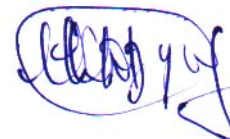


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА



КОЗУБ МАКСИМ МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 618.31-072.1-007.274-084

**ВІДНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК, ЯКІ
ПЕРЕНЕСЛИ ОПЕРАТИВНІ ВТРУЧАННЯ З ПРИВОДУ ТРУБНОЇ
ВАГІТНОСТІ: КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України.

Науковий консультант:

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

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Корнацька Алла Григорівна**, ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», завідувач відділення реабілітації репродуктивної функції жінок;

доктор медичних наук, професор **Товстановська Валентина Олександрівна**, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця МОЗ України, професор кафедри акушерства і гінекології № 1;

доктор медичних наук, професор **Семенюк Людмила Миколаївна**, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, завідувач відділу репродуктивної медицини та хірургії.

Захист відбудеться «19» лютого 2021 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «18» січня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук професор



О. А. Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Частота позаматкової вагітності в Європі становить 0,2-2,4% від усіх вагітностей, а в Україні – 15,4 на 1 000 вагітностей, а співвідношення маткової та ектопічної вагітності становить 1:100 (Вдовиченко Ю.П., 2015; Chirculescu B., 2017; Karahasanoglu A., 2016; Kurt T., 2018).

Трубна вагітність (ТВ) становить 93,0–98,5% у структурі позаматкової вагітності. Місцями імплантації плідного яйця у матковій трубці є ампула (73%), перешийок (13%), фімбріальний відділ (12%) та інтерстиціальна ділянка маткової труби (3%). Співвідношення трубної вагітності у правій і лівій трубці – 6:5. Шийкова вагітність зустрічається у 10,7%, черевна – у 0,8-1,1%, яєчникова – у 0,8% випадків (Товстановська В.О., 2017; Xigomeritis P., 2015; Chirculescu B., 2017; Khan Z., 2019).

Факторами ризику розвитку трубної вагітності є: наявність попередніх тазових запальних захворювань, викликаних специфічними інфекціями в анамнезі, наявність ускладнень попередніх вагітностей та пологів, попередні реконструктивно-пластичні операції на маткових трубах, лапаротомні втручання органах малого тазу – виконання міомектомії, адгезіолізісу, екстреність попередньої операції, дренивання черевної порожнини, попередня позаматкова вагітність, безпліддя в анамнезі, використання допоміжних репродуктивних технологій, внутрішньоматкової системи з метою контрацепції, зовнішній генітальний ендометріоз, внутрішньочеревні аномалії та куріння (Корнацька А.Г., 2018; Дубинская Е.Д., 2012; Escobar-Padilla B., 2017; Chua S.J., 2017; Gaskins A.J., 2018; Wang X., 2019).

Спайковий процес без інтраопераційного застосування протиспайкових засобів після лапаротомного лікування трубної вагітності розвивається у 94–100%, а після лапароскопічного – у 75–81% пацієток (Семенюк Л.М., 2019; Фаткуллин И.Ф., 2012, Volnick A., 2015), що є причиною настання повторної трубної вагітності у 7–27% жінок (Lugo E., 2013).

Проведені експериментальні дослідження, які довели, що радіохвильова енергія як сучасний метод фізичного впливу на тканини, котрий характеризується ранньою регенеративною репарацією, мінімальним коагуляційним некрозом, має великі перспективи застосування в ендоскопічній реконструктивній гінекології (Козуб М.І., Риженко Ю.В., 2018).

У зв'язку з вищевикладеним, подальше підвищення ефективності лікування пацієток із трубною вагітністю має включати використання органозберігаючих лапароскопічних методик лікування з використанням хірургічних енергій, які завдають мінімальне пошкодження стінки маткової труби, інтраопераційне використання вискоєфективних протиспайкових засобів у комплексі з біотехнологічними препаратами, фізіотерапевтичними методиками відновлення функціональної спроможності маткових труб та допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), що допоможе вплинути на більшість етіологічних чинників спайкоутворення, відновлення морфологічної та функціональної спроможності маткових труб у післяопераційний період, сприятиме настанню вагітності у частини жінок з відсутністю

ефекту від лапароскопічного лікування та реабілітаційної терапії і, таким чином, збільшить кількість пацієнок із відновленою репродуктивною функцією у післяопераційний період.

Все вищенаведене обумовлює актуальність обраної теми дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології № 2 Харківської медичної академії післядипломної освіти у межах виконання комплексних науково-дослідних програм «Оптимізація методики діагностики, ендоскопічної допомоги та реабілітації пацієнок із захворюваннями придатків матки», державна реєстрація № 0112U000974 та «Експериментальне обґрунтування та клінічне застосування біотехнологічних препаратів у відновленні фертильності пацієнок репродуктивного віку при ендоскопічному лікуванні матки та придатків», державна реєстрація № 0118U000316.

Мета дослідження – підвищення ефективності відновлення репродуктивного здоров'я у жінок із трубною вагітністю після її лапароскопічного лікування шляхом визначення в експерименті та клініці особливостей впливу різних видів хірургічних енергій, протиспайкових бар'єрів, біотехнологічного препарату та допоміжних репродуктивних технологій на відновлення фертильності вищевказаних пацієнок.

Для досягнення зазначеної мети було поставлено такі **завдання**.

1. В умовах експерименту на щурах лінії Вістар з'ясувати ступінь розвитку спайкового процесу в черевній порожнині піддослідних тварин, морфологічні зміни в тканині яйцеводів самок щурів, фертильність самок щурів лінії Вістар після розрізу їх яйцеводів діатермічною енергією та використання загальноприйнятого методу профілактики розвитку спайкового процесу порівняно з відповідним показником у щурів контрольної групи.

2. Дослідити та порівняти вплив радіохвильової енергії з діатермічною енергією та загальноприйнятим методом профілактики спайкового процесу на ступінь його розвитку в черевній порожнині піддослідних тварин, морфологічні зміни в тканині яйцеводів самок щурів та фертильність самок щурів лінії Вістар у післяопераційний період у порівнянні з відповідним показником контрольної групи тварин.

3. Дослідити та порівняти вплив радіохвильової енергії з використанням протиспайкового бар'єру поліетиленоксиду (PEO) з натрійкарбоксиметилцелюлозою (СМС) або загальноприйнятого методу профілактики спайкового процесу на ступінь його розвитку в черевній порожнині піддослідних тварин, морфологічні зміни в тканині яйцеводів та фертильність самок щурів у післяопераційний період у порівнянні з відповідним показником контрольної групи тварин.

4. Дослідити та порівняти вплив радіохвильової енергії з інтраопераційним використанням протиспайкового бар'єру PEO з СМС, додатковим застосуванням біотехнологічного препарату та з ізольованим використанням протиспайкового бар'єру PEO з СМС на ступінь розвитку спайкового процесу в черевній порожнині піддослідних тварин, морфологічні зміни в тканині яйцеводів та фертильність самок щурів у післяопераційний період у порівнянні з відповідним показником контрольної групи тварин.

5. В умовах експерименту на самках мишей лінії BALB/c із моделлю передчасної недостатності яєчників дослідити та порівняти ступінь відновлення функціональної повноцінності репродуктивних органів після впливу на них біотехнологічного препарату шляхом вивчення гістологічної структури репродуктивних органів, статеві та генеративної функції тварин.

6. На підставі експериментальних досліджень розробити та оцінити ефективність комплексу лікування пацієток з трубною вагітністю із застосуванням лапароскопічної радіохвильової туботомії, протиспайкового бар'єру РЕО з СМС – інтраопераційно та реабілітації пацієток у післяопераційний період за допомогою стрептокінази із стрептодорназою, фізіотерапевтичних методик (комплекс 1) та порівняти одержані результати відновлення репродуктивної функції з відповідними популяційними показниками фертильності жінок контрольної групи.

7. Розробити та оцінити ефективність комплексу лікування пацієток із трубною вагітністю із застосуванням лапароскопічної радіохвильової туботомії, протиспайкового бар'єру РЕО з СМС – інтраопераційно та реабілітації пацієток у післяопераційний період за допомогою біотехнологічного препарату, стрептокінази із стрептодорназою, фізіотерапевтичних методик (комплекс 2) та порівняти одержані результати відновлення репродуктивної функції з відповідними популяційними показниками фертильності жінок контрольної групи.

8. Розробити та оцінити ефективність комплексу лікування пацієток з трубною вагітністю із застосуванням лапароскопічної радіохвильової туботомії, протиспайкового бар'єру гіалуронату натрію – інтраопераційно та реабілітації пацієток у післяопераційний період за допомогою біотехнологічного препарату, стрептокінази із стрептодорназою, фізіотерапевтичних методик (комплекс 3) та порівняти одержані результати відновлення репродуктивної функції з відповідними популяційними показниками фертильності жінок контрольної групи.

9. Представити порівняльну оцінку ступеня розвитку спайкового процесу після застосування у пацієток із трубною вагітністю запропонованих комплексів лікування.

10. Порівняти вплив різних запропонованих комплексів лікування на відновлення репродуктивної функції пацієток, настання маткової та повторної трубної вагітності.

11. Порівняти показники сукупного настання маткової та повторної трубної вагітності після проведення комплексів 1, 2, 3 та циклів допоміжних репродуктивних технологій пацієткам з невідновленою репродуктивною функцією після застосування запропонованих комплексів лікування.

12. Розробити комплекс заходів, спрямованих на оптимізацію методики відновлення репродуктивної функції пацієток із трубною вагітністю.

Об'єкт дослідження: фертильність за наявності в анамнезі органозберігаючого лапароскопічного втручання з приводу трубної вагітності.

Предмет дослідження: трубно-перитонеальне безпліддя після лапароскопічного втручання з приводу трубної вагітності, результати впровадження запропонованих комплексів лікування для відновлення репродуктивної функції пацієток із трубною вагітністю.

Методи дослідження: загальноклінічні, клініко-інструментальні (ультразвукові, ендоскопічні), гістоморфологічні, серологічні (імуноферментний аналіз), статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі проведених експериментальних досліджень на самках щурів лінії Вістар зі створення моделі оперованої маткової труби визначений ступінь спайкоутворення та деструкції стінки маткової труби при застосуванні під час оперативного втручання розрізу скальпеля, діатермічної та радіохвильової енергії.

Визначений вплив різних протиспайкових засобів та вперше застосованого біотехнологічного препарату плаценти на відновлення функціональної спроможності оперованої маткової труби. За результатами дослідження вперше доведений вплив біотехнологічного препарату на відновлення морфофункціонального стану та функції репродуктивних органів мишей з моделлю синдрому недостатності яєчників.

Доведено переваги розроблено комплексу лікування та реабілітації пацієнок із трубною вагітністю, що включає радіохвильову туботомію під час лапароскопії, використання протиспайкових бар'єрів – РЕО з СМС або гіалуроната натрію, біотехнологічного препарату, фізіотерапевтичної реабілітації та ДРТ.

Проаналізовано ступінь виникнення трубно-перитонеального безпліддя в післяопераційному періоді у пацієнок з трубною вагітністю.

Науково обґрунтований вплив гіалуроната натрію, біотехнологічного препарату, стрептокінази зі стрептодорназою, фізіотерапевтичної реабілітації та ДРТ на збільшення частоти настання маткової вагітності.

Практична значущість отриманих результатів. Встановлено, що найефективнішим методом профілактики розвитку спайкового процесу та відновлення репродуктивної функції у пацієнок із трубною вагітністю є застосування лапароскопічної радіохвильової туботомії з інтраопераційним введенням РЕО з СМС або гіалуронату натрію, а також використанням у післяопераційному періоді стрептокінази із стрептодорназою, біотехнологічного препарату, комплексу фізіотерапевтичних заходів та допоміжних репродуктивних технологій.

Запропонований комплекс лікування і реабілітації пацієнок із трубною вагітністю дозволяє відновити репродуктивну функцію та знизити ступінь спайкового процесу. Розроблені методи та схеми лікування оформлені у вигляді патентів: деклараційні патенти на корисні моделі № 59725 від 25.05.2011 р., № 103714 від 25.12.2015 р., № 105995 від 11.04.2016 р., № 109874 від 12.09.2016 р., № 114968 від 27.03.2017 р., № 123506 від 26.02.2018 р.).

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження використовуються в практичній роботі лікувально-профілактичних установ м. Харкова – Харківського обласного клінічного перинатального центру, міських клінічних пологових будинків № 1 та № 2, клініки репродуктивної медицини «Сана-Мед».

Теоретичні положення та практичні рекомендації роботи включено в цикл лекцій і практичних занять із акушерства та гінекології для лікарів-інтернів та слухачів післядипломної освіти Харківської медичної академії післядипломної освіти, Дніпропетровської медичної академії післядипломної освіти, Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок автора. Отримані дані є результатом самостійної роботи автора. Дисертантом самостійно визначено тему роботи, сформульовані мета та завдання дослідження, визначені основні етапи та напрямки їхньої досягнення. Проаналізовано наукову літературу з проблеми, проведено клініко-лабораторне обстеження тематичних хворих, виконані дослідження щодо вивчення патоморфологічних, гістологічних, клінічних, катамнестичних даних, особисто автором розроблені методики лапароскопічного лікування, інтраопераційної профілактики спайкового процесу та реабілітації у післяопераційний період репродуктивної функції пацієнток із трубною вагітністю із застосуванням радіохвильової терапії, РЕО з СМС, гіалуронату натрію, стрептокінази та стрептодорнази, біотехнологічного препарату, комплексу фізіотерапевтичних заходів і, за необхідності, допоміжних репродуктивних технологій. Автором самостійно проведено експериментальні дослідження на тваринах та клінічні спостереження за хворими, визначено метод їх лікування, оцінено ефективність проведених лікувальних заходів та їх віддалених результатів, на підставі яких сформульовано висновки і практичні рекомендації.

Роботу виконано на кафедрі акушерства та гінекології № 2 (завідувач кафедри – д-р мед. наук, професор М. І. Козуб) Харківської медичної академії післядипломної освіти (в.о. ректора – д-р мед. наук, професор О. І. Сердюк), на клінічних базах: КУОЗ «Спеціалізований міський клінічний пологовий будинок № 5 м. Харкова» (головний лікар – д-р мед. наук, професор М. І. Козуб), КЗОЗ «Харківський обласний клінічний перинатальний центр» (головний лікар – д-р мед. наук, професор, заслужений лікар України Н. М. Пасієшвілі), КУОЗ «Міський клінічний пологовий будинок № 2 ім. М. Х. Гельферіха» (головний лікар – заслужений лікар України Н. П. Герцен), ДЗ «Прикарпатський центр репродуктивної людини» МОЗ України, м. Івано-Франківськ (директор – канд. мед. наук, доцент, заслужений лікар України І. С. Головчак). Лабораторні дослідження проведено в лабораторії ТОВ «Інститут біореабілітації» (директор – канд. мед. н. С.М. Граматюк). Морфологічні дослідження проведено на кафедрі патологічної анатомії (завідувач кафедри – д-р мед. наук, професор В. Д. Марковський) Харківського Національного медичного університету (ректор – д-р мед. наук, професор В. А. Капустник). Експериментальні дослідження на тваринах проведено у віварії ІПКіК НАН України (директор – д-р мед. наук, професор, академік НАН України А. М. Гольцев, завідувач віварію – Л. А. Боцунова).

Усім учасникам цієї роботи дисертант висловлює щире подяку.

Апробація наукової роботи. Апробація роботи проведена на міжкафедральній нараді профільних кафедр: акушерства, гінекології та онкологічної гінекології, акушерства, гінекології та перинатології, акушерства і гінекології №2 Харківської медичної академії післядипломної освіти, акушерства, гінекології і дитячої гінекології, патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського Національного медичного університету. Основні положення роботи повідомлено та обговорено на XI з'їзді ВУЛТ (м. Київ, 2011), науково-практичних конференціях молодих вчених з міжнародною участю «Медицина XXI століття» (Харків, 29 листопада 2012), навчально-науковій конференції «Сучасна післядипломна освіта: досягнення, проблеми, перспективи» (м. Харків, 2013), ESGE 23rd Annual Congress (24–27th September

2014, Brussels), ESGE 24th Annual Congress (7–10th October 2015, Budapest), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства» (м. Тернопіль, 2015), Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології та дитячої гінекології» (м. Харків, 2015), XIII з'їзді онкологів та радіологів України (м. Київ, 2016), 24th International medical student's conference (Krakow, 14–16th April, 2016), International Scientific Conference «Normal and cancer stem cells: discovery, diagnosis and therapy» (Kyiv, 2017), ESGE 27th Annual Congress (7–10th October 2018, Vienna).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 47 наукових робіт, у тому числі 22 статті у спеціалізованих наукових виданнях (з яких 20 – у виданнях, які входять до наукометричних баз даних, з них 7 статей – одноосібно), 9 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій (з яких 5 – у збірниках матеріалів міжнародних конференцій), колективна монографія, сім посібників, отримано 7 патентів України на корисну модель, за результатами роботи опубліковано 2 нововведення № 25/6/19 та 26/6/19 МОЗ та НАМН України.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 293 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, аналізу сучасного стану проблеми відновлення репродуктивного здоров'я жінок, які перенесли оперативні втручання з приводу трубної вагітності, розділу «Матеріали і методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 380 посилань (112 – кирилицею, 268 – латиницею), додатків. Роботу проілюстровано 51 таблицею, 48 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження Для реалізації поставленої у дисертаційній роботі мети та завдань нами проведено моделювання оперованої маткової труби, спайкового процесу, що виникають під впливом діатермічної, радіохвильової енергій та розрізу скальпелем у самок щурів лінії Вістар.

Для експериментальних досліджень залучено 196 статевозрілих самок щурів лінії Вістар віком 5 міс. та середньою вагою 230 г. Усіх тварин було розділено на шість досліджуваних груп: по 42 щури у першій, другій та п'ятій групах, по 28 щурів у третій і четвертій групах, шосту (контрольну) групу склали 14 щурів, яким не проводили оперативні втручання. У 182 тварин першої-п'ятої груп було модельовано оперовану маткову трубу.

У групі 1 з 42 щурів для розрізу маткових рогів застосовували діатермічну енергію потужністю 20 Вт. Після цього з експерименту вивели відразу після закінчення експерименту 14 самок щурів із подальшим гістологічним дослідженням стану маткових рогів. У 28 самок щурів групи 1 проведено ушивання місця розрізу маткових рогів монокрилом 4-0 для досягнення гемостазу. Профілактику розвитку спайкового процесу у 28 щурів групи 1 проводили із застосуванням гідроперитонеуму – у черевну порожнину вводили 3 мл 0,9% NaCl із 0,1 мг дексаметазону (загальноприйнятий метод).

У 42 самок щурів групи 2 для розрізу маткових рогів використовували радіохвильову енергію потужністю 20 Вт. Після цього з експерименту після його закінчення вивели 14 самок щурів із подальшим гістологічним дослідженням стану маткових рогів. У 28 самок щурів групи 2 проведено ушивання місця розрізу маткових рогів монокрилом 4-0 для досягнення гемостазу, профілактику розвитку спайкового процесу проводили із застосуванням загальноприйнятої методики – гідроперітонеуму із 3 мл 0,9% NaCl із 0,1 мг дексаметазону.

У 28 самок щурів групи 3 розріз маткових рогів проводили радіохвильовою енергією потужністю 20 Вт із подальшим ушиванням розрізу монокрилом 4-0 для досягнення гемостазу та введенням на поверхню рани маткового рогу протиспайкового гелю з РЕО з СМС 3,0 мл.

У 28 самок щурів групи 4 при розрізі маткових рогів застосовувалась радіохвильова енергія потужністю 20 Вт з подальшим ушиванням місця розрізу монокрилом 4-0 для досягнення гемостазу, вводився протиспайковий гель РЕО з СМС 3 мл внутрішньочеревно з подальшим введенням біотехнологічного препарату по 0,04 мл в/м 1 раз на добу 5 разів.

У 42 самок щурів групи 5 для розрізу маткових рогів використовували хірургічний скальпель. Після цього з експерименту після його закінчення вивели 14 самок щурів із подальшим гістологічним дослідженням стану маткових рогів. У 28 самок щурів групи 2 проведено подальше ушивання місця розтину монокрилом 4-0 для досягнення гемостазу. Профілактику спайкового процесу проводили із застосуванням загальноприйнятої методики – гідроперітонеуму із 3 мл 0,9% NaCl із 0,1 мг дексаметазону.

На сьому добу після втручання з експерименту виведено 70 тварин (по 14 щурів з груп 1, 2, 3, 4 та 5) із вивченням розвитку в них спайкового процесу за класифікацією Минбаєва та гістологічних змін у яйцєводах.

Надалі проведено спарювання 84 щурів (по 14 щурів з усіх груп) зі статевозрілими самцями та виведення всіх тварин з експерименту на вісімнадцяту добу після спарювання з вивченням особливостей настання у них вагітності.

Дана експериментальна модель дозволила дослідити вплив діатермічної, радіохвильової енергії та розрізу скальпелем на тканини маткових рогів, формування спайкового процесу, а також порівняти ефект загальноприйнятої методики профілактики розвитку спайкового процесу та методики із застосуванням РЕО з СМС. Модель експерименту також дозволила вивчити вплив від застосування біотехнологічного препарату щодо відновлення гістологічної структури та регенерації стінки маткового рогу щурів після його розрізу.

Для патогенетичного обґрунтування застосування біотехнологічного препарату плаценти у комплексі лікування пацієнок з ТВ нами також проведено експериментальні дослідження на мишах лінії BALB/c із вивченням ефективності застосування в них біотехнологічного препарату, спрямованого на відновлення морфофункціонального стану репродуктивних органів.

Нами було використано 90 самок мишей лінії BALB/c віком 6 міс., з регулярним естральним циклом, вагою $20,2 \pm 0,4$ г, яких було розділено на три групи по 30 мишей у

кожній. Група 1 – 30 тварин із моделлю передчасної недостатності яєчників (ПНЯ) без лікування, група 2 – 30 тварин із моделлю ПНЯ і лікуванням уведенням біотехнологічного препарату, група 3 – 30 інтактних тварин. Експерименти на тваринах були проведені відповідно до Загальних принципів експериментів на тваринах, схвалених V конгресом з біоетики (м. Київ, 2013) і узгоджених із положенням Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (м. Страсбург, 1986), погоджено з комітетом з біоетики Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (протокол № 2 від 03.06.2013).

ПНЯ у 60 тварин груп 1 та 2 моделювали за методом G.Y. Xiao та співавторів (2014) шляхом ведення циклофосфаміду в дозі 200 мг/кг (Baxter Oncology, Німеччина) і бусульфану (Aspen Pharma, Німеччина) у дозі 20 мг/кг. 200 мг циклофосфаміду розчиняли в 20 мл PBS, додавали 20 мг бусульфану, розчиненого в 2 мл диметилсульфоксиду, і вводили внутрішньочеревно по 0,5 мл кожній тварині.

Тваринам групи 1 з моделлю ПНЯ лікування не проводилося, тваринам групи 2 з моделлю ПНЯ проводилося лікування біотехнологічним препаратом (по 0,01 г в/м 1 раз на добу протягом п'яти діб). Лікування починали через 2 тиж. після початку хіміотерапії, коли в усіх мишей спостерігалася відсутність естрального циклу. Досліджували масу тварин, характеристики естрального циклу за даними кольпоцитограми, кількість спарювань оцінювали за виявленням вагінальних пробок. У всіх трьох групах тварин порівнювали терміни відновлення функціонування яєчників та кількість вагітностей.

Проведені експериментальні дослідження на щурах лінії Вістар та мишах лінії BALB/c дозволили обґрунтувати застосування радіохвильової енергії, РЕО з СМС та біотехнологічного препарату при лікуванні пацієток із ТВ, яким виконували туботомію з видаленням плідного яйця з маткової труби, та оцінити дію усіх зазначених засобів на подальшу реалізацію репродуктивної функції пацієток у післяопераційний період.

При виконанні клінічної частини дисертаційної роботи проведена оцінка ефективності інтраопераційного застосування радіохвильової енергії, загальноприйнятого методу профілактики розвитку спайкового процесу, РЕО з СМС, гіалуронату натрію, стрептокінази та стрептодорнази, біотехнологічного препарату та комплексу фізіотерапевтичних реабілітаційних заходів – у післяопераційний період у 458 пацієток із ТВ, яких було розподілено на 3 однорідні клінічні групи: другу – 152 пацієтки, лікування яких проведено із застосуванням радіохвильової туботомії, ушиванням маткової труби монокрилом 4.0, інтраопераційним введенням РЕО з СМС, стрептокінази та стрептодорнази та фізіотерапевтичної методики реабілітації у післяопераційний період; третю – 154 пацієтки, лікування яких проведено із застосуванням радіохвильової туботомії, ушиванням маткової труби монокрилом 4.0, інтраопераційним введенням РЕО з СМС, уведенням біотехнологічного препарату, стрептокінази та стрептодорнази і фізіотерапевтичної методики реабілітації у післяопераційний період; та четверту – 152 пацієтки, лікування яких проведено із застосуванням радіохвильової туботомії, ушиванням маткової труби монокрилом 4.0, інтраопераційним введенням

гіалуронату натрію, стрептокінази та стрептодорнази, введення біотехнологічного препарату і фізіотерапевтичної методики реабілітації у післяопераційний період. Клінічну (контрольну) групу 1 становили 60 практично здорових пацієнок. Всім пацієнткам другої-четвертої клінічних груп, що не завагітніли через 1,5 роки після закінчення реабілітаційних заходів, застосовано ДРТ та через 6 місяців проведено вивчення катамнестичних даних у всіх 458 пацієнок. Одержані результати настання маткової та повторної трубної вагітності порівнювались з відповідними показниками практично здорових пацієнок першої клінічної (контрольної) групи. Крім того, проведено порівняння частоти настання маткової та повторної трубної вагітності, ступеня зниження виразності спайкового процесу серед пацієнтів другої-четвертої клінічних груп до та після застосування ДРТ.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати експериментальних досліджень на 196 самках щурів лінії Вістар та 90 мишах лінії BALB/c створили можливість порівняти ефективність застосування різних видів енергій, різних проти-спайкових засобів, різних способів реабілітації у післяопераційний період у самок щурів із моделлю оперованої маткової труби й у мишей із моделлю ПНЯ та виявити наведені нижче результати.

При гістологічному дослідженні яйцеводів 14 самок щурів групи 1 відразу після впливу на них діатермічної енергії з метою їх розтину спостерігалось порушення цілісності тканин, виявлено потовщення країв яйцеводу за рахунок коагуляції, яка пошкодила їх тканини на глибину 50–100 мкм (рис. 1а). Застосування радіохвильової енергії при розтині яйцеводів самок щурів груп 2, 3 та 4 викликало розвиток зони коагуляції на глибину 10–20 мкм, що у 5 разів менше, ніж під час застосування діатермічної енергії у самок щурів групи 1. Розривів і деформації яйцеводів після впливу радіохвильової енергії не спостерігалось (рис. 1б). При гістологічному дослідженні яйцеводів 14 самок щурів групи 5 відразу після впливу на їх стінку скальпелю з метою їх розтину спостерігалась гістологічна картина, на якій виявлено, що після застосування скальпелю для розтину стінки яйцеводу спостерігаються частини травмованих тканин (рис. 1в).

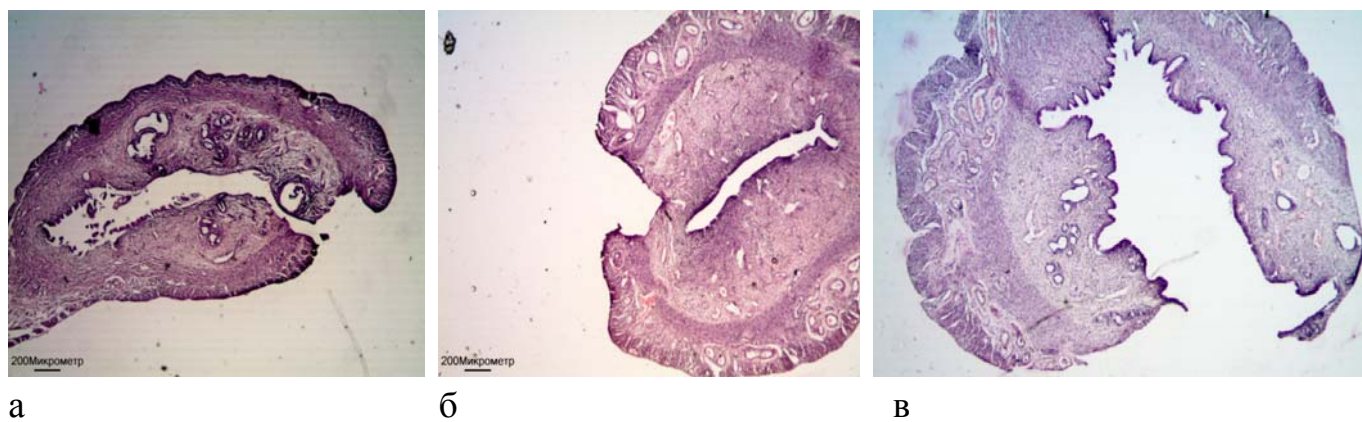


Рис. 1. Гістологічне дослідження яйцеводів самок щурів: а – групи 1 після застосування для його розтину діатермічної енергії; б – груп 2, 3 і 4 відразу після впливу радіохвильової енергії; в – групи 5 після хірургічного пошкодження яйцеводу скальпелем. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. $\times 100$.

Після виведення з експерименту на сьому добу після його постановки 14 самок щурів групи 1, 14 самок щурів групи 2, 14 самок щурів групи 3, 14 самок щурів групи 4 та 14 самок щурів групи 5 проведено аналіз настання у них спайкового процесу за шкалою Минбаєва. У черевній порожнині щурів групи 1 виявлено спайковий процес III ст. у 42,86% тварин, а IV ст. – у 57,14% тварин. Водночас повна відсутність візуалізації яєчника спостерігалася в 71,5% тварин, наявність конгломератів, підпаювань кишечника – в 57,1% тварин та наявність часткового «запаювання» яєчника, набряку та геморагічних кіст – у 28,6% щурів. Спостерігався виражений спайковий процес: ріг матки був спаяний із черевною стінкою, кишечником, який у місці розташування спайок звужений, а вище – роздутий, що може трактуватися як часткова кишкова непрохідність. По краю конгломерату виявлялися фрагменти монокрилу, що можна трактувати як спайковий процес IV ст. Усі вищенаведені зміни в черевній порожнині тварин групи 1 свідчать про високу травмуючу та спайкоутворюючу дію діатермічної енергії та неефективність загальноприйнятих методик профілактики спайкового процесу.

При розтині на сьому добу 14 самок щурів групи 2 після застосування радіохвильової енергії потужністю 20 Вт, ушивання яйцеводів монокрилом та загальноприйнятого методу профілактики спайковий процес I ст. розвинувся у 28,6% щурів, II ст. – у 57,1% та III ст. – у 14,3% тварин. Спайковий процес IV ст. не спостерігався, а кількість конгломератів у черевній порожнині щурів знизилася в 4 рази. Виявлені зміни свідчать про менш руйнівний вплив на тканини яйцеводів радіохвильової енергії та її меншу спайкоутворюючу дію.

При розтині на сьому добу 14 самок щурів групи 3 нами виявлена відсутність спайкового процесу в черевній порожнині у 57,1%, але у 42,9% самок щурів був наявний спайковий процес I ст. Тобто застосування для розтину яйцеводів радіохвильової енергії та РЕО з СМС для профілактики спайкового процесу у самок щурів групи 3 призвело до відсутності спайкового процесу II, III та IV ступеня і призвело до розвитку лише спайкового процесу I ст. у 42,9%. При порівнянні з щурами групи 2 відмічено зниження формування спайкового процесу I ст. у 1,5 рази та повна відсутність спайкового процесу у черевній порожнині у 57,1% самок щурів, що є свідченням досить вираженого протиспайкового ефекту РЕО з СМС.

При розтині на сьому добу 14 самок щурів групи 4, у яких поряд з РЕО з СМС інтраопераційно застосовувався біотехнологічний препарат у післяопераційному періоді, нами виявлена повна відсутність спайкового процесу у 64,3% щурів, а спайковий процес I ст. виявлений у 35,7% самок. Тобто включення у комплекс реабілітації біотехнологічного препарату у самок щурів групи 4 сприяло зменшенню у 1,2 рази спайкового процесу I ст. Відмічено збільшення у 1,1 рази кількості самок щурів з повною відсутністю спайкового процесу у порівнянні з відповідними показниками в третій групі тварин.

При розтині на сьому добу 14 самок щурів групи 5, де для розрізу яйцеводів самок щурів застосовувався скальпель та загальноприйнятий метод профілактики розвитку спайкового процесу, нами виявлено наявність у черевній порожнині спайко-

вого процесу I ст. у 14,3%, II ст. – у 85,7%, часткове «запаювання» яєчника – у 28,6%, набряк яєчника – у 14,3%. Тобто одержані результати були кращими, ніж у щурів груп 1 та 2 та значно гіршими за показники у щурів груп 3 та 4, що дало нам привід проводити подальші клінічні дослідження у жінок тільки із застосуванням радіохвильової енергії для розрізу, РЕО з СМС інтраопераційно та біотехнологічного препарату у післяопераційний період.

Враховуючи наявність на сьому добу після втручання в черевній порожнині самок щурів груп 1, 2 та 5 спайкового процесу III та IV ст., нами в подальшому не проводилися гістологічні дослідження маткових рогів у тварин вищевказаних груп, а проведено гістологічне дослідження стану маткових рогів лише у 14 тварин групи 3 та у 14 тварин групи 4. Для цього маткові роги 14 самок щурів групи 3 та 14 самок щурів групи 4 вилучалися та вивчалися мікроскопічно.

Після застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводу, РЕО з СМС інтраопераційно та біотехнологічного препарату у післяопераційний період протягом п'яти діб настало повне відновлення стінки яйцеводу щурів групи 4, а у самок щурів групи 3, у яких застосовувався тільки РЕО з СМС – часткове.

У подальшому для оцінки впливу різних видів енергій, хірургічного пошкодження яйцеводів, різних протиспайкових препаратів і біотехнологічного препарату на фертильність щурів нами було проведено спарювання 70 самок щурів лінії Вістар груп 1–5 (по 14 тварин у кожній групі) і 14 самок контрольної групи 6 та виведення 84 тварин груп 1–6 з експерименту на вісімнадцяту добу після спарювання з вивченням у них кількості ембріонів та жовтих тіл.

Застосування для розтину яйцеводів щурів групи 1 діатермічної енергії з подальшим ушиванням їх монокрилом та застосуванням для профілактики спайкового процесу загальноприйнятих методик викликало достовірне зниження кількості ембріонів до $2,1 \pm 0,5$, що вірогідно відрізнялося від відповідних показників у щурів контрольної групи 6.

Застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводів щурів групи 2 з подальшим ушиванням їх монокрилом і застосуванням для профілактики спайкового процесу загальноприйнятих методик викликало достовірне зниження кількості ембріонів до $6,3 \pm 1,2$, що вірогідно відрізнялося від відповідних показників тварин контрольної групи 6.

Застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводів щурів групи 3 з подальшим ушиванням їх монокрилом і застосуванням для профілактики спайкового процесу сполучення РЕО з СМС викликало достовірне збільшення у 1,6 рази кількості ембріонів порівняно з їх кількістю у групі 2 щурів та було невірогідно – у 1,09 рази – менше від відповідних показників у тварин контрольної групи 6.

Застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводів щурів групи 4 з подальшим ушиванням їх монокрилом і застосуванням для профілактики спайкового препарату РЕО з СМС з біотехнологічним препаратом у післяопераційний період викликало достовірне збільшення у 1,75 рази кількості ембріонів у порівнянні з їх кількістю у тварин групи 2 та недостовірно відрізнялося від відповідних показників у

контрольній групі тварин 6. Застосування у щурів групи 5 скальпелю для розтину яйцеводів, ушивання їх монокрилом та використання загальноприйнятого методу профілактики розвитку спайкового процесу викликало збільшення частоти розвитку спайкового процесу, що достовірно – у 1,75 рази – зменшувало кількість ембріонів у порівнянні з відповідними показниками щурів групи 6.

Нами не виявлено достовірних змін кількості жовтих тіл всіх щурів груп 1–5 від їх показників у тварин групи 6 (контрольної), на підставі чого нами зроблений висновок про відсутність впливу різних методик розтину яйцеводів на функцію яєчників у піддослідних тварин.

На підставі проведених експериментальних досліджень на самках щурів лінії Вістар ми дійшли таких висновків.

Застосування діатермічної енергії для розтину яйцеводів щурів та використання загальноприйнятої методики профілактики розвитку спайкового процесу викликало розвиток у післяопераційний період спайкового процесу III та IV ст., гістологічну неспроможність тканин яйцеводів, що сприяє вірогідному зниженню у 5,3 рази кількості ембріонів.

Застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводів щурів та використання загальноприйнятої методики профілактики розвитку спайкового процесу викликало розвиток у післяопераційний період спайкового процесу I та II ст. у більшості тварин та зниження у 3,0 рази частоти розвитку спайкового процесу III ст. і відсутності спайкового процесу IV ст., що підвищує фертильність піддослідних тварин втричі порівняно з відповідним показником у щурів групи 1, але у 1,8 рази вірогідно менше від відповідних показників у тварин групи 6 (контрольної).

Застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводів щурів та використання РЕО з СМС з метою профілактики розвитку спайкового процесу викликало розвиток спайкового процесу тільки I ст. у 42,9% щурів, а його відсутність – у 57,1% тварин, наслідком чого було достовірне збільшення кількості ембріонів у 1,5 рази порівняно з відповідними показниками у щурів групи 2 та кількість яких вірогідно не відрізнялася від відповідних показників у тварин групи 6 (контрольної).

Застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводів щурів, РЕО з СМС із метою профілактики розвитку спайкового процесу та біотехнологічного препарату у післяопераційний період викликало повне відновлення структури яйцеводу, відсутність формування спайкового процесу в 64,3% тварин, формування спайкового процесу I ст. у 35,7% тварин, достовірне збільшення у 1,75 рази кількості ембріонів порівняно з відповідними показниками у щурів групи 2 та кількість яких вірогідно не відрізнялася від відповідних показників у 6 контрольній групі тварин,

Після проведення експериментальних досліджень на 90 мишах лінії BALB/c, які склали групи 1, 2 та 3 тварин по 30 у кожній, ми одержали наступні результати: під час гістологічного дослідження препаратів яєчників мишей групи 1 з експериментальною моделлю ПНЯ без лікування через 4 тижні після хіміотерапії в паренхімі цих органів виявлялося різке зменшення кількості первинних і повна відсутність вторинних фолікулів. Мало місце збільшення кількості жовтих тіл і атретичних фолікулів

з дегенерацією і наступною атрофією зародкового епітелію. При цьому спостерігалось розростання інтерстиціальної тканини, яка замістила генеративні структури яєчника. Також виявлялася збільшена кількість фібробластичних клітинних елементів і колагенових волокон, яка свідчить про розростання стромы органу.

При аналізі морфологічних проявів в слизовій оболонці матки мишей групи 1 через 4 тижні після хіміотерапії виявлені порушення місцевої гемодинаміки. Ці порушення поширювалися також і на міометрій. Кровоносні судини були місцями затромбовані, місцями виявлялася гіпотрофія м'язових волокон міометрія, а також дистрофічні явища у вигляді їх вакуолізації. В ендометрії виявлялася гіпоплазія і сплющення клітин, а також дифузний розвиток сполучної тканини, групові залози практично не зустрічалися, поодинокі виявлялися рідко і зменшеного діаметра, строма ендометрія, а також міометрій були достовірно стоншені й атрофічні. У глибоких шарах губчастої тканини відзначали парціальний некроз з фрагментацією клітин; скупчення клітин, схожих на макрофаги; затромбовані кровоносні судини з наявністю грубої мережі колагенових волокон в отворах. Тривалий стійкий стаз еритроцитів призводив до припинення кровообігу в цих зонах. М'язові волокна в цій зоні були вакуолізовані, що свідчило про гіпоксичний стан міометрія. Часто внутрішньоепітеліально зустрічалися макрофаги, лімфоцити, іноді спостерігалися мікрості. Була відсутня чітка межа епітелію з підлеглою стромою. На окремих ділянках слизової оболонки епітеліальні клітини мали палісадний вигляд – їх ядра були розташовані перпендикулярно до основної мембрани. Також відзначалася осередкова проліферація епітелію, «злиття» його з субепітеліальним шаром.

Власна пластинка була з підвищеним клітинним вмістом, ущільнена. Серед клітинних елементів в ній виявлялися нейтрофіли, макрофаги, фіброласти, лімфоцити. Іноді було видно кістозні утворення. При забарвленні пікрофуксином за ван Гізон в цих ділянках стромы виявлялися більш грубі колагенові волокна, що вказувало на фіброзні зміни ендометрія. Місцями власна пластинка слизової оболонки була набряклою, різко гіперемованою, відзначалися плазмодіapedез, діapedезні крововиливи.

У міометрії частина м'язових волокон була розпушена, фрагментована, гіпотрофічно змінена. Місцями м'язові волокна були вакуолізовані, сполучнотканинні прошарки розширені, в них була посилена колагенова складова. Кровоносні судини всіх шарів виражено розширені і повнокровні. Простежувалася певна колагенізація перивазальної тканини.

При мікроскопічному дослідженні препаратів яєчників мишей групи 1 з експериментальною моделлю ПНЯ без лікування через 12 тижнів після хіміотерапії в паренхімі яєчників спостерігалася відсутність генеративних структур, а саме фолікулів на всіх стадіях розвитку при збільшенні кількості дегенеруючих жовтих тіл й атретичних фолікулів. Дозріваючі фолікули не визначались. Зустрічалися дрібні кісти, що утворилися з дегенеруючих фолікулів.

Мікроскопічно через 12 тижнів після хіміотерапії в матці мишей групи 1 на окремих ділянках слизової оболонки відзначалася нерізко виражена гіпотрофія епітелію. В стромі слизової оболонки на одних ділянках було видно чітко розширену,

повнокровну субепітеліальну капілярну сітку і розширені, заповнені кров'ю тонкостінні судини в глибоких шарах слизової оболонки (явища парезу і застою крові), на інших – суцільні поля крововиливів, які часто заповнювали всю пластинку слизової оболонки.

В судинах часто спостерігались агрегація еритроцитів, в деяких – відділення формених елементів від плазми. Все це можна розцінити, як судинну декомпенсацію. Колагенова складова строми слизової оболонки була мало змінена. Тампоновані кров'ю судини, крововиливи були і в міометрії (як між окремими невеликими пучками м'язових волокон, так і в розширених сполучнотканинних зонах між різними шарами міометрія). В середині глибоких зон (переважно внутрішнього шару міометрія) зазначалося розширення судин і просочування плазми, розростання сполучнотканинних прошарків, а також інфільтрація круглоклітинними елементами. Місцями виявлялися часткове витончення і вакуолізація м'язових волокон, що є ознаками гіпоксії тканини.

При аналізі результатів гістологічних досліджень репродуктивних органів мишей групи 2 з моделлю ПНЯ після лікування біотехнологічним препаратом виявлені наступні дані: через 4 тижні після хіміотерапії в паренхімі яєчників спостерігався набряк переважно мозкової речовини. Виявлялися регенеративні фолікулоподібні структурні елементи і жовті тіла на різній стадії функціонування. При цьому спостерігалися дегенерація зародкового епітелію та гіпертрофія інтерстиціальних клітин.

Визначалося також дрібнокістозне переродження яєчників, в основі якого лежить розвиток кіст з фолікулів, які дегенерували із загибеллю яйця. Це дрібні кісти з епітеліальним покривом з кубічних клітин.

При мікроскопічному дослідженні препаратів матки мишей групи 2 через 4 тижні після хіміотерапії і лікування із застосуванням біотехнологічного препарату було виявлено, що ознаки патології зникають. Мікроскопічно іноді на поверхні ендометрія і в просвіті деяких маткових залоз, які визначалися у великій кількості, спостерігалися незначні скупчення еозинофільної гомогенної маси. Просвіт залоз був часто розширений. Епітелій, що вистилає поверхню слизової оболонки, і епітелій маткових залоз – високий циліндричний багаторядний – місцями чітко проліферував. Ядра клітин були різної форми: від овальної до витягнутої. Практично скрізь ядра були зміщені до апікального полюсу клітин і нерідко в них спостерігалися фігури мітозу. Цитоплазма цих клітин була просвітленою і слабо забарвлювалася.

При гістологічному дослідженні яєчників мишей групи 2 після хіміотерапії та лікуванням біотехнологічним препаратом через 12 тижнів виявлено, що набряк паренхіми яєчника був набагато слабше, ніж в попередній термін дослідження. Фібробластів також ставало менше, тобто розростання строми припинялося. Виявлялося часткове відновлення структури яєчника, яке виражалось в тому, що визначалося кілька генеративних елементів, які представляли собою окремі примордіальні, дозріваючі й атретичні фолікули, а також – жовті тіла, які перебували в фізіологічному співвідношенні.

Мікроскопічно через 12 тижнів після хіміотерапії та застосування біотехнологічного препарату в матці мишей групи 2 на окремих ділянках в епітелії, що вистилає поверхню слизової оболонки, і в епітелії деяких маткових залоз з'являлися великі світлі клітини, завдяки чому епітелій матки набував «мереживного» вигляду. Це свідчило про посилення функціональної активності епітеліальних клітин.

Загалом, морфологічна картина матки практично не відрізнялася від такої у здорових самок. Мікроскопічно в слизовій оболонці матки більшості самок мишей прояви запалення в стромі та дистрофічні зміни в епітеліальній вистилці практично були відсутні або мали дрібноосередковий характер, судинна мережа була помірно повнокровоною. Місцями зберігалися розширені судини без ознак пошкодження ендотелію, а також спостерігалася помірна вакуолізація міоцитів.

Таким чином, можна стверджувати, що в матці мишей групи 2 з моделлю ПНЯ, яких лікували біотехнологічним препаратом, згасають патологічні процеси і спостерігаються більш виражені ознаки готовності ендометрію до імплантації яйцеклітини.

При аналізі результатів гістологічних досліджень яєчників мишей групи 3 (контрольної) без створення моделі ПНЯ поверхня яєчника мишей була вкрита одношаровим кубічним епітелієм (шар зародкового епітелію), під яким видно дуже тонку сполучнотканинну пластинку – білкову оболонку. В яєчнику добре розрізнялися коркова і мозкова зони. У корковій зоні було видно різні генеративні структури: примордіальні фолікули (зародкові яйцеклітини, оточені шаром сплюснених клітин); фолікули, оточені одним шаром гранульозних клітин; фолікули, що розвиваються, з різним ступенем зрілості (з двома і більше шарами гранульозних клітин); фолікули на різних стадіях атрезії; функціонуючі жовті тіла; рубці після інволюції жовтих тіл.

Сполучнотканинна основа коркової зони яєчника була представлена веретеноподібними фібробластичними клітинами, які часто заповнювали міжклітинну речовину. Мозкова частина яєчника була представлена пухкою сполучною тканиною з великою кількістю кровоносних судин.

При мікроскопічному дослідженні в яєчниках мишей групи 3 (контрольної) зустрічалися всі типові генеративні елементи яєчників на різних стадіях розвитку. Співвідношення генеративних елементів, таких як примордіальні фолікули, що ростуть, зрілі, атретичні фолікули і жовті тіла на різній стадії функціонування, відповідало фізіологічній нормі. У паренхімі яєчників зустрічалися ніжні колагенові волокна, забарвлені пікрофуксином при обробці препаратів за методом ван Гізона. Зростаючі і дозріваючі фолікули в яєчниках тварин даної групи були виявлені в достатній мірі й також відповідали фізіологічній нормі.

Стан матки в експериментальних тварин є біологічним тестом для визначення функціональної активності яєчників, оскільки гормони останніх впливають на ступінь проліферативних процесів, які в ній відбуваються. У даній групі морфологічна будова матки в процесі дослідження відповідала фазам проєструс і еструс.

Під час гістологічного дослідження матки мишей групи 3 (контрольної) її мікроскопічна картина відповідала фізіологічній нормі. При цьому спостерігали виражений потовщений ендометрій, в стромі якого виявлялися як поодинокі, так і групи залоз, характерні для репродуктивного віку У тварин групи 3 мікроскопічно роги матки були помірно потовщені, повнокровні. При цьому виявлялася виражена складчастість слизової оболонки. Стінка маткових рогів була помірно товщини, в ній визначалися функціональний і базальний шари ендометрію, а також міометрій. Епітелій, що вистилає поверхню слизової оболонки, був високий кубічний, однорядний. Його ядра, розташовані на одному рівні, були овальної форми, а верхній контур цитоплазми – рівний. Маткові залози були численні, помірно розширені, прямі і розташовані, переважно, у функціональному шарі. Власна пластинка слизової оболонки була представлена пухкою сполучною тканиною, досить багатоклітинною. Однак функціональний шар її був більш пухкий і менш насичений клітинами. Ядра клітин були великі, округло-овальні, нормохромного забарвлення. Мітози в клітинах епітелію і стромі не встановлені. Капілярна мережа не розширена.

Нами проведено порівняльну оцінку зміни маси тіла, динаміку відновлення естральних циклів та статевої активності мишей першої, другої та третьої (контрольної) груп. У всіх тварин груп 1 та 2 після відтворення моделі передчасної недостатності яєчників вага різко знижувалася до 17,5 г із подальшим повільним відновленням. Водночас визначалися зміни загального стану – гіподинамія, звалюність шерсті, каламутність очей. При цьому вага тварин групи 2 відповідала показникам контрольної групи вже на п'ятому тижні та складала 21 г, а на восьмому тижні досягла 22,1 г. У групі 1 тварини відновлювали вагу до 21,1 г лише на восьмому тижні. Водночас, із відновленням ваги поліпшувався загальний стан та вид тварин (рис. 2).

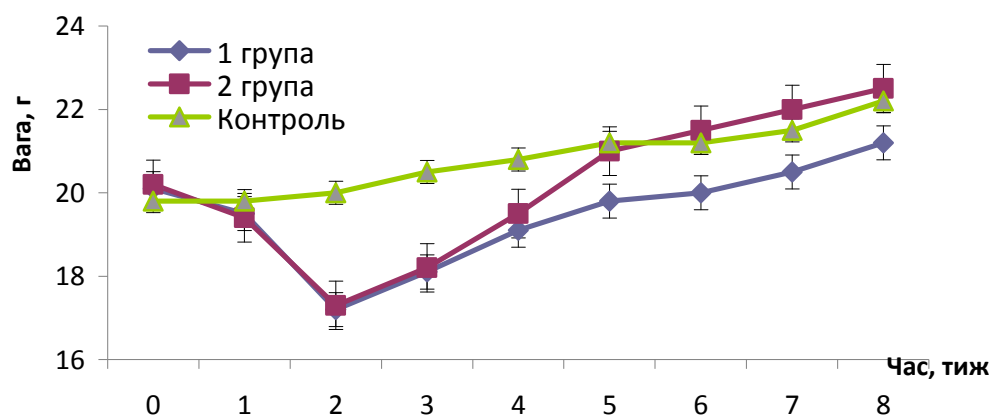


Рис. 2. Динаміка зміни ваги тварин першої, другої та третьої (контрольної) груп.

Вивчаючи кількість естральних циклів методом вагінальних мазків у групі 3 (контрольній), у всіх тварин спостерігали регулярний цикл. У тварин груп 1 та 2 після хіміотерапії спостерігали відсутність поверхневого епітелію в мазках, циклічність почала з'являтися через 5 тижнів після хіміотерапії, а через 8 тижнів спостерігалася у 50% мишей, що відповідає літературним даним щодо цієї моделі (Xiao G.Y., 2014). Використання біотехнологічного препарату відновлювало до 5 тижня естральний цикл

у 80% тварин. Слід зазначити, що після хіміотерапії у більшості тварин груп 1 і 2 не відновлювався регулярний 4-денний естральний цикл, спостерігалася періодична поява в мазку зроговілих клітин поверхневого епітелію у термін від 3 до 8 днів, що свідчило про естрогенну насиченість організму, яка можлива без овуляції. Відновлення естрального циклу корелювало з вагою мишей. Так, при порівнянні маси тварин і настання регулярного естрального циклу було зазначено, що миші вагою менше 18 г рідко мали регулярний естральний цикл (рис. 3).

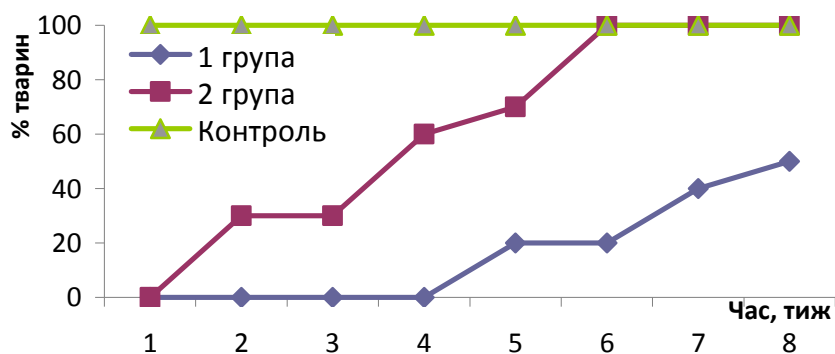


Рис. 3. Динаміка відновлення естральних циклів мишей першої, другої та третьої (контрольної) груп.

Вивчення статевої функції тварин груп 1, 2 і 3 засвідчило, що кількість ефективних паруваль у групі 1 тварин після хіміотерапії склала 30% на восьмому тижні (рис. 4), що відповідає даним літератури (Xiao G.Y., 2014). У разі використання біотехнологічного препарату для лікування ПНЯ після хіміотерапії цей показник підвищувався до 60%.

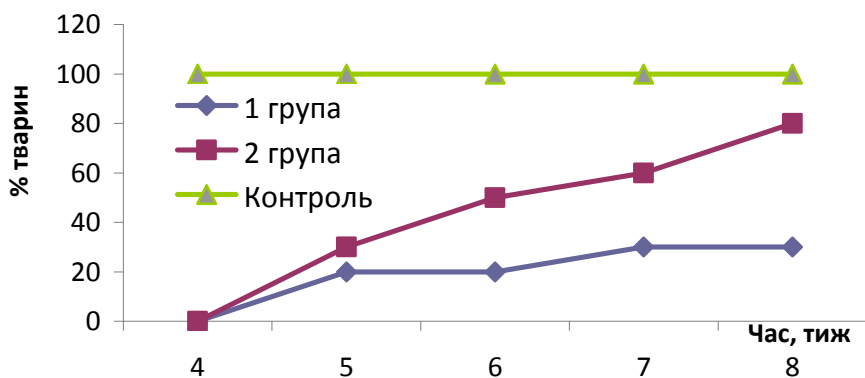


Рис. 4. Динаміка відновлення статевої активності мишей першої, другої та третьої (контрольної) груп.

Під час дослідження репродуктивної функції самок групи 3 (контрольної) вагітність настала в 90% тварин протягом експерименту, середня кількість плодів склала 12.

На підставі отриманих результатів експериментальних досліджень на мишах лінії BALB/c нами зроблені наступні висновки.

Внутрішньом'язове введення біотехнологічного препарату плаценти у мишей з експериментальною моделлю передчасної недостатності яєчників сприяє відновленню морфологічної структури матки і частковому відновленню структури яєчників з появою в них фолікулоподібних генеративних елементів.

При використанні біотехнологічного препарату плаценти у піддослідних тварин спостерігалось підвищення у 1,6 рази швидкості відновлення ваги.

Через 5 тижнів після моделювання ПНЯ повне відновлення естральних циклів відбулося у 20% тварин першої групи та у 70% – другої, яким застосували біотехнологічний препарат.

При вивченні статевої функції експериментальних тварин з'ясовано, що на восьмому тижні кількість ефективних парувань у групі 1 дорівнювала лише 30%, в той час як у групі 2 при введенні біотехнологічного препарату цей показник підвищувався до 80%.

Внаслідок проведених клінічних досліджень у 60 практично здорових жінок першої клінічної (контрольної) групи нами встановлено, що показник їх фертильності склав 81,7%, водночас маткова вагітність була наявною в 75%, а трубна – у 6,7% практично здорових жінок. Ці показники фертильності практично здорових жінок першої клінічної групи порівнювалися з відповідними показниками ефективності лікування 458 пацієток із ТВ другої, третьої та четвертої клінічних груп.

Лікування пацієток другої клінічної групи проведено із застосуванням радіохвильової туботомії, ушивання маткової труби монокрилом, інтраопераційного введення РЕО з СМС, стрептокінази та стрептодорнази та застосування фізіотерапевтичної методики реабілітації у післяопераційний період. Лікування пацієток третьої клінічної групи проведено із застосуванням радіохвильової туботомії, ушивання маткової труби монокрилом, інтраопераційного введення РЕО з СМС, введення біотехнологічного препарату, стрептокінази та стрептодорнази і застосування фізіотерапевтичної методики реабілітації у післяопераційний період. Лікування пацієток четвертої клінічної групи проведено із застосуванням радіохвильової туботомії, ушивання маткової труби монокрилом, інтраопераційного введення гіалуронату натрію, стрептокінази та стрептодорнази, введення біотехнологічного препарату і застосування фізіотерапевтичної методики реабілітації у післяопераційний період.

Усім пацієткам другої, третьої та четвертої клінічних груп через 2 міс. після завершення реабілітації на 9–11-й день менструального циклу виконано метросальпінгографію для виявлення пацієток із непрохідністю маткових труб та їх подальшого направлення на застосування ДРТ.

При вивченні даних метросальпінгографії 152 пацієток другої клінічної групи було встановлено, що застосування радіохвильової туботомії, ушивання маткової труби монокрилом з інтраопераційним використанням РЕО з СМС, стрептокінази та стрептодорнази і фізіотерапевтичних методик реабілітації пацієток у післяопераційний період викликало наступні зміни: маткові труби виявилися прохідними в 134 (88,2%) пацієток через 2 міс. після оперативного втручання. При цьому перитубарні спайки були виявлені в 44 (29%) пацієток, цим пацієткам рекомендували реалізувати репродуктивну функцію. Непрохідність маткових труб зі спайковим процесом виявлено у 18 (11,8%) пацієток, цих пацієток було направлено на ДРТ. Таким чином, спайковий процес виявився у 62 (40,8%) пацієток другої клінічної групи в післяопераційний період.

Через 2 міс. після проведення реабілітації всім пацієнткам третьої клінічної групи виконано метросальпінгографію водорозчинними препаратами на 9–11-й день менструального циклу. Непрохідність маткових труб зі спайковим процесом виявлена у 18 (11,7%) пацієнток, цим пацієнткам рекомендовано використання ДРТ. Маткові труби виявилися прохідними у 136 (88,3%) пацієнток, перитубарні спайки виявлено в 48 (31,2%), а відсутність спайкового процесу – в 106 (68,8%) зі 154 пацієнток, цим пацієнткам рекомендували реалізувати репродуктивну функцію. Отже, спайковий процес розвинувся в 48 (31,2%) пацієнток третьої клінічної групи в післяопераційний період.

Через 2 міс. після завершення реабілітації всім пацієнткам четвертої клінічної групи виконано метросальпінгографію водорозчинними препаратами на 9–11-й день менструального циклу. Непрохідність маткових труб виявлена у 12 (7,9%) пацієнток. Цим пацієнткам рекомендовано використання ДРТ. Маткові труби виявилися прохідними у 140 (92,1%) пацієнток, а відсутність спайкового процесу виявили у 112 (73,7%) пацієнток, цим пацієнткам рекомендували реалізувати репродуктивну функцію. Таким чином, спайковий процес було виявлено в післяопераційний період у 40 (26,3%) пацієнток четвертої клінічної групи.

Для порівняння ступеня впливу різних протиспайкових засобів у сполученні з біотехнологічним препаратом на розвиток спайкового процесу в післяопераційний період нами проведено аналіз розвитку спайкового процесу в післяопераційний період у пацієнток другої, третьої та четвертої клінічних груп за даними, отриманими під час виконання лапароскопічного втручання порівняно з даними МСГ через 2 місяці після втручання (табл. 1).

Таблиця 1

Ступінь впливу різних протиспайкових засобів, стрептокінази та стрептодорнази, біотехнологічного препарату на виразність спайкового процесу в післяопераційний період у пацієнток другої-четвертої клінічних груп

| Показник | Групи хворих | | | | | | Всього відсутність спайок | Всього наявність спайок |
|--|------------------------------|------------------|------------------------------|------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------|-------------------------|
| | Друга клінічна група (n=152) | | Третя клінічна група (n=154) | | Четверта клінічна група (n=152) | | | |
| | відсутність спайок | наявність спайок | відсутність спайок | наявність спайок | відсутність спайок | наявність спайок | | |
| Кількість випадків під час втручання | 50 (32,9%) | 102 (67,1%) | 51 (33,1%) | 103 (66,9%) | 50 (32,9%) | 102 (67,1%) | 151 (33%) | 307 (67%) |
| Кількість випадків у післяопераційний період | 90 (59,2%) | 62 (40,8%) | 106 (68,8%) | 48 (31,6%) | 108 (71,1%) | 40 (26,3%) | 304 (66,4%) | 150 (32,7%) |
| Ступінь зниження виразності спайкового процесу (рази, p) | 1,6 p<0,05 | | 2,1 p<0,05 | | 2,3 p<0,05 | | 2,0 p<0,05 | |

Як видно з даних таблиці 1, спайковий процес через два місяці після оперативного втручання був виявлений у 62 (40,8%) пацієток другої клінічної групи, що було у 1,6 рази менше ($p < 0,05$) у порівнянні з його показником, виявленим інтраопераційно у 102 (67,1%) пацієток. Спайковий процес через два місяці після оперативного втручання був виявлений у 48 (31,6%) пацієток третьої клінічної групи, що було у 2,1 рази менше ($p < 0,05$) у порівнянні із його інтраопераційним показником – 103 (66,9%) випадки. Спайковий процес через два місяці після оперативного втручання був виявлений у 40 (26,3%) пацієток четвертої клінічної групи, що було у 2,3 рази менше ($p < 0,05$) у порівнянні з його показником, виявленим інтраопераційно – 102 (67,1%).

Застосування інтраопераційно РЕО з СМС, супозиторіїв зі стрептодорназою та стрептокіназою сприяло зменшенню частоти розвитку спайкового процесу у 1,6 рази у пацієток другої клінічної групи ($p < 0,05$), а застосування РЕО з СМС інтраопераційно, супозиторіїв зі стрептодорназою та стрептокіназою і біотехнологічного препарату у післяопераційний період сприяло зменшенню частоти розвитку спайкового процесу у 2,2 рази в пацієток третьої клінічної групи ($p < 0,05$). Тобто включення біотехнологічного препарату в комплекс лікування пацієток, в яких було використано протиспайковий засіб – РЕО з СМС, знижувало формування спайок у 1,4 рази порівняно з другою клінічною групою. Застосування інтраопераційно гіалуронату натрію, супозиторіїв зі стрептодорназою та стрептокіназою та біотехнологічного препарату у післяопераційний період сприяло зниженню частоти розвитку спайкового процесу у 2,6 рази в пацієток четвертої клінічної групи ($p < 0,05$). Таким чином, включення біотехнологічного препарату в комплекс лікування пацієток, в яких було використано протиспайковий засіб – гіалуронат натрію, знижувало формування спайок у 1,42 рази порівняно з другою клінічною групою ($p < 0,05$). Використання вищенаведених протиспайкових засобів суттєво знижувало відсоток настання спайкового процесу порівняно з використанням гідроперітонеуму із дексаметазоном у другій групі хворих з трубною вагітністю.

Таким чином, інтраопераційне застосування протиспайкового гелю РЕО з СМС ізольовано або в поєднанні із біотехнологічним препаратом, а також гелю із гіалуронатом натрію в поєднанні із біотехнологічним препаратом на тлі використання стрептокінази та стрептодорнази, комплексу фізіотерапевтичних заходів призводить до достовірного зниження ступеня спайкового процесу у післяопераційний період після лапароскопічного лікування трубної вагітності зі збереженням маткової труби.

Вивчення катамнестичних даних проведено в усіх пацієток другої, третьої та четвертої клінічних груп через 1,5 роки після закінчення реабілітаційного лікування. Всіх пацієток другої-четвертої клінічних груп, що не завагітніли, направлено на ДРТ та проведено повторне вивчення катамнестичних даних через два роки після закінчення реабілітаційного лікування та застосування допоміжних репродуктивних технологій.

При вивченні катамнестичних даних пацієток другої клінічної групи з наявністю прохідності маткових труб результати лапароскопічного лікування пацієток

мали позитивний ефект у 86 (56,6%) ($p < 0,05$) випадках. Маткова вагітність настала в 67 (44,1%) жінок ($p < 0,05$), а повторна трубна – у 19 (12,5%) пацієнок ($p > 0,05$) порівняно з відповідними показниками жінок першої контрольної клінічної групи. Тобто застосування лапароскопічного лікування, інтраопераційного використання РЕО з СМС, супозиторіїв зі стрептокіназою та стрептодорназою та фізіотерапевтичного лікування в пацієнок другої клінічної групи призвели до вірогідного зменшення частоти настання маткової вагітності у 1,7 рази та невірогідного підвищення у 1,9 рази частоти настання ТВ у післяопераційний період порівняно з відповідними показниками жінок першої контрольної групи.

Лапароскопічне лікування було неефективним у 66 (43,4%) пацієнок другої клінічної групи, зокрема у 18 (11,9%) із непрохідними матковими трубами та у 44 (28,9%) пацієнок із прохідними та наявністю перитубарних спайок, серед яких виявлялася така супутня гінекологічна патологія: лейоміома матки – у 39 (25,7%), ендометріоз I–II ст. – у 4 (2,6%), у 8 (5,3%) була раніше виконана клиноподібна резекція третини яєчників й у 4 (2,6%) раніше видаляли параоваріальну кісту з протилежного до ТВ боку. Цим 66 (43,1%) пацієнткам другої клінічної групи з відсутністю ефекту від лапароскопічного втручання проведено процедури екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), після якого маткова вагітність настала у 12 (7,9%), а трубна – у 3 (2,0%), всього 15 (9,9%) випадків вагітності.

Отже, загалом удалося відновити репродуктивну функцію після лапароскопічного лікування та ДРТ у 101 (66,4%) пацієнок другої клінічної групи, серед яких маткова вагітність настала в 79 (52%) ($p < 0,05$), а повторна трубна – у 22 (14,5%) пацієнок ($p > 0,05$ порівняно з контролем). Одержані дані щодо відновлення репродуктивної функції у жінок другої клінічної групи відповідають даним літератури щодо ефективності лікування пацієнок із ТВ (Островська С.О., Чубатий А.І., 2011; Jourdain O., 2010, Li Z., 2015).

Результати лікування 154 пацієнок третьої клінічної групи з ТВ оцінювали через два роки після операції.

При вивченні катamnестичних даних пацієнок третьої клінічної групи та порівнянні одержаних результатів із відповідними показниками здорових жінок першої контрольної клінічної групи було встановлено, що результати лікування пацієнок третьої клінічної групи мали позитивний ефект у 89 (57,8%) випадків ($p < 0,05$). Маткова вагітність настала у 74 (48,1%) ($p < 0,05$), а повторна ТВ – у 15 (9,7%) ($p > 0,05$). Тобто застосування лапароскопічного лікування, інтраопераційного використання РЕО з СМС, супозиторіїв зі стрептокіназою та стрептодорназою, біотехнологічного препарату і фізіотерапевтичного лікування в пацієнок третьої клінічної групи призвів до невірогідного зменшення у 1,3 рази частоти настання маткової вагітності та у 1,04 рази невірогідного збільшення частоти настання ТВ у післяопераційний період порівняно з відповідними показниками жінок першої контрольної групи. Лікування було неефективним у 55 (35,7%) пацієнок, зокрема у 18 (11,9%) із непрохідними матковими трубами й у 37 (24%) пацієнок із прохідними та наявністю

перитубарних спайок, серед яких виявлялася така супутня гінекологічна патологія: лейоміома матки – у 39 (25,3%), ендометріоз I–II ст. – у 4 (2,6%), у 8 (5,2%) була раніше виконано клиноподібну резекцію третини яєчників й у 4 (2,6%) раніше видаляли параоваріальну кісту з протилежного до ТВ боку.

Цим 55 (35,7%) пацієнткам третьої клінічної групи з відсутністю ефекту від лапароскопічного втручання проведено процедури ЕКЗ, після якого маткова вагітність настала у 26 (16,9%), а трубна – у 2 (1,3%), всього – у 28 (18,2%) випадках, що вірогідно ($p < 0,05$) у 2,25 рази вище ефективності застосування ЕКЗ у пацієнток другої клінічної групи, де у комплексі лікування не застосовували біотехнологічний препарат. Одержані дані щодо ефективності ЕКЗ у пацієнток третьої клінічної групи збігаються з даними досліджень М. Г. Грищенко і Т. Н. Юрченко (2011).

Таким чином, усього вдалося відновити репродуктивну функцію після лапароскопічного лікування та ДРТ у 117 (76,1%) пацієнток третьої клінічної групи, серед яких маткова вагітність настала в 100 (64,9%), а ТВ – у 17 (11%) пацієнток. Одержані дані щодо відновлення репродуктивної функції у пацієнток третьої клінічної групи невірогідно відрізняються від відповідних показників настання вагітності у контрольній групі.

Результати лікування пацієнток четвертої клінічної групи з ТВ оцінювали через півтора роки після завершення реабілітаційних заходів.

При вивченні катамнестичних даних лапароскопічного лікування пацієнток четвертої клінічної групи та порівнянні одержаних результатів з відповідними показниками жінок першої контрольної групи нами встановлено: результати запропонованого лікування у пацієнток четвертої клінічної групи мали позитивний ефект у 102 (67,1%) ($p < 0,05$) випадків. Маткова вагітність настала у 93 (61,2%), що було у 1,2 рази нижче ($p < 0,05$), а повторна ТВ – у 9 (5,9%), що було у 1,1 рази вище ($p > 0,05$) за відповідні показники жінок контрольної групи.

На підставі одержаних результатів лікування із застосуванням комплексів 1, 2 та 3 можна зробити висновок, що використання запропонованих комплексів без застосування ДРТ призводить до достовірного зменшення настання маткової вагітності у порівнянні з відповідним показником контрольної групи жінок.

Лапароскопічне лікування не було ефективним у 50 (32,9%) пацієнток четвертої клінічної групи, зокрема в 16 (10,5%) із непрохідними матковими трубами й у 24 (15,9%) пацієнток із прохідними та наявністю перитубарних спайок, а також у 10 (6,6%) з прохідними матковими трубами, серед яких виявлялася така супутня гінекологічна патологія: лейоміома матки – у 39 (25,3%), ендометріоз I–II ст. – у 4 (2,6%), у 8 (5,2%) було раніше виконано клиноподібну резекцію третини яєчників радіохвильовою енергією й у 4 (2,6%) раніше видаляли параоваріальну кісту з протилежного боку ТВ.

Цим 50 (32,9%) пацієнткам четвертої клінічної групи з відсутністю ефекту від лапароскопічного втручання було проведено процедури ДРТ, після проведення яких маткова вагітність настала у 22 (14,5%), трубна – у 2 (1,3%), усього – у 24 (15,8%),

що було вірогідно у 2,2 рази більше ($p < 0,05$), ніж у пацієток другої клінічної групи, де в комплексі реабілітаційних заходів не застосовували біотехнологічний препарат. Одержані нами дані щодо ефективності застосування ЕКЗ у пацієток четвертої клінічної групи відповідають даним літератури (Грищенко М.Г., 2011). Через 6 місяців після ДРТ та через 2 роки від початку лікування нами проведені підсумки лікування пацієток всіх клінічних груп.

Узагальнені дані щодо відновлення репродуктивної функції представлені на рисунках 5, 6, 7.

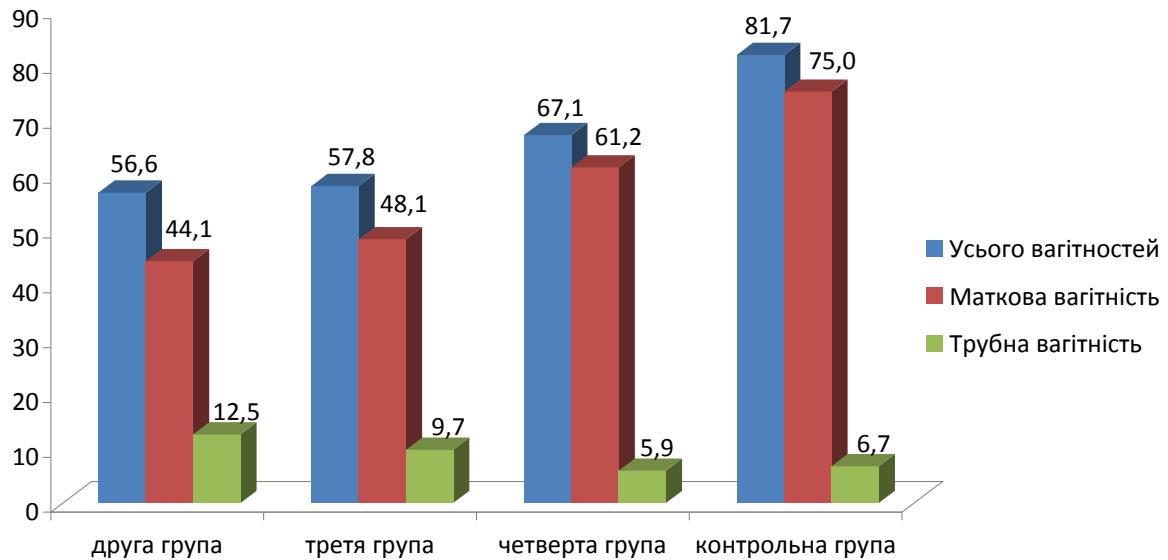


Рис. 5. Відновлення репродуктивної функції у жінок досліджуваних груп у спонтанному циклі.

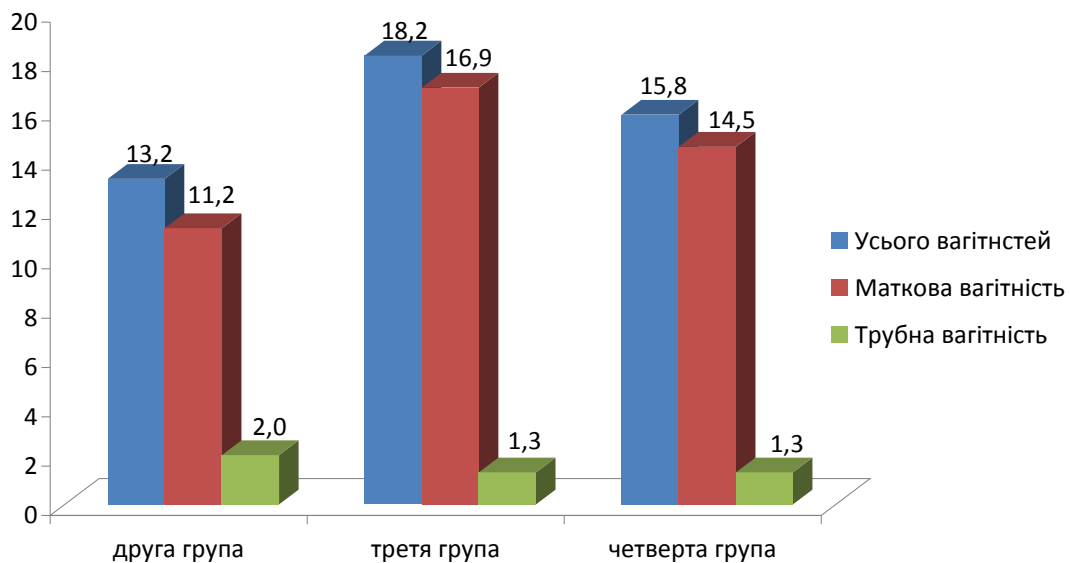


Рис. 6. Відновлення репродуктивної функції у жінок досліджуваних груп із застосуванням ДРТ.

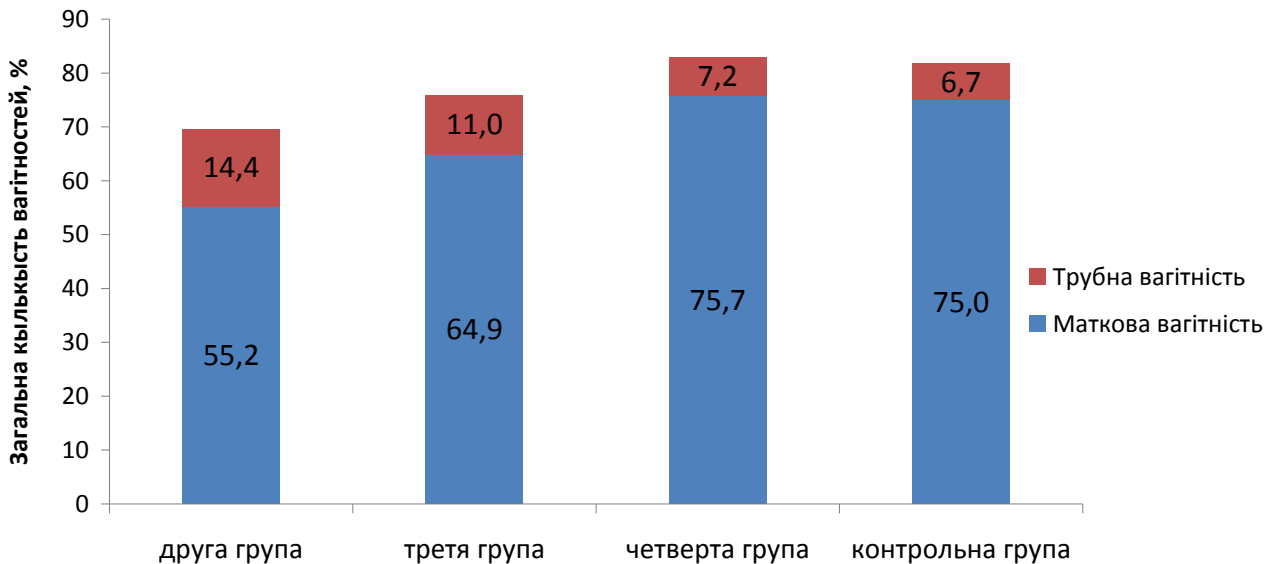


Рис. 7. Відновлення фертильності загалом (спонтанний цикл + ЕКЗ).

Таким чином, усього вдалося відновити репродуктивну функцію після застосування лапароскопічного лікування та ДРТ у 126 (82,9%) пацієток четвертої клінічної групи, серед яких маткова вагітність настала в 115 (75,7%), а ТВ – у 11 (7,2%) пацієток. Одержані результати щодо відновлення фертильності в жінок 4 клінічної групи вірогідно перевищують відповідні дані результатів лікування пацієток другої клінічної групи в 1,2 рази ($p < 0,05$) та невірогідно відрізняються від відповідних показників жінок контрольної групи ($p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

У роботі подано теоретичне обґрунтування і нове вирішення наукової проблеми сучасного акушерства та гінекології, а саме – підвищення ефективності відновлення репродуктивного здоров'я у жінок із трубною вагітністю після її лапароскопічного лікування шляхом визначення в експерименті та клініці особливостей впливу різних видів хірургічних енергій, протиспайкових, біотехнологічних препаратів та допоміжних репродуктивних технологій на відновлення фертильності вищевказаних пацієток.

1. Застосування діатермічної енергії для розтину яйцеводів самок щурів та використання загальноприйнятих методик профілактики розвитку спайкового процесу призводить до розвитку у післяопераційний період спайкового процесу III та IV ст., гістологічної неспроможності тканин яйцеводів та вірогідного ($p < 0,05$) зниження в 5,3 рази кількості ембріонів порівняно з відповідним показником у контрольній групі щурів.

2. Застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводів самок щурів та використання загальноприйнятого методу профілактики спайкоутворення викликає розвиток у післяопераційний період спайкового процесу I та II ст. у більшості тварин, знижує втричі частоту розвитку спайкового процесу III ст. та призводить до відсут-

ності розвитку спайкового процесу IV ст. порівняно з використанням діатермічної енергії, однак достовірно ($p < 0,05$) знижує фертильність щурів в 1,8 рази порівняно з відповідним показником контрольної групи.

3. Застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводів самок щурів та використання протиспайкового бар'єру РЕО з СМС призвело до розвитку спайкового процесу лише I ст. у 42,9% та призводить до відсутності розвитку спайкового процесу II та III ст. порівняно з використанням загальноприйнятого методу профілактики спайкоутворення та майже повноцінного відновлення стінок яйцеводів у прооперованих щурів. Кількість плодів у самок щурів даної групи вірогідно ($p > 0,05$) не відрізнялася від відповідних показників у контрольній групі тварин.

4. Застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводів самок щурів та використання протиспайкового бар'єру РЕО з СМС разом із біотехнологічним препаратом призвело до розвитку спайкового процесу лише I ст. у 35,7% тварин, що було 1,2 рази менше у порівнянні з ізольованим використанням РЕО з СМС. Спостерігалось повноцінне відновлення морфологічної структури стінок яйцеводів піддослідних щурів. Кількість плодів у самок щурів наведеної групи вірогідно ($p > 0,05$) не відрізнялася від відповідних показників у контрольній групі тварин.

5. Використання біотехнологічного препарату в мишей із моделлю передчасної недостатності яєчників сприяло відновленню через 4 тижні морфологічної структури матки, частковому відновленню структури яєчників із появою в них фолікулоподібних структур, через 5 тижнів – відновленню статевої функції у 70% мишей та через 8 тижнів – відновленню генеративної функції у 80% мишей.

6. Застосування лапароскопічної радіохвильової туботомії, інтраопераційного використання РЕО з СМС, стрептодорнази зі стрептокіназою та фізіотерапевтичного лікування (комплекс 1) у пацієнок із трубною вагітністю призвело до настання маткової вагітності у 44,1%, що вірогідно ($p < 0,05$) у 1,7 разів менше, а також настання повторної трубної вагітності – у 12,5% пацієнок, що невірогідно ($p > 0,05$) у 1,9 разів більше відповідних показників жінок контрольної групи.

7. Застосування лапароскопічної радіохвильової туботомії, інтраопераційного використання РЕО з СМС, біотехнологічного препарату, стрептокінази із стрептодорназою та фізіотерапевтичного лікування (комплекс 2) у пацієнок із трубною вагітністю призвело до настання в подальшому маткової вагітності у 48,1%, що вірогідно ($p < 0,05$) у 1,6 рази менше, а також настання повторної трубної вагітності – у 9,7% пацієнок, що невірогідно ($p > 0,05$) у 1,4 рази більше відповідних показників жінок контрольної групи.

8. Застосування лапароскопічної радіохвильової туботомії, інтраопераційного використання гіалуронату натрію, біотехнологічного препарату, стрептокінази із стрептодорназою та фізіотерапевтичного лікування (комплекс 3) у пацієнок із трубною вагітністю призвело до настання маткової вагітності в 61,2%, що вірогідно ($p < 0,05$) у 1,2 рази менше, а також настання повторної трубної вагітності у 5,9% пацієнок, що невірогідно ($p > 0,05$) у 1,1 рази менше відповідних показників жінок контрольної групи.

9. Спайковий процес через два місяці після застосування комплексу 1 був виявлений у 62 (40,8%) пацієток, що було у 1,6 рази менше ($p < 0,05$) у порівнянні з його показником, виявленим інтраопераційно у 102 (67,1%) пацієток. Спайковий процес через два місяці після застосування комплексу 2 був виявлений у 48 (31,2%) пацієток, що було у 2,1 рази менше ($p < 0,05$) порівняно з його інтраопераційним показником – 103 (66,9%) випадки. Спайковий процес через два місяці після застосування комплексу 3 був виявлений у 40 (40,8%) пацієток, що було у 2,3 рази менше ($p < 0,05$) у порівнянні з його показником, виявленим інтраопераційно – 102 (67,1%). Інтраопераційне застосування РЕО з СМС та біотехнологічного препарату у післяопераційний період знижує частоту розвитку післяопераційного спайкового процесу у 2,1 рази ($p < 0,05$), а застосування гіалуронату натрію та біотехнологічного препарату у відповідні періоди знижує частоту розвитку спайок у 2,3 рази ($p < 0,05$) порівняно з аналогічним показником у пацієток, в яких був застосований протиспайковий бар'єр РЕО з СМС, стрептокіназа та стрептодорназа й фізіотерапевтична реабілітація.

10. Інтраопераційне використання гіалуроната натрію та біотехнологічного препарату, стрептокінази зі стрептодорназою, фізіотерапевтичної реабілітації призвело до достовірного збільшення в 1,4 рази ($p < 0,05$) частоти настання маткової вагітності у порівнянні з відповідним показником пацієток, у яких був використаний тільки РЕО з СМС, стрептокіназа зі стрептодорназою, фізіотерапевтична реабілітація, та до достовірного збільшення у 1,15 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з відповідним показником у пацієток, і яких застосовували РЕО з СМС, біотехнологічний препарат, стрептокіназу зі стрептодорназою та фізіотерапевтичну реабілітацію. При цьому при порівнянні показників настання трубної вагітності відмічене достовірне його зниження у 2,0 рази при використанні гіалуроната натрію, біотехнологічного препарату, стрептокінази зі стрептодорназою, фізіотерапевтичної реабілітації порівняно з відповідним показником у пацієток після застосування РЕО з СМС, стрептокінази зі стрептодорназою та фізіотерапевтичної реабілітації ($p < 0,05$) та недостовірне зниження у 1,5 рази у порівнянні з відповідним показником у пацієток після застосування РЕО з СМС, біотехнологічного препарату, стрептокінази зі стрептодорназою та фізіотерапевтичної реабілітації ($p > 0,05$).

11. Застосування при лікуванні пацієток комплексу 1 та ДРТ призвело до настання маткової вагітності у 55,3% пацієток ($p < 0,05$) та трубної вагітності – у 14,5% ($p > 0,05$), при застосування комплексу 2 та ДРТ – у 64,9% ($p > 0,05$) та 11,0% ($p > 0,05$), після комплексу 3 та ДРТ – у 75,7% ($p > 0,05$) та 7,2% ($p > 0,05$) пацієток відповідно (у порівнянні з відповідними показниками жінок контрольної групи).

12. Пацієткам з трубною вагітністю показано виконання радіохвильової туботомії, інтраопераційне застосування РЕО з СМС, або гіалуронату натрію, стрептодорнази зі стрептокіназою, біотехнологічного препарату та комплексу фізіотерапевтичної реабілітації у післяопераційний період. У пацієток, що не відновили репродуктивну функцію через 1,5 роки після завершення проведення першого етапу лікування, показане застосування допоміжних репродуктивних технологій, що сприяло настанню маткової вагітності у 64,9–75,7% пацієток, які пройшли обидва етапи лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Пацієнткам репродуктивного віку із трубною вагітністю, відсутністю спайкового процесу, супутньої гінекологічної патології методом лікування є радіохвильова лапароскопічна туботомія із застосуванням поліетиленоксиду з карбоксиметилцелюлозою або гіалуронату натрію, супозиторіїв зі стрептодорназою та стрептокіназою з метою запобігання розвитку спайкового процесу та біотехнологічного препарату з фізіотерапією в післяопераційному періоді для відновлення функціональної спроможності репродуктивних органів (маткових труб, яєчників, матки).

Пацієнткам репродуктивного віку із трубною вагітністю із непрохідністю другої маткової труби за її наявності, спайковим процесом I–II ст. методом лікування є радіохвильова лапароскопічна туботомія, сальпінголізис, сальпінгостомія, фімбріопластика із застосуванням поліетиленоксиду з карбоксиметилцелюлозою або гіалуронату натрію, супозиторіїв зі стрептодорназою та стрептокіназою з метою запобігання розвитку спайкового процесу та біотехнологічного препарату з фізіотерапією в післяопераційний період для відновлення функціональної спроможності репродуктивних органів (маткових труб, яєчників, матки).

Пацієнткам із трубною вагітністю, спайковим процесом I–II ст., супутньою лейоміомою методом лікування є радіохвильова лапароскопічна туботомія із застосуванням поліетиленоксиду з карбоксиметилцелюлозою або гіалуронату натрію, супозиторіїв зі стрептодорназою та стрептокіназою з метою запобігти розвитку спайкового процесу та застосування допоміжних репродуктивних технологій у післяопераційний період.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Козуб ММ, Козуб НИ, Кандиба ЛІ, Недоступ ЛІ, Кучеріна НС. Репродуктивна ендокхірургія. Одеський мед. журнал. 2003; 3(77): 102–4 (*Особисто здобувачем проведено ретроспективний аналіз історій хвороби, виконано статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку*).
2. Козуб ММ, Козуб МІ. Оптимізація методики реабілітації репродуктивної функції у хворих на позаматкову вагітність. Актуальні питання педіатрії, акушерства і гінекології. 2009; 1: 125–7 (*Здобувачем самостійно проведено аналіз літературних даних, проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку результатів лабораторних досліджень, підготовку статті до друку*).
3. Козуб ММ, Козуб МІ, Кучеріна НС, Риженко ЮВ, Недоступ ЛІ. Ендоскопія в лікуванні гострих гінекологічних захворювань. Таврический медико-биологический вестник. 2009; 145(ч. III): 125–8 (*Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, обґрунтовано висновки, підготовлено текст статті до друку*).
4. Козуб МН, Козуб НИ. Первый опыт использования радиоволновой энергии при лечении гинекологических больных. Міжнародний медичний журнал. 2010; 2(62): 41–4 (*Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної*

методики, систематизував отримані результати, сформулював висновки, написав основні розділи статті.

5. Козуб ММ, Козуб МІ. Порівняльна оцінка лапароскопічних методик лікування прогресуючої трубної вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2011; 2: 201–5 (*Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті*).

6. Козуб ММ, Козуб НІ, Риженко ЮВ. Злуковий процес як чинник виникнення трубно – перитонеального безпліддя і трубної вагітності. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2011; 1: 41–3 (*Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті*).

7. Козуб МН, Козуб НІ. Репродуктивное здоровье пациенток после лапароскопического лечения трубной беременности. Таврический медико-биологический вестник. 2011; 3(ч. 2): 115–8 (*Здобувачем проведено аналіз отриманих даних та співставлення їх з даними літератури, оформлення та подання статті до друку*).

8. Козуб МН, Козуб НІ, Климова МЮ. Трубная беременность: этиология, патогенез, психофизиологические и хирургические аспекты ее лечения. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2011, с. 449–58 (*Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті, сформульовано висновки*).

9. Козуб МН, Козуб НІ. Перспективы применения клеточной терапии в восстановлении сократительной функции оперированных маточных труб. Міжнародний медичний журнал. 2015; 1(81): 40–4 (*Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті, сформулював висновки*).

10. Козуб ММ, Ольховська ВМ. Допоміжні репродуктивні технології у жінок із безпліддям після хірургічного лікування трубної вагітності. Міжнародний медичний журнал. 2015; 4(84): 42–7 (*Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті*).

11. Козуб МН, Козуб НІ, Безбородая ДВ, Рыженко ЮВ. Использование криоэкстракта плаценты для лечения заболеваний и возрастных изменений организма человека. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2015; 4(52): 319–25 (*Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті, сформульовано висновки*).

12. Козуб ММ, Козуб МІ, Скибіна КП. Експериментальне обґрунтування застосування кріоекстракту плаценти у пацієнок при синдромі передчасної недостатності яєчників. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2016; 27(ч. 1): 117–23 (*Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті*).

13. Козуб ММ, Прокопюк ВЮ, Козуб МІ, Прокопюк ОВ, Скибіна КП. Порівняльна характеристика різних методик оперативного лікування, профілактики спайкоутворення та післяопераційної реабілітації у щурів з моделлю трубної вагітності в експерименті. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2016; 27(ч. 2): 224–31 (*Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті*).

14. Козуб МН. Особенности послеоперационного спайкообразования у пациенток с трубной беременностью. Міжнародний медичний журнал. 2016; 1(85): 51–6.

15. Козуб ММ, Скибіна КП, Козуб НІ, Прокопюк ВЮ. Реалии и перспективы использования клеточной и тканевой терапии в лечении преждевременной недостаточности яичников. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Рівне, 2017; 1(39): 70–6 (*Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті*).

16. Козуб МН. Методика реабилитации пациенток с прогрессирующей трубной беременностью после органосохраняющего оперативного лечения с применением противовоспалительных барьеров. Міжнародний медичний журнал. 2017; 3(91): 44–9.

17. Kozub MM, Prokopyuk VY, Skibina KP, Prokopiuk OV, Kozub NI. Comparison of various tissue and cell therapy approaches when restoring ovarian, hepatic and kidney's function after chemotherapy-induced ovarian failure. *Experimental oncology*. 2017; 3: 181–6 (*Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті*).

18. Козуб ММ. Відновлення репродуктивного здоров'я жінок, які перенесли оперативні втручання з приводу трубної вагітності: клініко-експериментальне дослідження. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018; 29(ч. 2): 92–104.

19. Козуб МН. Эффективность экстракорпорального оплодотворения у пациенток с невосстановленной репродуктивной функцией после лапароскопического лечения прогрессирующей трубной беременности. Міжнародний медичний журнал. 2019; 1(97): 57–60.

20. Козуб ММ. Експериментальне обґрунтування застосування кріоекстракту плаценти для відновлення морфофункціонального стану статевих органів тварин із синдромом передчасної недостатності яєчників Репродуктивна ендокринологія. 2020; 2: 35–40.

21. Kozub MM. Experimental rationale and clinical use of radiowave energy, anti-adhesion drugs, placenta cryoextract, range of physiotherapy measures and assisted reproductive technology in the restoration of reproductive function of patients who underwent operative intervention concerning tubal pregnancy. *Journal of education, health and sport*. 2020; 10(2): 340–51.

22. Козуб ММ. Сучасні аспекти відновлення репродуктивної функції пацієнток, що перенесли оперативні втручання з приводу трубної вагітності. Міжнародний медичний журнал. 2020; 4(104): 42–6.

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

23. Козуб М.М. Перспективи удосконалення лапароскопічного лікування прогресуючої трубної вагітності. Збірник матеріалів XI з'їзду ВУЛТ м. Харків 28–30 вересня 2011 року. 100 років українському лікарському товариству. Київ, 2011. с. 90–91 (тези).

24. Козуб М.М., Козуб М.І., Гирман Л.І., Сокол М.П. Шляхи підвищення рівня засвоєння знань та практичних навичок курсантів на курсах тематичного удосконалення «Ендоскопія в гінекології». Сучасна післядипломна освіта: досягнення, проблеми, перспективи: матеріали навчально-наукової конференції / під ред. О.М. Хвисяюка, М.І. Хвисяюка, В.Г. Марченко. Харків: «Оберіг», 2013. с. 122–123 (тези).

25. Kozub M., Sokol M.. Radiowave and argon plasma ovarian resection, adhesions prevention, uterine tubesstimulation, L-arginine role in treatment of patients with combination of pcos and tuboperitoneal infertility. Abstracts of the 23rd Annual congress of the European Society for Gynecological Endoscopy (ESGE), 24–27th September 2014, Square, Brussels. Gynecol Surg (2014) 11 (Suppl 1): S1–S358 p. 209 (тези).

26. Kozub M. Clinical Experience in the Radiowave Energy Use, Intercoat Gel Application and Rehabilitation Therapy in Treatment of Progressive Tubal Pregnancy. Abstracts of the 24th Annual Congress of the European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE), 7–10th October 2015, Syma – Budapest – Hungary Gynecol Surg (2015) 12 (Suppl 1): p. 190 (тези).

27. Козуб ММ, Клінічний досвід використання енергії радіохвиль, застосування протизлукового бар'єру і реабілітаційної терапії в комплексному лікуванні прогресуючої трубної вагітності. Наково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (матеріали конференції 24-25 березня 2016 р. м. Дніпропетровськ): р. 14 (тези).

28. Козуб ММ, Прокопюк ВЮ, Скибина КП, Прокопюк АВ. Экстракт плаценты ускоряет восстановление половой и репродуктивной функции после химиотерапии в эксперименте (пилотное исследование). Український радіологічний журнал. 2016; додаток 1. XIII з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду 26–28 травня 2016 року м. Київ): р. 15 (тези).

29. Kozub MN, Skybina KP, Prokopyuk VY. Placental cryoextract rescue ovarian function of mice with premature ovarian failure induced by chemotherapy. In: International Medical Students conference, Krakow, April 14–16th 2016. Przegląd Lekarski. 2016; 73, suppl. 1: 5 (тези).

30. М.М. Kozub, V. Yu. Prokopiuk, K.P. Skibina, O.V. Prokopyuk. Experimental study of cell and tissue therapy protocols in rehabilitation after chemotherapy-induced ovarian failure. Scientific program. Normal and cancer cells: Discovery, Diagnosis and Therapy. International Scientific Conference. Kyiv, 2017. p. 3 (тези).

31. Maksym Kozub. Laparoscopic, hysteroscopic and cystoscopic management of uncommon ectopic and eutopic pregnancies in malformed uterus: 3 clinical cases. Abstracts of the 27th Annual Congress of the European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) 7–10th October 2018, Messe Wien – Vienna, Austria. p. 59 (тези).

Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації

32. Козуб ММ, Козуб МІ, винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб лікування прогресуючої позаматкової трубної вагітності. Патент України № 59725. 2011 Трав. 25.

33. Козуб ММ, винахідник; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб лікування хворих з прогресуючою трубною вагітністю. Патент України № 103714. 2015 Груд. 25.12.2015.

34. Козуб ММ, винахідник; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб відновлення репродуктивного здоров'я у пацієнок з синдромом недостатності яєчників після видалення маткових труб під час хірургічного лікування трубної вагітності. Патент України № 105995. 2015 Жовт. 27.10.2015.

35. Козуб ММ, Прокопюк ВЮ, Скибіна КП, Прокопюк ОВ, Пасієшвілі НМ, винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб лікування передчасної недостатності яєчників. Патент України № 107968. 2016 Черв. 24.

36. Козуб ММ, Ладна ІД, Козуб МІ, винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб відновлення рецепторів ендометрія у пацієнок, що перенесли запальні захворювання матки. Патент України № 109874. 2016 Верес. 22.

37. Козуб ММ, Козуб МІ, винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб профілактики спайкового процесу та реабілітації репродуктивної функції пацієнок з трубною вагітністю. Патент України № 114968. 2017 Берез. 27.

38. Козуб ММ, Козуб МІ, винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб реабілітації репродуктивної функції пацієнок з трубною вагітністю. Деклараційний патент на корисну модель. Патент України № 123506. 2018 Лют. 18.

39. Козуб МН, Козуб НИ. Лапароскопия в диагностике и лечении внематочной беременности. В: Козуб Н.И. Избранные вопросы практической эндоскопии. Харьков: ХОУМВДУ в Харьк. обл.; 2002, с. 38–48 (монографія).

40. Козуб ММ, Козуб МІ, Недоступ ЛІ, Кучерина НС, Резникова АВ. Восстановление репродуктивной функции у больных с трубно-перитонеальным бесплодием. Учебно-методическое пособие для врачей. Харьков: ХМАПО; 2003. 27 с.

41. Козуб ММ, Козуб МІ, Стремоухова НЮ, та ін. Позаматкова вагітність. Навчальний посібник для самостійної роботи акушерів-гінекологів та сімейних лікарів. Харків: ХМАПО; 2008. 38 с.

42. Козуб ММ, Козуб МІ, Пивоваров МП, Черепова ВІ, Снопкова ЛВ, Сикал ІМ, та ін. Актуальні питання діагностики, диференціальної діагностики та реабілітації жінок з позаматковою вагітністю в практиці сімейного лікаря. В: Хвисюк ОМ, Рогожин БА, Титова ТА, редактори. Профілактична діяльність сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник для лікарів загальної практики – сімейної медицини. Харків: Нове слово; 2011, с. 315–324.

43. Козуб ММ, Козуб МІ, Снопкова ЛВ, Кандиба ЛІ, Сикал ІМ, Півоваров МП, та ін. Ведення вагітності та пологів у жінок з імуноконфліктами. В: Грищенко ОВ, Запорожан ВМ, Камінський ВВ, Вдовиченко ЮП, редактори. Акушерство та гінекологія. Акушерство. Том 1. Харків: Оберіг; 2014, с. 351–372.

44. Козуб ММ, Гирман ЛІ, Сокол МП. Можливості ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології: навчальний посібник. Харків: ХМАПО; 2017. 52 с.

45. Козуб ММ, Козуб МІ, Медведєв МВ, Сикал ІМ, Гирман ЛІ, Сокол МП, та ін. Гострий живіт в акушерстві та гінекології. Навчально-методичний посібник для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти МОЗ України. Харків: ХМАПО; 2017. 136 с.

46. Козуб ММ. Позаматкова вагітність. Лапароскопічна картина та оперативні втручання. Навчальний посібник для самостійної роботи слухачів. Харків: ХМАПО; 2019. 43 с.

47. Козуб ММ, Козуб МІ, Петренко ОЮ, Сокол МП. Біореабілітація в акушерстві та гінекології Навчальний посібник для самостійної роботи слухачів. Харків: ХМАПО; 2020. 53 с.

АНОТАЦІЯ

Козуб М.М. Відновлення репродуктивного здоров'я жінок, які перенесли оперативні втручання з приводу трубної вагітності: клініко-експериментальне дослідження. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, 2021.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності відновлення репродуктивного здоров'я у жінок із трубною вагітністю після її лапароскопічного лікування шляхом визначення в експерименті та клініці особливостей впливу різних видів хірургічних енергій, протиспайкових бар'єрів, біотехнологічного препарату та допоміжних репродуктивних технологій на відновлення фертильності вищевказаних пацієнток.

Наукова новизна роботи полягає у тому, що автором, на підставі проведених експериментальних досліджень на самках щурів лінії Вістар зі створення моделі оперованої маткової труби визначений ступінь спайкоутворення та деструкції стінки маткової труби при застосуванні під час оперативного втручання розрізу скальпеля, діатермічної та радіохвильової енергії. Визначений вплив різних протиспайкових засобів та вперше застосованого біотехнологічного препарату плаценти на відновлення функціональної спроможності оперованої маткової труби. За результатами дослідження вперше доведений вплив біотехнологічного препарату на відновлення морфофункціонального стану та функції репродуктивних органів мишей з моделлю синдрому недостатності яєчників. Проаналізовано ступінь виникнення трубно-перитонеального безпліддя в післяопераційному періоді у пацієнток з трубною вагітністю. Встановлено, що найефективнішим методом профілактики розвитку спайкового

процесу є застосування лапароскопічної радіохвильової туботомії з інтраопераційним введенням РЕО з СМС та гіалуронату натрію, а також використанням у післяопераційному періоді стрептокінази із стрептодорназою та біотехнологічного препарату. Науково обґрунтований вплив гіалуроната натрію, біотехнологічного препарату, стрептокінази зі стрептодорназою та фізіотерапевтичної реабілітації на збільшення частоти настання маткової вагітності

Ключові слова: трубна вагітність, репродуктивна функція, лапароскопія, радіохвильова енергія, спайковий процес, фізіотерапевтичне лікування, передчасна недостатність яєчників.

SUMMARY

Kozub M.M. Restoring the reproductive health of women who have undergone tubal pregnancy surgery: a clinical and experimental study. – On the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.01 – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to improving the effectiveness of reproductive health in women with tubal pregnancy after its laparoscopic treatment. The effects of different types of surgical energies, anti-adhesion barriers, biotechnological drug and assisted reproductive technologies on fertility restoration of the above mentioned patients were experimentally and clinically identified.

To achieve the goals and objectives set in the dissertation, we modeled the operated fallopian tube, adhesion process that occurs under the influence of diathermic, radio wave energies and scalpel incision in 196 Wistar rats' females. It was determined that use of radio wave energy for female rats oviducts opening and anti-adhesion barrier PEO with CMC use together with a biotechnological drug led to the development of the 1st stage adhesion process in 35.7% of rats, which was 1.2 times less compared to the isolated use of PEO with CMC. A complete restoration of the oviduct walls' morphological structure in experimental rats was observed. The number of fetuses in female rats of this group did not differ ($p > 0.05$) from the corresponding indicators in the control group of animals.

For pathogenetical substantiation of biotechnological placental drug use in the treatment of patients with tubal pregnancy, we also conducted experimental studies on 90 mice of the BALB/c-line to study the effectiveness of biotechnological drug aimed at restoring the morphological and functional state of reproductive organs. Based on the study, it was determined that biotechnological drug use in mice with a model of premature ovarian failure contributes to the restoration of morphological structure of the uterus, partial restoration of ovarian structure with the appearance of follicle-like structures in 4 weeks, in 5 weeks – restoration of sexual function in 70% of mice and in 8 weeks – restoration of generative function in 80% of mice.

During the clinical part of the thesis the effectiveness of intraoperative use of radiowave energy, the conventional method of adhesions prevention, PEO with CMC, sodium hyaluronate, streptokinase and streptodornase, biotechnological drug and a set of physiotherapy was studied in 458 patients with tubal pregnancy.

Analyzing the obtained data, it was proved that the use of laparoscopic radio-wave salpingotomy, intraoperative use of sodium hyaluronate, biotechnological drug, streptokinase with streptodornase and physiotherapy treatment in patients with tubal pregnancy led to the onset of uterine pregnancy in 61.2% of patients, that is 1.2 times less ($p>0.05$) than the corresponding indicators in the control group, as well as the onset of repeated tubal pregnancy – in 5.9% of patients, which is 1.1 times less ($p>0.05$). Intraoperative use of PEO with CMC and biotechnological drug in the postoperative period reduces the incidence of postoperative adhesion by 2.1 times ($p<0.05$), and the use of sodium hyaluronate and biotechnological drug in similar periods – by 2.3 times ($p<0.05$) compared with the same indicator in patients where the anti-adhesion barrier PEO with CMC, streptokinase and streptodornase and physiotherapy rehabilitation were used.

In patients who did not restore reproductive function 1.5 years after the first stage of treatment completion, the use of ART contributed to uterine pregnancy onset of in 64.9–75.7% of patients who underwent both stages of treatment.

Thus, the scientific novelty of the work is that the author used data of experimental studies on female Wistar rats with operated fallopian tube model and determined the degree of adhesions and destruction of the fallopian tube wall when scalpel incision, diathermic and radiowave energy were used during surgery.

The influence of various anti-adhesion agents and of the biotechnological placental drug use on functional capacity of the operated fallopian tube restoration was determined.

According to the results of the study, the influence of biotechnological drug on the restoration of the morphological and functional state of reproductive organs in mice with ovarian failure syndrome model was proved for the first time. The degree of tubal-peritoneal infertility in the postoperative period in patients with tubal pregnancy was analyzed. It is established that the most effective method of adhesions prevention is the use of laparoscopic radiowave salpingotomy with intraoperative use of PEO with CMC and sodium hyaluronate, as well as the use of streptokinase with streptodornase and biotechnological drug in the postoperative period.

The effect of sodium hyaluronate, biotechnological drug, streptokinase with streptodornase and physiotherapeutic rehabilitation on the frequency of uterine pregnancy increasement was scientifically substantiated.

Key words: tubal pregnancy, reproductive function, laparoscopy, radiowave energy, adhesion process, physiotherapeutic treatment, premature ovarian failure.

АННОТАЦИЯ

Козуб М.Н. Восстановление репродуктивного здоровья женщин, перенесших оперативные вмешательства по поводу трубной беременности: клинико-экспериментальное исследование. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П. Л. Шупика, Киев, 2021.

Диссертация посвящена повышению эффективности восстановления репродуктивного здоровья у женщин с трубной беременностью после ее лапароскопического лечения путем определения в эксперименте и клинике особенностей влияния различных видов хирургических энергий, противоспаечных барьеров, биотехнологического препарата и вспомогательных репродуктивных технологий на восстановление фертильности вышеуказанных пациенток.

Научная новизна работы заключается в том, что автором на основании проведенных экспериментальных исследований на самках крыс линии Вистар по созданию модели оперируемой маточной трубы определена степень спайкообразования и деструкции стенки маточной трубы при применении во время оперативного вмешательства при разрезе скальпелем, диатермической и радиоволновой энергией. Определено влияние различных противоспаечных средств и впервые примененного биотехнологического препарата плаценты на восстановление функциональной способности оперированной маточной трубы. По результатам исследования впервые доказано влияние биотехнологического препарата на восстановление морфофункционального состояния и функции репродуктивных органов мышей с моделью синдрома недостаточности яичников. Проанализирована степень возникновения трубноперитонеального бесплодия в послеоперационном периоде у пациенток с трубной беременностью.

Установлено, что наиболее эффективным методом профилактики развития спаечного процесса является применение лапароскопической радиоволновой туботомии с интраоперационным введением РЕО с СМС и гиалуроната натрия, а также использованием в послеоперационном периоде стрептокиназы со стрептодорназой, а также биотехнологического препарата. Научно обосновано влияние гиалуроната натрия, биотехнологического препарата, стрептокиназы со стрептодорназой и физиотерапевтической реабилитации на увеличение частоты наступления маточной беременности.

Ключевые слова: трубная беременность, репродуктивная функция, лапароскопия, радиоволновая энергия, спаечный процесс, физиотерапевтическое лечение, преждевременная недостаточность яичников.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення

ПНЯ – передчасна недостатність яєчників

РЕО – поліетиленоксид

СМС – натрійкарбоксиметилцелюлоза

ТВ – трубна вагітність