесених операцій з видаленням органу (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Оваріоектомія	-	-	1	3,3	1	3,3	-	-	1,849	0,6044
Аднексектомія	-	-	2	6,7	3	10,0	1	3,3	3,389	0,3355
Міомектомія	2	6,7	2	6,7	3	10,0	2	6,7	0,23	0,9726

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

За характером доступу в черевну порожнину пацієнтки розподілись таким чином: від 56,7 до 63,3 % зі всіх прооперованих пацієнток були оперовані лапароскопічним доступом, від 13,3 до 26,7 % всіх оперованих пацієнток перенесли лапаротомний доступ. Достовірних відмінностей між групами не було виявлено (табл. 3.38).

Таблиця 3.38

Характер доступу в черевну порожнину (n=120)

Показники	Група 1 (ГЕ), n=30		Група 2 (ПЕ), n=30		Група 3 (ХЕ), n=30		Група 4 (НЛФ), n=30		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Лапароскопія	17	56,7	19	63,3	18	60,0	17	56,7	0,597	0,8971
Лапаротомія	8	26,7	6	20,0	4	13,3	4	13,3	2,933	0,4021

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Ми провели аналіз попередніх програм ДРТ у пацієток обстежених груп. Певній кількості пацієток у минулому виконувалися програми штучної інсемінації спермою чоловіка 13,3-26,7 %, і спермою донора 3,3-6,7 %; ефективність вказаних програм була низькою і складала менше 6,7 %, що було однією з причин переходу до використання програм ДРТ.

При аналізі характеру безпліддя були виявлені певні клінічні відмінності. Було встановлено, що в групі з ПЕ і ХЕ значимо більша частка пацієток з вторинним безпліддям 66,7 і 73,3 % ($p < 0,05$). Це підтверджує спостереження щодо високої ролі ХЕ у пацієток з неефективними програмами ДРТ та звичним невиношуванням. Велике значення також може мати формування ПЕ на фоні ХЕ у пацієток з безпліддям. При ГЕ і НЛФ навпроти, переважало первинне безпліддя (60,0 і 66,7 % відповідно).

Були виявлені значимі клінічні особливості за розподілом пацієток обстежених груп по чинниках безпліддя. Відносно характеру інших видів оперативних втручань, пов'язаних з видаленням органу (або його частини), нами були пацієток з ГЕ ендокринний чинник безпліддя переважав – 56,7 % ($p < 0,05$). У групі пацієток з ПЕ найчастіше відмічається асоційований з ендометріозом чинник безпліддя (40,0 %) і трубно-перитонеальний чинник (43,3 %). Це пояснюється частим поєднанням гіперпластичних поліпів ендометрія і 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 83,3 % ($p < 0,05$) відмічався ендокринний чинник безпліддя.

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 українською, не перевищувала 6,7 %, що було однією з причин більш поглибленого пошуку причин невдач імплантації з комплексною оцінкою стану ендометрія.

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

Результати даного розділу були використані у наступних наукових публікаціях:

1. Толстанова Г.А. Актуальные аспекты патогенеза хронического эндометрита у пациенток с нереализованной репродуктивной функцией. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2016;27(Ч 2). с. 156-63.

2. Толстанова Г.О. Патологія ендометрія різного генезу як причина порушень репродуктивної функції. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 1). с. 212-7.

3. Толстанова Г.О. Особливості безпліддя у пацієнток з поєднаною патологією ендометрія і яєчників. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 2). с. 140-6.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

4.1. Гормональний статус обстежених жінок

При вивченні гормонального профілю в період передбачуваного вікна імплантації (в день проведення гістероскопії з біопсією ендометрія) були отримані наступні результати. Так, середній рівень П в період передбачуваного вікна імплантації склав $32,42 \pm 2,1$ нмоль/л, що відповідало референсному інтервалу для лютеїнової фази.

При порівнянні показників П для різних видів внутрішньоматкової патології, на підставі яких було проведено ранжування пацієток – нам не вдалося виявити статистично значимих відмінностей ($p=0,06$) (табл. 4.1, 4.2).

Таблиця 4.1

Рівень прогестерону крові в період вікна імплантації (нмоль/л)

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Прогестерон середн.	21,03667	37,58684	26,27647	35,05333
Прогестерон серед. похибка	5,252346	3,299949	4,933720	3,713970
Прогестерон - 95,00 %	10,61084	31,03650	16,48311	27,68116
Прогестерон + 95,00 %	31,46249	44,13719	36,06983	42,42550

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p=0,6160$.

Рівень Е2 у пацієток обстежених груп також відповідав референсному інтервалу для лютеїнової фази і складав, в середньому, $445,83 \pm 24,85$ пмоль/л.

Таблиця 4.2

Рівень прогестерону крові в період вікна імплантації (нмоль/л)

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Критерій Бонферроні 21,037		0,053731	1,000000	0,190700
Змінні 37,587	0,053731		0,358231	1,000000
Прогестерон 26,276	1,000000	0,358231		0,950872
Data. Sta 35,053	0,190700	1,000000	0,950872	

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p=0,6160$.

Як і у випадку з рівнями П в період очікуваного вікна імплантації – рівні Е2 статистично значимо не розрізнялися між обстеженими групами ($p=0,68$) (табл. 4.3, 4.4).

Таблиця 4.3

Рівень естрадіолу крові в період вікна імплантації (пмоль/л)

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Естрадіол середн.	471,4286	434,9184	392,1765	478,1000
Естрадіол серед. Похибка	66,57926	40,41208	60,41970	45,48229
Естрадіол - 95,00 %	339,2520	354,6903	272,2282	387,8062
Естрадіол + 95,00 %	603,6051	515,1465	512,1247	568,3938

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p=0,68028$.

Таблиця 4.4

Рівень естрадіолу крові в період вікна імплантації (нмоль/л)

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Критерій Бонферроні 471,43		1,000000	1,000000	1,000000
Змінні 434,92	1,000000		1,000000	1,000000
Естрадіол 392,18	1,000000	1,000000		1,000000
Data sta 478,10	1,000000	1,000000	1,000000	

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p=0,68028$.

Був проведений аналіз гормонального профілю крові в I фазу менструального циклу. Так, на 3 день циклу, на початку схеми стимуляції супер-овуляції проаналізовані рівні ФСГ і E2. Середній рівень ФСГ на 3 день менструального циклу склав $8,24 \pm 0,43$ МОД/мл, не було встановлено статистично значимих відмінностей між рівнями ФСГ між всіма обстеженими групами ($p=0,63$) (табл. 4.5, 4.6).

Таблиця 4.5

**Рівень ФСГ крові в I фазу менструального циклу (3 день циклу),
МО/мл**

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
ФСГ на 3 день середн.	7,731538	7,850811	8,514375	9,216471
ФСГ на 3 день серед. похибка	1,086533	0,644041	0,979388	0,950146
ФСН на 3 день - 95,00 %	5,568849	6,568879	6,564953	7,325253
ФСГ на 3 день + 95,00 %	9,89423	9,13274	10,46380	11,10769

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p=0,63447$.

Таблиця 4.6

**Рівень ФСГ крові в I фазу менструального циклу (3 день циклу),
мМО/мл**

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Критерій Бонферроні 7,7315		1,000000	1,000000	1,000000
Змінні 7,8508	1,000000		1,000000	1,000000
ФСГ на 3 день 8,5144	1,000000	1,000000		1,000000
Data sta) 9,2165	1,000000	1,000000	1,000000	

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p=0,63447$.

Середній рівень E2 на 3 день менструального циклу, відповідав референсному інтервалу для фолікулінової фази і склав – $172,43 \pm 28,66$ пмоль/л. Достовірних відмінностей в рівні E2 на 3 день менструального циклу між групами не було виявлено ($p=0,8$) (табл.4.7 та 4.8).

Таблиця 4.7

**Рівень естрадіолу крові в в I фазу менструального циклу (3 день циклу),
пмоль/л**

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
E2 на 3 день середн.	108,9577	189,6172	189,3500	168,6353
E2 на 3 день серед. похибка	72,90267	43,80905	65,71358	63,75154
E2 на 3 день - 95,00 %	36,1804	102,4001	58,5243	41,7157
E2 на 3 день + 95,00 %	254,0958	276,8343	320,1757	295,5549

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p=0,80564$.

Таблиця 4.8

**Рівень естрадіолу крові в в I фазу менструального циклу (3 день циклу),
пмоль/л**

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Критерій Бонферроні 108,96		1,000000	1,000000	1,000000
Змінні 189,62	1,000000		1,000000	1,000000
E2 на 3 день 189,35	1,000000	1,000000		1,000000
(Data sta) 168,64	1,000000	1,000000	1,000000	

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p=0,80564$.

Узагальнюючи дані про гормональний профіль в даному дослідженні можна дійти висновку про те, що як в I, так і в II фазу циклу рівні стероїдних гормонів знаходилися в референсних інтервалах для відповідних фаз менструального циклу, обстежувані групи статистично не розрізнялися за рівнями гормонів.

4.2. Гістероскопічна картина у пацієток обстежених груп

Діагностичний огляд порожнини матки за допомогою ендоскопа був важливим компонентом діагностики внутрішньоматкової патології в нашому дослідженні. На етапі планування комплексу діагностичних заходів для кожної пацієнтки індивідуально визначалися показання до проведення діагностичної гістероскопії. Як правило, ці показання формувалися за результатами декількох спостережень пацієнтки в декількох менструальних циклах і за результатами декількох ультразвукових досліджень в динаміці. Необхідно відзначити, що в дане дослідження були включені пацієнтки лише з непрямыми ультразвуковими ознаками внутрішньоматкової патології в лютеї-

нову фазу циклу (в період передбачуваного вікна імплантації), в той час, як при явних ознаках патології ендометрія пацієнткам проводилося оперативне лікування у фолікулінову фазу циклу.

Для кожної пацієнтки 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. 4.9).

Таблиця 4.9

**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 Хі-квадрат).

Нами не було встановлено значимих відмінностей між частотою виставляння такого показання до проведення гістероскопії у пацієток обстежених груп ($p=0,4229$).

Невідповідність товщини ендометрія фази менструального циклу – було одним з найчастіших показань для проведення діагностичної гістероскопії. Після проведення ретроспективного аналізу даного виду показання до проведення діагностичної гістероскопії ми з'ясували, що статистично достовірно частіше невідповідність товщини ендометрія лютеїновій фазі циклу була показанням до операції в групі з ГЕ і при НЛФ ($p=0,0086$). Необхідно звернути увагу, що в групі пацієток з ХЕ невідповідність товщини ендометрія фази циклу виявилася показанням до гістероскопії в найменшому відсотку випадків, що зайвий раз свідчить про те, що недостатня товщина ендометрія є лише непрямою ознакою ХЕ і підкреслює виняткову значущість морфологічного дослідження в діагностиці ХЕ (табл. 4.9). По частоті виставляння в показаннях до гістероскопії підозри на ПЕ – пацієтки обстежених груп значимо не розрізнялися ($p=0,192$), частота цього показання до операції коливалась від 26,7 % в групі з ГЕ до 46,7 % в групі, в якій пізніше був підтверджений ПЕ. Необхідно ще раз уточнити, що в даному випадку йшлося лише непрямі ознаки ПЕ, при ультразвуковому підтвердженні наявності ПЕ пацієткам гістероскопію проводили в I фазу менструального циклу і в дане дослідження вони не включалися. Очікувані результати були отримані при аналізі анамнестичних, клініко-лабораторних і інструментальних даних, сформульованих разом, як підозра на ХЕ. Дане показання до гістероскопії виставлялося достовірно частіше ($p<0.001$) пацієткам з обстежених групи, в якій в подальшому гістологічно був підтверджений ХЕ.

Таке часте показання до проведення діагностичної гістероскопії як неефективна програма ДРТ в анамнезі значимо не розрізнялося між пацієтками обстежених груп, склавши від 23,3 до 43,3 %. Також необхідно відзначити, що у деяких пацієток виставлялися поєднані показання до проведення гістероскопії, таким чином у однієї пацієтки могло бути два і більше показання до проведення діагностичного втручання.

Нам не вдалося виявити статистично значимих відмінностей між методиками здобуття зразків ендометрія для гістологічного дослідження. Отримані дані були порівняні для всіх обстежених груп, в середньому, 76,7 % зразків ендометрія було отримано шляхом роздільного діагностичного вишкрібання слизової оболонки цервікального каналу і ендометрія під контролем гістероскопії і 23,3 % зразків було отримано при прицільній біопсії ендометрія під контролем гістероскопії (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

**Методики отримання зразків ендометрія у пацієнток обстежених груп
(n, %)**

Показники	Група 1, n=30	Група 2, n=30	Група 3, n=30	Група 4, n=30	χ^2	p
Гістероскопія + біопсія ендометрія	5 (16,7)	7 (23,3)	8 (26,7)	8 (26,7)	1,064	0,7858
Гістероскопія, РДВ	25 (83,3)	23 (76,7)	23 (76,7)	10 (33,3)	1,064	0,7858
Гістероскопія + лапароскопія	9 (30,0)	12 (40,0)	10 (33,3)	11 (36,7)	0,581	0,9009

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Слід відзначити, що із загальної кількості отриманих зразків до 40 % були отримані при проведенні гістероскопії, поєднаної з лапароскопією, тобто в умовах великої операційної.

За результатами діагностичної гістероскопії нами було встановлено, що практично у всіх обстежених пацієнток була та або інша форма внутрішньоматкової патології (табл. 4.11). В цілому гістероскопічна картина відповідала очікуваній для різних груп внутрішньоматковій патології, на підставі яких проводилася рандомізація обстежених пацієнток.

Таблиця 4.11

Гістероскопічна картина у пацієток обстежених груп (n, %)

Показники	Група 1, n=30	Група 2, n=30	Група 3, n=30	Група 4, n=30	χ^2	p
Деформація порожнини матки (синехії)	-	1 (3,3)	5 (16,7)	1 (3,3)	12,452	0,006
Ендометрій відповідає фазі циклу	8 (26,7)	17 (56,7)	7 (23,3)	23 (76,7)	7,743	0,0516
Підсилення судинного малюнка	5 (16,7)	7 (23,3)	19 (63,3)	13 (43,3)	21,656	0,0001
ПЕ	1 (3,3)	12 (40,0)	7 (23,3)	18 (60,0)	15,199	0,001

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Нами було встановлено статистично значиме збільшення в частоті виявлення деформації порожнини матки у пацієток 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 грубішому 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 фази циклу при ПЕ обумовлена локальними осередковими змінами в самому поліпі при збереженому довколишньому ендометрії, частенько інтактному і адекватному для фази менструального циклу.

Добре відомо, що посилення судинного малюнка ендометрія є одним з ключових ознак гістероскопічної діагностики ХЕ. При вивченні частоти виявлення посилення судинного малюнка – нами були отримані очікувані результати. Ми з'ясували, що в групі з ХЕ посилення судинного малюнка при гістероскопії констатувалося достовірно частіше ($p=0,0001$), ніж в інших групах. Також, необхідно звернути увагу, що в інших групах посилення судинного малюнка 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.

Цікаві дані отримані нами при аналізі частоти виявлення ПЕ при різних видах внутрішньоматкової патології у пацієток з безпліддям. Недивно, що 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 пацієток, яким в подальшому була діагностована ГЕ до гістологічного висновку, мали діагноз ПЕ, майже 46,7 % обстежених пацієток діагноз ПЕ після гістологічного висновку був замінений на ХЕ, а у 60,0 % пацієток гістероскопічний діагноз ПЕ був поставлений при гістологічній картині НЛФ. Така складність в кореляції гістероскопічного і гістологічного діагнозів, можливо обумовлена проведенням гістероскопії в лютеїнову фазу циклу, коли за рахунок товщини ендометрія утруднена інтерпретація істинної гістероскопічної картини.

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 (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

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, сідло-видна 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 Хі-квадрат).

Тим же самим, мабуть, можна пояснити відносно високу частоту візуалізації ендометріюїдних ходів при НЛФ – оскільки за рахунок невеликої товщини ендометрія покращується можливість візуалізації глибших шарів стінки матки, що значно полегшує можливість інтерпретації ендометріюїдних ходів.

Нами було встановлено, що деформація порожнини матки – інтерпретована, як сідловидна матка, неповна перегородка матки або міома матки з центрипетальним ростом (тип II) – найчастіше зустрічалася в групі з ХЕ ($p < 0.001$). На нашу думку, це пов'язано зі схожістю гістероскопічної картини в лютеїнову фазу циклу при дійсній деформації і за наявності внутрішньоматкових синехій.

Нам не вдалося виявити значимих відмінностей у візуалізації гирл маткових труб при різних видах внутрішньоматкової патології у пацієнок з безпліддям ($p = 0,6083$). Гирла маткових труб чітко візуалізувалися у 80-90 % обстежених пацієнок.

Ми відзначили, що ригідність стінки матки при проведенні біопсії ендометрія (або вишкрібання ендометрія, як етапу РДВ) достовірно частіше спостерігалася в групі з ПЕ ($p = 0,0045$), що є непрямим підтвердженням частого поєднання внутрішнього ендометріозу з різними формами гіперпластичних процесів ендометрія.

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

4.3. Результати мікробіологічних досліджень

За результатами бактеріологічного дослідження вмісту порожнини матки в групі пацієнок з ГЕ були отримані наступні результати: посів не дав росту у 73,3 % пацієнок, у 10,0 % жінок посів дав ріст аеробних мікроорганізмів групи стрептококів, у 6,7 % пацієнок було відмічено ріст лактобактерій, по

одному випадку (3,3 %) в посіві було виявлено ріст аеробних бактерій – гемофільної палички, ентерококів і ріст анаеробної грибкової флори (рис. 4.1).

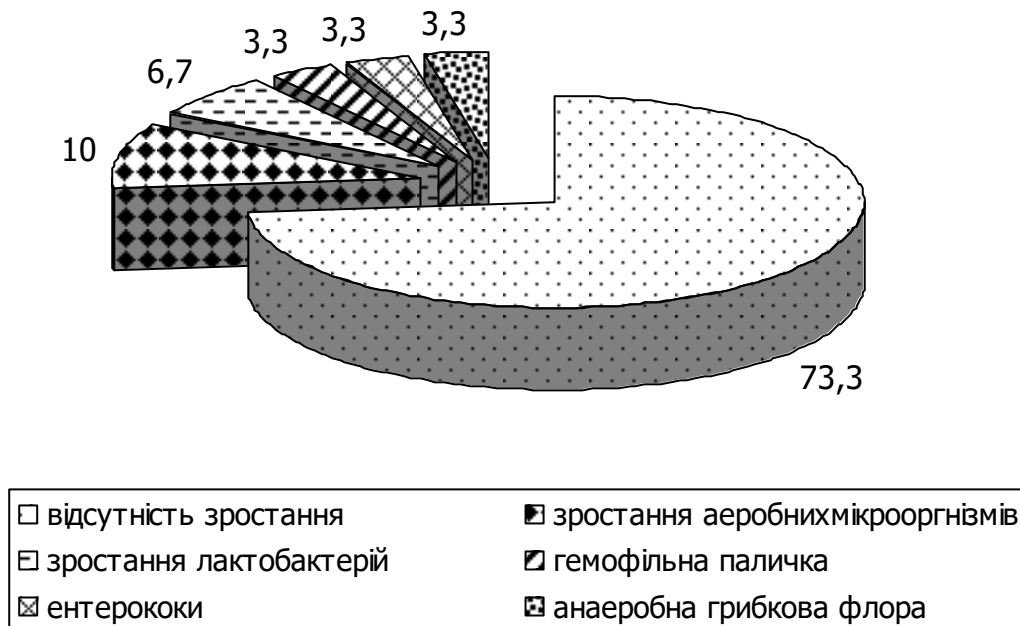


Рис. 4.1. Структура бактеріологічного обстеження порожнини матки у жінок з ГЕ (%).

При бактеріологічному дослідженні в групі з ПЕ відсутність росту в посіві вмісту порожнини матки була відмічена у 73,3 % пацієток, а в 26,7 % – ріст культури мікроорганізмів був виявлений (рис. 4.2). По мікробіологічному пейзажу пацієтки з виявленим ростом розділилися таким чином: у 6,7 % пацієток було виявлено ріст ентерококів, в 6,7 % – ріст кишкової палички, також в 6,7 % – ріст лактобацил, в 3,3 % – стрептококів і в 3,3 % – уреоплазми в титрі >10 КУО.

У 66,7 % пацієток з ХЕ хронічним ендометритом посів з порожнини матки росту не дав (рис. 4.3). У інших 33,3 % випадках мікробіологічний пейзаж аеробної флори розподілився таким чином – ріст лактобацил отримано в 10,0 %, ріст кишкової палички в 10,0 %, ентерокок виявлений у 3,3 % пацієток, гарднерелла в 3,3 %, грибковий ріст відмічено в 3,3 % жінок та в 3,3 % висіялися пептострептококки.

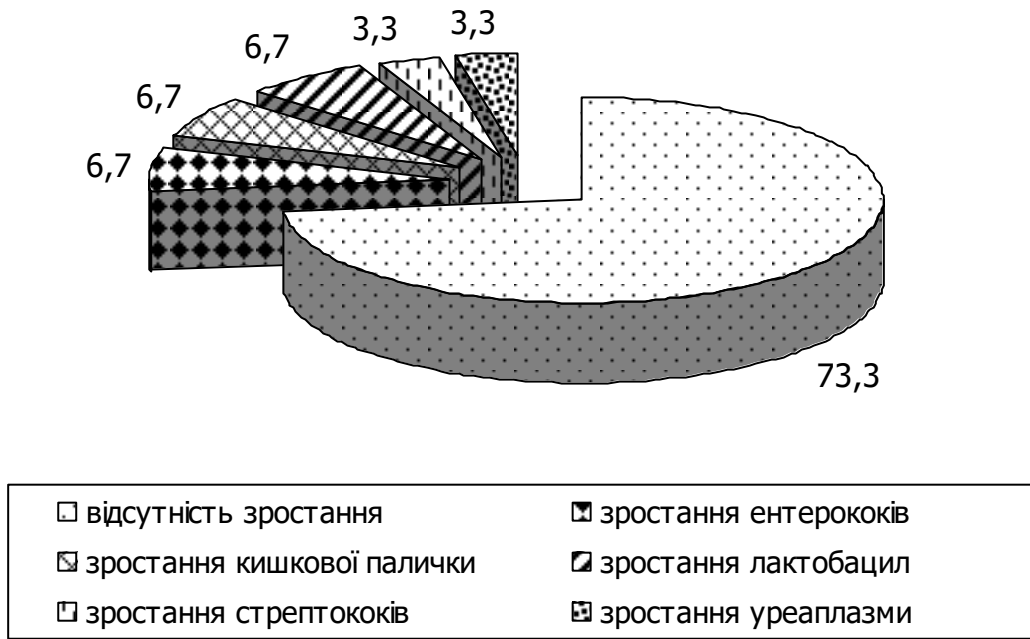


Рис. 4.2. Структура бактеріологічного обстеження порожнини матки у жінок з ПЕ (%).

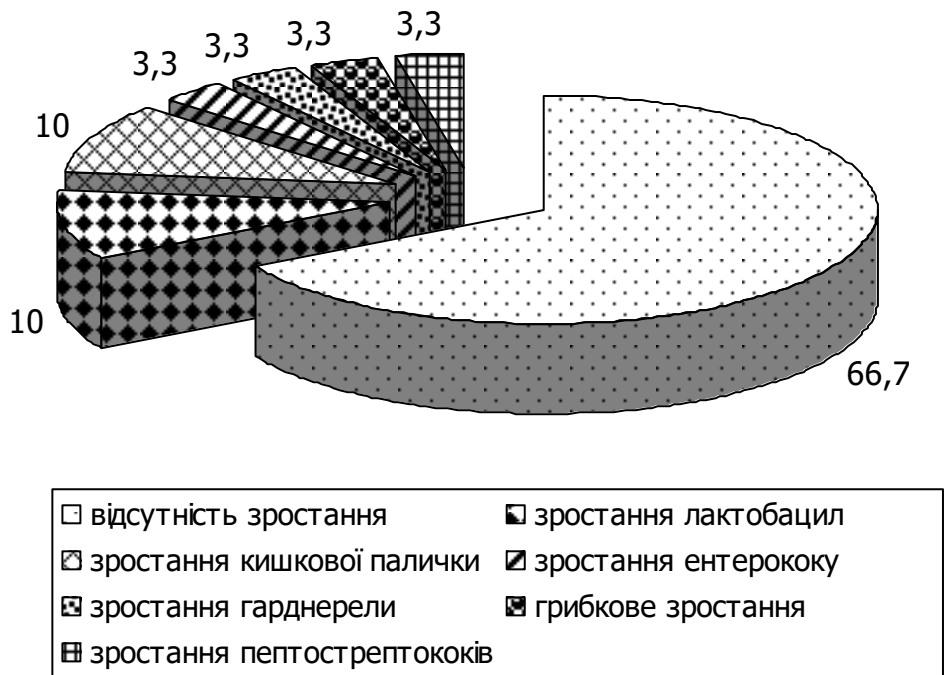


Рис. 4.3. Структура бактеріологічного обстеження порожнини матки у жінок з ХЕ (%).

У групі пацієнток з НЛФ посів вмісту порожнини матки не дав росту у 73,3 % пацієнток (рис. 4.4).

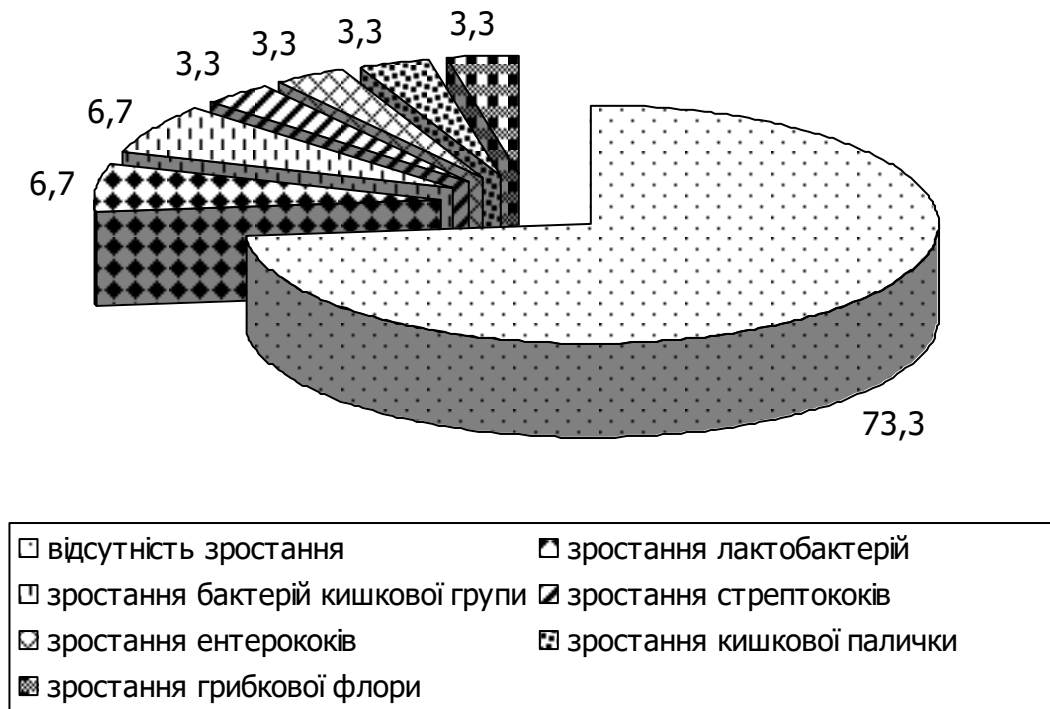


Рис. 4.4. Структура бактеріологічного обстеження порожнини матки у жінок з НЛФ (%).

У 6,7 % пацієнток було виявлено ріст лактобактерій, в 6,7 % – бактерій кишкової групи, в 3,3 % відмічено ріст стрептококів, в 3,3 % – ентерококів, в 3,3 % – кишкової палички і в 3,3 % – ріст грибової флори.

Таким чином, у всіх обстежених групах були виявлені пацієнтки (від 26,7 до 36,7 %), в яких в 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 – ми в даному дослідженні відзначали всі мікроорганізми матки, що висіваються з порожнини, навіть умовно патогенні, мабуть занесені в порожнину з відділів репродуктивного тракту, що пролягають нижче, в процесі забору матеріалу.

4.4. Гістологічна та імуногістохімічна характеристика ендометрія

У нашому дослідженні ми формували групи за результатами гістологічного дослідження зразків ендометрія, отриманих при його біопсії під контролем гістероскопії. З урахуванням цього в кожній з обстежених груп, характер патології по якій група формувалася був 100 %. В даному випадку ми хотіли б звернути увагу на супутні гістологічні висновки, що мають певне клінічне значення при обстеженні пацієнток з безпліддям (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Гістологічні заключення у пацієнток обстежених груп (провідні + супутні)

Показники	Група 1, n=30	Група 2, n=30	Група 3, n=30	Група 4, n=30	χ^2	p
Гіперплазія ендометрія (N 85.0 залозиста гіперплазія ендометрія)	30 (100,0)	12 (40,0)	5 (16,7)	12 (40,0)	166,42	0,001
Поліп ендометрія (N 84.0 поліп тіла матки)	12 (40,0)	30 (100,0)	13 (43,3)	24 (80,0)	65,848	0,001
Хронічний ендометрит (N 71.1 хрон. запальна хвороба матки)	5 (16,7)	13 (43,3)	30 (100,0)	2 (6,7)	153,6	0,001
НЛФ	12 (40,0)	24 (80,0)	2 (6,7)	30 (100,0)	146,30 3	0,001

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Було встановлено, що в одиноких випадках ГЕ поєднувалася з НЛФ, або з ХЕ. У нашому дослідженні ми не виявили поєднання ГЕ, як провідного гістологічного діагнозу і ПЕ, як другорядного. В той же час, не можна не відзначити, що в тих ситуаціях, коли ПЕ виставлявся першим гістологічним

діагнозом, супутню ГЕ виявлено в 40,0 % спостережень. На нашу думку, це пов'язано з переважно осередковим характером гіперплазії за наявності сформованого поліпа ендометрія.

У 43,3 % спостережень ми виявили поєднання ПЕ з ХЕ, що сповна з'ясовно з урахуванням того, що формування мікрополіпів ендометрія є типовим для хронічного запалення слизової матки. 80,0 % пацієток з ПЕ мали супутню НЛФ. У ситуаціях, коли ХЕ виставлявся основним гістологічним діагнозом, в 16,7 % спостережень спстерігалися ознаки ГЕ, як правило, осередкової і в 6,7 % – НЛФ. У тих зразках ендометрія, де при гістологічному дослідженні на першому плані діагностувалася НЛФ – найчастішим супутнім гістологічним висновком була ГЕ (40,0 %), що представляється сповна логічним враховуючи порушення регуляції експресії естрогенових рецепторів в ендометрії при гіперпластичних процесах.

На рис. 4.5 і 4.6 представлені основні морфологічні зміни при ГЕ.

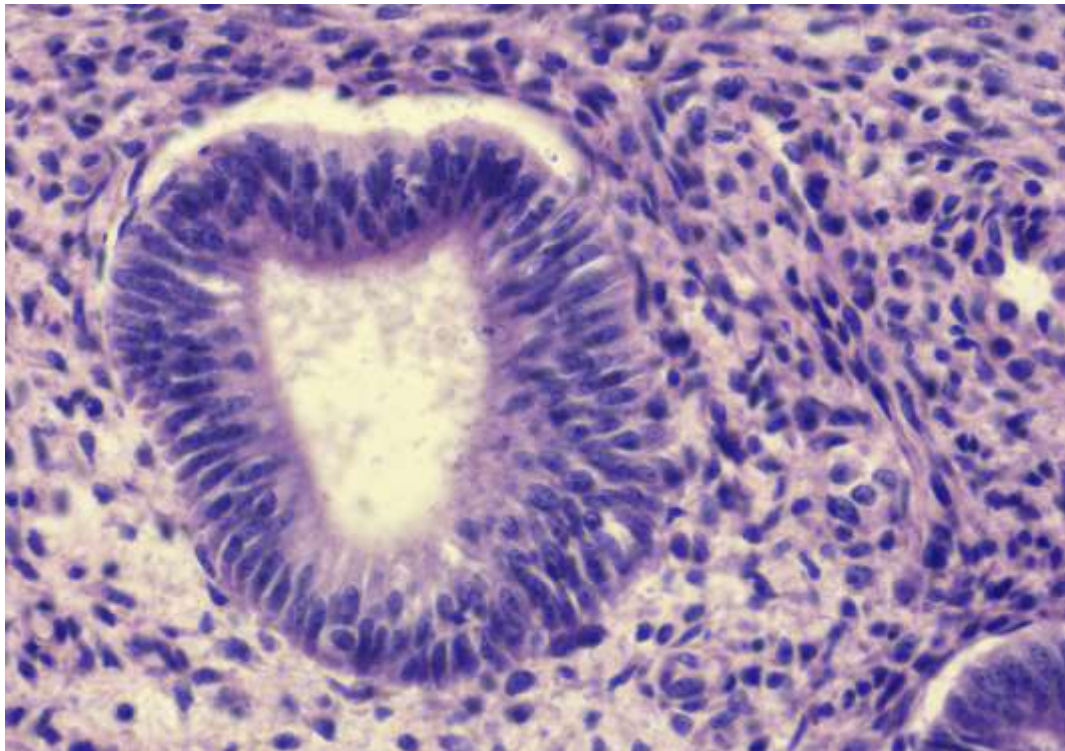


Рис. 4.5. Гіперплазія ендометрія без атипії. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. 200.

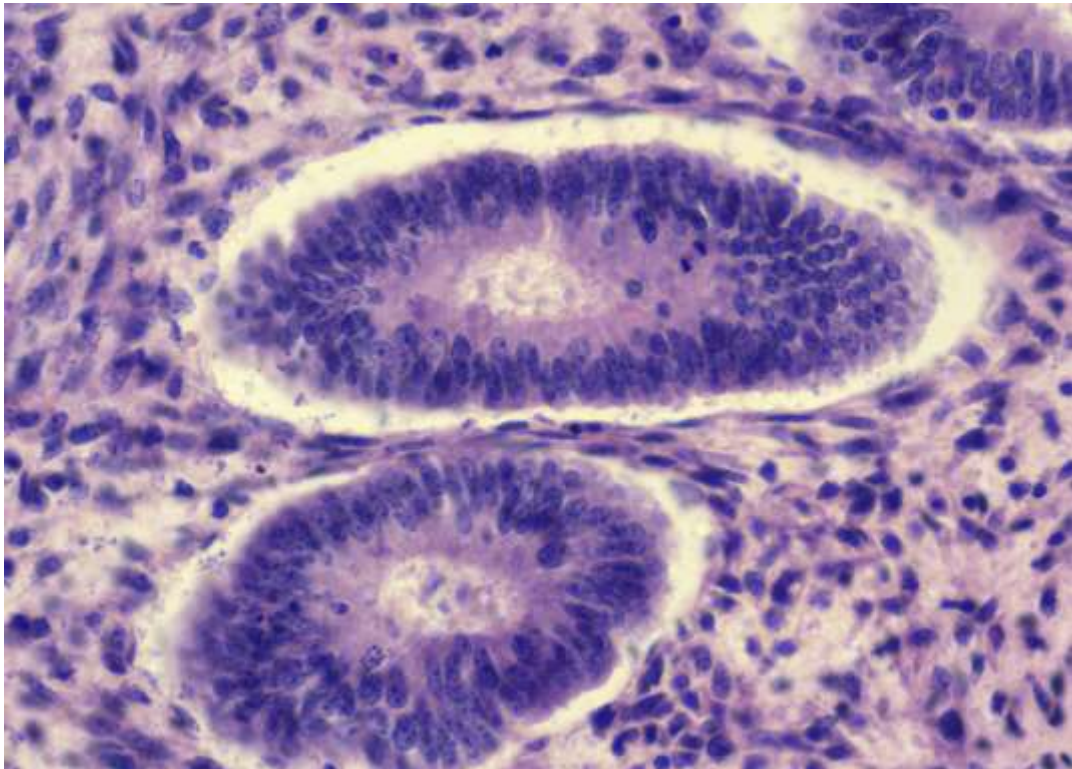


Рис. 4.6. Гіперплазія ендометрія без атипії. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. 400.

Гістологічна картина ендометрія у пацієток з безпліддям в період передбачуваного вікна імплантації характеризується 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 пацієток всіх обстежених груп були виявлені суттєві особливості поверхневої ультраструктури, зокрема у формуванні піноподій.

У пацієток з ГЕ піноподії не візуалізувалися. Були видні щільно притиснуті один до одного клітини з плоскою поверхнею, покритою короткими мікрворсинками, довгі ж мікрворсинки практично не зустрічалися.

У пацієток 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 мікрворсинок, і місця з плоскими клітинами, покритими короткими мікрворсинками. На

ділянках ендометрія поза поліпом ультрамікроскопічну картину в цілому, можна було охарактеризувати, як нормальну. У пацієток 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 мікрворсинок. У пацієток 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 мікрворсинок.

За результатами проведеного ультрамікроскопічного дослідження був зроблений висновок про те, що порушення в розвитку піноподій визначаються, практично, у всіх пацієток 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 були отримані наступні результати (табл. 4.14, 4.15).

Таблиця 4.14

Експресія естрогенових рецепторів в залозах (бали, H-score)

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Естрогенові залози середн.	181,5263	106,8696	138,9000	114,5938
Естрогенові з-зи серед. Похибка	14,83616	9,53497	14,46050	11,43203
Естрогенові залози - 95,00 %	152,1332	87,9791	110,2511	91,9448
Естрогенові залози + 95,00 %	210,9194	125,7601	167,5489	137,2427

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p=0,00037$.

Таблиця 4.15

Експресія естрогенових рецепторів в залозах (бали, H-score)

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Критерій Бонферроні 181,53		0,000283	0,251639	0,003114
Змінні 106,87	0,000283		0,402245	1,000000
Естрогенові залози 138,90	0,251639	0,402245		1,000000
Data sta 114,59	0,003114	1,000000	1,000000	

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p=0,00037$.

Середній показник експресії естрогенових рецепторів в залозах для всіх груп склав $126,58 \pm 6,40$ балів H-score, тобто спостерігався середній ступінь експресії, тоді як в період вікна імплантації очікуваною мірою експресії був низький ступінь експресії рецепторів до естрогенових рецепторів в ендометрії.

Було встановлено, що експресія естрогенових рецепторів в залозах ендометрія в групі пацієток з ГЕ була достовірно ($p=0,000283$) вище, ніж в групі з ПЕ ($p=0,000283$) і НЛФ ($p=0,003114$). Експресія естрогенових рецепторів в залозах ендометрія в групі пацієток з ПЕ була достовірно нижче, ніж в групі з ГЕ ($p=0,000283$), а з іншими групами статистично значимо не розрізнялася. Результати експресії естрогенових рецепторів в залозах ендометрія в групі пацієток з ХЕ значимо не відрізнялися від інших обстежених груп. Експресія естрогенових рецепторів в залозах при НЛФ була достовірно нижче, ніж в групі з ГЕ ($p=0,003114$), статистично значимих відмінностей з іншими дослідженими групами не було встановлено.

При імуногістохімічному дослідженні експресії естрогенових рецепторів в стромі ендометрія було встановлено, що для всіх груп показник експресії склав $113,66 \pm 5,18$ балів H-score (табл. 4.16, 4.17).

Таблиця 4.16

Експресія естрогенових рецепторів в стромі ендометрія (бали, H-score)

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Естроген.строма середн.	115,3684	114,4348	111,1500	113,0938
Естроген.строма серед. похибка	13,00877	8,36054	12,67939	10,02393
Естроген.строма – 95,00 %	89,59569	97,87105	86,02985	93,23453
Естроген.строма + 95,00 %	141,1412	130,9985	136,2701	132,9530

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p=0,99533$.

Таблиця 4.17

Експресія естрогенових рецепторів в стромі ендометрія (бали, H-score)

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Критерій Бонферроні 115,37		1,000000	1,000000	1,000000
Змінні 114,43	1,000000		1,000000	1,000000
Естроген.строма 111,15	1,000000	1,000000		1,000000
Data sta 113,09	1,000000	1,000000	1,000000	

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p=0,99533$.

Так, експресія естрогенових рецепторів в стромі ендометрія також відрізнялася від очікуваної в період вікна імплантації, але була на середніх значеннях замість низьких. Нам не вдалося встановити статистично значимих відмінностей ($p=0,99533$) в експресії естрогенових рецепторів в стромі ендометрія між обстеженими групами.

Експресія прогестеронових рецепторів в залозах ендометрія виявилася на середніх значеннях і склала для всіх груп 136,71(5,72 балів H-score (табл. 4.18, 4.19).

Таблиця 4.18

Експресія прогестеронових рецепторів в залозах (бали, H-score)

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Прогестеронові з-зи середн.	178,3158	102,0435	157,7000	148,7187
Прогестер. з-зи серед. похибка	12,62011	8,11075	12,30056	9,72445
Прогестеронові з-зи – 95,00 %	153,3131	85,9746	133,3304	129,4529
Прогестер. з-зи + 95,00 %	203,3185	118,1123	182,0696	167,9846

Примітка. Статистично значимі відмінності між групами виявлено, $p=0,000009$.

Таблиця 4.19

Експресія прогестеронових рецепторів в залозах (бали, H-score)

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Критерій Бонферроні 178,32		0,000009	1,000000	0,394892
Змінні 102,04	0,000009		0,0001527	0,002109
Прогестер. з-зи 157,70	1,000000	0,001527		1,000000
Data sta 148,72	0,394892	0,002109	1,000000	

Примітка. Статистично значимі відмінності між групами виявлено, $p=0,000009$.

При порівнянні експресії прогестеронових рецепторів в епітелії залоз ендометрія між обстеженими групами було встановлено, що експресія прогестеронових рецепторів в залозах ендометрія в групі з ГЕ значимо перевищувала таку в групі з ПЕ ($p=0,000009$), з іншими групами достовірно не розрізнялася.

Експресія прогестеронових рецепторів при ПЕ була найнижчою, статистично нижче ніж в групі з ГЕ ($p=0,000009$), чим в групі з ХЕ ($p=0,001527$), а також нижче, ніж в групі з НЛФ ($p=0,002109$).

Експресія прогестеронових рецепторів в епітелії при ХЕ достовірно перевищувала таку в групі пацієток з ПЕ ($p=0,001527$), з іншими групами результати не були достовірні. Експресія прогестеронових рецепторів в залозах ендометрія при НЛФ в цілому відповідала загальній тенденції – достовірно перевищувала показники експресії в групі пацієток з ПЕ ($p=0,002109$), але з іншими групами значимо не розрізнялася.

Експресія прогестеронових рецепторів в стромі ендометрія була виявлена на середніх значеннях експресії H-score, в той час, як очікуваний рівень експресії прогестеронових рецепторів в стромі ендометрія в період вікна імплантації – високий (табл. 4.20 і 4.21). Для всіх обстежених груп експресія прогестеронових рецепторів в стромі склала $164,17 \pm 4,46$ балів H-score. Нам не вдалося виявити статистично значимих відмінностей в експресії прогестеронових рецепторів в стромі ендометрія між всіма обстеженими групами.

Таблиця 4.20

**Експресія прогестеронових рецепторів в стромі ендометрія
(бали, H-score)**

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Прогестер. строма середн.	164,2105	161,8043	160,5000	169,8438
Прогестер. строма серед. похибка	11,18931	7,19119	10,90599	8,62194
Прогестер. строма – 95,00 %	142,0425	147,5573	138,8933	152,7621
Прогестер. строма + 95,00 %	186,3786	176,0514	182,1067	186,9254

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p=0,88362$.

Таблиця 4.21

**Експресія прогестеронових рецепторів в стромі ендометрія
(бали, H-score)**

Показники	1 група	2 група	3 група	4 група
Критерій Бонферроні 164,21		1,000000	1,000000	1,000000
Змінні 161,80	1,000000		1,000000	1,000000
Прогестер.строма 160,50	1,000000	1,000000		1,000000
Data sta 169,84	1,000000	1,000000	1,000000	

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p=0,88362$.

На рис. 4.7 і 4.8 представлені особливості експресії рецепторів естрогенів та прогестерону.

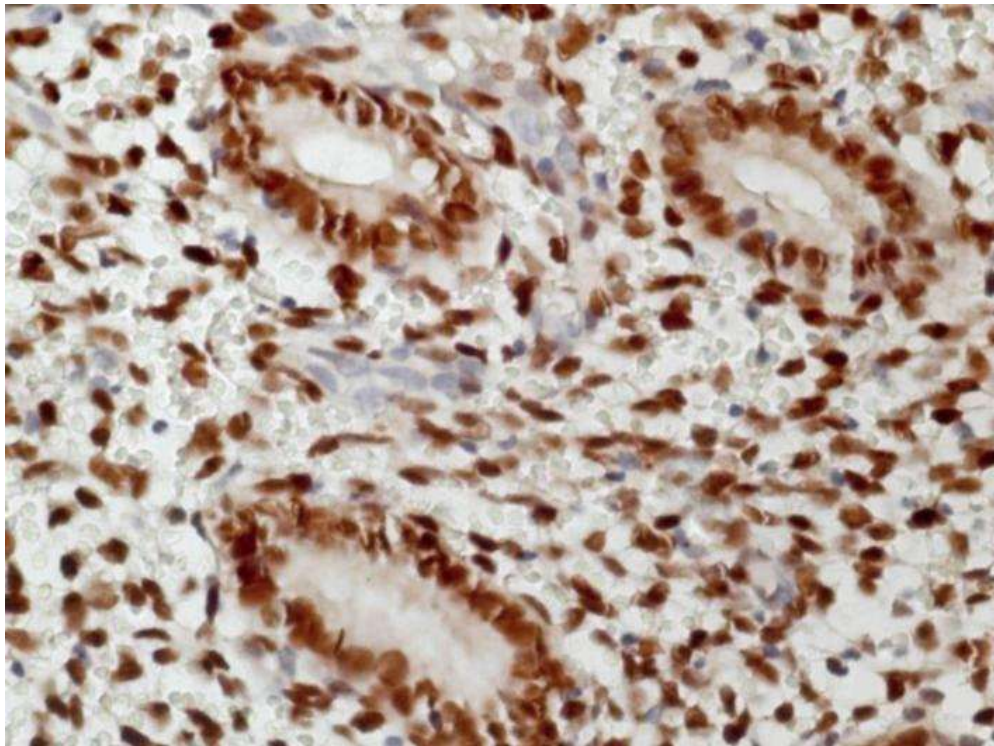


Рис. 4.7. Експресія ER в епітелії залоз і стромальних клітинах. Імуногістохімічна реакція. Зб. 400.

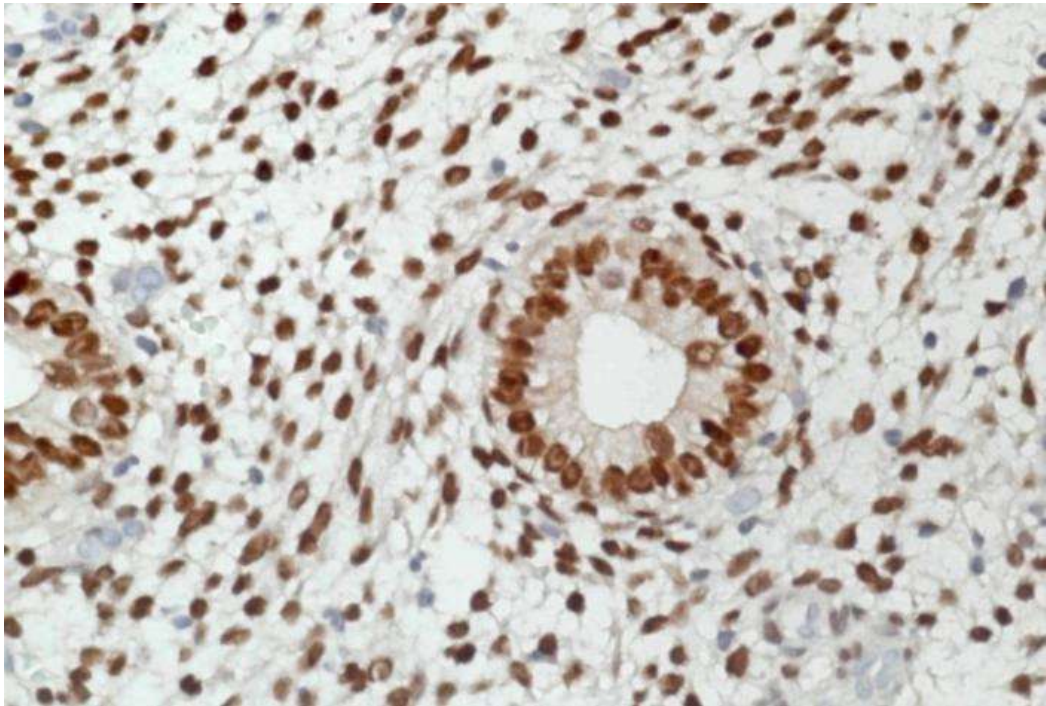


Рис. 4.8. Експресія PR в епітелії залоз і стромальних клітинах.
Імуногістохімічна реакція. Зб. 200.

Таким чином, при імуногістохімічному дослідженні експресії рецепторів до стероїдних гормонів в ендометрії при безплідді виявлені певні особливості, що мають клінічне значення. Експресія естрогенових рецепторів – як в епітелії залоз, так і в стромі ендометрія перевищує очікувані для передбачуваного вікна імплантації показники; при цьому спостерігаються 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 розрізняються між собою. Схожі результати продемонструвала і експресія прогестеронових рецепторів, вона виявилася нижче очікуваної в період передбачуваного вікна імплантації. У епітелії залоз прогестеронова експресія розрізнялася між обстеженими групами, виявилася найменшою в групі пацієток з ПЕ, в стромі ендометрія прогестеронова експресія між групами достовірно не розрізнялася, проте була нижче очікуваної в період передбачуваного вікна імплантації.

При імуногістохімічному дослідженні маркера клітинної проліферації білка Ki67 ми виявили суттєві відмінності проліферативної активності в порівнянні з очікуваною в період вікна імплантації експресією. Для всіх обстежених груп показник експресії білка Ki67 в залозах ендометрія склав $9,55 \pm 1,49$ %.

При різних видах внутрішньоматкової патології нами були виявлені суттєві відмінності в експресії Ki67 в епітелії залоз ($p=0,00038$) (табл. 4.22, 4.23).

Таблиця 4.22

Експресія білка Ki67 в залозах ендометрія (% пофарбованих ядер)

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Ki67 з-зи середн.	27,10000	7,39571	8,21333	6,94167
Ki67 з-зи серед. похибка	4,119570	2,089003	3,191005	2,522711
Ki67 з-зи - 95,00 %	18,90020	3,23766	1,86180	1,92034
Ki67 з-зи + 95,00 %	35,29980	11,55377	14,56487	11,96300

Примітка. Статистично значимі відмінності між групами виявлено, $p=0,00038$.

Таблиця 4.23

Експресія білка Ki67 в залозах ендометрія (% пофарбованих ядер)

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Критерій Бонферроні 27,100		0,000329	0,003064	0,000460
змінні 7,3957	0,000329		1,000000	1,000000
Ki67 залози 8,2133	0,003064	1,000000		1,000000
Data sta 6,9417	0,000460	1,000000	1,000000	

Примітка. Статистично значимі відмінності між групами виявлено, $p=0,00038$.

У групі пацієнок з ГЕ експресія білка Кі67 виявилася найбільш вираженою, статистично значимо перевищувала показники експресії в групі з ПЕ ($p=0,000329$), в групі з ХЕ ($p=0,003064$), а також в групі з НЛФ ($p=0,000460$).

Експресія Кі67 в групі з ПЕ була достовірно нижче ($p=0,000329$), ніж в групі з ГЕ, з іншими групами значимо не розрізнялася.

Експресія Кі67 в групі з ХЕ була достовірно нижче, ніж в групі з ГЕ ($p=0,003064$), з іншими групами не вдалося виявити статистично значимих відмінностей.

Аналогічна ситуація спостерігалася і з експресією Кі67 при НЛФ – значимі відмінності в експресії виявлені з ГЕ ($p=0,000460$), з ХЕ і НЛФ відмінності статистично недостовірні.

У групі пацієнок з ГЕ експресія білка Кі67 виявилася найбільш вираженою, статистично значимо перевищувала показники експресії в групі з ПЕ ($p=0,000329$), в групі з ХЕ ($p=0,003064$), а також в групі з НЛФ ($p=0,000460$).

Експресія Кі67 в групі з ПЕ була достовірно нижче ($p=0,000329$), ніж в групі з ГЕ, з останніми групами значимо не розрізнялася. Експресія Кі67 в групі з ХЕ була достовірно нижче, ніж в групі з ГЕ ($p=0,003064$), з іншими групами не вдалося виявити статистично значимих відмінностей. Аналогічна ситуація спостерігалася і з експресією Кі67 при НЛФ – значимі відмінності в експресії виявлені з ГЕ ($p=0,000460$), з ХЕ і НЛФ відмінності статистично недостовірні.

Показник експресії Кі67 в стромі ендометрія для всіх груп склав $8,49 \pm 0,89$ %. Як і у випадку з експресією Кі67 в епітелії залоз показники експресії Кі67 в стромі ендометрія значно перевищували очікувані для передбачуваного вікна імплантації, свідчивши про неповну блокаду клітинного циклу, необхідну для формування вікна імплантації. Показники експресії Кі67 в стромі ендометрія статистично значимо не розрізнялися між собою ($p=0,08280$) (табл. 4.24, 4.25).

Таблиця 4.24

Експресія білка Кі67 в стромі ендометрія (% пофарбованих ядер)

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Кі67 строма середн.	12,23222	10,08286	6,97333	5,72083
Кі67 строма серед. похибка	2,636732	1,337067	2,042404	1,614662
Кі67 строма - 95,00 %	6,983938	7,421491	2,908030	2,506929
Кі67 строма + 95,00 %	17,48051	12,74422	11,0386	8,93474

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p=0,08280$.

Таблиця 4.25

Експресія білка Кі67 в стромі ендометрія (% пофарбованих ядер)

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Критерій Бонферроні 12,232		1,000000	0,713070	0,230285
Змінні 10,083	1,000000		1,000000	0,244199
Кі67 залози 6,9733	0,713070	1,000000		1,000000
Data sta 5,7208	0,230285	0,244199	1,000000	

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p=0,08280$.

Імуногістохімічна експресія маркера клітинної проліферації білка Кі67 при різних видах внутрішньоматкової патології у пацієток з безпліддям суттєво перевищує такі показники, очікувані для адекватного вікна імплантації. Це може побічно свідчити про неповне блокування процесів клітинного циклу необхідною для формування повноцінного вікна імплантації в ендометрії (рис. 4.9).

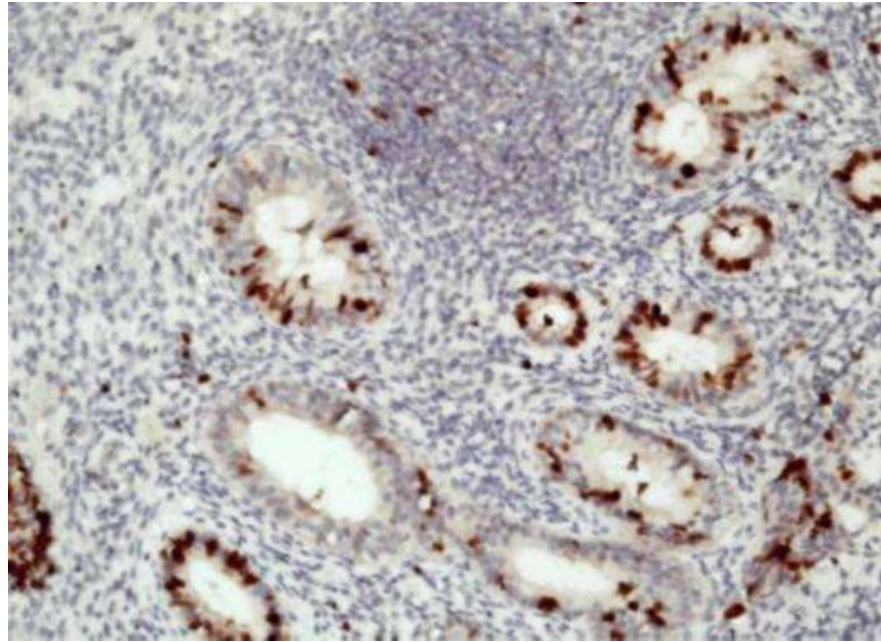


Рис. 4.9. Низька експресія Ki67 в залозах і стромі.
Імуногістохімічна реакція. Зб. 200.

Порушення в експресії Ki67 особливо виражені при ГЕ. 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. На рис. 4.10 представлена низька експресія Ki67 в жінок з ХЕ.

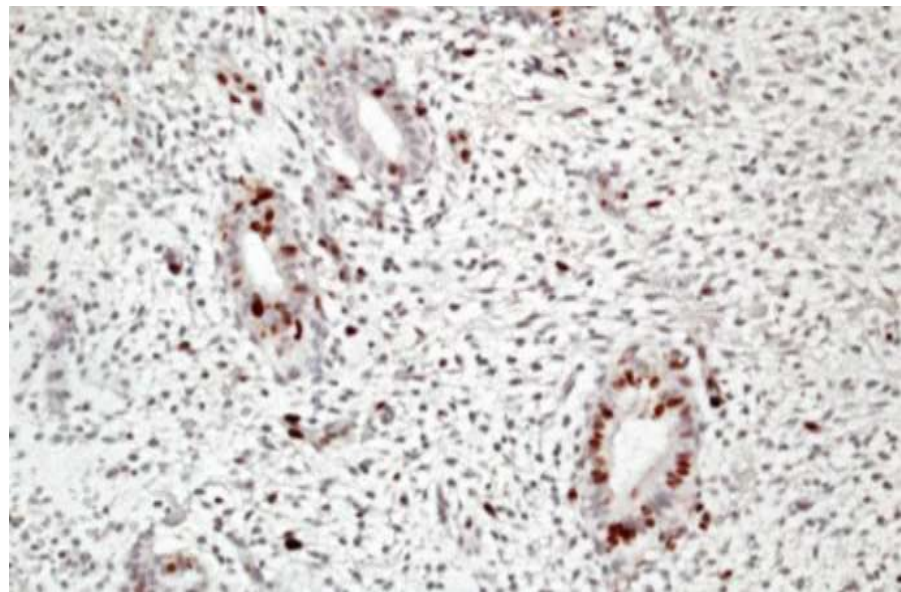


Рис. 4.10. Хронічний ендометрит. Низька експресія Ki67 в епітелії залоз і в клітинах стромі. В верхній частині препарату лімфоїдний фолікул з поодинокими клітинами, що діляться. Імуногістохімічна реакція. Зб. 200.

Спостерігалось зниження числа основних імунокомпетентних клітин ендометрія (CD56-позитивних клітин) у всіх групах ($p < 0,05$), що виявлялося 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 (рис. 4.11, 4.12, 4.13).

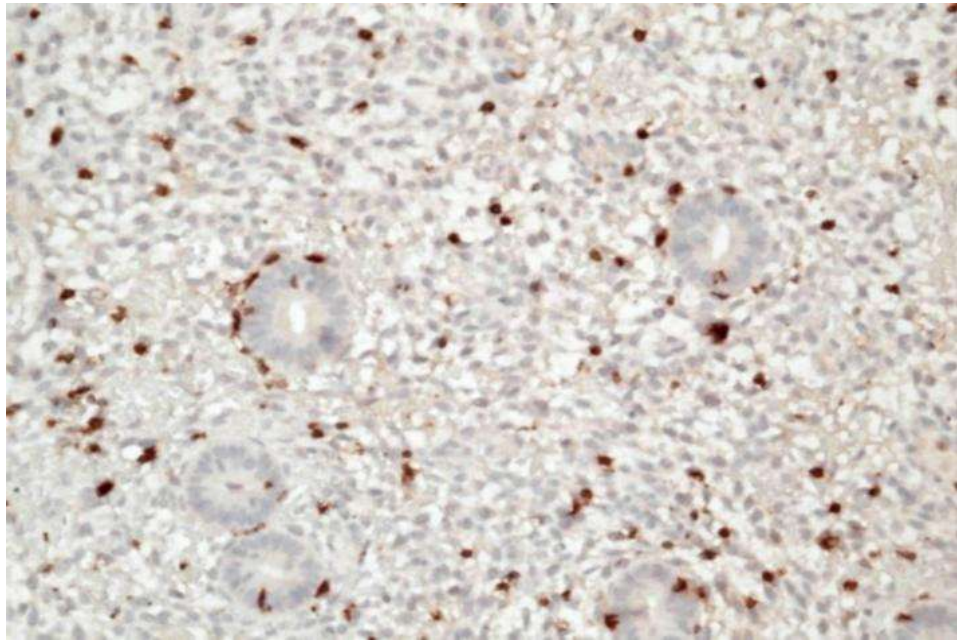


Рис. 4.11. Слабке представництво CD56- позитивних лімфоцитів в стромі ендометрія.

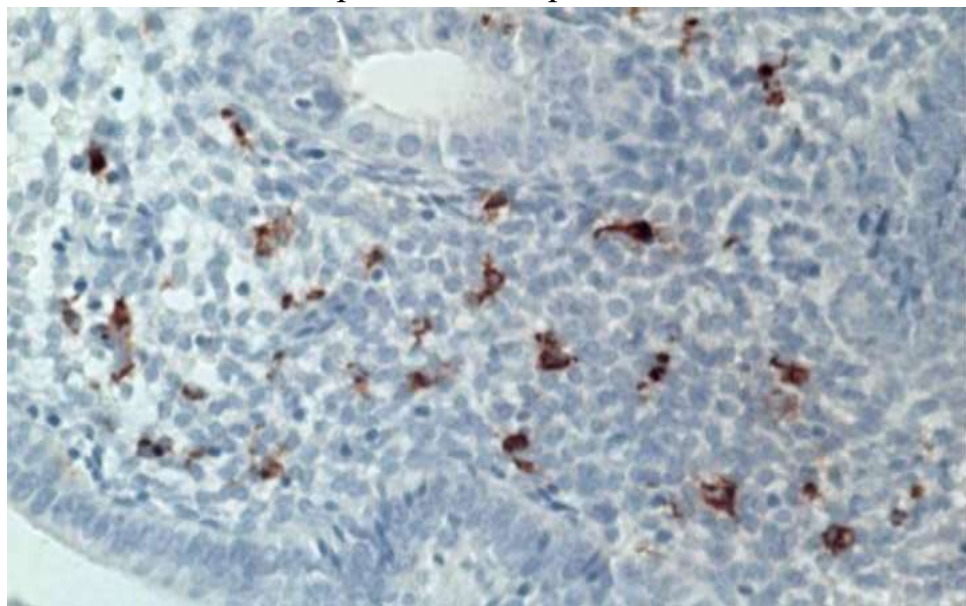


Рис. 4.12. Макрофаги в стромі ендометрія. Імуногістохімічна реакція з антитілами до CD68. Зб. 400.

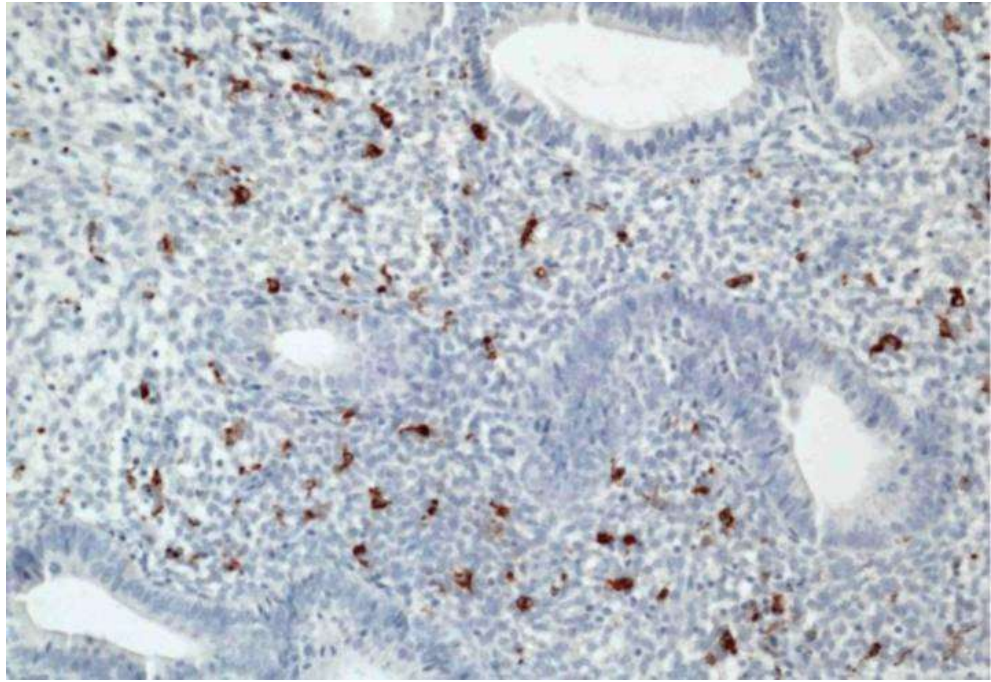


Рис. 4.13. Розподіл CD68-позитивних клітин (макрофагів) в ендометріальній стромі. Імуногістохімічна реакція. Зб. 200.

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 (рис. 4.14).

Експресія CD34 (маркер, що відповідає за ранні етапи кровотворення) у всіх групах виявлялася позитивною інтенсивною реакцією в ендотелії спіральних артерій, багаточисельних капілярах і клітинах стромі, що свідчить про те, що судини закладаються нормально, йде нормальна проліферація ендотеліоцитів ($p < 0,05$) (рис. 4.15, 4.16).

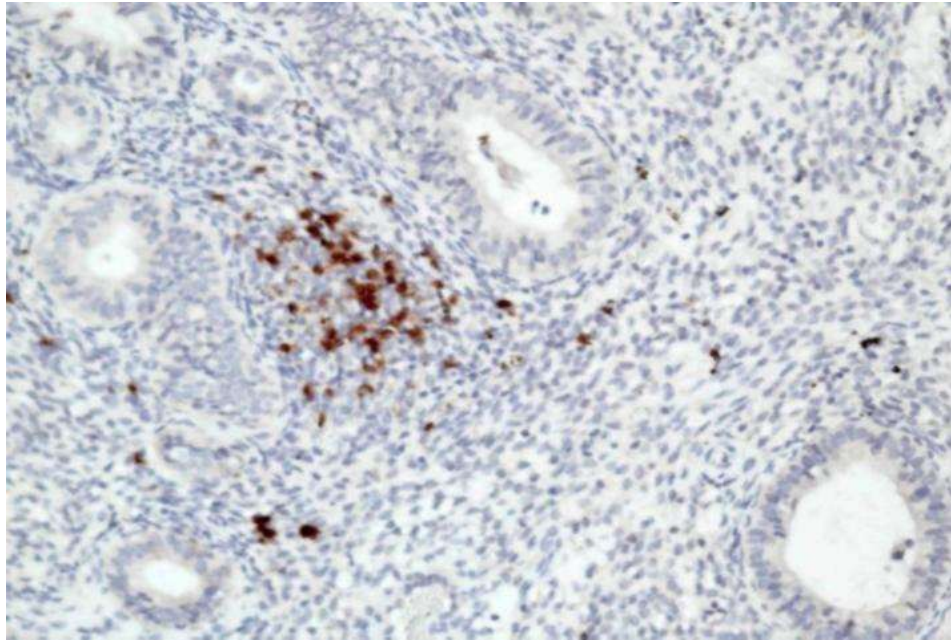


Рис. 4.14. Експресія плазматичних клітин в ендометрії. Чисельні позитивні клітини у складі лімфоїдного фолікула, поодинокі позитивні клітини в стромі. ІГХ. Зб. 200.

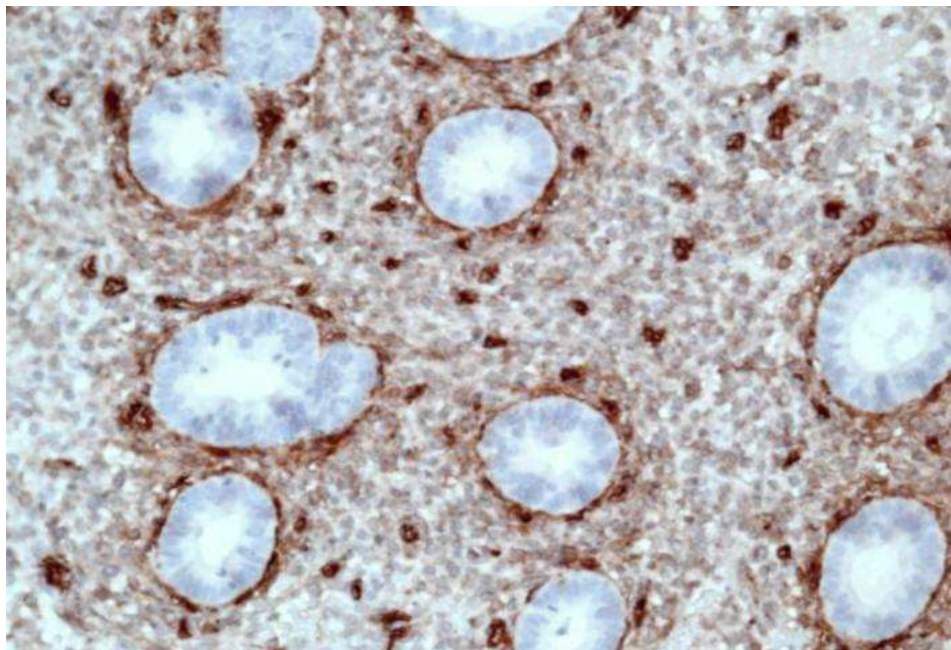


Рис. 4.15. Чисельні дрібні судини в стромі гіперплазованого ендометрія. ІГХ з антитілами до CD34. Зб. 200.

Проте в групі 1 виявлені перевершуючі показники для даної фази менструального циклу (проліферації), що може свідчити про те, що йде під-

вищений 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 1 групи можна передбачити низьку вірогідність фіброзу ендотеліоцитів, що не виключає наявності його у пацієток груп 2, 3 і 4.

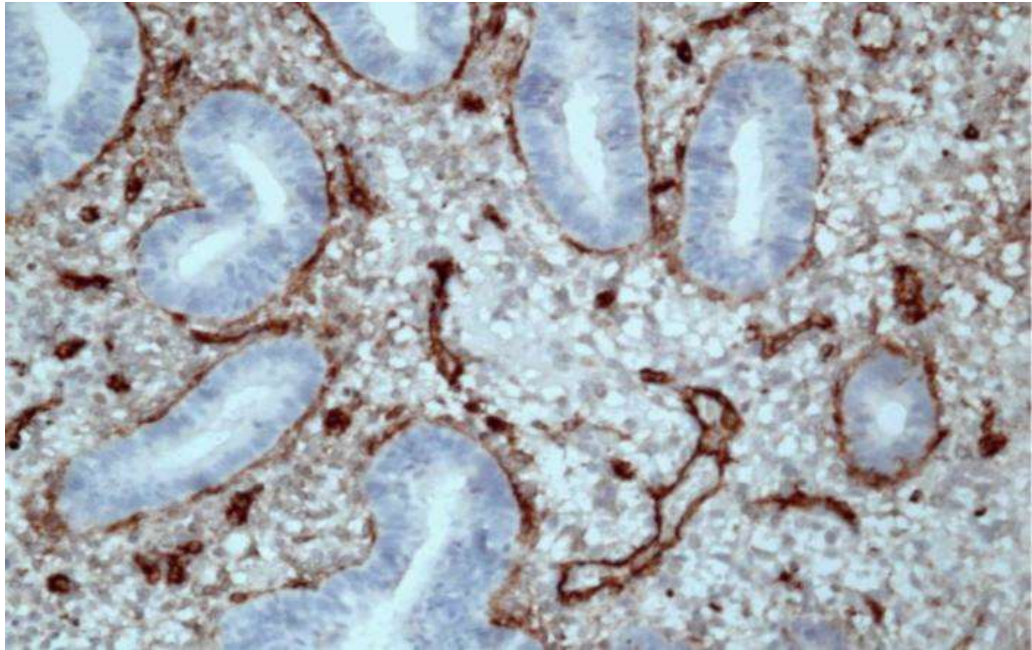


Рис. 4.16. Судини синусоїдного типу в гіперплазованому ендометрії.
ІГХ реакція антитілами до CD34. Зб. 200.

Експресія VEGF в групах 1 і 3 ($p < 0,05$) виявлялася позитивною реакцією в окремих клітинах стромі і ендотелії судин, що говорить про зниження процесів неоангіогенезу і свідчить про недостатнє кровопостачання і веде до гіпоксії, унаслідок зменшення дифузії кисню. Низький VEGF призводить до бідного судиноутворення, яке надалі ще більш зменшує судинний кровотік в ендометрії.

Експресія VEGF в 4 групі виявлялася позитивною реакцією у всіх клітинах стромі і в ендотелії судин. Проте в групі 2 експресія VEGF була відсутня, що свідчить про порушення процесів неоангіогенезу.

4.5. Результати програм стимуляції суперовуляції

Пацієнткам обстежених груп, за показаннями, проводилося подолання безплідного шлюбу методом екстракорпорального запліднення і перенесення ембріонів в порожнину матки. Використовувалися різні схеми стимуляції суперовуляції (ССО) вживанням як агоністів гонадотропін-рилізінг гормону, так і його антагоністів. Введення гонадотропінів незалежно від виду схеми ССО починалося з 3 дня менструального циклу. З таблиці 4.26 видно, що пацієнтки обстежених груп статистично не розрізнялися по рівнях ФСГ і естрадіолу на момент початку схеми стимуляції суперовуляції.

Таблиця 4.26

Товщина ендометрія за даними УЗД (М-ехо) на момент початку стимуляції суперовуляції (мм)

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Порівняння
М-ехо на 3 день, середнє	2,864286	3,397368	3,117222	3,366667	2,176745
М-ехо на 3 день, середн.похибка	0,351058	0,213084	0,309604	0,309604	0,345387
М-ехо на 3 день, - 95,00 %	2,166167	2,973627	2,501540	2,750984	2,765438
М-ехо на 3 день, + 95,00 %	3,562404	3,821110	3,732905	3,982349	3,674567

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, : $p=0,57253$.

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 початку ССО (М-ЕХО-камера менше 4 мм), не було відмічено ехографічних ознак тих, 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 день менструального циклу для всіх груп склала $6,17 \pm 0,14$ мм. Значимої різниці в товщині ендометрія за даними УЗД на 6 день менструального циклу між обстеженими групами не було виявлено ($p=0,85$) (табл. 4.27).

Таблиця 4.27

Товщина ендометрія за даними УЗД (М-ехо) на 6-й день стимульованого циклу (мм)

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Порівняння
М-ехо на 6 день, середнє	5,950000	6,186842	6,350000	6,144444	5,733463
М-ехо на 6 день, середн.похибка	0,346861	0,210537	0,305903	0,305903	0,318765
М-ехо на 6 день, - 95,00 %	5,260228	5,768166	5,741678	5,536123	5,167854
М-ехо на 6 день, + 95,00 %	6,639772	6,605518	6,958322	6,752766	6,237654

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, : $p=0,85849$.

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 перiovуляторного періоду – тришарової структури ендометрія (табл. 4.28).

**Товщина ендометрія за даними УЗД (М-ехо) на 11-й день
стимульованого циклу (мм)**

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Порівняння
М-ехо на 11 день, середнє	9,19285	9,77297	9,59444	9,41875	8,733346
М-ехо на 11 день, середн.похибка	0,399223	0,245572	0,352022	0,373439	0,356456
М-ехо на 11 день, - 95,00 %	8,398528	9,284361	8,893912	8,675723	8,457893
М-ехо на 11 день, + 95,00 %	9,98719	10,26158	10,29498	10,16178	9,124567

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, :
p=0,62892.

На 11 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, отриманих при трансвагінальній пункції ооцитів склала $7,43 \pm 0,72$ (табл. 4.29).

Таблиця 4.29

Кількість отриманих ооцитів

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Порівняння
ТВП отримано ооцитів, середнє	8,142857	7,371429	7,176471	7,200000	7,354760
ТВП отримано ооцитів, середн.похибка	1,753014	1,108703	1,590834	1,693572	1,473457
ТВП отримано ооцитів - 95,00 %	4,652160	5,163718	4,008715	3,8227667	4,176438
ТВП отримано ооцитів + 95,00 %	11,63355	9,57914	10,34423	10,57233	10,36345

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p=0,97545$.

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 ($p>0,05$). У групі пацієток з ГЕ спостерігалось деяке переважання незрілих ооцитів, проте це переважання не було статистично достовірним.

Пацієнтки обстежених груп значимо не розрізнялися по кількості і якості перенесених ембріонів ($p>0,05$). Переносилися лише ембріони відмінної і хорошої якості, не більше 2 ембріонів. Суттєвих технічних складнощів в процесі перенесення ембріонів, що потребували його відміни, відмічено не було (табл. 4.30).

Таблиця 4.30

Кількість гонадотропінів на цикл стимуляції (МО)

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Порівняння
Сумарна доза ГТ, середнє	1878,571	1702,143	1535,294	1939,289	1713,245
Сумарна доза ГТ, середн.похибка	198,0402	125,2516	179,7186	198,0402	187,4536
Сумарна доза ГТ - 95,00 %	1484,140	1452,683	1177,354	1544,854	1327,437
Сумарна доза ГТ + 95,00 %	2273,003	1951,603	1893,235	2333,717	2032,284

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, : $p=0,41441$.

Середня доза гонадотропінів на цикл стимуляції супероуляції склала $1739,01 \pm 82,8$ МО, не було отримано достовірних відмінностей між сумарною кількістю гонадотропінів, витрачених в процесі стимуляції супероуляції в обстежених групах ($p=0,41$). У пацієток 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 порівнянні з групою порівняння ($n=30$, пацієнтки, яким не проводилася підготовка ендометрія по розробленому 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.

Результати даного розділу були використані у наступних наукових публікаціях:

1. Толстанова ГО. Роль ехографічних досліджень у діагностиці безпліддя у жінок з патологією ендометрія. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 3). с. 148-55.

2. Толстанова ГО. Патологія ендометрія у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією: діагностика та тактика лікування безпліддя. Здоровье женщины. 2018;(5):108-10.

3. Толстанова ГО. Хронічний ендометрит як причина жіночого безпліддя. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2016;27(Ч 2). с. 261. Тези матеріалів науково-практ. семінару з міжнар. участю Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги;2016 Жовт 20;Київ.

4. Толстанова ГО. Особливості патології ендометрія при порушеннях репродуктивної функції. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 1). с. 231. Тези матеріалів науково-практ. семінару з міжнар. участю Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги;2017 Трав 25;Київ.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що пацієнтки обстежених груп значимо не розрізнялися по середньому віку, якій складав $33,5 \pm 4,7$ років.

Нами не було виявлено достовірних відмінностей в тривалості безплідного шлюбу до звернення в клініку у пацієток обстежених груп ($p > 0,05$), а середня тривалість склала $6,6 \pm 0,7$ років.

Пацієнтки обстежених груп достовірно не розрізнялися по частоті захворювань щитовидної залози, молочних залоз, шкіри. Захворювання щитовидної залози, що протікають з гіпотиреозом зустрічалися частіше, ніж гіпертиреодні стани, проте по обстежених групах відмінності не були достовірні.

При обстеженні характеру менструальної функції нами були отримані очікувані результати: від 46,7 % до 63,3 % пацієток відзначали безболісний характер менструації, без достовірних відмінностей між обстеженими групами. Більше 86,7 % пацієток 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 пацієток 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 пацієток, включених в дослідження, мали в анамнезі вагітності, від 10,0 до 20,0 % обстежених пацієток мали в анамнезі пологи, третина всіх пацієток мали в анамнезі штучне переривання вагітності. Значимих відмінностей між групами пацієток виявлено не було.

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, виявлена в анамнезі у 10,0-26,7 % пацієнок обстежених груп, статистично між групами частота не розрізнялася ($p > 0,05$). Схожі результати проявила частота 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 достовірні.

При аналізі частоти запальних захворювань органів малого тазу (ЗЗОМТ), нами було встановлено, що частота раніше виявленого ХЕ була достовірно вище в групі 3 ($p = 0,0065$), що є сповна логічним і зайвий раз вказує на латентний перебіг даного патологічного процесу, не дивлячись на проведені раніше методи лікування і реабілітації [1, 132].

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 ($p > 0,05$).

Нами не було виявлено достовірних відмінностей в частоті рецидивів різних форм внутрішньоматкової патології у пацієнок обстежених груп ($p > 0,05$). Частота рецидиву ГЕ була дещо вищою в 1 групі і досягала 13,3 %, проте ця відмінність не була статистично значимою. 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

[24, 142]. Так, частота синдрому передчасного виснаження яєчників складала від 6,7 до 10,0 % без статистично достовірних відмінностей між групами ($p > 0,05$). У групі пацієток 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 ($p > 0,05$). 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 пацієток обстежених груп статистично не розрізнялася і складала від 13,3 до 20,0 %. Дещо вище виявилася частота пухлиноподібних утворень яєчників в анамнезі у пацієток обстежених груп, вона коливалась від 10,0 до 30,0 % без достовірних відмінностей між групами. Доброякісні пухлини яєчників (переважно зрілі тератоми) виявлені в незначній кількості пацієток обстежених груп з частотою від 6,7 до 10,0 %.

Частота виявлення уrogenітального хламідіозу і уреapлазмозу статистично не розрізнялася у пацієток обстежених груп і складала від 10,0 до 40,0 % ($p > 0,05$). 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 [19, 153]. Розподіл пацієток 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 достовірною. Частота носійства цитомегаловірусу складала 6,7 % без значимих відмінностей між обстеженими групами. Носійство вірусу папіломи людини у пацієток 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 % пацієток обстежених груп, дві операції перенесли від 10,0 до 26,7 % пацієток, три і більше хірургічних втручань на органах репродуктивної системи відзначали від 6,7 до 13,3 % пацієток, достовірних відмінностей в цих показниках виявлено не було ($p > 0,05$). Ці дані свідчать про серйозну «хірургічну агресію» у пацієток з безпліддям, четверта частина всіх пацієток до етапу ДРТ неодноразово оперовані, часто хірургічні втручання лише відкладали необхідність вживання ефективніших методів реалізації репродуктивної функції, а також незрідка виснажували оваріальний резерв [33, 163].

Відносно характеру оперативних втручання на маткових трубах нами були отримані наступні дані: від 16,7 до 33,3 % перенесли тубектомію. До 40,0 % пацієток перенесли пластичні операції на маткових трубах – сальпінгооваріолізіс, фімбріопластику, проте ефект від пластичних операцій був короткочасний, або відсутній оскільки в подальшому ці пацієтки 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 % пацієток. Не дивлячись на те, що видалення кіст яєчника є більш щадним видом втручання – резекція яєчника виконувалася частіше – від 13,3 до 26,7 % пацієток 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 % пацієток, дещо частіше в групі з ГЕ, проте ані по даному виду втручання, ані по інших видах операцій на яєчниках значимих відмінностей не виявлено.

Відносно характеру інших видів оперативних втручань, пов'язаних з видаленням органу (або його частини), нами були отримані наступні результати: переважали міомектомія (будь-яким доступом) і аднексектомія –

частота коливалась від 3,3 до 10,0 % без достовірних відмінностей між обстеженими групами ($p>0,05$). Оваріоектомію спостерігали в анамнезі в незначної кількості пацієнок – 3,3 %, значимих відмінностей між групами виявлено не було.

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

При аналізі характеру безпліддя були виявлені певні клінічні відмінності. Було встановлено, що в групі з ПЕ і ХЕ значимо більша частка пацієнок з вторинним безпліддям 66,7 і 73,3 % ($p<0,05$). Це підтверджує спостереження про високу роль ХЕ у пацієнок з неефективними програмами ДРТ та звичним невиношуванням [40, 182]. Велике значення також може мати 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 відмічався ендокринний (40,0 %) і трубно-перитонеальний чинник (43,3 %). Це пояснюється частим поєднанням гіперпластичних поліпів ендометрія і ендометріозу, а також формуванням мікрополіпів ендометрія на фоні хронічного запального процесу при трубно-перитонеальному безплідді ($p<0,05$). У групі пацієнок 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 пацієнок з трубним чинником безпліддя без належного відновлення функції ендометрія. У групі пацієнок з НЛФ найчастіше 83,3 % ($p<0,05$) відмічався ендокринний чинник безпліддя.

У кожній обстеженій групі були пацієнтки, які у минулому проходили лікування безпліддя із застосуванням ДРТ. Більш за третину всіх пацієнток мали в анамнезі програми ДРТ, проте ефективність цих програм була у край низькою, не перевищувала 6,7 %, що було однією з причин більш поглибленого пошуку причин невдач імплантації з комплексною оцінкою стану ендометрія [38, 202].

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

При вивченні гормонального профілю в період передбачуваного вікна імплантації (в день проведення гістероскопії з біопсією ендометрія) були отримані наступні результати: як в I, так і в II фазу циклу рівні стероїдних гормонів знаходилися в референсних інтервалах для відповідних фаз менструального циклу, обстежувані групи статистично не розрізнялися за загальноприйнятими рівнями гормонів [98].

За результатами діагностичної гістероскопії нами було встановлено, що практично у всіх обстежених пацієнток була та або інша форма внутрішньоматкової патології, яка була описана раніше.

В цілому гістероскопічна картина відповідала очікуваній для різних груп внутрішньоматкової патології, на підставі яких проводилася рандомізація обстежених пацієнток.

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 грубішому 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 гістероскопичної картини ендометрія фазі циклу при ПЕ обумовлена локальними осередковими змінами в самому поліпі при збереженому довколишньому ендометрії, частенько інтактному і адекватному для фази менструального циклу [42, 118].

Добре відомо, що посилення судинного рисунка ендометрія є однією з ключових ознак гістероскопічної діагностики ХЕ [48, 125]. При вивченні частоти виявлення посилення судинного рисунку нами були отримані очікувані результати. Ми з'ясували, що в групі з ХЕ посилення судинного рисунка при гістероскопії констатувалося достовірно частіше ($p=0,0001$), ніж в інших групах. Також, необхідно звернути увагу, що в інших групах посилення судинного рисунку 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.

Цікаві дані отримані нами при аналізі частоти виявлення ПЕ при різних видах внутрішньоматкової патології у пацієнток з безпліддям. Недивно, що 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 пацієнток, яким в подальшому була діаг-

ностована ГЕ до гістологічного висновку, мали діагноз ПЕ, майже 46,7 % обстежених пацієнток діагноз ПЕ після гістологічного висновку був замінений на ХЕ, а у 60,0 % пацієнток гістероскопічний діагноз ПЕ був поставлений при гістологічній картині НЛФ. Така складність в кореляції гістероскопічного і гістологічного діагнозів, можливо обумовлена проведенням гістероскопії в лютеїнову фазу циклу, коли за рахунок товщини ендометрія утруднена інтерпретація істинної гістероскопічної картини [69, 132].

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 [78, 142].

Таким чином, гістероскопічна діагностика внутрішньоматкової патології в період передбачуваного вікна імплантації є непростим завданням, що пов'язане 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 [60], ми в даному дослідженні відзначали всі мікроорганізми матки, що висі-

ваються 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. З урахуванням цього в кожній з обстежених груп, характер патології по якій група формувалася був 100 %. В даному випадку ми хотіли б звернути увагу на супутні гістологічні висновки, що мають певне клінічне значення при обстеженні пацієток з безпліддям [109, 153].

Гістологічна картина ендометрія у пацієток з безпліддям в період передбачуваного вікна імплантації характеризується 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 пацієток всіх обстежених груп були виявлені суттєві особливості поверхневої ультраструктури, зокрема у формуванні піноподій, що має важливе діагностичне значення [41].

Так, у пацієток з ГЕ піноподії не візуалізувалися. Були видні щільно притиснуті один до одного клітини з плоскою поверхнею, покритою короткими мікрворсинками, довгі ж мікрворсинки практично не зустрічалися

У пацієток 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 мікрворсинок, і місця з плоскими клітинами, покритими короткими мікрворсинками. На ділянках ендометрія поза поліпом ультрамікроскопічну картину в цілому, можна було охарактеризувати, як нормальну.

У пацієток 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 пацієток 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 пацієток 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 перевищує очікувані для передбачуваного вікна імплантації показники. При цьому спостерігаються 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 розрізняються між собою. Схожі результати продемонструвала і 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 пацієток 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 перевищує такі показники, очікувані для адекватного вікна імплантації. Це може побічно свідчити про неповне блокування процесів клітинного циклу необхідною для формування повноцінного вікна імплантації в ендометрії. Порушення в експресії Ki67 особливо виражені при ГЕ, що сповна 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 виявлялося 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 свід-

чить про те, що судини закладаються нормально, йде нормальна проліферація ендотеліоцитів ($p < 0,05$).

Проте в групі 1 виявлені перевершуючі показники для даної фази менструального циклу (проліферації), що може свідчити про те, що йде 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 1 групи 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 стромі і ендотелії судин, що говорить про зниження процесів неоангіогенезу і свідчить про недостатнє кровопостачання і веде до гіпоксії, унаслідок зменшення дифузії кисню. Низький VEGF призводить до бідного судиноутворення, яке надалі ще більш зменшує судинний кровотік в ендометрії [41]. Експресія VEGF в групі 4 виявлялася позитивною реакцією у всіх клітинах стромі і в ендотелії судин. Проте в групі 2 експресія VEGF була відсутня, що свідчить про порушення процесів неоангіогенезу.

Пацієткам обстежених груп, за показаннями, проводилося подолання безплідного шлюбу методом екстракорпорального запліднення і перенесення ембріонів в порожнину матки [116]. Використовувалися різні схеми стимуляції суперовуляції (ССО) вживанням як агоністів гонадотропін-рилізінг гормону, так і його антагоністів [109].

Введення гонадотропінів незалежно від виду схеми ССО починалося з третього дня менструального циклу. Дуже важливо, що пацієтки 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 пацієток 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 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 перiovуляторного періоду, тришарової структури ендометрія.

На 11 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 пацієток 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 пацієток 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 пацієтки обстежених груп значимо не розрізнялися ($p=0,97$). Ооцити, отримані при трансвагінальній пункції, достовірно не розрізнялися по своїй якості у всіх обстежених групах ($p>0,05$). У групі пацієток з ГЕ спостерігалось деяке переважання незрілих ооцитів, проте це переважання не було статистично достовірним.

Пацієтки 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 пацієток 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 порівнянні з групою порівняння ($n=30$, пацієтки, яким не проводилася підготовка ендометрія по розробленому 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 пацієнок 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 пацієнок 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 внутрішньоматкової 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 пацієнток 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 пацієнток 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 і 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 з врахуванням клінічної ситуації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авраменко НВ. Вспомогательные репродуктивные. Запорожский медицинский журнал. 2014;(3):95-100.
2. Аничков НМ, Печеникова ВА. Сочетание аденомиоза и лейомиомы матки. Архив патологии. 2015;67(3):31-4.
3. Аншина МБ. ДРТ: прошлое, настоящее, будущее. Проблемы репродукции. 2012;(3):6-15.
4. Айзятулова ЕМ. Запліднення ін вітро (ЗІВ): персоніфіковане проведення; патогенез, діагностика та профілактика ускладнень [автореферат]. Харків: Харківський нац. мед. ун-т.; 2016. 40 с.
5. Айламазян ЭК, Толибова ГХ, Траль ТГ, и др. Клинико-морфологические детерминанты бесплодия, ассоциированного с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Журнал акушерства и женских болезней. 2015;67(6):17-25.
6. Айламазян ЭК, Толибова ГХ, Траль ТГ, Коган ИЮ, Кветной ИМ. Особенности экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов, воспалительных маркеров и ингибитора циклин-зависимой киназы p16ink4a в эндометрии при наружном генитальном эндометриозе. Журнал акушерства и женских болезней. 2016;LXV(3):4-11.
7. Ахунова НН. Использование современных миниинвазивных технологий в диагностике и лечении трубно-перитонеального бесплодия. Клінічна хірургія. 2015;(1):65-8.
8. Ашрафян ІА, Киселев ВІ. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). Москва: Димитрейд График Групп; 2017. 216 с.
9. Бабкіна ТМ. Ехографічні методи дослідження в акушерстві та гінекології. Клінічна медицина. 2015;(3):19-26.
10. Балтер РБ, Михайлов ДВ, Иванова ТВ. Бесплодный брак : Учебное пособие для студентов педиатрического и медико-профилактического фа-

культетов. Самара; 2015. 58 с.

11. Баскаков ВП. Состояние репродуктивной системы женщины при эндометриозе. Проблемы репродукции. 2015;(2):15-8.

12. Баскаков ВП, Цвелев ЮВ, Кира ЕФ. Эндометриозная болезнь. СПб.: ООО «Издательство НЛ»; 2012. 452 с.

13. Баранова НН, Боткина ТК. Репродуктивное здоровье девочек-подростков. Здоровье семьи – здоровье нации: тез. докл. науч. конф. Новосибирск; 2015. с. 56-8.

14. Білоконь ОО. Вплив першого медичного абортів на гінекологічну захворюваність. В: Зб. наук. пр. співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 3) с. 75-9.

15. Берая ДЮ. Особливості перебігу індукованої вагітності у жінок із безплідністю та автоімунною патологією щитоподібної залози. В: Зб. наук. пр. співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 3). с. 10-3.

16. Блесманович АЕ, Алехина АГ, Петров ЮА. Бесплодие как следствие хронического воспаления слизистой оболочки матки. Международный журнал экспериментального образования. 2017;(4-1):18-21.

17. Богданова ЕА, Кузнецова МН, Фролова ОГ. Репродуктивное здоровье девочек и девушек – основа сохранения здоровья женщины. Тезисы докладов IX Всерос. конференции детей и подростков. 2016. с. 19-20.

18. Богослав ЮП, Гюльмамедова ИД, Ахмеров РР, Яковец АМ. Наш опыт применения технологии "Плазмолифтинг" (Plasmolifting) в комплексном лечении бесплодия у женщин. Здоровье женщины. 2016;(9):152-4.

19. Бойко ВИ, Радько ВЮ. Диагностика и лечение патологии эндометрия в аспекте повышения эффективности лечения бесплодия и профилактики невынашивания. В: Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2013;22(Ч 2). с. 406-10.

20. Боровкова ЛВ, Замыслова ВП. Электромагнитная терапия в предгравидарной подготовке больных с хроническим эндометритом. В: Актуаль-

ные вопросы и перспективы развития медицины. Нижний Новгород; 2016. с. 20-1. Материалы III международной конференции; 2016 Окт 15; Нижний Новгород.

21. Батырова АК, Мезинова НН, Шаронина ЛБ. О диагностическом и практическом значении иммунологических исследований у женщин с воспалительными процессами придатков матки. Акушерство и гинекология. 2016;(5):88-91.

22. Васюхина АА, Целкович ЛС. Иммуногистохимические особенности эндометрия женщин с трубно-перитонеальным бесплодием. Аспирантский вестник Поволжья. 2016;(1-2):13-6.

23. Воробей-Вихівська ВМ. Роль системи гемостазу в результативності програм допоміжних репродуктивних технологій [автореферат]. Київ: Нац. мед. акад. післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 2017. 20 с.

24. Булавенко ОВ, Коцюбська ІЮ. Оцінка ролі гемодинамічного забезпечення матки в генезі трубно-перитонеальної форми безпліддя в жінок із ожирінням у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;(1):37-41.

25. Гатина ГА, Махмудова АР, Магомедханова ДМ. Воздействие искусственного прерывания беременности в I триместре на нейроэндокринную систему женщины. В: Мать и дитя. 2017. с. 223-4. Тез. матер. X регионального научн. форума; 2017 Мар 17; Казань.

26. Гафійчук НВ. Оптимізація діагностики та лікування гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції у жінок із ановуляторним безпліддям [автореферат]. Київ: Нац. мед. академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; 2013. 19 с.

27. Герасимов АМ. Причины бесплодия при наружном эндометриозе (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2016;(5):51-4.

28. Герман ДГ. Полипы эндометрия в репродуктивном возрасте: штрихи к клиническому портрету. Репродуктивная эндокринология. 2016;(3):39-43.

29. Гилязутдинов ИА. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве. Руководство для врачей. Москва: МЕДпрессинформ; 2016. 416 с.
30. Глуховец БИ, Глуховец НГ, Новикова ЕИ. Искусственное бесплодие современных женщин (медицинские и социальные аспекты). В: Мать и дитя. 2017. с. 224-5. Тез. матер. X регион. научн. форума; 2017 Мар 17; Казань.
31. Гомболевская НА, Муравьева ВВ, Марченко ЛА, Анкирская АС. Современные возможности этиологической диагностики хронического эндометрита. Акушерство и гинекология. 2012;8(1):40-5.
32. Грідчін СВ. Субмукозна міома матки: тактика лікування та відновлення репродуктивної функції. Здоровье женщины. 2016;(2):148-9.
33. Грищенко МГ. Показники системного клітинного імунітету як предиктори ефективності допоміжних репродуктивних технологій у жінок з безплідністю, зумовленою хронічними запальними захворюваннями органів малого таза. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2010;(4):189-2.
34. Гюльмамедова ІД. Диференційований підхід до діагностики та лікування безплідного шлюбу із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій [автореферат]. Донецьк: Донецький нац. медичний ун-т; 2009. 40 с.
35. Данусевич ИН. Частота встречаемости хронического эндометрита у женщин с различными вариантами репродуктивных нарушений. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013;4(92):18-20.
36. Дейнека НВ, Целкович ЛС, Иванова ТВ, Васюхина АА. Психологическая реабилитация женщин, страдающих бесплодием. В: Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и крепкой семье. Самара; 2015. с. 80-3. Материалы научн.-практ. конференции, посвященной 30-летию Перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина; 2015 Янв 25; Самара.
37. Денисенко СВ. Інформаційні технології в стратегії збереження та відновлення репродукції людини [автореферат]. Київ: Нац. мед. акад. післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 2014. 46 с.

38. Дронова ВЛ, Корниенко СМ. Клинико-анамнестические особенности и качество жизни женщин с патологией эндометрия на фоне миомы матки. Медичні перспективи. 2017;XXII(1):81-8.

39. Єжова АВ. Особливості алгоритму допоміжних репродуктивних технологій після оперативного лікування жінок з ендометріомами яєчників. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28 (Ч 3). с. 137-40.

40. Жук СІ, Воробей-Віховська ВМ. Динаміка показників системи гемостазу як прогностичний критерій наслідків програм допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'є жінчини. 2016;(5):165-70.

41. Задорожна ТД, Венцківський БМ, Килихевич СМ, Поладич ІВ. Імуногістохімічні особливості експресії прогестеронових рецепторів плацентарного бар'єра в жінок із багатоплідною вагітністю, що зумовлена ДРТ Патологія. 2016;(1):61-7.

42. Запорожан ВМ, Непорада СМ. Фактори ризику розвитку міоми матки у жінок репродуктивного віку. Одес. мед. журнал. 2014;(2):37-40.

43. Казачков ЕА, Казачкова ЭА, Воропаева ЕЕ, Мирошниченко ЛЕ, Хелашвили ИГ. Морфофункциональная характеристика нарушенной рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. Архив патологии 2014;(3):53-8.

44. Карпунина ТИ. Микрофлора влагалища и сенсibilизация к микробным антигенам у женщин с привычным невынашиванием беременности. Вестник Рос. Военно-медицинской академии. 2016;(Приложение Ч II):569-70.

45. Козырева ЕВ, Давидян ЛЮ. Иммуногистохимические особенности хронического эндометрита при бесплодии и невынашивании беременности (обзор литературы). Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2015;4(36):124-31.

46. Колесник АВ. Особенности женского бесплодия при сочетанной патологии матки. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2012;21(Ч 2). с. 276-80.

47. Коритко ОО. Лікування пацієток з безплідністю, асоційованою з метаболічним синдромом. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;(6):84-7.

48. Корнацька АГ, Ракша П, Колесніченко ІС, Чубей ГВ. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку (огляд літератури). Здоровье женщины. 2015;(1):10-3.

49. Корниенко СМ. Качество жизни женщин с бесплодием и патологией эндометрия в поздний репродуктивный период. Здоровье женщины. 2017;(2):118-21.

50. Коцабин НВ, Макарчук ОМ. Особливості експресії ядерних стероїдних рецепторів в ендометрії у жінок з невдалими спробами запліднення *in vitro* в анамнезі. Здоровье женщины. 2016;(9):155-8.

51. Коцабин НВ, Макарчук ОМ. Анамнестичні фактори, які формують репродуктивне здоров'я жінок із неодноразовими невдалими спробами запліднення *in vitro*. Здоровье женщины. 2016;(8):140-3.

52. Кушніренко ДО. Особливості діагностики та лікування безпліддя неясного генезу [автореферат]. Київ: Нац. мед. академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 2012. 20 с.

53. Лещова ОД. Імунологічні аспекти неефективності допоміжних репродуктивних технологій. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 3). с. 142-7.

54. Литвин НВ, Генік НІ. Оцінка причин ранніх втрат вагітності у жінок із безпліддям, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;(1):84-9.

55. Литвинова СВ. Патогенетична роль протеїназ їх інгібіторів у формуванні патології репродуктивної системи жінок [автореферат]. Донецьк: Донецький нац. мед. ун-т ім. М. Горького; 2013. 20 с.

56. Лопатка КМ. Проблеми сучасного безпліддя у жінок Сумського регіону [робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра]. Суми; Мед. ін-т СумДУ; 2012. 76 с.

57. Льовкіна ОЛ. Корекція стнау ендометрія у жінок репродуктивного віку із первинним стрес-індукованим непліддям [автореферат]. Вінниця: Вінницький нац. мед. ун-т ім. М.І. Пирогова; 2014. 18 с.
58. Лызикова ЮА. Хронический эндометрит как причина нарушенной репродуктивной функции у женщин. Проблемы здоровья и экологии. 2015;3(45):9-16.
59. Мандзій ІМ. Діагностика та лікування безплідності у жінок з хронічним тазовим болем [автореферат]. Київ: ДУ "Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України"; 2013. 19 с.
60. Меньшиков ВН. Микробиологические и вирусологические методы исследования. Москва: Медицина; 2015. 278 с.
61. Мінцер ОП. Статистичні методи дослідження при виконанні дисертаційних робіт. Практична медицина. 2016;(2):35-42.
62. Назаренко ГИ. Лабораторные методы исследования. Москва: Медицина; 2016. 342 с.
63. Олина АА. Местный иммунитет и локальная иммунотерапия эктопии шейки матки. Журнал акушерства и женских болезней. 2017;LV(Вып. 4):71-6.
64. Оксюта ВМ. Відновлення репродуктивної функції у жінок із безпліддям при гіпотиреозі (клінічне дослідження) [автореферат]. Вінниця: Вінницький нац. мед. ун-т ім. М.І. Пирогова; 2014. 21 с.
65. Онищук ОД. Підготовка жінок з безпліддям до запліднення *in vitro* після невдалих попередніх спроб [автореферат]. Київ: Нац. мед. акад. післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 2016. 26 с.
66. Палига ІЄ. Прогнозування невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2017;(2):122-3.
67. Палига ІЄ. Дискусійні питання прогнозування ефективності допоміжних репродуктивних технологій. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2015;24(Ч 3). с. 252-8.
68. Паращук ВЮ, Луцкий АС, Грищенко НГ. Эффективность разных

протоколов підготовки ендометрія при переносі витрифіцированих/отогретих ембріонів. Здоров'я жінки. 2017;(2):30-2.

69. Паращук ЮС, Каліновська ОІ, Грищенко МГ, Паращук ВЮ. Безплідність у шлюбі: навч. посібн. Харків: Харківський нац. мед. ун-т; 2014. 126 с.

70. Перминова СГ. Особенности овариального резерва у женщин с бесплодием и аутоиммунным тиреоидитом. Акушерство и гинекология. 2012;(1):60-3.

71. Петренко НВ. Діагностичні маркери ендокринного безпліддя. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015;(1):165-7.

72. Петров ЮА, Байкулова ТЮ. Современные представления о проблеме искусственного прерывания беременности (обзор литературы). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016;8(5):727-31.

73. Петров ЮА, Арндт ИГ, Галущенко ЕМ. Иммуногистологические аспекты патогенеза хронических воспалительных заболеваний женских половых органов. Молодой ученый. 2016;22-1(126):25-6.

74. Петров ЮА. Информативность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях. Фундаментальные исследования. 2012;(1-1):85-8.

75. Петров ЮА. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение, профилактика [автореферат]. Москва: П мед. ин-т; 2012. 47 с.

76. Петропавловська ВО. Тактика проведення допоміжних репродуктивних технологій у пацієнок із супутнім ожирінням та метаболічним синдромом. Здоров'я жінки. 2016;(8):134-6.

77. Петропавловська ВО. Тактика проведення допоміжних репродуктивних технологій у пацієнок з надлишковою масою тіла та метаболічним синдромом [автореферат]. Київ: Нац. мед. акад. післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 2017. 20 с.

78. Пирогова ВІ, Козловський ІВ, Голота ЛІ. Лікування хронічного ендометриту у жінок з безпліддям. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2014;(2):116-8.

79. Пирогова ВІ. Инновационные подходы к преодолению бесплодия в супружестве. Здоровье женщины. 2014;(9):37-40.

80. Полякова ЄА. Оптимізація діагностики та ведення ановуляторного безпліддя у жінок з різними варіантами носійства поліморфних алелів генів ферментів детоксикації [автореферат]. Одеса: Одеський нац. мед. ун-т; 2012. 20 с.

81. Прудніков ПМ. Роль ехографічних досліджень у тактиці ведення жінок з аденоміозом та гіперпластичними процесами ендометрія / П.М. Прудніков. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 2). с. 113-9.

82. Радзинский ВЕ, Киселев ВИ, Муйжнек ЕЛ, Ордянц ИМ, Добрецова ТА. Хронический эндометрит и фертильность: новые ответы. Терапевтические возможности преодоления хронического воспаления в эндометрии и улучшения фертильности. 2016;(Инф. бюл.):75-83.

83. Радзинский ВЕ, Петров ЮА, Калинина ЕА, Широкова ДВ, Полина МЛ. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита. Казанский медицинский журнал. 2017;98(1):27-34.

84. Романенко ТГ, Чайка ОІ. Клініко-статистичний аналіз патології щитоподібної залози у жінок з безпліддям. Здоровье женщины. 2015;(7):178-80.

85. Рыкова ОВ. Недостаточность лютеиновой фазы: лабораторные аспекты диагностики: мнение Практического комитета Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproduction Medicine). Здоровье женщины. 2016;(2):98-100.

86. Рыбалка АН, Сулима АН, Яковчук ЕК, Дига МА. Хронический эндометрит: пути решения проблемы (обзор литературы). Современная медицина: актуальные вопросы. 2016;(54-55):14-23.

87. Сасенко АІ. Відновлення функціональної активності ендометрія у безплідних жінок з невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій [автореферат]. Одеса: Одеський нац. мед. ун-т; 2015. 21 с.

88. Сегедій ЛІ. Сучасний стан проблеми безпліддя та невиношування вагітності: перспективи поліпшення ситуації за умов запліднення *in vitro*. Здоровье женщины. 2014;(8):159-63.

89. Семенюк ЛМ, Воронкова НМ. Дослідження гравідарних можливостей ендометрія у жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 3). с. 59-63.

90. Семенюта ОМ. Діагностичні труднощі при комбінованому ановуляторному безплідді. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015;(2):162-6.

91. Синенко ВВ. Генетические маркеры антиоксидантной защиты у детей, рожденных благодаря вспомогательным репродуктивным технологиям. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;(1):12-5.

92. СклярOVA ВО. Ризик непліддя при автоімунному тиреоїдиті. Львівський медичний часопис. 2013;(3):75-9.

93. Страховецька ЮВ. Тактика допоміжних репродуктивних технологій після оперативного лікування жінок з ендометріомами яєчників. Здоровье женщины. 2016;(8):144-6.

94. Страховецька ЮВ. Тактика допоміжних репродуктивних технологій після оперативного лікування у жінок з ендометріомами яєчників [автореферат]. Київ: Нац. мед. акад. післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 2017. 19 с.

95. Суслікова ЛВ. Патогенез, діагностика та комплексне лікування порушень рецептивності ендометрія в жінок з трубно-перитонеальним безпліддям запального генезу [автореферат]. Одеса: Одеський нац. мед. ун-т; 2011. 40 с.

96. Таравнех ДШ. Патогенетичне обґрунтування підготовки ендометрія в програмах екстракорпорального запліднення у пацієнок з тромбофлебією [автореферат]. Харків: Харківський нац. мед. ун-т; 2017. 25 с.

97. Татарчук ТФ. Особенности ультразвуковой картины полипов и микрополипов эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2016;(4):322-31.

98. Татарчук ТФ, Герман ДГ, Редько НА. Новое в диагностике хронического эндометрита. Збірник наук. праць ДУ «КНДШПАГ». Київ; 2014. с. 290-4.

99. Татарчук ТФ, Косей НВ, Регеда СИ. Роль гиперпролактемии в генезе стресс-индуцированного бесплодия и возможности ее коррекции. Здоровье женщины. 2017;(6):31-9.

100. Толибова ГХ. Сравнительная оценка морфологических критериев эндометриальной дисфункции у пациенток с первичным бесплодием, ассоциированным с воспалительными заболеваниями малого таза, наружным генитальным эндометриозом и миомой матки. Журнал акушерства и женских болезней. 2016;LXV(6):52-60.

101. Толстанова ГА. Актуальные аспекты патогенеза хронического эндометрита у пациенток с нереализованной репродуктивной функцией. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2016;27(Ч 2). с. 156-63.

102. Толстанова ГО. Патологія ендометрія різного генезу як причина порушень репродуктивної функції. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 1). с. 212-7.

103. Толстанова ГО. Особливості безпліддя у пацієнок з поєднаною патологією ендометрія і яєчників. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 2). с. 140-6.

104. Толстанова ГО. Роль ехографічних досліджень у діагностиці безпліддя у жінок з патологією ендометрія. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 3). с. 148-55.

105. Толстанова ГО. Хронічний ендометрит як причина жіночого безпліддя. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2016;27(Ч 2). с. 261. Тези матеріалів наук.-практ. семінару із міжнар. участю Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги;2016 Жовт 20;Київ.

106. Турлінова ЗО. Тактика проведення репродуктивних технологій у пацієнок з гіперандрогенією [автореферат]. Киев: Нац. мед. акад. післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 2014. 21 с.

107. Фадеев ВВ. Репродуктивная функция женщин с патологией щитовидной железы. Проблемы репродукции. 2016;(1):70-7.

108. Хміль СВ, Хміль МС, Микула РП. Критерії оцінки якості яйцеклітин у програмах екстракорпорального запліднення. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;(1):144-7.

109. Хміль СВ, Кулик П, Хміль АС. Сучасні підходи до лікування жінок із безпліддям на фоні генітального ендометріозу перед програмами допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;(1):140-3.

110. Цаллагова ЛВ, Кабулова ИВ, Золоева ИА. Роль хронического эндометрита в генезе бесплодия. Кубанский научный медицинский вестник. 2014;4(146):131-6.

111. Чермак П. Безпліддя у жінок пізнього репродуктивного віку: діагностика і тактика лікування [автореферат]. Київ: Нац. мед. академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 2012. 33 с.

112. Ширева ЮВ. Аэробный вагинит – реальная угроза сохранению репродуктивного здоровья. В: Здоровье и образование ребенка. Пермь; 2012. с. 428-30. Тезисы материалов I Всерос. науч.-практ. конф; 2012; Пермь.

113. Шиянова СВ. Тактика допоміжних репродуктивних технологій у жінок з вродженими аномаліями розвитку матки. Здоровье женщины. 2017;(8):96-8.

114. Шостак ЮМ. Оптимізація тактики ведення пацієнток з ановуляторною безплідністю на фоні оперованих яєчників. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Вип. 3). с. 165-9.
115. Щербина НА, Таравнех ДШ. Патогенетические факторы риска неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения у женщин с тромбофилией. Международный медицинский журнал. 2016;(2):35-8.
116. Юзько ОМ. Сучасні питання допоміжних репродуктивних технологій у жінок з генітальним ендометріозом. Клінічна медицина. 2015;(4):78-86.
117. Яковчук ЕК, Сулима АН, Рыбалка АН, Дижма МА, Аникин СС, Симачева СА. Хронический эндометрит: современное состояние проблемы, основные аспекты патогенеза, влияние на репродуктивную функцию. Рос. вестник акушера-гинеколога. 2016;16(5):37-41.
118. Aflatoonian A, Bagheri RB, Hosseinisadat R. The effect of endometrial injury on pregnancy rate in frozenthawed embryo transfer: A randomized control trial. Int J Reprod BioMed. 2016;14(7):453-8.
119. Aldo PB, Craveiro V, Guller S, Mor G. Effect of culture conditions on the phenotype of THP-1 monocyte cell line. American Journal of Reproductive Immunology. 2013;70:80-6.
120. Apostolopoulos NV, Alexandraki KI, Gorry A, Coker A. Association between chronic pelvic pain symptoms and the presence of endometriosis. Arch Gynecol Obstet. 2016;293(2):439-45.
121. Baum M, Yerushalmi GM, Maman E, et al. Does local injury to the endometrium before IVF cycle really affect treatment outcome? Results of a randomized placebo controlled trial. Gynecol Endocrinol. 2012;(28):933-6.
122. Begum T, Chowdhury SR. Aetiology and pathogenesis of endometriosis. Mymensingh Med J. 2013;22(1):218-21.
123. Benagiano G, Brosens I, Lippi D. The history of endometriosis. Gynecol Obstet Invest. 2014;78(1):1-9.

124. Bouquet De Jolinière J, Ayoubi JM, Gianaroli L, Dubuisson JB, Gogusev J, Feki A. Endometriosis: a new cellular and molecular genetic approach for understanding the pathogenesis and evolutivity. *Front Surg.* 2014;(27):1-16.
125. Brady PC, Stanic AK, Styer AK. Uterine fibroids and subfertility: an update on the role of myomectomy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2013;25(3):255-9.
126. Bricou A, Borghese B, Batt RE, et al. How does peritoneal fluid flow influence anatomical distribution of endometriotic lesions? *Gynecol Obstet Fertil.* 2012;37(4):325-33.
127. Bricou A, Batt RE, Chapron C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: why Sampson seems to be right *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138(2): 127-34.
128. Brilhante AV, Augusto KL, Portela MC, et al. Endometriosis and ovarian cancer: an integrative review (endometriosis and ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(1):11-6.
129. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2012;3(360):268-79.
130. Chronopoulou E, Harper JC. IVF culture media: past, present and future. *Hum Reprod Update.* 2015;(21):39-55.
131. Christofolini DM, Vilarino FL, Mafra FA, et al. Combination of polymorphisms in luteinizing hormone β , estrogen receptor β and progesterone receptor and susceptibility to infertility and endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158(2):260-4.
132. Cicinelli E, DeZiegler D, Nicoletti R., et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril.* 2012;89(3):677-84.
133. Cohen RA, Check JH, Dougherty MP. Evidence that exposure to progesterone alone is a sufficient stimulus to cause a precipitous rise in the immunomodulatory protein the progesterone induced blocking factor (PIBF). *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(2):221-9.

134. Czyzyk A, Podfigurna A, Szeliga A, Meczekalski B. Update on endometriosis pathogenesis. *Minerva Ginecol.* 2017 Mar;(7):77.
135. De Barros IBL, Malvezzi H, Gueuvoghlanian-Silva BY, et al. What do we know about regulatory T cells and endometriosis? A systematic review. *Reprod Immunol.* 2017;(120):48-55.
136. Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, Racicot K, Mor G. The role of inflammation for a successful implantation. *American Journal of Reproductive Immunology* 2014;(72):141-7.
137. Donnez J, Donnez O, Orellana R, Binda MM. Dolmans Endometriosis and infertility. *Panminerva Med.* 2016;58(2):143-50.
138. Eisenberg VH, Weil C, Chodick G, Shalev V. Epidemiology of endometriosis: a large population (based database study in a 2 million member health care provider. *BJOG.* 2017 Apr;(26):89.
139. El-Toukhy T, Sunkara S, Khalaf Y. Local endometrial injury and IVF outcome: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online.* 2012;(25):345-54.
140. Evans-Hoeker EA, Young SL. Endometrial receptivity and intrauterine adhesive disease. *Seminars in Reproductive Medicine.* 2014;32(5):392-401.
141. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reproductive Biomedicine Online.* 2013;(27):530-8.
142. Galliano D, J Bellver, Díaz-García C, Simon C, Pellicer A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Hum Reprod Update.* 2015;(21):13-38.
143. Gargett CE, Schwab KE, Brosens JJ, Benagiano GI. Brosens Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early onset endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2014;20(7):591-8.
144. Gargett CE, Lederman FL, Lau TM, Taylor NH, Rogers PA. Lack of correlation between vascular endothelial growth factor production and endothelial cell proliferation in the human endometrium. *Hum Reprod.* 2012;(14):2080-8.

145. Garrido-Gomez T, Qui Nonero A, Antunez O, Díaz-Gimeno P, Bellver J, Simon C, et al. Deciphering the proteomic signature of human endometrial receptivity. *Hum Reprod.* 2014;(29):1957-67.
146. Gnainsky Y, Granot I, Aldo P, Barash A, Or Y, Mor G, et al. Biopsy-induced inflammatory conditions improve endometrial receptivity: the mechanism of action. *Reproduction.* 2015;(149):75-85.
147. Gibreel A, Badawy A, El-Refai W, El-Adawi N. Endometrial scratching to improve pregnancy rate in couples with unexplained subfertility: a randomized controlled trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2013;(39):680-4.
148. Gingold JA, Lee JA, Rodriguez-Purata J, Whitehouse MC, Sandler B, Grunfeld L, et al. Endometrial pattern, but not endometrial thickness, affects implantation rates in euploid embryo transfers. *Fertil Steril.* 2015;(104):620.
149. Granot I, Gnainsky Y, Dekel N. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome. *Reproduction* 2012;(144):661-8.
150. Hapangama DK, Kamal AM, Bulmer JN. Estrogen receptor b: the guardian of the endometrium. *Hum Reprod Update.* 2015;(21):174-93.
151. Hou Z, Mao YD, Liu JY. Study on the factors associated with clinical pregnancy rate of in(vitro fertilization in endometriosis related infertility. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2013;48(1):6-10.
152. Jensen JR, Coddington CC. Evolving spectrum: the pathogenesis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(2):379-88.
153. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after *in vitro* fertilization. *Fertil Steril.* 2012;2(93):437-41.
154. Karita M, Yamashita Y, Hayashi A, et al. Does advanced-stage endometriosis affect the gene expression of estrogen and progesterone receptors in granulosa cells? *Fertil Steril.* 2012;95(3):889-94.

155. Khan K, Fujishita A, Kitajima M, et al. Intra-uterine microbial colonization and occurrence of endometritis in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(11):2446-56.
156. Kim A, Jung H, Choi WJ, Hong SN, Kim HY. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014;(53):360-5.
157. Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis *Am J Reprod Immunol.* 2012;66(5):410-5.
158. Klein S, D'Hooghe T, Meuleman C, Dirksen C, Dunselman G, Simoens S. What is the societal burden of endometriosis(associated symptoms? a prospective Belgian study. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(1):116-24.
159. Krubnikov M, Vetvicka V. Immunological aspects of endometriosis: a review. *Ann Transl Med.* 2015;3(11):153.
160. Kwan I, Bhattacharya S, Kang A, Woolner A. Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction (IVF and ICSI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014: CD005289.
161. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update.* 2014;(20):124-40.
162. LaMonica R, Pinto J, Luciano D, Lyapis A, Luciano A. Incidence of septate uterus in reproductive(aged women with and without endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(4):610-3.
163. Liu N, Zhou C, Chen Y, Zhao J. The involvement of osteopontin and b3 integrin in implantation and endometrial receptivity in an early mouse pregnancy model. *European Journal of Obstetrics Gynaecology and Reproductive Biology.* 2013;(170):171-6.
164. Luisi S, Pizzo A, Pinzauti S, Zupi E, Centini G, Lazzeri L, et al. Neuroendocrine and stressrelated aspects of endometriosis. *Neuro Endocrinol Lett.* 2015;36(1):15-23.

165. McLaren JF. Infertility and management of unexplained infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;(39):4453-63.
166. Mechsner S. Endometriosis : An often unrecognized pain disorder. *Schmerz.* 2016;30(5):477-90.
167. Mehasseb MK, Panchal R, Taylor AH, et al. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertil Steril.* 2012;95(7):2228-35.
168. Nastri CO, Ferriani RA, Raine-Fenning N, Martins WP. Endometrial scratching performed in the non-transfer cycle and outcome of assisted reproduction: a randomized controlled trial. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2013;(42):375-82.
169. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril.* 2011;96(2):366-73.
170. Nouri K, Ott J, Krupitz B, Huber JC, Wenzl R. Family incidence of endometriosis in first-, second-, and third-degree relatives: case-control study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;11(8):85.
171. Okada H, Tsuzuki T, Shindoh H, et al. Regulation of decidualization and angiogenesis in the human endometrium: mini review. *J Obstet Gynaecol.* 2014;(40):1180-7.
172. Olovsson M. Immunological aspects of endometriosis: an update. *Am J Reprod Immunol.* 2012;66(1):101-4.
173. Osteen KG, Bruner-Tran KL, Eisenberg E. Reduced progesterone action during endometrial maturation: a potential risk factor for the development of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;83(3):529-37.
174. Parente Barbosa C, Bentes De Souza AM, Bianco B, Christofolini DM. The effect of hormones on endometriosis development. *Minerva Ginecol* 2011;63(4):375-86.

175. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;(19):131-56.
176. Polat M, Bozdag G, Yarali H. Best protocol for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive technologies: fact or opinion? *Semin Reprod Med.* 2014;(32):262-71.
177. Polat M, Boynukalın FK, Yaral I, Esinler I, Yaral H. Endometriosis is not associated with inferior pregnancy rates in in vitro fertilization: an analysis of 616 patients. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;78(1):59-64.
178. Potdar N, Gelbaya T, Nardo LG. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2012;(25):561-71.
179. Rahmioglu N, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetics of endometriosis. *Womens Health.* 2015;11(5):577-86.
180. Rogers P, Adamson GD, AlJefout M, et al. A. Research priorities for endometriosis. *Reprod. Sci.* 2017;24(2):202-26.
181. Rotman C, Fischel L, Cortez G, et al. A search to identify genetic risk factors for endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69(1):92-5.
182. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gomez E, Fernandez-Sanchez M, Carranza F, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril.* 2013;(100):818-24.
183. Rovei V, Dalmaso P, Gennarelli G, Lantieri T, Basso G, Benedetto C, et al. IVF outcome is optimized when embryos are replaced between 5 and 15 mm from the fundal endometrial surface: a prospective analysis on 1184 IVF cycles. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;(11):114.
184. Saha R, Kuja-Halkola R, Tornvall P, Marions L. Reproductive and lifestyle factors associated with endometriosis in a large cross – sectional population Sample. *J. Womens Health.* 2017;26(2):152-8.

185. Sela HY, Goldman-Wohl DS, Haimov-Kochman R, et al. Human trophoctoderm apposition is regulated by interferon g-induced protein 10 (IP-10) during early implantation. *Placenta*. 2013;(34):222-30.
186. Schlitzer A, McGovern N, Ginhoux F. Dendritic cells and monocyte-derived cells: Two complementary and integrated functional systems. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;(41):9-22.
187. Shohayeb A, El-Khayat W. Does a single endometrial biopsy regimen (S-EBR) improve ICSI outcome in patients with repeated implantation failure? A randomised controlled trial. *Eur. J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;(164):176-9.
188. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod*. 2012;27(5):1292-9.
189. Siristatidis C, Nissotakis C, Chrelias C, Iacovidou H, Salamalekis E. Immunological factors and their role in the genesis and development of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;32(2):162-70.
190. Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int J Reprod Med*. 2014;(3):51.
191. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS One*. 2014;9(2):24.
192. Tan SY, Hang F, Purvarshi G, et al. Decreased endometrial vascularity and receptivity in unexplained recurrent miscarriage patients during midluteal and early pregnancy phases. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;(54):522-6.
193. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):659-67.
194. Teixeira DM, Dassuncao LA, Vieira CV, Barbosa MA, Coelho Neto MA, Nastri CO, et al. Ultrasound guidance during embryo transfer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;(45):139-48.

195. Uccella S, Cromi A, Agosti M, et al. Fertility rates, course of pregnancy and perinatal outcomes after laparoscopic ureterolysis for deep endometriosis: A long-term follow-up study. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(6):800-5.
196. Vercellini P., Vigan P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):261-75.
197. Verit FF, Yucel O. Endometriosis, leiomyoma and adenomyosis: the risk of gynecologic malignancy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;10(14):5589-97.
198. Wang Dong-Ying, Tian Li, Shen Danhua, Zhen-Juan Y. Histological component quantification for the evaluation of endometrial receptivity in women with natural cycles undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2017;(56):368-70.
199. Wetendorf M, DeMayo FJ. The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;(357):108-18.
200. Wilbur MA, Shih IM, Segars JH, Fader AN. Cancer implications for patients with endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2017;35(1):110-6.
201. Yeung TW, Chai J, Li RH, Lee VC, Ho PC. The effect of endometrial injury on ongoing pregnancy rate in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2014;(29):2474-81.
202. Ziebe S, Loft A, et al. A randomized clinical trial to evaluate the effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in embryo culture medium for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility.* 2013;(99):1600-9.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Толстанова ГА. Актуальные аспекты патогенеза хронического эндометрита у пациенток с нереализованной репродуктивной функцией. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2016;27(Ч 2). с. 156-63.
2. Толстанова ГО. Патологія ендометрія різного генезу як причина порушень репродуктивної функції. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 1). с. 212-7.
3. Толстанова ГО. Особливості безпліддя у пацієнток з поєднаною патологією ендометрія і яєчників. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 2). с. 140-6.
4. Толстанова ГО. Роль ехографічних досліджень у діагностиці безпліддя у жінок з патологією ендометрія. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 3). с. 148-55.
5. Толстанова ГО. Патологія ендометрія у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією: діагностика та тактика лікування безпліддя. Здоровье женщины. 2018;(5):108-10.
6. Толстанова ГО. Хронічний ендометрит як причина жіночого безпліддя. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2016;27(Ч 2). с. 261. Тези матеріалів науково-практ. семінару з міжнар. участю Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги;2016 Жовт 20;Київ.
7. Толстанова ГО. Особливості патології ендометрія при порушеннях репродуктивної функції. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 1). с. 231. Тези матеріалів науково-практ. семінару з міжнар. участю Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги;2017 Трав 25;Київ.

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (Київ, 2016), тема «Хронічний ендометрит як причина жіночого безпліддя» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (Київ, 2017), тема «Особливості патології ендометрія при порушеннях репродуктивної функції» (доповідь, тези).