

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ НАЦІОНАЛЬНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА



ЛИТВАК ОЛЕНА ОЛЕГІВНА

УДК 618.177-06:618.14-006.363.03-07-08

**БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ:
ДІАГНОСТИКА І ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України

Науковий консультант:

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Вдовиченко Юрій Петрович**, Національний університет охорони здоров'я України 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 **Семенюк Людмила Миколаївна**, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, завідувач відділу репродуктивної медицини та хірургії;

доктор медичних наук, професор **Заболотнов Віталій Олександрович**, Житомирський медичний інститут Житомирської обласної ради, завідувач кафедри «Сестринська справа».

Захист відбудеться «16» квітня 2021 року о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «15» березня 2021 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02,
доктор медичних наук професор



О.А.Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Частота безплідного шлюбу за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників складає від 10 до 20% (Корнацька А.Г. та співавт., 2019; Семенюк Л.М. та співавт., 2020). Проблема взаємозв'язку порушень репродуктивної функції і наявності лейоміоми матки (ЛМ) активно обговорюється у науковій літературі. З одного боку, це обумовлено високою поширеністю безпліддя в шлюбі (до 15-17%), яке, не дивлячись на сучасні досягнення в області репродукції людини, не має тенденції до зниження (Бенюк В.О. та співавт., 2016; De La Cruz M.S. et al., 2017). З іншого боку, ЛМ займає одне із перших місць у структурі гінекологічної захворюваності в жінок репродуктивного віку (Татарчук Т.Ф. та співавт., 2019; Baranov V.S. et al., 2019).

На сьогоднішній день широко обговорюється роль ЛМ, яка негативно впливає на якість доїмплантаційного ембріона, процес імплантації, а також диференціювання і функцію трофобласту, що призводить до безпліддя, несприятливих результатів програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) і ранніх репродуктивних втрат (Суслікова Л.В. та співавт., 2018; Bulun S.E. et al., 2015).

Удосконалення програм ДРТ дозволило збільшити частоту настання вагітності від 30 до 80% при безплідді різного генезу (Хміль С.В. та співавт., 2018). Перебіг ранніх термінів індукованої вагітності (ІВ) відбувається на тлі високих нефізіологічних концентрацій стероїдних гормонів, що виробляються гіперстимульованими яєчниками, і супроводжується підвищеною частотою ускладнень (синдром гіперстимуляції яєчників, багатопліддя, ранні репродуктивні втрати) (Булаченко О.В., 2018; Fu Y. et al., 2019).

Відсутність тактики відновлення репродуктивної функції у жінок з безпліддям і ЛМ із урахуванням функціонального стану тиреоїдної та репродуктивної систем й зумовила доцільність проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукових робіт кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України «Відновлення репродуктивної функції безплідних пар шляхом розробки та впровадження сучасних алгоритмів в діагностиці та лікуванні жіночого та чоловічого безпліддя», № державної реєстрації 0114U002226, термін виконання 2014-2016 рр. та «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах», № державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017-2020 рр.

Мета і завдання дослідження. Метою наукової роботи було підвищення ефективності лікування безплідних пацієнток на підставі з'ясування нових аспектів патогенезу розвитку інфертильності на тлі лейоміоми матки шляхом розробки та удосконалення діагностично-лікувальної тактики та реабілітаційно-профілактичних заходів.

Для вирішення поставленої мети були поставлені наступні **завдання**.

1. З'ясувати провідні чинники ризику виникнення та розвитку безпліддя у жінок з лейоміомою матки.

2. Визначити основні фактори порушень репродуктивної функції та їх структуру у жінок з лейоміомою матки.

3. Дослідити характер, частоту та структуру дисгормональних порушень у безплідних жінок з лейоміомою матки.

4. Провести оцінку впливу розташування, розмірів і типу лейоматозних вузлів на фертильність пацієнток з лейоміомою матки.

5. Визначити терміни та показання до оперативного втручання у безплідних жінок з лейоміомою матки.

6. На підставі визначених змін удосконалити та розробити методику лапароскопічної міомектомії та передопераційної консервативної терапії у жінок з порушенням фертильної функції та провести аналіз їх клінічної ефективності.

7. Оцінити особливості чинників запальної відповіді імунної системи у безплідних жінок з лейоміомою матки до та після оперативного втручання.

8. Встановити основні чинники та причини невдалих спроб лікування методами екстракорпорального запліднення безплідних пацієнток з лейоміомою матки.

9. На підставі визначених змін удосконалити та оптимізувати етапи екстракорпорального запліднення у жінок з порушенням фертильної функції на тлі лейоміоми матки та провести оцінки їх клінічної ефективності.

Об'єкт дослідження: порушення репродуктивної функції.

Предмет дослідження: функціональний стан репродуктивної системи у жінок з лейоміомою матки.

Методи дослідження: клінічні, інструментальні, ендокринологічні, біохімічні, імунологічні, функціональні, морфологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. З'ясовані нові ланки патогенезу безпліддя в жінок із ЛМ, які залежать від супутньої соматичної і генітальної патології та негативно впливають на гормональний статус і функціональний стан ендометрія, визначені основні фактори порушень репродуктивної функції.

Досліджено вплив супутньої патології щитовидної залози (ЩЗ) (аутоімунний тироїдит), ендокринологічного та імунологічного статусу, оваріального резерву на дисгормональні порушення у жінок із ЛМ та безпліддям.

Проведена оцінка розташування, розмірів та типу лейоматозних вузлів у інфертильних пацієнток із ЛМ, визначені терміни та показання до оперативного втручання. Доведено, що при будь-якому розташуванні вузлів виконання повздовжнього розрізу по верхньому полюсу лейоматозного вузла, згідно розташуванню основних м'язових волокон, дисекція та енуклеація вузлів ЛМ шляхом розтину псевдокапсули надає змогу уникнути травми колатералей судинних пучків і досягнути ретельного артеріального гемостазу з використанням мінімально травматичних альтернативних видів енергії.

Встановлені основні чинники та причини невдалих спроб лікування методами ЕКЗ у безплідних пацієнток із ЛМ на тлі патологічного різнонаправленого впливу супутніх факторів розвитку безпліддя у цих пацієнток.

Встановлено, що ефективність відновлення репродуктивної функції у жінок після оперативного лікування лейоміоми матки залежить від якості передопераційної підготовки, післяопераційної реабілітації, відновлення менструальної функції та своє-

часного використання допоміжних репродуктивних технологій. Отримані результати дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок з лейоміомою матки з метою відновлення репродуктивної функції.

Практичне значення одержаних результатів. Визначені порівняльні аспекти провідних клініко-діагностичних та лікувальних відмінностей в жінок із ЛМ та безпліддям. Встановлено, що використання у безплідних пацієнок з ЛМ удосконаленого комбінованого способу гістеро-лапароскопічної міомектомії з накладанням безперервного інтракорпорального ендоскопічного шва на стінку матки дозволяє створити максимально сприятливі умови по відновленню репродуктивної функції шляхом збереження відносної кількості функціонуючих судин в ендометрії, що прискорює елімінацію згустків крові з мікроциркуляторного русла в зоні альтерації та нівелює умови розвитку хронічного ендометриту, який змінює чутливість рецепторного апарату ендометрію і сприяє успішній імплантації ембріонів. Доведено, що у жінок з різними формами ЛМ необхідне обов'язкове обстеження функціонального стану ЩЗ, ендокринологічного та імунологічного статусу та оваріального резерву (рівню АМГ) в передопераційний період, незалежно від репродуктивного віку.

Досліджено, що для формування повноцінного рубця (рубців) на матці та сприятливого виношування подальшої вагітності, при ушиванні ложа видаленого вузла на матці слід застосовувати для кращої візуалізації методику поетапного гістеро-лапароскопічного доступу та пошарового накладання безперервних швів з інтракорпоральним зав'язуванням вузлів, з помірною компресією, для уникнення некрозу тканин та гематом. Доведено, що у жінок з ЛМ та низьким рівнем АМГ, незалежно від віку, застосування лікування за допомогою ДРТ перед оперативним втручанням з приводу ЛМ, ефективно відновлює фертильність.

Визначено, що провідними чинниками невдалих спроб ДРТ у безплідних пацієнок з ЛМ можна вважати наступні: відсутність відгуку яєчників на стимуляцію або недостатній ріст фолікулів або їх десинхронізація за ступенем зрілості, незалежно до дози препаратів (гонадотропінів); відсутність достатньої кількості (концентрації) ооцитів або їх функціональна неповноцінність під час ТВП; утворення неповноцінних бластоцист; порушення імплантації заплідненої яйцеклітини, а також наявність ознак запальних змін ендометрія з порушенням експресії рецепторів стероїдних гормонів.

Удосконалено і впроваджено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, направлених на підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції, на основі модифікованої методики оперативного лікування, персоніфікованої тактики передопераційної підготовки та післяопераційної реабілітації, а також удосконаленого ембріотрансферу у програмах ДРТ.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження використовуються в практичній роботі лікувально-профілактичних установ м. Києва: в центрі малоінвазивної хірургії ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, в репродуктивній клініці «МІНІ ЕКЗ» (м. Київ), у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології Українського державного інституту репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача. Планування і проведення всіх досліджень виконане за період з 2014 по 2021 рр. Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автором самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми відновлення репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки. Розроблено спеціальні програми спостережень, до яких відноситься карта з детальним визначенням основних клінічних особливостей перебігу безпліддя, оперативного лікування, використання допоміжних репродуктивних технологій. Дослідження були проведені у п'ять етапів – всього було обстежено та проліковано 1150 хворих з лейоміомою матки, з яких 662 – із порушенням репродуктивної функції та лейоміомою матки. Лабораторні дослідження включали інструментальні, функціональні, лабораторні, морфологічні і статистичні методи. Особисто дисертантом проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображено отримані результати в опублікованих роботах.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичному симпозіумі з міжнародною участю «Актуальні питання здоров'я матері, плода і новонародженого» (16-17.05.2013, м. Вінниця), науково-практичних семінарах з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (20.03.2014, м. Львів; 14.05.2015, м. Київ; 21.10.2015, м. Київ), науково-практичних семінарах у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20.04.2016, Київ–Черкаси–Чернігів–Кіровоград; 25.05.2017, м. Київ; 20.10.2017, м. Київ; 29.11.2017, Київ–Харків–Полтава–Суми).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 42 роботи у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, з яких одноосібно – 32, у вітчизняних фахових виданнях, рекомендованих МОН України до SCOPUS – 2, в іноземному фаховому виданні, рекомендованому SCOPUS – 1, тез науково-практичних семінарів та конференцій – 9.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 332 сторінках комп'ютерного тексту, складається з анотації, вступу, аналізу сучасного стану проблеми безпліддя у жінок з лейоміомою матки, розділу «Матеріали і методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків і практичних рекомендацій. Список використаних джерел включає 223 джерела кирилицею і 172 латиною. Робота ілюстрована 69 таблицями та 21 рисунком.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт, методи та методологія досліджень. Дослідження виконувалось протягом 2014-2021 років на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології Українського державного інституту репродуктології, в центрі малоінвазивної хірургії ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС та в репродуктивній клініці «МІНІ ЕКЗ» (м. Київ).

У роботі з хворими дотримувалися етичні принципи, що пред'являються Декларацією Всесвітньої медичної асоціації (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2000), основні положення «Правил етичних принципів проведення наукових

медичних досліджень за участю людини», затверджених ICH GCP (1996) та Директиви ЄЕС № 609 (1986) і наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожна пацієнтка підписувала інформовану згоду на участь у дослідженні, вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнток.

Верифікацію діагнозу лейоміоми матки проводили згідно клінічних протоколів, затверджених МОЗ України, класифікації PALM-COEIN та STEP-W, рекомендованих Міжнародною федерацією гінекології та акушерства (FIGO) (Baranov V.S. et al., 2019; Wang Y. et al., 2018). Дослідження були проведені у п'ять етапів.

На I етапі було проведено ретроспективне визначення взаємозалежних та незалежних статистично значимих факторів впливу на порушення репродуктивної функції (РФ) у жінок із ЛМ на підставі ретроспективної оцінки даних із стаціонарних карт 378 хворих. Усі жінки були розподілені у наступні групи: група 1.1 – 177 пацієнток із ЛМ та безпліддям; група 1.2 – 121 жінка із ЛМ та реалізованою репродуктивною функцією; група 1.К – 80 здорових фертильних пацієнток репродуктивного віку.

На II етапі було проведено проспективне клінічне дослідження 464 жінок з порушенням РФ внаслідок наявності ЛМ із використанням клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних та статистичних методів обстеження.

Усіх жінок II етапу дослідження було розподілено на наступні групи: група 2.1 – 121 пацієнтка із різними варіантами ЛМ і реалізованою РФ; група 2.2 – 100 пацієнток із різними варіантами ЛМ і безпліддям, які проведені з використанням удосконаленого алгоритму лікування без застосування методів ДРТ та яких теж було розподілено на дві підгрупи: підгрупа 2.2.1 – 50 жінок, прооперованих із застосуванням комбінованого (гістеро- лапаро-) доступу та накладенням інтракорпорального безперервного шва на ложі вузла, що видаляється; підгрупа 2.2.2 – 50 жінок, оперованих з використанням тільки лапароскопічного доступу та з методикою екстракорпорального накладення шва на ложі вузла, що видаляється; підгрупа 2.3 – 163 хворих з різними варіантами ЛМ і безпліддям, проведених з використанням вдосконаленого алгоритму та методів ДРТ; група 2.К (контрольна) – 80 соматично і гінекологічно здорових жінок репродуктивного віку.

На III етапі науко-дослідної роботи проводилась проспективна оцінка клінічної ефективності застосування запропонованого вдосконаленого алгоритму лікування із передопераційною терапією та вдосконаленим методом комбінованого хірургічного лікування у 100 жінок з безпліддям, яких також було розподілено на наступні групи: група 3.1 – 80 безплідних пацієнток, які застосували запропоновану передопераційну терапію та були прооперовані за вдосконаленим методом комбінованого хірургічного лікування; група 3.2 – 20 безплідних жінок, які не були прооперовані за вдосконаленим методом комбінованого хірургічного лікування та застосовували тільки запропоновану консервативну терапію.

На IV етапі ретроспективно проводився аналіз впливу на ефективність ЕКЗ супутніх факторів розвитку безпліддя на тлі ЛМ; визначалися прогностичні маркери невдалих програм ДРТ безплідних хворих із ЛМ; вивчалися чинники, які знижують ефективність ЕКЗ, та аналізувалися особливості їх негативної патогенетично спрямованої дії у безплідних пацієнток із ЛМ.

Усіх жінок IV етапу наукового дослідження було розподілено на наступні групи та підгрупи: група 4.1 – 177 пацієнток із різними варіантами ЛМ і безпліддям, проведених з використанням удосконаленого алгоритму лікування та методів ДРТ; контрольну групу 4К сформували дані медичних карт 72 здорових пацієнток, до яких застосовувалися програми ДРТ через чоловічий фактор безпліддя.

На V проспективному етапі науково-дослідної роботи проводилася оцінка ефективності відновлення фертильності у 163 безплідних хворих із ЛМ (група 2.3), яким було запропоноване удосконалене як хірургічне, так і консервативне лікування із використанням методів ДРТ.

Критерії включення в клінічне дослідження: вік до 45 років, бажання зберегти і реалізувати РФ; інформована згода пацієнта на лікування, що проводиться, післяопераційну реабілітацію та використання методів ДРТ; наявність матки, функціонально здатної до виношування вагітності; наявність одного або обох яєчників, доступних для аспірації фолікулів, рівень АМГ 0.7-1,0 нг/мл; вміст ФСГ до 12 МО/л; показник естрадіолу до 50 пмоль/л на 2-3-й день менструального циклу; задовільний стан ендометрію, підтверджений гістологічно; каріотипи обох з подружжя – в нормі розмір ЛМ ≤ 10 см, наявність субмукозної міоми матки в діаметрі 3-4 см та маткових кровотеч (важкі менструальні кровотечі).

Критерії виключення з дослідження: вагітність та лактація; наявність на момент дослідження ургентної гінекологічної патології чи гострих запальних процесів будь-якої локалізації, інфекцій (ВІЛ-інфекція, сифіліс, гонорея, гепатит, лістеріоз), онкопатології будь-якої локалізації; тяжка соматична та органічна патологія центральної нервової системи, психічні розлади в даний час чи в анамнезі; дисфункціональні кровотечі неясної етіології та рецидивуючі гіперпластичні процеси слизової ендометрію; індекс маси тіла (ІМТ) ≤ 18 або ≥ 40 ; розмір матки ≥ 11 см, кісти яєчників ≥ 4 см, наявність вад розвитку матки, несумісних з вагітністю; хворі у віці > 45 років, з супутнім аденоміозом із імунологічним, чоловічим та ідіопатичними факторами безпліддя.

Хірургічні втручання у пацієнток виконували в межах протоколів МОЗ України на базі центру малоінвазивної хірургії ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС за рекомендаціями А.Г. Корнацької та співавторів (2016).

Гістероскопію пацієнткам виконували на апараті фірми «Karl Storz» із застосуванням відеомонітору Sony, резектоскопу із зовнішнім діаметром 26Ш та помпи із швидкістю подачі рідини 300 мл/хв під тиском 80-100 мм рт. ст. В якості контрастного середовища використовували стерильний розчин глюкози (5%) в обсязі від 3,0 до 6,5 л на одну маніпуляцію.

Вибір тактики проведення міомектомії із застосуванням гістеро-/лапароскопії залежав від клінічної оцінки складності гістероскопічної резекції вузла за рекомендаціями FIGO (Bulun S.E. et al., 2015; Styer A.K. et al., 2016).

Суть удосконаленої організації надання хірургічного лікування по типу «fast tract surgery» представлена на рис. 1. Другий етап («хірургічне лікування» та подальший супровід) представлено на рис. 2.

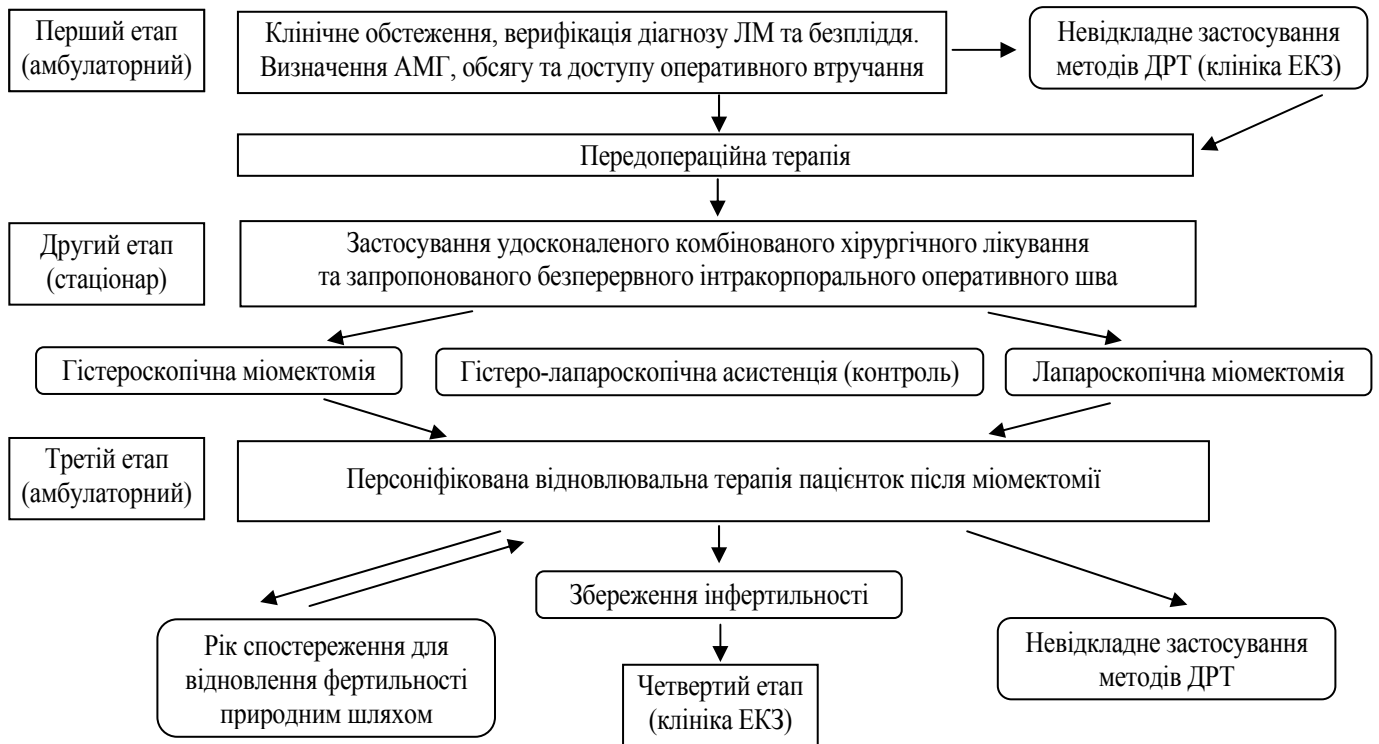


Рис. 1. Удосконалена організація надання хірургічного лікування по типу «fast tract surgery» та клінічного супроводу пацієток з безпліддям і ЛМ.

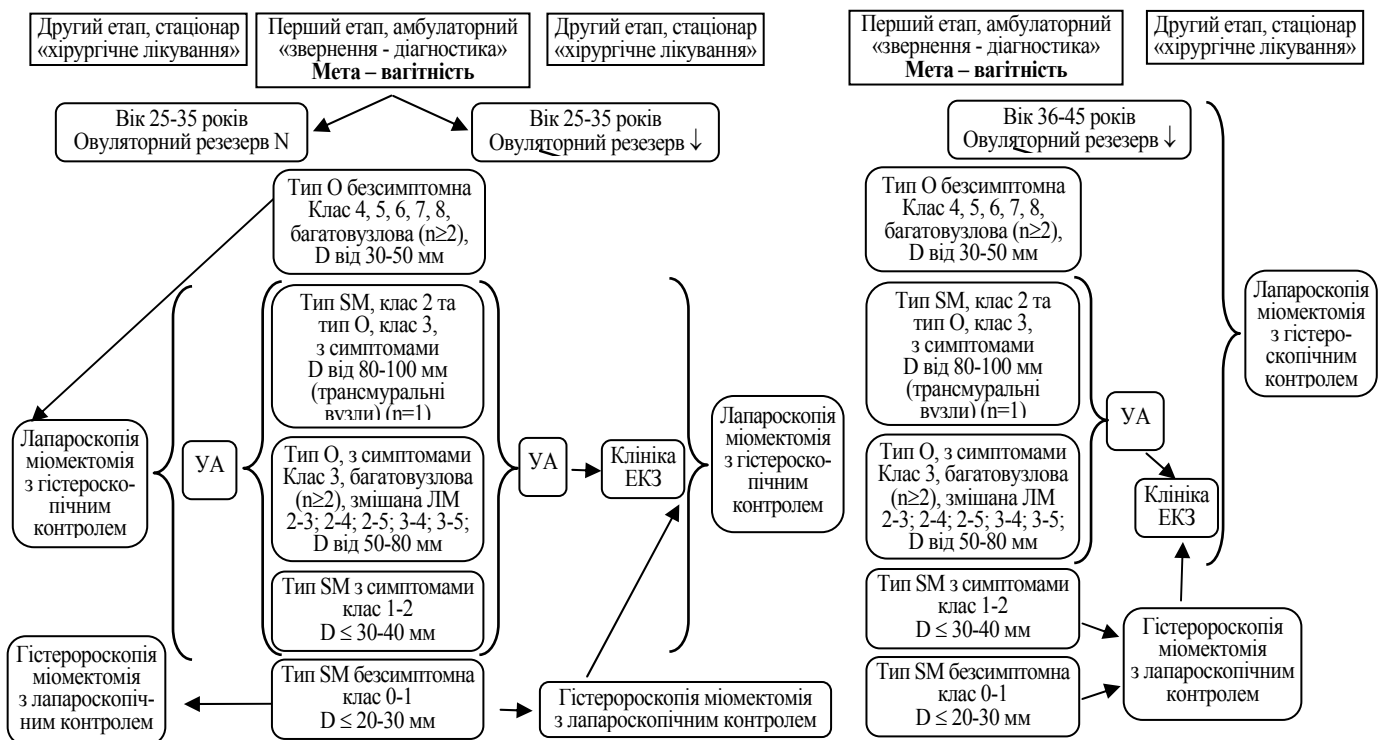


Рис. 2. Удосконалений клінічний супровід пацієток з безпліддям та ЛМ раннього та пізнього репродуктивного віку.

На четвертому та п'ятому етапах застосовується удосконалений алгоритм проведення допоміжних репродуктивних технологій у пацієток з міомою матки шляхом персоніфікації лікування безпліддя при констатації в пре-/післяопераційному періоді наявності ановуляції, чи НЛФ, чи ознак зниження овуляторного резерву (рис. 3, 4).

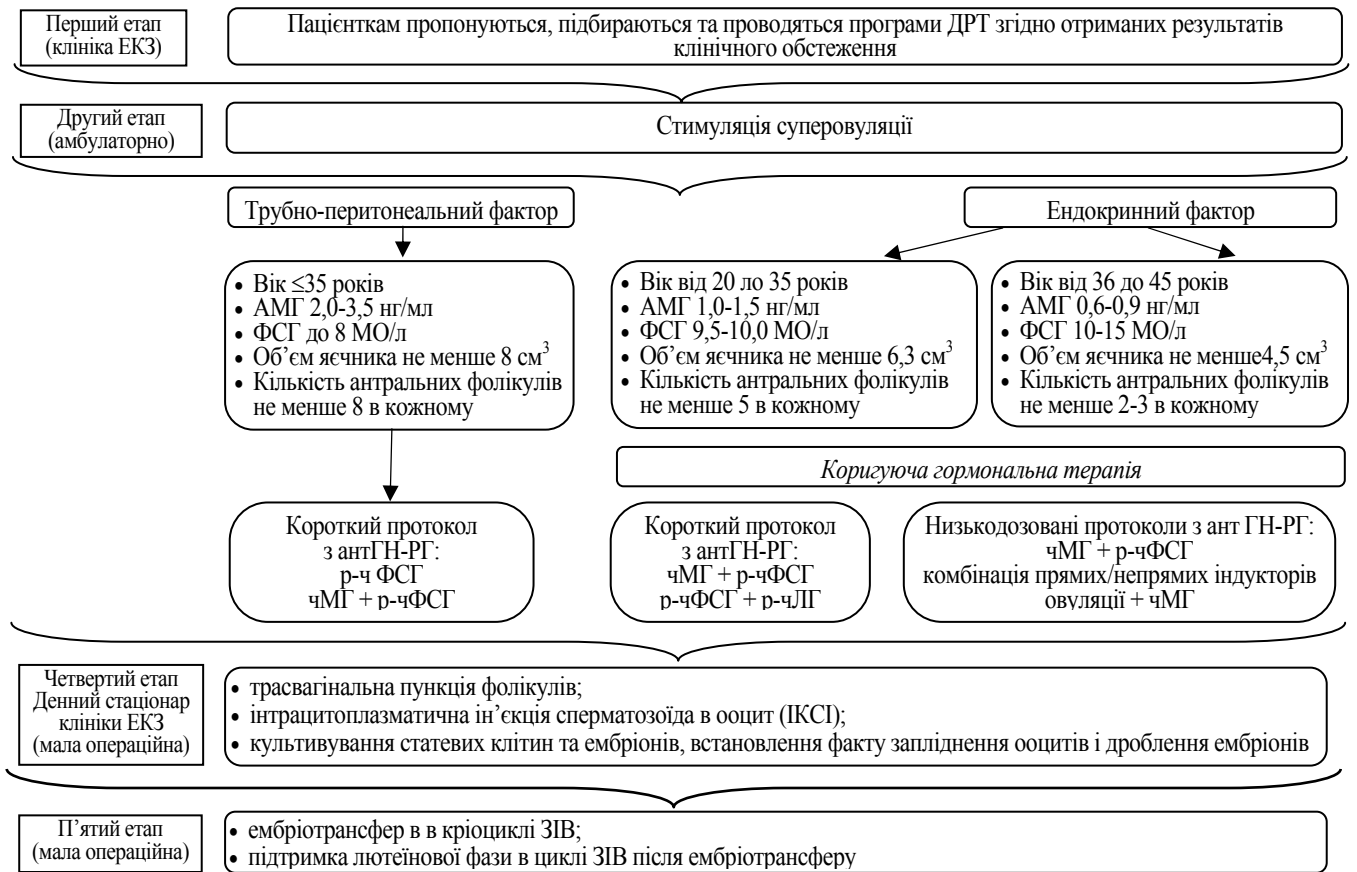


Рис. 3. Персоніфікована тактика проведення ДРТ.

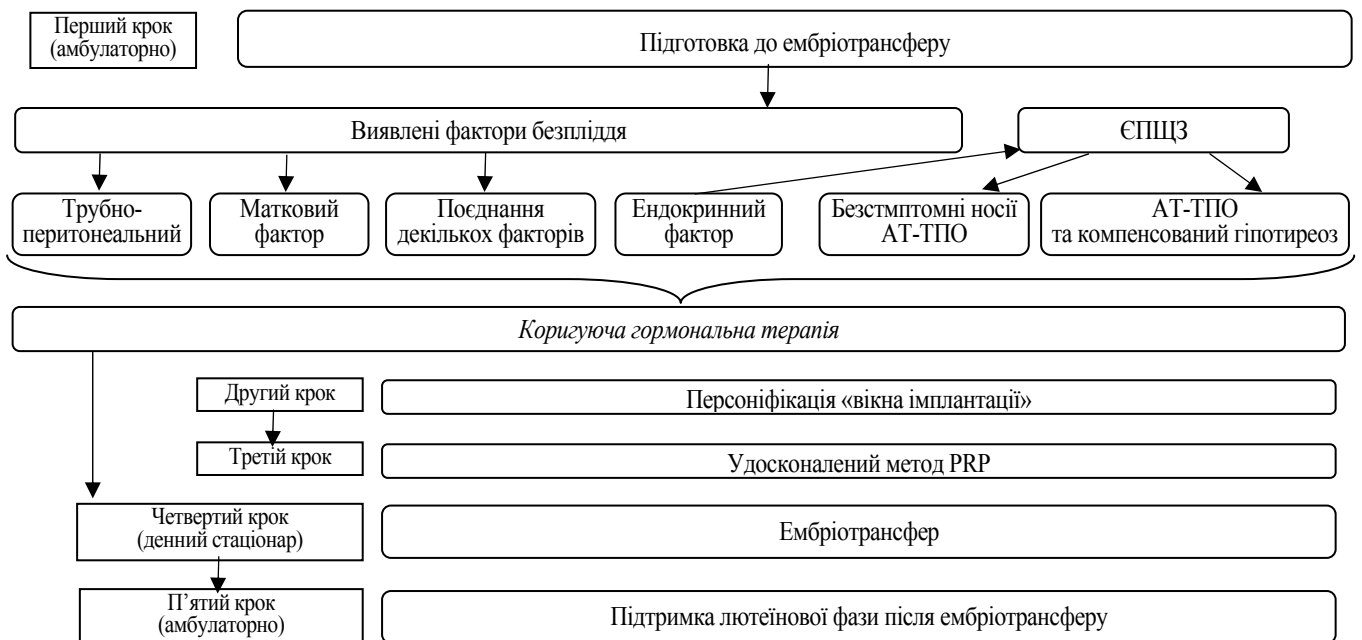


Рис. 4. Удосконалений метод проведення ембріотрансферу.

Техніка виконання удосконаленої методики PRP-терапії полягає у тому, що отриманий розчин аутосироватки витримують 5 хвилин, а потім за допомогою тонкого катетера вводять в порожнину матки й зрошують нею ендометрій. Пропускання сироватки в такий спосіб дозволяє додатково стерилізувати отриману сироватку за рахунок

мембранного фільтру з порами 0,22 мкм, який за сертифікатом виробника дозволяє простерилізувати об'єм рідини до 5 мл (Хміль С.В. та співавт., 2018). Отже, оброблена за вищевказаними методом аутосиворотка матері, особливо з аутоімунною патологією в анамнезі, досягає персоніфікованої адаптації поверхні ендометрію до ембріонів, що нівелює сигнал «свій/чужий» та запобігає їх відторгненню.

Перенесення ембріонів в порожнину матки здійснювали на другу-третю і/або п'яту добу (48-72-120 годин) після початку культивування *in vitro* за допомогою спеціального одноразового катетера типу Edwards–Wallace. Ембріони під мікроскопом поміщали в спеціальний одноразовий катетер і через цервікальний канал вводили в порожнину матки пацієнтки.

Гормональне дослідження рівнів гіпофізарних і статевих стероїдних гормонів в сироватці крові проводили з використанням радіоімунологічних та імуноферментних методів дослідження за стандартним планшетним набором фірми «Biorad» та на імуноферментному аналізаторі фірми «Multiscan» в незалежній лабораторії «DILLA» (Назаренко Г.И., 2018). Вивчали концентрації наступних гормонів: на 2-3-й день – АМГ, ЛГ, ФСГ та естрадіолу (Е2), з 20-го по 25-й день природнього або індукованого менструального циклу (МЦ) – вміст прогестерону (П), дегідроепіандростерон-сульфату (ДЕА-С), дигідротестостерону (ДГТ) та 17-гідроксипрогестерону (17-ОП), а також індекс вільного тестостерону (ІТ); вміст кортизолу (К) визначали в добовій сечі у вищевказані часові параметри.

Оцінка функціонального стану ЩЗ включала дослідження тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (fT4), вільного трийодтироніну (fT3), антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ), антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) ТТГ, рівня пролактину (ПРЛ). Динамічну оцінку функції ЩЗ (рівні ТТГ, fT4) перед проведенням стимуляції суперовуляції в день перенесення ембріонів – ембріотрансфер (ЕТ) в порожнину матки, на 14-15-й день після ЕТ (день визначення «позитивного» результату визначення р-субодиниці хоріогонічного гонадотропіну людини (р ХГЛ) в сироватці крові).

Виявлення урогенітальних інфекцій виконували із використанням тест-систем на основі полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР-діагностики) в незалежній лабораторії «DILLA» (Назаренко Г.И., 2018).

Ехографічну діагностику внутрішніх статевих органів (УЗД) проводили за допомогою ультразвукових апаратів фірми «Canon i 600» та «PHILIPS HD11XE», з використанням трансабдомінального і трансвагінального електронних датчиків з частотою від 6,5 до 10,0 МГц (Бабкіна Т.М. та співавт., 2018).

Обстеження ЩЗ проводили спільно з ендокринологом. За показаннями пацієнткам виконували пункцію ЩЗ. УЗД ЩЗ проводили у всіх пацієнток, включених до дослідницьких груп. Дослідження проводили за допомогою ультразвукового апаратів фірми «Canon 600», «PHILIPS HD11XE» з використанням лінійного датчика 7,5 МГц (Бабкіна Т.М. та співавт., 2018).

Кольорове доплерівське картирування (КДК) використовувалося для оцінки ефективності консервативного лікування хворих з міомою матки (Абдулаев Р.Я. и соавт., 2009).

Імуногістохімічне дослідження проводили за стандартною методикою (Grube M. et al., 2019) з використанням серійних парафінових зрізів товщиною 4-5 мкм, розміщених на адгезивних склах, які були покриті полізіном («Menzel-Glaser», Німеччина), і реактивів компанії DAKO.

Для обробки даних використанолися стандартні статистичні методи багатовимірної математичного аналізу – параметричної і непараметричної статистики, виконували обчислення середньої арифметичної ($\bar{x}$) вибірки; стандартного відхилення (s). При порівнянні даних різних клінічних груп з метою виявлення статистичних відмінностей по тому або іншому показнику застосовували розрахунки t-критерію Ст'юдента для середніх значень двох груп з обчисленням вірогідності помилки (p); для кількісних ознак, що не задовольняють умовам нормального розподілу – непараметричні методи статистичного аналізу Манна–Уїтні. Залежність частоти рецидиву від тих або інших чинників визначали методом множинної регресії. Відмінність між значеннями вважали статистично значимою при $p < 0,05$ (Мінцер О.П. та співавт., 2019).

Результати досліджень та їх обговорення. На I етапі досліджень проведено ретроспективний аналіз 378 медичних карт за період 2015-2019 рр. Ураховуючи значимість віку як одного з факторів, що впливають на функціональний стан репродуктивної системи жінки (Бенюк В.О. та співавт., 2016; Grube M. et al., 2019), та зважаючи на отримані результати опитування жінок групи 1.1, за якими було визначено, що більше третини з них (43%) усвідомлено відкладали народження дитини на пізній репродуктивний вік, ми дослідили віковий склад когорти безплідних пацієнток із ЛМ та порівняли з даними фертильних пацієнток контрольних груп. Так, серед контингенту груп дослідження 31,2% пацієнток були у віці до 30 років, вік від 31 до 35 років мали 29,0% жінок; у пізньому репродуктивному віці знаходились 40,2% пацієнток. Середній вік усіх пацієнток склав $34,7 \pm 2,6$ року. Переважання серед безплідних пацієнток із ЛМ жінок пізнього репродуктивного віку викликало інтерес щодо вивчення їх соматичного здоров'я у порівнянні з фертильними жінками з/без ЛМ (Жилка Н.Я., 2017; Islam M.S. et al., 2017).

Аналіз даних соматичного анамнезу виявив, що екстрагенітальна патологія була виявлена у 270 (71,5%) з 378 хворих. Соматично здоровими вважали себе 28,5% жінок з усіх груп. Серед обстеженого контингенту пацієнток з ЛМ, у когорті пацієнток пізнього репродуктивного віку (36-45 років), супутня соматична патологія зустрічалася на 10,8% частіше, ніж серед жінок активного відповідно репродуктивного віку (20-35 років). Так, серед 270 (100%) жінок із соматичною захворюваністю у пацієнток з ЛМ (групи 1.1 та 1.2) найбільший відсоток соматичної патології становив 135 (50,0%), 90 (18,5%) та 45 (31,5%) відповідно по групах, серед них найбільш обтяжений анамнез зафіксовано у пацієнток пізнього репродуктивного віку (36-45 років) – 82 (30,3%), 44 (16,3%), 24 (8,8%) відповідно по групах. Саме серед пацієнток даної вікової когорти спостерігалось декілька видів соматичних захворювань у одній персоні в анамнезі, порівняно з групою 1.К, у 17,2 та 12,1% відповідно по групах, що могло негативно впливати на стан їх репродуктивного здоров'я (Жук С.І., 2017; Ligon A.H. et al., 2014). При проведенні аналізу соматичного статусу жінок досліджуваних груп нами відмічено, що системні колагенози (6,0%) зустріча-

лися тільки серед хворих з ЛМ, можливо вони є фоном для розвитку лейоміоми матки, оскільки з наукових літературних джерел відомо про патологічний вплив системних колагенозів на репродуктивну систему жінки (Заболотнов В.А. и соавт., 2015; Lytvak O.O., 2016). Найпоширенішими порушеннями соматичного здоров'я серед пацієнток трьох груп дослідження виявилися ендокринні захворювання – 58 (21,4%), захворювання серцево-судинної системи – 49 (18,4%) та патологія нирок і сечового міхура – 41 (15,2%). Хвороби органів травлення та органів дихання у обстеженого контингенту зустрічалася з однаковою частотою – 30 (11,2%). Звертає на себе увагу, що найвищий відсоток ендокринної патології спостерігався саме в групі безплідних пацієнток з ЛМ – 28 (48,2%), порівняно з показниками групи фертильних жінок – 21 (36,1%) жінок з ЛМ та групи 1.К – 9 (15,6%). В нозології ендокринної патології саме у безплідних пацієнток з ЛМ найчастіше спостерігалися аутоімунний тиреоїдит (АІТ – 71,4%), синдром гіперпролактинемії – (21,4%), змішаного типу гіперандрогенії – (7,2%), порівняно з 1.2 та 1.К групами: АІТ – 47,0 та 45,0%, синдром гіперпролактинемії – 29,0 та 32,0%, змішаного типу гіперандрогенії – 24,0 та 23,0%, відповідно до груп. Висока питома вага ендокринної патології відіграє суттєву роль в патогенезі розвитку безпліддя у пацієнток з ЛМ, так як є одним з предикторів зниження функції яєчників та розвитком у цих пацієнток резистентності PR та ER ендометрію (Косей Н.В. та співавт., 2017). За даними Л.М. Семенюк та співавторів (2020), аутоімунна патологія ЩЗ призводить до безпліддя, шляхом зниження чутливості яєчників до гонадотропінів, знижується рівень тестостерон-естрадіолзв'язуючого глобуліну і, відповідно, зростає чутливість рецепторів до естрогенів, виникає відносний дефіцит П, підвищенню рівня зв'язуючих статеві гормони глобулінів, підвищенню вмісту естрогену в плазмі в усіх фазах МЦ у 2-3 рази за норму, порушенню периферичного метаболізму естрогенів а саме, перехід Е2 в естрон. Цей процес призводить до зміни секреції гонадотропінів і виникнення ановуляції (Суслікова Л.В. та співавт., 2018; Manta L. et al., 2016). У жінок з ЛМ, особливо при порушенні репродуктивної функції, часто важко визначити пріоритетну роль самої міоми або супутньої патології в патогенезі розвитку безпліддя (Хміль С.В. та співавт., 2018; Pyrohova V. et al., 2019).

Аналізуючи отримані результати щодо структури гінекологічних захворювань пацієнтів з груп дослідження було виявлено, що найпоширенішою гінекологічною патологією у обстежених жінок трьох груп дослідження були: порушення менструальної функції – 130 (28,5%) та гіперпластичні процеси ендометрію – у 136 (29,9%), кісти яєчників – у 56 (12,2%), ендометріоз різної локалізації – у 53 (12,0%) осіб обстеженого контингенту зустрічався з однаковою частотою. При аналізі структури гінекологічних захворювань було виявлено, що ЛМ серед обстежених зустрічалася ізольовано лише у 54 (18,2%) клінічних випадків: 23 (12,0%) та 31 (25,6%), відповідно груп 1.1 та 1.2. Порушення менструальної функції мали 130 (28,5%) (n=456, 100%) жінок, які мали гінекологічні захворювання. При цьому гіперполіменорея, що супроводжувалася розвитком хронічної анемії, відмічена в 47,7% випадків та проявлялася тільки у жінок з ЛМ: в легкій формі у 53,0%, середнього ступеня тяжкості, відповідно у 47,0% осіб. За даними багатьох авторів (Шурпак С.О., 2018; Reis F.M. et al., 2018), до зниження функціонального стану як яєчників, так і ендометрію, призводить гіпок-

сії тканин, яка виникає внаслідок тромбозу мікроциркуляторного русла на тлі анемії у гінекологічних хворих з ЛМ. Інші порушення менструальної функції, такі як альгоменорея, спостерігались у 35,0% хворих усіх груп дослідження. На порушення регулярності МЦ страждали 9,4% пацієток з ЛМ, а у 6,5% безплідних пацієток з ЛМ до моменту оперативного втручання відмічена аменорея протягом 9 міс. відповідно. Достовірних статистичних відмінностей по групах щодо поширеності запальних захворювань придатків матки не було.

Отже, результати проведеного клініко-статистичного аналізу, який представляє як подібності, так і відмінності обстежених категорій жінок, показав, що значна частка сумарної кількості супутніх гінекологічних захворювань у безплідних пацієток групи 1.1 майже вдвічі перевищувала показники жінок групи 1.2, і ми розцінюємо цей факт (ЛМ і генітальний ендометріоз) як суттєвий для реалізації репродуктивної функції. Як відомо (Бойчук А.В. та співавт., 2017; Sparic R. et al., 2016), в патогенезі розвитку безпліддя на тлі ЛМ певна роль відводиться оперативним втручанням як на органах черевної порожнини, так і на внутрішніх жіночих статевих органах. На оперативні втручання в анамнезі вказували 181 з 378 (48,0%) осіб дослідницького контингенту. Відповідно, у пацієток з оперативними втручаннями в анамнезі було проведено детальний аналіз наступних клініко-анамнестичних факторів: хірургічний доступ; профіль оперативного лікування (гінекологічний, хірургічний); обсяг оперативних втручань; терміновість виконання оперативних втручань; кількість перенесених оперативних втручань; давність перенесеного оперативного втручання (Булаченко О.В., 2018; Styer A.K. et al., 2016). Згідно отриманих результатів, з усіх прооперованих 234 хворих жінки пізнього репродуктивного віку (36-45 років) склали 57,3% (134 пацієнтки). Необхідно відзначити, що кількість прооперованих осіб менше за кількість оперативних втручань. Так, на 234 пацієнтки з обтяженим оперативним анамнезом зареєстровано 408 (100%) хірургічних втручань, з яких: лапаротомій – 110 (27,0%), лапароскопій – 140 (34,3%), гістероскопій – 87 (21,3%), вишкрібання стінок порожнини матки та цервікального каналу – 71 (17,3%). Невідповідність числа пацієток загальній кількості операцій пояснюється наявністю поєднання декількох оперативних втручань у однієї пацієнтки. Середня кількість операцій на одну пацієнтку склала $1,6 \pm 0,8$ при коливаннях від одного до трьох оперативних втручань.

Аналіз отриманих даних дозволяє констатувати, що ендоскопічні операції превалювали в структурі як запланованих, так і ургентних оперативних втручань як з причин хірургічної, так і гінекологічної патології. Так, у плановому порядку оперативні втручання у черевній порожнині з причин хірургічної та гінекологічної патології виконані 21 (8,6%) та 223 (91,4%) пацієнткам, шляхом лапаротомії – 10 (4,0%) та 29 (11,8%), лапароскопічним доступом – 11 (4,5%) і 49 (20,0%), відповідно до загального числа запланованих у черевну порожнину; в ургентному порядку з причин гінекологічної патології були апоплексія яєчника і позаматкова вагітність (9,5 і 27,4% відповідно), кесарів розтин і перфорація матки (15,0 і 2,0% відповідно).

Відкрите оперативне втручання (лапаротомне) на органах малого тазу було виконано у 11,0% пацієток. Показаннями були патологія яєчників, ектопічна вагітність, кесарів розтин і консервативна міомектомія. Дослідження обсягів оперативних

втручань шляхом лапароскопій з причин гінекологічної патології показало, що найчастіше виконувалися реконструктивно-пластичні операції на яєчниках (27,0%). Необхідно відзначити, що зазначені оперативні втручання в переважній більшості випадків включали поєднання з реконструктивно-пластичними операціями на маткових трубах (21,0%): сальпінгооваріолізис, роз'єднання спайок в передньо- і позаматковому просторі, відновлення прохідності маткових труб з однієї або з обох сторін, причому в 25,7% випадків реконструктивно-пластичні операції були виконані паралельно з односторонньою тубектомією з приводу позаматкової вагітності. Ці дані співпадають з думкою ряду дослідників (Корнацька А.Г. та співавт., 2019; Baranov V.S. et al., 2019) про збільшення частоти реконструктивно-пластичних операцій у жінок із ЛМ. Після втручань в порожнину матки можуть утворюватися синехії, які, залежно від ступеня зарощування порожнини матки, проявляються гіпоменструальним синдромом або аменореєю, безпліддям, невиношуванням вагітності (Корнацька А.Г. та співавт., 2019; Islam M.S. et al., 2017). Згідно з представленими даними, в кожному другому випадку (50,0%) гістероскопію проводили з приводу поліпів та гіперпластичних змін ендометрію, дещо рідше (32,7%) – у зв'язку з хронічними і гіперпластичними процесами. Всі зазначені діагнози були верифіковані гістологічно. Кюретаж порожнини матки проводили у більшості пацієнток у зв'язку з завмерлою вагітністю чи абортom.

Отже, анамнестичні дані про частоту гінекологічних оперативних втручань у жінок з ЛМ та безпліддям свідчать про те, що обстежувані жінки представляли собою досить складний контингент для реалізації репродуктивної функції, оскільки 61,9% хворих, які лікувалися раніше, перенесли від одної до трьох гінекологічних операцій, включаючи лапаротомії, лапароскопії, гістероскопії і діагностичні вишкрібання ендометрію. Також ретроспективний аналіз обсягів хірургічних маніпуляцій показав, що незалежно від виду оперативного втручання (лапаротомія чи лапароскопія) і показань до нього (безпліддя або різні гінекологічні захворювання), у переважній більшості хворих в ході операції проводилися поєднані маніпуляції, найчастіше на маткових трубах і яєчниках. При всіх оперативних ендоскопічних втручаннях найбільший відсоток спостерігався в групі безплідних пацієнток з ЛМ. Під час аналізу анамнестичних даних було виявлено, за даними УЗД, високу питому вагу розповсюдженого спайкового процесу (15 – 69% відповідно) у пацієнток з позаматковою вагітністю в анамнезі, що згоджується з думкою інших авторів (Веропотвелян П.Н. и соавт., 2016; Wang Y. et al., 2018), оскільки під час цих операцій часто у черевній порожнині є значна кількість крові, яка сприяє надалі розвитку спайкової хвороби в малому тазу, що призводить до порушення функції маткової труби, яка залишилась.

Аналізуючи структуру попередніх оперативних втручань можна припустити, що розповсюдження спайкового процесу пов'язане з характером, обсягом і особливими обставинами операції. Таким чином, провідними факторами ризику безпліддя у жінок з ЛМ були наступні: соматична захворюваність (71,5%), в тому числі ендокринна патологія (21,4%); пізній репродуктивний вік (40,2%); супутня гінекологічна захворюваність (хронічні запальні процеси (36,7%); гіперпластичні процеси ендометрія (29,9%); порушення менструальної функції (28,5%); кісти яєчників (12,2%); ендометріоз різної

локалізації (12,0%); а також їх поєднання – 24,4% відповідно); високий рівень ($1,6 \pm 0,8$ на одну пацієнтку) перенесених оперативних втручань, особливо на яєчниках (27,0%) і вишкрібаних стінок порожнини матки і цервікального каналу (17,3%).

При дослідженні репродуктивного анамнезу було визначено, що серед безплідних пацієнток з ЛМ ($n=177$, 100%) – первинне безпліддя мали 71 (40,1%, тривалість коливалася від двох до п'яти років і склала, у середньому, $3,6 \pm 0,9$ роки), вторинне – 106 (59,8%) жінок (тривалість склала, у середньому, $5,6 \pm 0,7$ роки). Згідно отриманих результатів дослідження репродуктивного анамнезу, за віковими категоріями, безплідних пацієнток з ЛМ, відсоток клінічних випадків вторинного безпліддя займав провідну позицію, як серед жінок пізнього репродуктивного віку (36-45 років) – 59 (55,0%), так і серед осіб активного репродуктивного віку (20-35 років) – 37 (52,0%), порівняно з відсотком первинного безпліддя як у жінок активного репродуктивного віку (20-35 років) – 34 (48,0%), так і у осіб пізнього репродуктивного віку (36-45 років) – 47 (45,0%), відповідно. Отже, найбільший відсоток серед безплідних хворих з ЛМ становило вторинне безпліддя – 106 (59,8%) осіб (тривалість його, у середньому, склала $5,6 \pm 0,7$ року), порівняно з відсотком первинного – 71 (40,1%), тривалість його коливалася від двох до п'яти років і склала, у середньому, $3,6 \pm 0,9$ року. Незважаючи на те, що виявлена велика питома вага вторинного безпліддя, проте пологи у жінок з вторинним безпліддям відмічено лише в половині випадків (в 7 з 14 – 50,0%). При аналізі часу виникнення патології було виявлено, що тривалість існування як безпліддя, так і ЛМ у цих пацієнток на момент операції коливалася від 1 до 15 років, у 18 з 26 (69,2%) пацієнток вагітність не наставала більше трьох років, тоді як тривалість ЛМ більше трьох років відзначали лише 9 (34,6%) з цих жінок. При аналізі чинників ризику розвитку безпліддя лише один чинник – лейоміома матки – був присутній у двох жінок. В обох випадках мало місце субмукозне розташування вузла. У решти випадків ЛМ поєднувалася мінімум ще з одним чинником ризику розвитку безпліддя, що також відмічають у сучасній літературі (Бенюк В.О. та співавт., 2016; Bulun S.E. et al., 2015). Отже, ЛМ не була основною причиною безпліддя у більшості пацієнток, через різні причини розвинулася вона задовго до його появи. Аналізуючи отримані результати, що стосуються структури безпліддя у пацієнток з ЛМ групи 1.1, можна визначити, що провідне місце серед факторів розвитку безпліддя займає зовнішній геніальний ендометріоз (ЗГЕ) (34,4%) та трубно-перитонеальний фактор (ТПФ) – у 29,8%. У структурі первинного безпліддя також превалював ЗГЕ (38,0%), однак у пацієнток з вторинним безпліддям серед його розвитку частка ТПФ була достовірно високою (35,0%). Як видно з отриманих результатів, фактори первинного безпліддя достовірно різнилися по віковим категоріям розподілу хворих (активний, середній та пізній репродуктивний вік). З показників видно, що з віком ЗГЕ, як причина безпліддя, втрачає свою частку, відповідно, в активному репродуктивному віці – 41,2%, а в пізньому – 35,1%, а ТПФ та ендокринні фактори набувають більшої питомої ваги, відповідно ТПФ – 26,4% та 27,0%, а ендокринний, відповідно, 17,7 та 24,3%, $p < 0,05$). У більшості пацієнток з первинним безпліддям звернення було пізнім, через 5-7 років регулярного статевого життя, при цьому частина пацієнток застосовували контрацепцію, а частина вважала, що все відбудеться самостійно. Можливо, це

пов'язано з обтяжливим анамнезом по оперативним втручанням та віковим фактором впливу на ОР пацієнток і високою питоною вагою розповсюдження доброякісної патології ШЗ, що не суперечить отриманим результатам зарубіжних та вітчизняних дослідників (Семенюк Л.М. та співавт., 2020; De La Cruz M.S. et al., 2017). При вивченні структури вторинного безпліддя пацієнток та відповідно до усього контингенту безплідних пацієнток з ЛМ була визначена така ж сама тенденція як причина безпліддя ЗГЕ в активному репродуктивному віці – 41,0%, у пізньому – 25,3%, ТПФ – 33,7% та 31,0%, що майже відповідає відсотку оперативних ургентних втручання з причини позаматкових вагітностей (30,1%); а що стосується ендокринних факторів безпліддя, то вони набували більшої питокої ваги з віком пацієнток, відповідно 19,7 та 28,1% ($p < 0,05$). Матковий фактор, навпаки, мав тенденцію до зниження у віковому аспекті. Так, відповідно, в активному репродуктивному віці він склав 25,0%, а в пізньому – 12,0%. Отже, найбільший відсоток серед хворих репродуктивного віку обох дослідницьких груп становило вторинне безпліддя. Вагітності в анамнезі були у 60,0% пацієнток. Кількість абортів (40,0%) переважала число пологів (30,0%). На мимовільне переривання вагітності вказували 17,9% пацієнток, причому у 19,0% викидні відбувалися в терміні до 18 тижнів. Слід зазначити, що серед жінок з вторинним безпліддям штучні аборти зустрічалася з однаковою частотою в обох групах. Серед усіх жінок, які мали пологи, значна частина була із ускладненнями під час вагітності і пологів (загроза переривання вагітності з гормональною терапією до настання строкових пологів, передчасні пологи, преєклампсія, кровотечі тощо). Пацієнтки з вторинним безпліддям зазначали, що до них застосовували неефективну лікувальну тактику ведення: 48,0% жінок були рекомендовані неодноразові вишкрібання стінок порожнини матки у зв'язку з рясними менструальними виділеннями, у 28,0% жінок були проведені реконструктивно-пластичні операції з приводу непрохідності маткових труб, спайкового процесу в малому тазі II-III ступеня, у 15,0% випадків проводились неодноразові гідротубації маткових труб. У переважної більшості етапи обстеження були вкрай тривалими: неодноразові дослідження гормонального статусу, інфекційного скринінгу. Проводили неодноразові курси терапії уrogenітальних інфекцій, застосовували різні гормональні препарати при відсутності показань для їх застосування (Булавенко О.В., 2018; De La Cruz M.S. et al., 2017). Особливий інтерес, на нашу думку, становлять дані про кількість та результат попередніх вагітностей в обстежених жінок з ЛМ та вторинним безпліддям. Так, вагітностей в анамнезі, які закінчилися пологами, було 31 (30,0%), однак відсоток передчасних пологів в їх структурі суттєво переважав – 21 (19,8%), в порівнянні з відсотком термінових – 10 (9,4%). Загальне число абортів серед жінок групи 1.1 склало 42 (40,0%), з яких відсоток самовільного переривання вагітності склав – 17,9%, а у 9 (47,3%) з них викидні відбувалися в терміні до 18 тижнів. Слід зазначити, що серед жінок з вторинним безпліддям штучні аборти в пізньому репродуктивному віці (36-40 років) зустрічалися рідше (15,2%), ніж в підгрупі активного репродуктивного віку (20-35 років) – 21,3%, що цілком відповідає нашим результатам дослідження, за якими було визначено, що більше третини з них (34,0%) усвідомлено відкладали народження дитини на пізній репродуктивний вік.

Отже, серед різних причин безпліддя у жінок із ЛМ провідне місце займали ендокринні порушення (44,5%), рідше зустрічалися ТПФ (21,7%); ЗГЕ (20,1%) і матковий фактор (13,7%). Частота первинного безпліддя склала 40,2%, вторинного – 59,8%. Серед наслідків перенесених вагітностей частіше були самовільні переривання у різні терміни гестації (36,9%), пологи (30,0%), штучні аборти (30,0%) та позаматкова вагітність (3,1%).

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що жінки з безпліддям та ЛМ складають групу високого ризику щодо обтяженого репродуктивного анамнезу, а ефективність загальноприйнятих діагностичних і лікувально-профілактичних заходів є недостатньою, що диктує необхідність їх удосконалення.

На II етапі було проведено проспективне клінічне дослідження 464 жінок із порушенням РФ внаслідок наявності ЛМ із використанням клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних та статистичних методів обстеження. Ми порівняли пацієнток досліджуваних груп за наступними параметрами: вік, тривалість захворювання, клінічні прояви ЛМ в передопераційному періоді, наявність супутньої екстрагенітальної і гінекологічної патології, кількість, локалізація, та розміри міоматозних вузлів. Середній вік пацієнток групи 2.1 склав $34,7 \pm 2,6$ року, групи 2.2 – $33,1 \pm 3,1$ року. Отримані нами дані свідчать, що в обох групах 11,3% пацієнток були у віці до 25 років, до активного репродуктивного віку увійшло 47,0% жінок, у пізньому репродуктивному віці були 41,7% пацієнток. Згідно з результатами проведеного дослідження, 51,3% безплідних пацієнток із ЛМ були у пізньому репродуктивному віці (36-45 років), порівняно з фертильними жінками з ЛМ, в групі яких переважали особи активного репродуктивного віку (від 20 до 35 років) – 79,3% пацієнток. При дослідженні репродуктивного анамнезу було визначено, що серед безплідних пацієнток з ЛМ ($n=263$, 100%) – первинне безпліддя мали 101 (38,4%) жінка, тривалість якого коливалася від 2 до 5 років (в середньому $3,6 \pm 0,9$ року); вторинне спостерігалось у 162 (61,6%); тривалість його склала – $6,6 \pm 0,7$ року. За результатами дослідження рівень вторинного безпліддя був однаковим як у жінок активного репродуктивного (61,7%), так і пізнього репродуктивного віку (61,5%). Первинне безпліддя достовірно частіше зустрічалось у групі пацієнток з множинною ЛМ (65,0%), тоді як серед пацієнток з поодинокими вузлами частота первинного безпліддя склала (38,0%). Частота вторинного безпліддя достовірно не відрізнялася залежно від кількості міоматозних вузлів і склала 49,0% при одиночній і 51,0% – при множинних вузлах ЛМ. При УЗД сонографічна структура вузлів була досить різною: вузли до 25-35 мм в діаметрі характеризувалися високою ехогенною щільністю на відміну від вузлів діаметром від 40 до 95 мм, які ехогенно виглядали як гетерогенні утворення з нерівномірною акустичною структурою, однак всі вузли мали чітку ехопозитивну «капсулу». У хворих групи 2.2 діаметр виявлених вузлів, шляхом УЗД, коливався від 35 до 97 мм. Під час аналізу часу виникнення ЛМ, як патології, у цих пацієнток на момент звернення було виявлено, що тривалість існування, як ЛМ, так і безпліддя, коливалася від двох до восьми років. Тривалість безпліддя, і первинного, і вторинного, була найбільшою у групі жінок з множинною лейоміомою та прямо пропорційно зростала розмірам домінантного вузла матки, тобто залежала, більшою мірою, не від кількості,

а від розміру вузлів ЛМ, що не суперечить даним сучасної літератури (Веропотвелян П.Н. и соавт., 2016; Fu Y. et al., 2019). Отже, в середньому, тривалість безпліддя у обстежених жінок основної групи 2.2 складала – $6,6 \pm 0,7$ року, а тривалість захворювання ЛМ – $7,6 \pm 0,7$ року. За результатами проведених досліджень можна зробити висновок, що як в патогенезі ЛМ, так і в розвитку безпліддя, надзвичайно важливу роль відіграють запальні процеси репродуктивної системи за рахунок змін запальних та прозапальних цитокінів, які є одними з учасників патогенезу запалення, і які, за рахунок аутокринно-паракринного впливу змінюють проліферативну активність гладком'язевих клітин та впливають на міометрій та тканину міоматозних вузлів, що також відмічають сучасні дослідники (Шурпак С.О., 2018; Grube M. et al., 2019). При подальшому ретельному вивченні репродуктивного анамнезу пацієнток групи 2.2 була визначена велика питома вага перенесених абортів. Слід зазначити, що в пізньому репродуктивному віці (36-45 років) питома вага абортів була меншою, ніж серед осіб активного репродуктивного віку (20-35 років) відповідно – 58,0 та 42,0%. В анамнезі даного контингенту хворих спостерігалось від 1 до 4 абортів, відсоток штучних абортів був достовірно вище серед пацієнток активного репродуктивного віку – 58,0% в порівнянні з результатом отриманим серед жінок пізнього репродуктивного віку – 42,0%, що цілком відповідає нашим попереднім результатам ретроспективного етапу, за даними якого – 40% безплідних пацієнток з ЛМ усвідомлено відкладали народження дитини на пізній репродуктивний вік, а також даним сучасної літератури (Косей Н.В. та співавт., 2017; Grube M. et al., 2019). Частка самовільного переривання вагітності складала 23,6%, а серед них викидні відбувалися в терміні до 18 тижнів у 46,0%. При цьому, мимовільні викидні в анамнезі дещо частіше зустрічались у пацієнток з поодиноким міоматозним вузлом (10,0%) в порівнянні з хворими, що мали множинні міоматозні вузли (4,0%). З огляду на те, що за нашими попередніми результатами ретроспективного етапу наукової роботи, відсоток ендокринопатій в соматичному анамнезі склав 21,4%, зокрема АІТ, який спричиняє ендокринно-метаболічний дисбаланс і суттєво негативно впливає на вірогідність настання та виношування бажаної вагітності, навіть при успішному хірургічному усуненні структурної гінекологічної патології, як одного з чинників безпліддя (Семенюк Л.М. та співавт., 2020; Islam M.S. et al., 2018). Ми провели аналіз соматичного статусу жінок з ЛМ, враховуючи вищевказані фактори впливу на їх репродуктивне здоров'я. Отримані результати свідчать про високу питому вагу ендокринної патології та дизметаболічних порушень – 53,8% серед пацієнток з ЛМ. Підтвердженням цього є той факт, що в структурі соматичної патології доброякісна патологія щитоподібної залози (ПЩЗ) зустрічалася у 28,0% осіб. При порівнянні поміж собою отриманих даних від пацієнток груп 2.1 та 2.2 було визначено, що у безплідних хворих на ЛМ, ПЩЗ зустрічалася на 3% частіше, ніж серед фертильних жінок з ЛМ. У структурі екстрагенітальної патології серед контингенту обох груп друге та третє місце займали захворювання серцево-судинної (17,0%) та сечовивідної (12,9%) систем. Серед пацієнток обох груп анемія була в 15,3%, алергія спостерігалася у 7,0%, у тому числі полівалентна – у 3,0% осіб. Отже, при порівнянні отриманих даних по характеру та структурі соматичної патології відмічається достовірно більший відсоток хронічних

захворювань у безплідних пацієнток з ЛМ, ніж у жінок групи 2.1, які реалізували свою фертильну функцію. Тобто висока питома вага ендокринної патології (74,3%) відіграє суттєву роль у патогенезі розвитку безпліддя у пацієнток з ЛМ, що цілком співпадає з результатами ретроспективного етапу дослідження. Відповідно до поставлених завдань, усім жінкам II етапу наукового дослідження, ми провели разом з ендокринологом комплексне обстеження ЩЗ. За результатами проведеного тиреоїдного скринінгу, ПЩЗ мали 218 (49,9%) жінок. За нашими результатами, серед пацієнток усього дослідницького контингенту ПЩЗ найчастіше спостерігалась в групі безплідних пацієнток з ЛМ, відповідно по групах: 2.2 – у 63,2%, 2.1 – 38,0%, 2.К – у 23,7%, $p < 0,05$).

За результатами проведених досліджень гормонального балансу у обстежених жінок можна констатувати, що у 63,0% особ груп 2.2 та 2.1 мали місце дисгормональні порушення. При аналізі показників тиреоїдного гомеостазу встановлено, що ЛМ найчастіше розвивається у жінок з хронічним АІТ, здебільшого на тлі нормальної або зниженої функції ЩЗ. Оцінка сумарних даних у пацієнток з ЛМ показала, що ЛМ частіше супроводжувалася гіперпролактинемією у фертильних з ЛМ (31,0%) та безплідних (47,7%) жінок з ЛМ ($p < 0,05$) – груп з найвищими середніми показниками концентрації даного гормону у разі поєднання ЛМ і гіпотиреозу. Величина відношення ЛГ/ФСГ перевищувала в групі 2.2 показники в групі 2.1 та 2.К. Концентрація ЛГ у безплідних жінок з ЛМ вище майже вдвічі від показників 2К та в 1,5 рази – від результатів групи 2.1, що пояснюється наявністю виразної гіпогестагенії серед жінок з ЛМ пізнього репродуктивного віку та поєднанням безпліддя з ПЩЗ. Так, концентрація П в крові в II фазу МЦ у жінок з ЛМ різнилася за віком: в активному репродуктивному та в пізньому репродуктивному віці (відповідно, $18,5 \pm 1,5$ та $13,2 \pm 1,2$ нмоль/л), була істотно нижчою, ніж у здорових жінок групи 2К, відповідно за тими ж віковими періодами ($25,7 \pm 2,4$ і $23,4 \pm 1,9$ нмоль/л, $p < 0,05$). Дослідження естрогенної насиченості показало, що у більшості жінок з ЛМ вміст естрогенів був у межах норми, однак у пацієнток пізнього репродуктивного віку з ЛМ та безпліддя на тлі ПЩЗ вміст E2 був нижче ($E2 = 40,0 \pm 3,9$ пг/мл; $p < 0,05$) і, відповідно рівень ФСГ вище, ніж у пацієнток груп 2.1 та 2.К. Що стосується індексу вільного Т, то він був в майже в 1,5 разу більше у безплідних пацієнток з ЛМ, в порівнянні з результатами груп 2.1 та 2.К, незалежно від віку, що може вказувати на роль гіперандрогенії у розвитку синдрому полікістозних яєчників з хронічною ановуляцією, особливо на тлі захворювань ЩЗ (Татарчук Т.Ф. и соавт., 2019; Lytvak O.O., 2016). Концентрації ДГЕА-С та К вірогідно не відрізнялась в групах 2.2 та 2.1 від величини групи 2К.

Отже, частота дизгормональних порушень у жінок із ЛМ та безпліддям склала 63,0%, в першу чергу, за рахунок супутньої патології ЩЗ. Рівень гіперпролактинемії становив 39,4%, змін співвідношення ЛГ/ФСГ – 47,7%, гіпогестагенії – 41,5%, гіпоестрогенії – 30,4% і гіперандрогенії – 39,4%. Виявлені зміни продукції гонадотропінів на тлі нормальних та підвищених концентрацій естрогенів свідчать про порушення центральних механізмів регуляції та зворотного зв'язку в гіпофізарно-тиреоїдно-яєчниковій системі у безплідних жінок з поєднаною патологією (ЛМ та ПЩЗ). Це свідчить про те, що ЛМ не є єдиним фактором розвитку безпліддя, а дизгормональні

зміни на тлі ПЩЗ впливають як на патогенез безпліддя так і на перебіг ЛМ. Виявлені гормональні зміни, зокрема зниження стероїдних гормонів, високі концентрації показників гонадотропних гормонів (Прл, ЛГ і ФСГ), поряд із гіперандрогенією на тлі гіпофункції ПЩЗ, у пацієток з поєднаною патологією (ЛМ та ПЩЗ), вказують на ключову роль ЩЗ в порушеннях центральної регуляції оваріально-менструального циклу. Таким чином, дослідження менструальної функції у безплідних жінок з ЛМ показало, що розвиток безпліддя у них характеризується значними змінами гормонального гомеостазу, на відміну від фертильних пацієток з ЛМ, тому ми проаналізували співвідношення порушень МЦ та показників гормонального скринінгу безплідних пацієток з ЛМ. При порівнянні показників гормонального статусу зі структурою порушень МЦ були виявлені вірогідні зміни у пацієток з порушенням МЦ по типу опсоменореї, вторинної аменореї, в порівнянні з пацієтками в яких порушення менструальної функції пов'язані з обсягом менструальних виділень (гіперменорея, метроррагія, поліменорея). Отже, пацієтки, що страждають на опсоменорею, мають високий рівень Е2, який в 1,7 рази вище рівня Е2 у пацієток з порушенням МЦ, які пов'язані з обсягом менструальних виділень; рівень ФСГ в 1,2 разу нижче рівня ФСГ і відповідно підвищується співвідношення ЛГ/ФСГ в 1,4 разу в порівнянні з показниками пацієток з ЛМ та регулярним МЦ, відповідно ($p < 0,05$). Отже, при дослідженні гормонального статусу нами було виявлено наступне: базальний рівень Е2 у пацієток з регулярним МЦ і ТПФ безпліддям достовірно не відрізнявся від рівня Е2 пацієток репродуктивного віку з гіпергонадотропною аменореєю. Рівень ФСГ і ЛГ у пацієток репродуктивного віку з гіпергонадотропною аменореєю достовірно перевищує показники ФСГ і ЛГ пацієток з регулярним МЦ і ТПФ безпліддя і пацієток з ендокринною безплідністю та порушенням МЦ по типу опсоменореї, що співпадає з думкою ряду дослідників (Авраменко Н.В. и соавт., 2017; Manta L. et al., 2016). Для оцінки стану ОР нами були досліджені рівні АМГ і ФСГ в плазмі крові на 3-4-й день МЦ у пацієток відповідних груп. Так, у жінок із безпліддям та ЛМ молодого і середнього віку переважали низькі і середні рівні АМГ, тоді як високий рівень АМГ мав місце лише у кожній третій жінки у віці 20-27 років і у кожній шостій пацієтки у віці 28-35 років. Сумарна частота зниження рівня АМГ складала 51,3%.

Тиками чином, результати проведених досліджень свідчать про наявність порушень репродуктивної функції жінок із ЛМ, особливо при наявності супутньої патології ЩЗ. Отримані результати необхідно використовувати при розробці тактики проведення хірургічного лікування та реабілітаційних заходів. За підсумком передопераційного клініко-лабораторно-інструментального обстеження показанням до проведення міомектомії була наявність ЛМ, що порушує репродуктивну функцію і супроводжується симптомним перебігом: порушення МЦ (74,1%), анемія (16,0%) та больовий синдром (10,0%). При цьому у більшості хворих (79,0%) було декілька показань для виконання операції. За нашими даними, больовий симптом частіше спостерігався у пацієток з поодиноким лейоміоматозним вузлом, а виразність дизуричних розладів безпосередньо залежала від розмірів та розташування вузла ЛМ. При аналізі скарг перше місце займало безпліддя 40,3%, на другому – звичайне невиношування (23,6%), а потім – дисменореї (16,5%), біль різної інтенсивності (10,3%), між-

менструальні кровотечі (13,6%), дизуричні порушення (3,0%), швидкий ріст пухлини (3,0%). Інтраопераційно перед лапароскопічною міомектомією ЛСМ здійснювали при необхідності симультантні втручання – адгезіолізис, сальпінгостомію, деструкцію ендометріюїдних гетеротопій на тазовій очеревині і яєчниках, електрокаутерізацію кори яєчників, перевірку прохідності маткових труб, мобілізацію і відновлення нормальної анатомії органів малого таза (Корнацька А.Г. та співавт., 2016; Rygohova V. et al., 2015).

Для визначення клінічної ефективності удосконаленої методики хірургічного лікування із застосуванням інтракорпорального безперервного шва на ложе вузла, що видаляється, жінок групи 2 із різними варіантами ЛМ і безпліддям було розділено на підгрупи 2.2.1 та 2.2.2 – відповідно інтра- та екстракорпорального накладення окремих вузлових швів. За результатами до-/інтраопераційного обстеження лапароскопічна консервативна міомектомія була першим оперативним втручанням на органах черевної порожнини у 81,6% пацієток підгрупи 2.2.1 і у 66,5% підгрупи 2.2.2. Хірургічне лікування виконувалось в плановому порядку в першу фазу менструального циклу (5-10-й день). Первинне безпліддя достовірно частіше зустрічалося у підгрупі пацієток з багатовузловою ЛМ (65,0%), тоді як серед пацієток з поодинокими вузлами частота первинного безпліддя складала 38,0%. Частота вторинного безпліддя складала 49,0% при поодинокому і 51,0% – при множинних вузлах ЛМ. Тривалість безпліддя (як первинного, так і вторинного) у підгрупі з багатовузловою ЛМ зростала прямо пропорційно розмірам домінантного вузла матки, тобто залежала більшою мірою не від кількості, а від розміру вузлів ЛМ (Громова А.М. та співавт., 2019; Reis F.M. et al., 2016). На хірургічному етапі у пацієток обох підгруп діагностовані наступні особливості: у пацієток обох підгруп міоматозні вузли як при багатовузловій, так і при солітарній ЛМ, найбільш часто локалізувалися по задній (37,0%) і передній (25,0%) стінках матки. Найбільш великі вузли частіше розташовувалися по задній стінці матки, що не сприяє фізіологічній імплантації (Жилка Н.Я., 2017; Rygohova V. et al., 2015). Тривалість міомектомії при солітарній ЛМ значною мірою залежала від діаметра міоматозного вузла і глибини його занурення в міометрій тіла матки, а при багатовузловій ЛМ – діаметра і локалізації домінантного вузла. Тривалість втручання зростала поступово в обох групах зі збільшенням діаметра солітарного чи домінантного міоматозного вузла (трансмуральні вузли, контактуючі з ендометрієм та деформуючі порожнину матки), так як накладання інтракорпорально ендоскопічного шва на ложе видаленого вузла контролювалась гістероскопічним доступом з метою контролю його герметичності, особливо при проникненні в порожнину матки при енуклеації вузла. Так, у підгрупі 2.2.1 лапароскопічна міомектомія при вузлах діаметром 35-40 мм вимагала, в середньому, $52,1 \pm 2,2$ хв., а при вузлах діаметром 45–50 мм, в середньому, $78,7 \pm 2,3$ хв., що вірогідно менше, ніж в підгрупі 2.2.2, відповідно до досліджуваних показників $63,2 \pm 2,8$ та $105,4 \pm 15,6$ хв. ($p < 0,05$). Отже, інтервал часу, необхідний для накладення інтракорпорального безперервного шва на дефект стінки матки, виявився вірогідно меншим та склав, у середньому, $40,8 \pm 2,2$ хв. при енуклеації міоматозного вузла з середнім діаметром $35 \pm 5,2$ мм, ніж при використанні методики екстракорпорального накладення окремих вузлових швів. Таким чином, загальна крововтрата під час оперативного втручання в підгрупі 2.2.1 склала в середньому,

350,2±50,3 мл, що також вірогідно менше ніж в підгрупі 2.2.2, відповідно, 670,2±50,3 мл ($p<0,05$). Показники по середнім рівням гемоглобіну та тривалості госпіталізації в різних підгрупах вірогідно не відрізнялися. У підгрупі 2.2.1 показники кровотоку в правій і лівій матковій артерії (МА) були практично однакові і вірогідно не відрізнялися від показників групи контролю вже через 1 місяць після операції, тоді як у підгрупі 2.2.2 показники кровотоку в МА нормалізувалися тільки на третьому післяопераційному місяці.

Через 6 місяців (у середньому – 4,5±0,5 міс.) після лапароскопічної міомектомії показники кровотоку в МА в обох підгруп не відрізнялися від відповідних показників групи контролю. Це свідчить про структурно-морфологічну єдність макроциркуляторного русла в судинному басейні матки у пацієток, у яких застосовували запропонований безперервний інтракорпоральний шов. Аналіз даних динамічного спостереження за характером реперфузії міометрію з використанням програми Virtual Organ Computer-Aided Analysis (VOCAL) у пацієток обох дослідницьких підгруп виявив, що показники індексу васкуляризації (VI), інтенсивності кровотоку (FI), а також перфузії (VFI) у пацієток підгрупи 2.2.1 були достовірно вище ($p<0,05$), ніж у підгрупі пацієток, де застосовувався метод вузлового екстракорпорального шва в зоні ложа вилученого вузла, де феномену реперфузії матки в аналогічні терміни післяопераційного спостереження не відбувалося. За отриманими результатами, була виявлена значно більша кількість функціонуючих судин в міометрії (в зоні хірургічної альтерації) у жінок-пацієнтів підгрупи 2.2.1. Отже, на нашу думку, безперервність інтракорпорального лапароскопічного шва на матці під час міомектомії, на відміну від щільних та нерівномірно зав'язаних вузлів екстракорпорального шва, призводить до збереження мікроциркуляторного русла з достатньою кількістю функціонуючих судин в міометрії, за рахунок рівномірного розподілу натягу шовного матеріалу в ділянці країв рани та рівномірному розподілу тиску шовного матеріалу на тканини, що суттєво знижує тканинну гіпоксію та ішемізацію міометрію, сприяє зниженню ризику утворення зон некрозу в зоні альтерації, а також сприяє фізіологічній запрограмованій резорбції шовного матеріалу (Корнацька А.Г. та співавт., 2016; Reis F.M. et al., 2016).

Позитивна динаміка зникнення ультразвукових ознак шва на матці у вигляді гіперехогенних ділянок, точкових, лінійних форм або УЗ – артефактів в зоні вилученого вузла, регресувало майже однаково в обох підгрупах: через 1 міс. – 6%; через 3 – 21% і через 6 міс. – 72% відповідно. Для оцінки віддалених наслідків лапароскопічної міомектомії з накладанням інтракорпорального безперервного шва на дефект стінки матки та при використанні методики екстракорпорального накладання окремих вузлових швів у пацієток дослідницьких підгруп була вивчена наявність наступних клінічних симптомів обох підгруп: гіперменорея, синдром хронічного тазового болю, альгодисменорея і диспареунія. Аналіз динамічної зміни клінічної симптоматики протягом року після міомектомії у пацієток обох дослідницьких підгруп визначив, що через 1 міс. та 6 міс. після операції у жінок підгрупи 2.2.2 дослідження больовий синдром, альгодисменорея, диспанурія та гіперменорея зустрічалися, в середньому, в 2,5±0,5 разу частіше, ніж в підгрупі 2.2.1. Однак, в післяопераційному періоді

виявлялася позитивна динаміка по зникненню симптомів в обох підгрупах та через рік в підгрупі 2.2.1 симптоми залишилися тільки у 20,0%, а в підгрупі 2.2.1 – у 34,0%, що, вірогідно, демонструє кращий клінічний ефект від застосування при лапароскопічній міомектомії інтракорпорального без вузлового безперервного шва на ложе видаленого вузла. При вивченні репродуктивного катамнезу через рік після міомектомії встановлено, що самотійно вагітність настала у 21 (42,0%, $p < 0,01$) пацієнтки підгрупи 2.2.2, у порівнянні з 12 (24,0%) жінками підгрупи 2.2.1. Вочевидь, що виявлені нами зміни при вивченні клінічних результатів порівняння методів екстракорпорального накладання вузових та інтракорпорального безперервного швів на матку впродовж лапароскопічної міомектомії, не вступає в протиріччя науковим гіпотезам, висловленим у вітчизняних та зарубіжних публікаціях (Жук С.І., 2017; Shen Z. et al., 2018).

Комбінований метод удосконаленого хірургічного лікування субмукозної міоми матки застосовувався при вузлах типу SM II, з середнім діаметром $39,1 \pm 0,29$ мм. Комбінований метод гістероскопії з лапароскопічною асистенцією виконується у випадках, що супроводжується просвічуванням працюючої резектопетлі крізь стінку матки з боку черевної порожнини, тоді лапароскопічно, інтракорпорально ушивання стінок матки в ділянці дефекту. Лапароскопічно видалялись вузли діаметром в середньому $45,3 \pm 0,7$ мм в поєднанні з аденоміозом на тлі поганого диференціювання псевдокапсули вузла та в тих випадках, коли неможливо було видалити субмукозний міоматозний вузол протягом більш ніж 30-40 хв. (настання біологічної недоцільності продовжувати гістероскопію). Хірургічне лікування виконувалось в плановому порядку в першу фазу МЦ (5-10-й день) (Татарчук Т.Ф. и соавт., 2019; Sohn G.S. et al., 2018).

На III етапі науко-дослідної роботи проводилась проспективна оцінка клінічної ефективності лікування у 100 жінок із безпліддям, розподілених на дві групи залежно від використаного методу лікування – удосконаленого комбінованого хірургічного або тільки консервативної терапії. Пацієнток підгрупи 3.1 додатково було розподілено на п'ять підгруп:

- підгрупа А – 16 пацієнток, яким проводилось лікування із застосуванням передопераційної терапії уліпристал ацетатом (УА) в дозі 5 мг на добу, в безперервному режимі протягом місяця, та комбінованого способу гістероскопічної резекції ЛМ вузла з лапароскопічною асистенцією;

- підгрупа Б – 16 осіб, яким лікування проводилося за схемою в два етапи хірургічного лікування: гістероскопія з метою ішемізації вузла; передопераційна терапія аналогом гонадотропін-рилізінг-гормону (аГнРГ) – диферелін у дозі 3,75 мг перед другим етапом хірургічного лікування, та стандартна гістероскопічна резекція вузла;

- підгрупа В – 16 хворих, де лікування проводилося за традиційною методикою: передопераційна гормональна підготовка аГнРГ та стандартна гістероскопічна резекція вузла;

- підгрупа Г – 17 хворих, яким проводилося тільки консервативне лікування УА 5 мг на добу в безперервному режимі протягом трьох місяців;

- підгрупа Д – 17 хворих, яким проводилося тільки консервативне лікування аГнРГ в дозі 3,75 мг протягом трьох місяців.

Ефективність консервативної терапії в середньому складала по підгрупах: А – 95,7%, Б – 84,3%, В – 65,6%, Г – 95,7%, Д – 73,3%. Як видно з результатів дослідження, найрезультативніша зміна типу (класу) вузла після першого етапу лікування спостерігалася у 56,7% жінок підгрупи Б, на тлі першого етапу підготовчої гістероскопії (середній розмір вузла в основній групі склав $25,5 \pm 0,40$ мм, а середнє значення зменшення вузла ЛМ (% від початкового розміру) у підгрупі Б склало – 25,8%. У підгрупі А та Г, застосовувався УА, був вірогідно менший відсоток зменшення вузла ЛМ від початкового розміру, порівняно з показником підгрупи Б, відповідно: 27,8 та 27,8%; та вірогідно більшим за результати підгруп В, Д. Активна зміна типу вузла в підгрупі Г була найбільш виразна після трьох місяців консервативної терапії порівняно з результатами підгрупи Д, де призначався аГрГ. Незважаючи на те, що за результатами нашого дослідження ефективність радикального видалення SM вузла типу II та типу I склало, відповідно по підгрупах А, Б, В: 96,7%; 95,7%; 83,3%, що вірогідно демонструють високу ефективність як одноетапного комбінованого (гістеро-з лапароскопічним контролем), так і двохетапного (попередня гістероскопічна ішемізація капсули SM типу II) способу хірургічного лікування, ми отримали досить суперечливі результати при детальному дослідженні результатів пайпель-біопсії, взятої протягом місяця перед гістероскопічною міомектомією, за якими, патологія ендометрію (гістологічна картина хронічного ендометриту), зустрічалася у пацієнток підгрупи Б ($n=16$, 100%) у 63,0% осіб, порівняно з результатами отриманими у підгруп А та В ($n=32$, 100%), де нормальна картина ендометрію, що відповідає II фазі МЦ зустрічалася, в цілому, у 68,7% ($n=32$, 100%). Патологія ендометрію у вигляді простої залозистої та кістозно-залозистої гіперплазії зустрічалася у 31,3% жінок підгруп А та В.

Вищевказаний факт підтверджується результатами бактеріальних посівів з порожнини матки у пацієнток підгрупи Б, у яких виявлено переважно полімікробні асоціації, в яких домінували умовно патогенні мікроорганізми (*Streptococcus*, *Enterococcus*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* тощо) та анаероби бактероїди (*Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* тощо). Серед усього контингенту підгрупи Б у 3 (18,8%) пацієнток за гістологічно підтвердженим хронічним ендометритом посіви виявилися стерильними, що свідчить про його можливий аутоімунний механізм розвитку та підтверджує дані сучасної літератури (Веропотвелян П.Н. и соавт., 2016; Syer AK. et al., 2016).

При вивченні чинників запальної відповіді імунної системи організму через місяць після гістероскопії з метою ішемізації капсули вузла у пацієнток підгрупи Б було виявлено, що середні показники вмісту IL-10, що зменшує проінфламаторну активність цитокінового каскаду, також вміст прозапальних цитокінів IL-6 та TNF α , у сироватці крові жінок підгруп А та В, не мали вірогідної різниці з показниками групи контролю на відміну від підгрупи Б, де реєструвалися вірогідно вищі показники вмісту IL-10, IL-6 та TNF α . Коефіцієнт співвідношення (прозапальний індекс) між TNF α /IL також був вірогідно вищим у підгрупі Б, в порівнянні із підгрупами А, В та контролем, відповідно $1,7 \pm 0,3$; $0,7 \pm 0,2$; $0,4 \pm 0,05$; $0,3 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). Рівень прозапальних цитокінів IL-6 та TNF α , через 1 міс. після гістероскопічної міомектомії став

суттєво вищим у підгрупі Б, порівняно з показниками групи контролю та підгруп А та В. У підгрупі А вміст IL-10 та TNF α був незначно вищим ніж в підгрупі В та групі контролю але суттєво нижчим порівняно з підгрупою Б, відповідно: IL – $8,7 \pm 0,6$; $5,0 \pm 0,3$; $4,1 \pm 0,3$; $4,5 \pm 0,3$ ($p < 0,05$); TNF α – $9,1 \pm 0,9$; $3,2 \pm 0,1$; $1,2 \pm 0,1$; $1,2 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Показники прозапального індексу (TNF α /IL) демонстрували розвиток хронізації запального процесу в ендометрії саме в підгрупі Б: $1,0 \pm 0,3$; в порівнянні з показниками підгруп А, В та контролю: $0,9 \pm 0,05$; $0,2 \pm 0,05$; $0,2 \pm 0,05$, відповідно. ($p < 0,05$). Виявлена тенденція хронізації запалення в ендометрії у групи Б цілком відповідає попереднім нашим результатам гістологічних досліджень пайпель-біоптатів та результатами бактеріальних посівів з порожнини матки у досліджуваних пацієнток.

Отже, використання у безплідних жінок із ЛМ безперервного інтракорпорального лапароскопічного шва на матці під час міомектомії, на відміну від щільних та нерівномірно зав'язаних вузлів екстракорпорального шва, сприяє збереженню мікроциркуляторного русла з достатньою кількістю функціонуючих судин у міометрії, за рахунок рівномірного розподілу натягу шовного матеріалу в ділянці країв рани та рівномірного розподілу тиску шовного матеріалу на тканини, що суттєво знижує тканинну гіпоксію та ішемізацію міометрію, що в свою чергу сприяє зниженню ризику утворення зон некрозу у ділянці альтерації, а також фізіологічній запрограмованій резорбції шовного матеріалу. Також, застосування у безплідних пацієнток з ЛМ удосконаленого комбінованого способу гістероскопії з лапароскопічною асистенцією та з накладанням безперервного інтракорпорального ендоскопічного шва на стінку матки під лапароскопічним контролем сприяє зниженню інтраопераційної крововтрати, зменшенню об'єму інфузійної терапії, ранньому відновленню рухової активності (через 6 годин після операції), зменшенню тривалості перебування хворих у стаціонарі (2,5 доби) після оперативного лікування, зберігає якість життя пацієнткам та дозволяє максимально створити сприятливі умови по відновлюванню РФ шляхом збереженням відносної кількості функціонуючих судин в ендометрії, що прискорює елімінацію згустків крові з мікроциркуляторного русла в зоні альтерації та нівелює умови розвитку хронічного ендометриту, який змінює чутливість рецепторного апарату ендометрію і запобігає успішній імплантації ембріонів (Суслікова Л.В. та співавт., 2018).

Незважаючи на те, що за результатами нашого дослідження у пацієнток підгруп Г та Д консервативна терапія протягом трьох місяців не призвела до вищевказаних негативних наслідків та до ефективної зміни типу II SM вузлів, ми отримали позитивний ефект в створенні сприятливих умов для наступного радикальне видалення SM вузла хірургічним шляхом. Загалом ефективність консервативної терапії вірогідно демонструє перевагу переопераційної підготовки саме УА, відповідно по підгрупах А, Б, В, Г, Д як протягом місяця, відповідно: 95,7%; 84,3%; 65,6%; 95,7%; 73,3%, так і протягом трьох місяців, відповідно по підгрупах Г та Д: 94,5 та 83,2% відповідно. Отже, передопераційна підготовка саме УА, як модулятора рецепторів прогестерону, на підставі наших досліджень, викликає наступні позитивні клінічні ефекти:

- ефективно контролює кровотечу при будь-яких вихідних розмірах міоми, незалежно від наявності деформації порожнини матки та зупиняє кровотечу протягом 7 днів прийому;

- надає пряму дію на міому – зменшує ріст міоматозних вузлів та зменшує біль, викликаний ЛМ, до $2,5 \pm 0,5$ балу;

- створює більш сприятливі умови для органозберігаючого оперативного лікування ЛМ, зокрема із застосуванням малоінвазійних технологій.

Отже, зважаючи на вищевказані клініко-морфологічні аспекти стану репродуктивної системи пацієнток з ЛМ після застосування УА в якості передопераційної підготовки, ми прийшли до наступних висновків:

- передопераційна терапія УА – 1 міс. не провокує труднощів з виділенням міоматозних вузлів під час міомектомії;

- естроген-індуковані зміни ендометрію самостійно регресують протягом трьох тижнів після 1 міс. курсу;

- передопераційна терапія УА – 1 міс. сприяє значному поліпшенню якості життя пацієнток та створює оптимальні умови для збереження їх репродуктивного потенціалу.

Отримані результати дозволяють нам рекомендувати удосконалений алгоритм хірургічного лікування жінок із ЛМ та безпліддям для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

На IV етапі ретроспективно проводили аналіз впливу на ефективність ЕКЗ супутніх факторів розвитку безпліддя на тлі ЛМ; визначали прогностичні маркери невдалих програм ДРТ безплідних хворих із ЛМ; вивчали чинники, які знижують ефективність ЕКЗ і аналізували особливості їх негативної патогенетично спрямованої дії у безплідних пацієнток з ЛМ.

Усіх жінок IV етапу наукового дослідження було розподілено теж на дві групи залежно від використання методу лікування і ДРТ. Проведено оцінку результативності ЕКЗ у пацієнток основної підгрупи дослідження (4.1) в залежності від віку, як одного з факторів впливу на репродуктивну систему жінки (Жилка Н.Я., 2017; Sparic R. et al., 2016). Отримані нами результати відповідають даним вітчизняних та зарубіжних дослідників (Татарчук Т.Ф. и соавт., 2019; Baranov V.S. et al., 2019), які стосуються саме пізнього репродуктивного періоду – 36-45 років. У цілому, фактор віку прогресивно знижує з роками репродуктивну здатність яєчників та характеризується збільшенням частоти ановуляторних циклів, зміною тривалості менструального циклу і зменшенням кількості крові, що втрачається під час МЦ, зниженням гормональної функції яєчників, ОР (зниження АМГ) якості яйцеклітин та ооцитів, а також знижує ефективність програм ДРТ. Таким, чином, основними чинниками невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій у безплідних пацієнток з лейоміомою матки можна вважати наступні:

- відсутність відгуку яєчників на стимуляцію або недостатній ріст фолікулів, або їх десинхронізація за ступеню зрілості, незалежно до дози препаратів (гонадо-тропінів);

- відсутність достатньої кількості (концентрації) ооцитів або їх функціональна неповноцінність під час трансвагінальної пункції;

- утворення неповноцінних бластоцист;

- порушення імплантації заплідненої яйцеклітини.

Основними причинами формування чинників невдалих спроб ДРТ у пацієнток із ЛМ є аутоімунний конфлікт на тлі ендокринних порушень або ендометріюїдного ураження матки та яєчників; інфекційні агенти, які впливають на ендометрій, що призводить до критичної втрати гемомікроциркуляторного русла як яєчників, так й ендометрію, тим самим підвищуючи резистентність гормонопродукуючих клітин, що безпосередньо знижує ефективність адекватного відгуку на медикаментозну стимуляцію в програмі ДРТ (Хміль С.В. та співавт., 2018).

На V проспективному етапі науково-дослідної роботи проводилася оцінка ефективності відновлення фертильності і запропоновано застосування ЕКЗ у 163 безплідних хворих із ЛМ (група 2.3), яких теж було розподілено на наступні підгрупи:

2.3.1 підгрупа – 83 пацієнток із низьким АМГ, різного репродуктивного віку, які були направлені на невідкладне ЕКЗ;

2.3.2 підгрупа – 80 пацієнток, у яких, після оперативного лікування ЛМ, зберігалася інфертильність, і які були направлені для її лікування на ЕКЗ.

Для порівняння результатів дослідження було сформовано:

- 4К (контрольну групу) – дані медичних карт 72 здорових пацієнток, яким застосовувалися програми ДРТ через чоловічий фактор безпліддя, яка теж розділялася на: 4.1К (n=36) пацієнтки пізнього репродуктивного віку (36-45 років) та 4.2К (n=36) особи 20-35 років.

- 2.3.1П (підгрупа порівняння) – 20 безплідних хворих з 83 жінок з ЛМ та нормальними показниками АМГ, яким не проводили оперативне втручання (міомектомії) та у яких в анамнезі була одно-/двохстороння тубектомія.

Пацієнток з низьким АМГ, різного репродуктивного віку, які направлялися на невідкладне ЕКЗ до оперативного втручання, розподілили наступним чином:

- підгрупа 2.3.1А – 15 жінок пізнього репродуктивного віку з низьким АМГ, до яких застосовувався удосконалений алгоритм проведення ДРТ в програмі ЕКЗ;

- підгрупа 2.3.1Б – 15 жінок активного репродуктивного віку з низьким АМГ, до яких застосовувався удосконалений алгоритм проведення ДРТ в програмі ЕКЗ;

- підгрупа 2.3.1В – 15 жінок пізнього репродуктивного віку з низьким АМГ, до яких не застосовувався удосконалений алгоритм проведення ДРТ в програмі ЕКЗ;

- підгрупа 2.3.1Г – 15 жінок, активного репродуктивного віку з низьким АМГ, до яких не застосовувався удосконалений алгоритм проведення ДРТ в програмі ЕКЗ.

Аналізуючи отримані результати можна заключити, що ефективність ЕКЗ у безплідних хворих ЛМ вікової когорти 36-45 років, які пройшли попередньо ЕКЗ курс коригуючої терапії та запропоноване нами ведення етапу підготовки до ЕТ продемонстрували вірогідну нормалізацію гормонального стану пацієнток підгрупи 2.3.1А, а також вірогідне покращення й їх ембріологічних показників: у жінок підгрупи 2.3.1А в середньому отримано 1,8 (72%) ооцитів стадії М2, бластоцист класу А – 1,0 (40%), що вірогідно вище ніж в підгрупі 2.3.1Б, пацієнтки якої не проходили запропонований курс терапії та удосконаленої процедури PRP перед ЕТ, відповідно – 0,9 (60%) ооцитів стадії М2, бластоцист класу А – 0,5 (34%); однак показники обох підгруп (2.3.1А та 2.3.1Б) дослідження вірогідно нижче, ніж в підгрупі порівняння 4.1К, відповідно – 5,5 (85%) ооцитів стадії М2, бластоцист класу А – 4,0 (61%).

З результатів програм ДТР очевидно, що найвищий показник патологічного запліднення ооцитів у підгрупі 2.3.1Б – 0,3 (20%), порівняно з відповідним показником підгрупі 2.3.1А – 0,2 (8%), а в підгрупі порівняння цей показник взагалі склав 0%. Частка «відмінених циклів» також найвища у осіб підгрупі 2.3.1Б групі і відсутня, як у пацієнок підгрупі 2.3.1А та контролю; в програмі ДРТ кріоконсервовано, в середньому, у пацієнок підгрупі 2.3.1А – 0,2 (8%) ембріонів, на відміну від хворих підгрупі порівняння 2.3.1Б, де не було матеріалу для кріоконсервації, однак це вірогідно нижче, ніж в підгрупі контролю 4.1К – 1,8 (33%). Ефективність запропонованого алгоритму підготовки до ЕТ у безплідних жінок з ЛМ в програмі ДРТ, пізнього репродуктивного віку, можна визначити за показниками ЧМВ/ЕТ (%) і клінічних вагітностей. Показник, ЧМВ/ЕТ отриманий в підгрупі 2.3.1А, вірогідно вищий від підгрупі 2.3.1Б та нижче від підгрупі контролю 4.1К – відповідно 24,5; 18,0 і 41,0%, в усіх випадках відбувся ЕТ.

Основний показник результативності програми ЕКЗ – відсоток клінічних вагітностей (Суслікова Л.В. та співавт., 2018; Styer A.K. et al., 2016), наглядно демонструє ефективність застосування запропонованого алгоритму застосування методів ДРТ, відповідно в основній підгрупі дослідження 2.3.1А, які пройшли лікування за запропонованим алгоритмом, був вищим ніж в підгрупі порівняння, без терапії – 2.3.1Б, відповідно до підгруп – 5 (34%) і 3 (20%), однак ці показники були однаково низькими, порівняно з відповідним показником підгрупі контролю – 22 (76,7%). З результатів самих програм ДТР серед безплідних пацієнок з ЛМ активного репродуктивного віку очевидно, що найвищі показники серед осіб які пройшли курс підготовчої терапії перед ЕКЗ (підгрупа 2.3.1В) та застосовували удосконалений алгоритм підготовки до ЕТ, що вірогідно демонструють показники ЧМВ/ЕТ і клінічних вагітностей (46,7%) і у жінок пізнього репродуктивного віку – 33,3% відповідно. При вивченні показників системи гемостазу отриманих від досліджуваних пацієнок підгруп до початку ЕКЗ показав про мінімальну виразність системних змін в системі гемостазу, а після призначення коригуючої терапії протягом двох-трьох місяців, визначив повну нормалізацію показників до значень підгрупи здорових пацієнок репродуктивного віку. Позитивний вплив коригуючої терапії на гемодинамічні показники перфузії (VFI)/васкуляризації (VI) та інтенсивності кровотоку (FI) ($p < 0,05$) ЛМ на межі міометрій/ендометрій у пацієнок тих підгруп, які їх отримували протягом двох-трьох МЦ до ЕТ, що й продемонстрували результати наших досліджень. Про поліпшення кровопостачання у безплідних пацієнок з ЛМ різного віку, за рахунок запропонованої коригуючої терапії і застосованого удосконаленого алгоритму підготовки до ЕТ, свідчили також вірогідно вищі показники ЧМВ та ЧМВ/ЕТ. Отже, результати проведених досліджень свідчать про ефективність удосконаленого нами алгоритму підготовки та проведення ДРТ у жінок із безпліддям на фоні ЛМ.

Пацієнтки, які після оперативного лікування не відновили свою природну фертильність, були направлені на програму ЕКЗ і склали підгрупу 2.3.2 (n=80), яка, в свою чергу, розподілилася на наступні підгрупи:

- підгрупа 2.3.2А – 27 інфертильних жінок, після міомектомії без вузлів ЛМ, які пройшли курс запропонованої терапії перед програмою ЕКЗ;

- підгрупа 2.3.2В – 27 інфертильних жінок, після міомектомії без вузлів ЛМ, які не пройшли курс запропонованої терапії перед програмою ЕКЗ;
- підгрупа 2.3.2С – 26 хворих, після міомектомії з рецидивом вузлів ЛМ, без курсу терапії перед ЕКЗ.

Для порівняння результатів використовували наступні підгрупи:

- підгрупа 4.1К – зведені дані медичних карт 72 здорових пацієнток, яким застосовувалися програми ДРТ через чоловічий фактор безпліддя;
- 2.3.1П (підгрупа порівняння) – 20 безплідних хворих з ЛМ (вузли субсерозні або інтрамуральні із середнім діаметром $20 \pm 2,3$ мм), з одно-/двохсторонньою тубектомією в анамнезі, з нормальними показниками АМГ і яким не проводили ні оперативне втручання (міомектомії), ні передопераційну терапію за удосконаленим алгоритмом проведення ДРТ в програмі ЕКЗ.

Середній вік хворих в підгрупі 2.3.1П в склав $37,5 \pm 1,4$ року, в підгрупі 4К – $38,2 \pm 1,5$ року. Середня тривалість безпліддя у жінок підгрупи 2.3.1П становила $3,5 \pm 1,5$ року, у пацієнток підгрупи 4К – $4,2 \pm 1,4$ року. З усіх хворих підгрупа 2.3.1П вузли ЛМ були ≤ 2 см і не деформували порожнину матки. Узагальнюючи представлені результати дослідження було визначено, що субмукозне розташування вузлів ЛМ не відмічалася в епізодах рецидиву захворювання, як і солітарно розташованих типу О, різних класів та розміром ≥ 35 мм, незалежно від застосованого методу оперативного втручання. Що стосується шляху оперативного втручання, то можна зробити висновок, що рецидивують вузли багатовузлової ЛМ типу О 3-4, розміром ≤ 20 мм, типу О 5-6, розміром ≤ 20 мм і розміром 20-30 мм, пояснюється тим, що під час оперативного втручання при багатовузловій ЛМ видаляються перш за все клінічно значущі вузли, які викликають симптоматику та впливають на імовірність настання, та виношування вагітності. Однак, як ми бачимо з результатів, отриманих в дослідженні, відсоток хворих з рецидивом вузлів ЛМ вірогідно вищий в когорті пацієнток, які застосовували метод стандартної лапароскопічної міомектомії, відповідно 35,2 та 18,7% ($p < 0,05$). Це також пояснюється і більшою можливістю візуалізації вузлів ЛМ при застосуванні комбінації лапаро+гістероскопії під час міомектомії, що вірогідно демонструє менший відсоток вузлів ЛМ, які рецидували, у даної когорти хворих, тобто були не видалені під час операції, відповідно – в середньому у пацієнток після класичної лапароскопічної міомектомії – $2,0 \pm 0,5$ (70,3%), порівняно з $1,5 \pm 0,5$ (34,0%) у прооперованих комбінованим методом ($p < 0,05$). При цьому аналіз даних по терміну виникнення рецидиву, визначив, що найраніше відмічали рецидив ЛМ через 1,5 року після операції.

Результати дослідження також демонструють, що використання ЕКЗ серед пацієнток, які перенесли міомектомію з урахуванням кількості використаних стимульованих циклів (ЦС) і переносів ембріонів (ПЕ) підгрупі ефективність ЕКЗ за показником ЧМВ/ЦС склала 24,6%, і ЧМВ ПЕ – 25,8%. Незважаючи на меншу ефективність ЕКЗ за показниками ЧМВ на ПЕ і СЦ в групі 2.3.2В у порівнянні з підгрупою 2.3.2А, проте, частота пологів на ПЕ в цих групах виявлялася високою (86 та 73%) порівняно з групою контролю (88%). Це цілком очевидно пояснюється тим, що частота репродуктивних втрат в групі 2.3.2А (22,2%), була меншою, ніж у підгрупі

2.3.2В (29,4%). Частота пологів живими дітьми на ПЕ зареєстрована на більш низькому рівні (18,2%), що було пов'язано з репродуктивними втратами в першому і третьому триместрах гестаційного періоду, що становили 29,4% від усієї кількості маткових вагітностей. Ектопічна вагітність (ЕВ) виникла у 3,1% хворих. Частота цього ускладнення від числа всіх виконаних ЕТ склала 3,0%, і від числа всіх (маткових + ектопічних) вагітностей – 10,5%. Аналіз результатів ЕКЗ у хворих підгрупи 2.3.2С показує, що виникнення рецидиву міоми в післяопераційному періоді вкрай негативно впливає на ефективність методу ЕКЗ. У цій підгрупі виникла лише одна маткова вагітність.

Таким чином, в підгрупі 2.3.2С показники ЧНВ на ЦС і ЕТ склали по 7,1%, що було достовірно ($p < 0,05$) нижче, ніж в підгрупах 2.3.2А та 2.3.2В. Слід зазначити, що ця єдина вагітність урвалася на 16-му тижні. Серед пацієток підгрупи порівняння (2.3.1.П) маткова вагітність при застосуванні ЕКЗ виникла у 9 (36%). У цій групі ефективність методу за показниками ЧМВ СЦ (23,1%) і ЧМВ ПЕ (23,7%) хоча й була трохи нижче, ніж в підгрупах 2.3.2А та 2.3.2В, проте показник ПОЛ/МВ склав 63%. Підсумовуючи результати досліджень, представлених в розділі 6, можна визначити, що пацієнткам вузли ЛМ менше 2 см, як що вони не відносяться до SM типу, не обов'язково видаляти перед початком використання ЕКЗ, тому що їх наявність статистично значущі не впливає на результати ЕКЗ, що співпадає з думкою багатьох як вітчизняних та закордонних авторів (Ищенко А.И. и соавт., 2010; Литвак Е.О., 2014; Семенюк Л.М. та співавт., 2020). Якщо хірургічне лікування використовується для відновлення природної фертильності, то тривалість періоду відстеження його результатів до моменту початку застосування ЕКЗ слід обмежувати 1,5 року. Це пояснюється як різким зменшенням частоти відновлення природної фертильності в більш віддаленому післяопераційному періоді, так і збільшенням імовірності рецидиву міоматозного процесу.

Слід особливо відзначити, що рецидив міоми не тільки нівелює можливість спонтанного виникнення вагітності в післяопераційному періоді, а й створює вкрай несприятливий фон для подальшого успішного використання ЕКЗ і ПЕ. Також результати проведених досліджень свідчать про ефективність удосконаленого нами алгоритму підготовки та проведення ДРТ у жінок із безпліддям на фоні ЛМ. Отримані дані надають нам право рекомендувати їх у практичну охорону здоров'я.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведені дані і нове вирішення наукової проблеми сучасного акушерства та гінекології щодо зниження частоти порушень репродуктивної функції в жінок з лейоміомою матки на основі вивчення нових аспектів патогенезу жіночого безпліддя, а також удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

1. Результати аналізу сучасних літературних джерел свідчать, що частота безпліддя у жінок із лейоміомою матки постійно зростає, а ефективність відновлення репродуктивної функції у цих жінок є недостатньою. Чинниками, що ускладнюють

плин безпліддя у жінок із лейоміомою матки, є соматична захворюваність (71,5%), в тому числі ендокринна патологія (44,5%); пізній репродуктивний вік (40,2%); супутня гінекологічна патологія – хронічні запальні процеси (36,7%), гіперпластичні процеси ендометрія (29,9%), порушення менструальної функції (28,5%), кісти яєчників (12,2%), ендометріоз різної локалізації (12,0%); а також їх поєднання – 24,4% відповідно. Високий рівень ($1,6 \pm 0,8$ на одну пацієнтку) перенесених оперативних втручань, особливо на яєчниках (27,0%) і вишкрібав стінок порожнини матки і цервікального каналу (17,3%).

2. Тривалість безпліддя у жінок із лейоміомою матки склала $6,6 \pm 0,7$ року, а тривалість захворювання лейоміомою матки $7,6 \pm 0,7$ року. Серед різних причин безпліддя у жінок із лейоміомою матки провідне місце займає ендокринний фактор (44,5%), рідше зустрічається трубно-перитонеальний (21,7%), зовнішній генітальний ендометріоз (20,1%) і матковий фактор (13,7%). Частота первинного безпліддя становила 40,2%, вторинного – 59,8%. Серед наслідків перенесених вагітностей частіше були самовільні переривання у різні терміни гестації (36,9%), пологи (30,0%), штучні аборти (30,0%) та позаматкова вагітність (3,1%).

3. Частота дисгормональних порушень у жінок із лейоміомою матки та безпліддям склала 63,0%, в першу чергу, за рахунок супутньої патології щитоподібної залози (автоімунний тиреоїдит). Рівень гіперпролактинемії склав 39,4%, змін співвідношення ЛГ/ФСГ – 47,7%, гіпогестагенемії – 41,5%, гіпоестрогенії та гіперандрогенії – 30,4 і 39,4% відповідно. Сумарно як в активному, так і в пізньому репродуктивному віці частота зниження рівня антимюллерового гормону складала 51,3%.

4. У жінок із безпліддям для проведення міомектомії частіше за все (79,0%) мали місце декілька показань. При їх аналізі перше місце займало безпліддя – 40,3%, друге – звичайне невиношування (23,6%), а також дисменорея (16,5%), біль різної інтенсивності (0,3%), міжменструальні кровотечі (13,6%), дизуричні порушення (3,0%), швидкий ріст пухлини (3,0%).

5. Частота багатовузлової лейоміоми матки у жінок із безпліддям склала 65,0%, солітарної – 35,0%. Міоматозні вузли як при багатовузловій, так і при солітарній лейоміомі матки найчастіше локалізувалися по задній (37,0%) і передній (25,0%) стінках матки, на відміну від бокових (19,4%) та дна матки (18,6%). При багатовузловій міомі найбільш великі вузли ($>7,5$ см) частіше розташовувалися по задній стінці матки (74,3%).

6. Використання у безплідних жінок з лейоміомою матки безперервного інтракорпорального лапароскопічного шва на матці під час міомектомії, на відміну від щільних та нерівномірно зав'язаних вузлів екстракорпорального шва, сприяє збереженню мікроциркуляторного русла з достатньою кількістю функціонуючих судин у міометрії, за рахунок рівномірного розподілу натягу шовного матеріалу в ділянці країв рани та рівномірного розподілу тиску шовного матеріалу на тканини, що суттєво знижує тканинну гіпоксію та ішемізацію міометрію, а це, в свою чергу, сприяє зниженню ризику утворення зон некрозу у ділянці альтерації, а також фізіологічно запрограмованій резорбції шовного матеріалу.

7. Застосування у безплідних пацієнток з лейоміомою матки удосконаленого комбінованого способу гістероскопії з лапароскопічною асистенцією та накладанням безперервного інтракорпорального ендоскопічного шва на стінку матки під лапароскопічним контролем сприяє зниженню інтраопераційної крововтрати, зменшенню об'єму інфузійної терапії, ранньому відновленню рухової активності, зменшенню тривалості перебування хворих у стаціонарі після оперативного лікування, зберігає якість життя пацієнткам та дозволяє максимально створити сприятливі умови щодо відновлення репродуктивної функції шляхом збереження відносної кількості функціонуючих судин в ендометрії, що прискорює елімінацію згустків крові з мікроциркуляторного русла в зоні альтерації та нівелює умови розвитку хронічного ендометриту, який змінює чутливість рецепторного апарату ендометрію і запобігає успішній імплантації ембріонів.

8. Через місяць після оперативного лікування у пацієнток, проведених за загальноприйнятою методикою, було виявлено зниження середніх показників вмісту інтерлейкіну-10 при одночасному підвищенні рівня прозапальних цитокінів: інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлини- α . Вміст прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлини- α) у сироватці крові жінок, яким проводили гормональну корекцію за удосконаленою нами методикою, вірогідно не відрізнявся від таких показників у здорових жінок. Коефіцієнт співвідношення (прозапальний індекс) між фактором некрозу пухлини- α та інтерлейкіном також був вірогідно вищим у жінок без гормональної корекції ($p < 0,05$).

9. Чинниками невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій у безплідних пацієнток з лейоміомою матки можна вважати наступні:

- відсутність відгуку яєчників на стимуляцію або недостатній ріст фолікулів, або їх десинхронізація за ступенем зрілості, незалежно від дози препаратів (гонадотропінів);
- відсутність достатньої кількості (концентрації) ооцитів або їх функціональна неповноцінність під час трансвагінальної пункції;
- утворення неповноцінних бластоцист;
- порушення імплантації заплідненої яйцеклітини.

10. Основними причинами формування чинників невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток з лейоміомою матки є аутоімунний конфлікт на тлі ендокринних порушень чи ендометріюїдного ураження матки та яєчників; інфекційні агенти, які впливають на ендометрій, що призводить до критичної втрати гемомікроциркуляторного русла як яєчників, так і ендометрію, тим самим підвищуючи резистентність гормонопродукуючих клітин, що безпосередньо знижує ефективність адекватного відгуку на медикаментозну стимуляцію в програмі допоміжних репродуктивних технологій.

11. У пацієнток з безпліддям на тлі лейоміоми матки в 28,4% випадків спостерігалися запальні зміни ендометрія по типу хронічного ендометриту, що супроводжувалося зниженням експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів у фазі секреції; у 51,1% мало місце синхронне відставання розвитку ендометрія, в основному за рахунок десинхронізації експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів

в залозистому компоненті; у 48,9% – асинхронне відставання розвитку ендометрія в фазі секреції пов'язане зі зниженням експресії прогестеронових рецепторів як в стромальному, так і в залозистому компоненті. Для гіперпластичних процесів ендометрія з супутніми ознаками хронічного запалення також характерні знижені рівні експресії рецепторів стероїдних гормонів.

12. Ефективність удосконаленої нами методики допоміжних репродуктивних технологій у жінок, хворих на безпліддя та лейоміому матки, залежить від віку і складає у активному репродуктивному віці 46,7%, у а пізньому – 33,3% відповідно, за умови одночасної нормалізації гемодинамічних показників перфузії/васкуляризації та інтенсивності кровотоку ($p < 0,05$) лейоміоми матки на межі міометрій-ендометрій, а також параметрів системного гемостазу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У жінок з різними формами лейоміоми матки необхідним є обов'язкове обстеження функціонального стану щитовидної залози, ендокринологічного та імунологічного статусу, оваріального резерву (рівня антимюллерова гормону), незалежно від віку.

2. Передопераційна підготовка препаратом уліпристал ацетату в дозі 5 мг, перорально по одній таблетці на добу, у продовж одного-трьох місяців, дозволяє: а) досягти швидкого контролю за кровотечею у жінок з гіперменореєю, пов'язаною із ЛМ, що сприяє підвищенню рівня гемоглобіну; б) зменшити розміри лейоміоми матки перед проведенням оперативного втручання, що значно покращує умови для проведення органозберігаючого хірургічного лікування лейоміоми матки; в) швидше відновити репродуктивну функцію шляхом збереження відносної кількості функціонуючих судин мікроциркуляторного русла у ділянці альтерації міометрію, що створює сприятливі умови для імплантації та розвитку фетоплацентарного комплексу.

3. На тлі прийому уліпристал ацетату спостерігаються оборотні зміни ендометрію (РАЕС), для яких характерно переважання слабо проліферуючого плоского, малоактивного секреторного або індіферентного епітелію на тлі розширених залоз встелених переважно проліферуючим неплоским епітелієм з ознаками псевдостратифікації і фігурами мітозів; епітелій більшості залоз має вигляд, характерний для середньої або пізньої стадій фази проліферації.

4. Під час виконання операції консервативної міомектомії шляхом лапароскопії, для формування повноцінного рубця (рубців) на матці та сприятливого виношування подальшої вагітності, рекомендовано:

а) виконувати повздовжній розріз по верхньому полюсу вузла, згідно розташуванню основних м'язових волокон, при будь-якому розташуванні вузлів, щоб уникнути травми колатералей судинних пучків;

б) проводити дирекцію вузлів шляхом розтину псевдокапсули;

в) досягнути ретельного артеріального гемостазу з використанням мінімально травматичних альтернативних видів енергії;

г) під час ушивання ран на матці слід застосовувати методику безперервного шву з інтракорпоральним зав'язуванням вузлів;

д) пошарове накладання безперервних швів з помірною компресією, для уникнення некрозу тканин та гематом;

е) при видаленні великих інтралігаментарних вузлів немає необхідності у перитонізації місця операції з огляду на високу ймовірність виникнення позаочеревинних гематом.

5. Впровадження в клінічну практику «fast tract surgery» та комбінованого оперативного втручання (гістеро-лапароскопії) в один етап з накладанням безперервного ендоскопічного шва на ложе видаленого вузла під гістероскопічним контролем в ситуаціях, які потребують об'єктивної оцінки спроможності стінки матки у ділянці видаленого вузла, сприяє:

а) зниженню інтраопераційної крововтрати;

б) зменшенню об'єму інфузійної терапії;

в) ранньому відновленню фертильної функції пацієнток шляхом максимального збереження анатомічної структури матки, як органу, що забезпечує розвиток плода;

г) ранньому відновленню рухової активності хворих (в першу добу після операції) та зменшенню тривалості перебування хворих у стаціонарі після оперативного лікування (в середньому три доби).

6. Рекомендувати в програмах ДРТ у безплідних пацієнток з лейоміомою матки пайпель-біопсію ендометрія з наступним морфологічним та імуногістохімічним дослідженням рівня експресії рецепторів стероїдних гормонів з метою визначення персонального вікна імплантації.

7. У пацієнток із лейоміомою матки та супутнім ендокринним безпліддям з/без порушення менструального циклу при призначенні препаратів коригуючої терапії напередодні циклу стимуляції овуляції в програмі ЕКЗ доцільно орієнтуватись на гормональний статус та параметри гомеостазу. При низькому рівні антимюллерова гормону незалежно від віку рекомендувати застосування лікування з допомогою допоміжних репродуктивних технологій перед оперативним втручанням з приводу лейоміоми матки. При ознаках хронічного ендометриту при повторних спробах екстракорпорального запліднення після невдалих, призначення удосконаленої методики PRP, як етап допоміжних репродуктивних технологій за добу до ембріотрансферу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Литвак ОО. Влияние дисфункций щитовидной железы на состояние репродуктивной системы женщин. Здоровье женщины. 2011;3(59):201-7.

2. Литвак ЕО. Сравнительные аспекты генитальной патологии у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2011;20(кн. 4, ч. 2):75-80.

3. Литвак ОО. Особливості функціонального стану щитоподібної залози при патології ендометрія в перименопаузальний період. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2011;20(кн. 4, ч. 3):124-31.

4. Литвак ЕО. Репродуктивные аспекты у женщин с лейомиомой матки и экстрагенитальной патологией. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2011;20(кн. 4, ч. 4):195-202.

5. Литвак ЕО. Влияние аутоиммунного тиреоидита на гинекологическую заболеваемость женщин репродуктивного возраста. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. праць. Київ-Луганськ, 2012;23:196-203.

6. Литвак ЕО. Особенности репродуктивной функции женщин с лейомиомой матки после консервативно-пластических операций. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. праць. Київ-Луганськ, 2012;24:53-61.

7. Литвак ОО. Профілактика рецидиву гіперпластичних процесів ендометрію у жінок з доброякісною патологією щитоподібної залози в перименопаузі. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2011;21(кн. 5, ч. 1):191-8.

8. Литвак ОО, Хабрат БВ, Лисенко БМ, Хабрат АБ, Гирявенко ОЯ, Черпак БД. Стан репродуктивного здоров'я жінок із доброякісною тиреоїдною патологією. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2012;3(40):74-5.

9. Литвак ОО, Юзвенко ТЮ, Хабрат БВ, Лисенко БМ, Гирявенко ОЯ. Клініко-діагностичні аспекти порушення репродуктивного здоров'я жінок, які мешкають в йододефіцитних районах. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2013;1(42):59-62 (*Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, формулювання висновків, підготовку статті до друку*).

10. Литвак ЕО. Влияние тиреоидной патологии на развитие и клиническое течение лейомиомы матки. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. праць. Київ-Луганськ, 2013;25:219-25.

11. Литвак ОО. Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія на фоні гіпотиреозу у жінок репродуктивного віку. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2013;22(кн. 5, ч. 1):164-9.

12. Литвак ЕО. Диагностическое значение оценки рецепторного аппарата утеромиоцитов у больных с лейомиомой матки. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2013;22(кн. 5, ч. 2):243-55.

13. Литвак ОО, Лисенко БМ, Хабрат БВ, Тягай МЮ, Васильева ОВ. Алгоритм ведения пациенток различных возрастных групп с гиперпластическими процессами эндометрия в условиях стационара кратковременного пребывания. Клінічна хірургія. 2014;11;37-43 (*Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, сформульовано висновки і практичні рекомендації, підготовку статті до друку*).

14. Литвак ЕО. Консервативная миомэктомия как метод восстановления нарушенной репродуктивной функции. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2014;23(кн. 6, ч. 1):187-92.

15. Литвак ЕО. Влияние консервативной миомэктомии на менструальную функцию женщин. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2014;23(кн. 6, ч. 2):190-6.

16. Литвак ОО. Оптимізація методу реабілітації репродуктивної функції у жінок з тиреоїдною дисфункцією, які страждають на субмукозну міому матки та гіперпластичні процеси ендометрію. Вісник проблем біології і медицини. 2015;3(2):148-50.

17. Курик ЕГ, Литвак ЕО, Хабрат БВ, Лысенко БМ. Иммуногистохимическая характеристика миоматозной ткани у пациенток с лейомиомой матки после лечения улипристала ацетатом. Морфология. 2015;3:42-7 (*Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, виконано статистичну обробку результатів лабораторних досліджень, підготовлено статтю до друку*)

18. Литвак ОО. Оптимізація методу реабілітації репродуктивної функції у жінок з тиреоїдної дисфункцією, які страждають на субмукозну міому матки та гіперпластичні процеси ендометрію. Вісник проблем біології і медицини. 2015;3(3):148-55.

19. Литвак ОО, Курик ОГ, Хабрат БВ, Лисенко БМ. Морфологічна характеристика міоматозної тканини і ендометрія у пацієнток з лейоміомою матки після лікування улипристала ацетатом. Репродуктивна ендокринологія. 2015;6(26):36-40 (*Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку*)

20. Литвак ОО. Репродуктивні наслідки різних варіантів операцій при безплідді у жінок з лейоміомою матки. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2015;24(кн. 6, ч. 1):195-200.

21. Литвак ОО. Клінічні аспекти відновлення репродуктивної функції у жінок з міомою матки. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2015;24(кн. 6, ч. 3):193-9.

22. Литвак ОО, Хабрат БВ, Лисенко БМ, Хабрат АБ. Диференційне застосування малоінвазивних методів хірургічного лікування субмукозної міоми матки у жінок репродуктивного віку. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016;16(4-1):154-8 (*Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, сформульовано висновки і надано практичні рекомендації, підготовлено статтю до друку*)

23. Lytvak OO. Clinical and morphological aspects of female reproductive system with uterine leiomyoma after ulipristal acetate intake as preoperative preparation. European Internationale Journal of Science and Technology. 2016;5(3):158-60.

24. Литвак ОО. Спосіб реабілітації репродуктивного репродуктивного здоров'я жінок з субмукозною міомою матки після консервативної міомектомії шляхом гістероскопічної резекції. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016;16(4-2):134-40.

25. Литвак ОО. Особливості відновлення репродуктивної функції у жінок з субмукозною міомою матки. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2016;27(1):123-7.

26. Литвак ОО. Вплив удосконаленої консервативної міомектомії на відновлення репродуктивної функції жінок. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(1):154-9.

27. Литвак ОО. Шляхи зниження репродуктивних втрат у жінок з лейоміомою матки. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(2):149-52.

28. Литвак ОО. Сучасні аспекти модифікації консервативної міомектомії у жінок з безпліддям. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика.. 2017;28(3):103-8.

29. Литвак ОО, Хабрат БВ, Лисенко БМ, Хабрат АБ. Оптимізація хірургічного лікування жінок репродуктивного віку хворих на міому матки. Клінічна та профілактична медицина. 2017;3:48-55 (*Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, формулювання висновків, підготовку статті до друку*).

30. Литвак ОО, Хабрат БВ. Удосконалена малоінвазивної техніки хірургічного втручання у хворих на субмукозну міому матки. Здоровье женщины. 2018;9:38-44.

31. Литвак ОО. Вплив медикаментозної корекції на морфологічні зміни лейоміоми матки. Здоровье женщины. 2019;1:101-5.

32. Литвак ОО, Хабрат БВ, Лисенко БМ, Хабрат АБ. Порівняння клінічних результатів методик ушивання матки під час лапароскопічної міомектомії. Клінічна та профілактична медицина. 2020;1(11):58-69.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

33. Литвак ОО. Лейоміома матки та тироїдна патологія: діагностика та тактика лікування. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. симп. з міжнар. участю «Актуальные вопросы здоровья матери, плода и новорожденного» (16-17.05.2013, Вінниця). 2013;22(кн. 5, ч. 1):404-5.

34. Литвак ОО. Відновлення репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (20.03.2014, Львів). 2014;23(кн. 6, ч. 1):339-40.

35. Литвак ОО. Питання відновлення менструальної функції після консервативної міомектомії. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (12.11.2014, Київ). 2014;23(кн. 6, ч. 1): 311.

36. Литвак ОО. Особливості оперативного лікування лейоміоми матки у жінок з безпліддям. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (14.05.2015, Київ). 2015;24(кн. 6, ч. 1): 239.

37. Литвак ОО. Оптимізація лікування безпліддя у жінок з міомою матки. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (21.10.2014, Київ). 2015;24(кн. 6, ч. 3): 287.

38. Литвак ЕО, Игизова ЛВ. Морфологическое исследование миоматозной ткани у пациенток с лейомиомой матки после лечения улипристал ацетатом. Матер. научн.-практ. дистанц. конф. студентов и молодых ученых «Иновации в медицине и фармации-2015»: тезисы (16-17.04.2015, Минск). Минск, 2015:157-61.

39. Литвак ОО. Тактика лікування безпліддя у жінок з субмукозною міомою матки. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20.04.2016, Київ–Черкаси–Чернігів–Кіровоград). 2016;27(1): 220.

40. Литвак ОО. Відновлення репродуктивної функції жінок шляхом оптимізації консервативної міомектомії. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (25.05.2017, Київ). 2017;28(1):226.

41. Литвак ОО. Оптимізація тактики зниження репродуктивних втрат у жінок з лейоміомою матки. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20.10.2017, Київ). 2017;28(2):154.

42. Литвак ОО. Модифікація консервативної міомектомії у жінок з безпліддям. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (29.11.2017, Київ–Харків–Полтава–Суми). 2017;28(3):194.

АНОТАЦІЯ

Литвак О. О. Безпліддя у жінок з лейоміомою матки: діагностика і тактика лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України. Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності лікування безплідних пацієнток, на підставі з'ясування нових аспектів патогенезу розвитку інфертильності на тлі лейоміоми матки, шляхом розробки та удосконалення діагностично-лікувальної тактики та реабілітаційно-профілактичних заходів. Отримані результати дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із лейоміомою матки з метою відновлення репродуктивної функції.

Використання у безплідних жінок із лейоміомою матки безперервного інтракорпорального лапароскопічного шва на матці під час міомектомії, на відміну від щільних та нерівномірно зав'язаних вузлів екстракорпорального шва, сприяє збереженню мікроциркуляторного русла з достатньою кількістю функціонуючих судин у міометрії, за рахунок рівномірного розподілу натягу шовного матеріалу в ділянці країв рани та рівномірного розподілу тиску шовного матеріалу на тканини, що суттєво знижує тканинну гіпоксію та ішемізацію міометрію, що, в свою чергу, сприяє зниженню ризику утворення зон некрозу у ділянці альтерації, а також фізіологічній запрограмованій резорбції шовного матеріалу. Ефективність удосконаленої нами методики допоміжних репродуктивних технологій у жінок із безпліддям та лейоміомою матки залежить від віку жінок і складає у активному репродуктивному віці 46,7%, у пізньому – 33,3% при одночасній нормалізації гемодинамічні показники перфузії/ васкуляризації та інтенсивності кровотоку ($p < 0,05$) лейоміоми матки на межі міометрій/ендометрій, а також параметрів системного гемостазу.

Ключові слова: лейоміома матки, безпліддя, оперативне лікування, реабілітація, допоміжні репродуктивні технології.

ANNOTATION

Lytvak O. O. Intertility for women with the leiomyoma of uterus: diagnostics and tactic of treatment. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for degree of doctor of medical sciences in the specialty 14.01.01 «Obstetrics and Gynecology». Shupyk National Healthcare University of Ukraine. Kyiv, 2021.

Dissertation work is devoted to the decline of frequency of violations of reproductive function for women with the leiomyoma of uterus on the basis of study of new aspects of pathogeny of woman infertility, and also improvement and introduction of algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitation measures.

The algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures, directed on the increase of efficiency of proceeding in reproductive function on the basis of the modified method of operative treatment, personified tactic of preoperative preparation and postoperative rehabilitation is improved and inculcated, and also improved embriotransfer in the programs of auxiliary reproductive technologies.

Use for women with infertility and leiomyoma of uterus of continuous intracorporeal laparoscopic guy-sutures on an uterus during a myomectomy, unlike dense and the unevenly strung knots of extracorporeal guy-sutures, results in the maintainance of microcirculatory river-bed with the enough body of functionings vessels in a myometrium, due to the even distributing of tension of material of guy-sutures in the area of edges of wound and to the even distributing of pressure of material of guy-sutures on fabrics, that substantially reduces a tissue hypoxia and to the ischemia myometrium, which is instrumental in the decline of risk of formation of areas of necrosis in the area of alteration, and also physiology programed resorption of material of guy-sutures.

Principal reasons of unsuccessful attempts of auxiliary reproductive technologies is the pathological multidirectional influence of pathological co-factors of development of infertility for patients with the leiomyoma of uterus (autoimmune conflict is on background endocrine violations or endometrioidal defeat of uterus and ovaries; pathogens which influence on endometrium during operative interferences with to the cavity of uterus) which changes a hemomicrocirculatory river-bed pathologically, as ovaries and endometrium, the same changes receptivity of hormone-producing cages, that directly reduces efficiency of adequate review on medicinal stimulation in the program of auxiliary reproductive technologies.

Efficiency of the method of auxiliary reproductive technologies improved by us for women with infertility and leiomyoma of uterus depends on age of women and makes in active reproductive age – 46,7%, in and late – 33,3% accordingly at simultaneous normalization haemodynamic indexes of perfusion (VFI)/vascularizations (VI) and intensities of blood stream (FI) ($p < 0,05$) of leiomyoma of uterus are on verge of miometrics/endometrium, and also parameters system to hemostasis.

Keywords: leiomyoma of uterus, infertility, operative treatment, rehabilitation, auxiliary reproductive technologies.

АННОТАЦІЯ

Литвак О. О. Бесплодие у женщин с лейомиомой матки: диагностика и тактика лечения. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук за специальностью 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика МЗ Украины. – Киев, 2021.

Диссертационная работа посвящена повышению эффективности лечения бесплодных пациенток на основании выяснения новых аспектов патогенеза развития инфертильности на фоне лейомиомы матки, путем разработки и усовершенствования диагностически-лечебной тактики и реабилитационно-профилактических мероприятий. Полученные результаты позволили научно обосновать необходимость усовершенствования алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у женщин с лейомиомой матки с целью восстановления репродуктивной функции.

Использование у бесплодных женщин с лейомиомой матки непрерывного интракорпорального лапароскопического шва на матке во время миомэктомии, в отличие от плотных и неравномерно завязанных узлов экстракорпорального шва, способствует сохранению микроциркуляторного русла с достаточным количеством функционирующих сосудов в миометрии, за счет равномерного распределения натяжения шовного материала в участке краев раны и равномерного распределения давления шовного материала на ткани, что существенно снижает тканевую гипоксию и ишемизацию миометрия, и, в свою очередь, способствует снижению риска образования зон некроза в участке альтерации, а также физиологической запрограммированной резорбции шовного материала. Эффективность усовершенствованной нами методики вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с бесплодием и лейомиомой матки зависит от возраста женщин и составляет в активном репродуктивном возрасте 46,7%, в позднем – 33,3% при одновременной нормализации гемодинамических показателей перфузии/васкуляризации и интенсивности кровотока ($p < 0,05$) лейомиомы матки на границе миометрий/эндометрий, а также параметров системного гемостаза.

Ключевые слова: лейомиома матки, бесплодие, оперативное лечение, реабилитация, вспомогательные репродуктивные технологии.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

аГн-РГ – агоністи гонадотропіна рилізінг гормону

АІТ – аутоімунний тиреоїдит

АМГ – антимюллерів гормон

АТ-ТГ – антитіла до тиреоглобуліну

АТ-ТПО – антитіла до тиреопероксидази

ДГЕА-С – дегідроепіандростерон-сульфату

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

Е2 – естрадіол

ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення
ЕТ – ембріотрансфер (перенесення ембріонів)
ІЛ – інтерлейкін
ЗГЕ – зовнішній геніальний ендометріоз
К – кортизол
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
ЛМ – лейоміома матки
МА – маткові артерії
МЦ – менструальний цикл
ОР – оваріальний резерв
17-ОП – 17-гідроксипрогестерону
П – прогестерон
ПЕ – перенос ембріона
Прл – пролактин
ПЩЗ – патологія щитоподібної залози
РФ – репродуктивна функція
Т – тестостерон
ТВП – трансвагінальна пункція
ТПФ – трубно-перитонеальний фактор
ТТГ – тиреотропний гормон
fT4 – вільний тироксин
fT3 – вільний трийодтиронін
УА – уліпристал ацетат
ФСГ – фолікулостимулюючий гормон
ФНП-α – фактор некрозу пухлини
p-ФСГ – рекомбінантний ФСГ
ХГл – хоріогонічний гонадотропін людини
ХЕ – хронічний ендометрит
ЧМВ/ЕТ – частота маткової вагітності на кількість ембріотрансферів
ЦК – цервікальний канал
ЦМВ – цитомегаловірус
ЩЗ – щитовидна залоза
ЦС – цикл стимульований
ER – рівень експресії рецепторів естрогену
PR – рівень експресії рецепторів прогестерону