

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ІМЕНІ П.Л.ШУПИКА**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ВЕРЕСНЮК НАТАЛІЯ СЕРГІЇВНА**

УДК: 618.1-007.1-02:[616:612.6]-08-036.82

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**КОРЕКЦІЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА РЕПРОДУКТИВНИХ РОЗЛАДІВ**  
**У ЖІНОК З АНОМАЛІЯМИ РОЗВИТКУ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

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

Н.С. Вереснюк



Науковий консультант

**ПИРОГОВА Віра Іванівна,**

доктор медичних наук, професор

**Львів - 2021**

## АНОТАЦІЯ

*Вереснюк Н.С.* Корекція якості життя та репродуктивних розладів у жінок з аномаліями розвитку статевих органів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» (22 – Охорона здоров'я). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2021. – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2021.

У дисертації наведено нове вирішення наукової проблеми аномалій розвитку жіночих статевих органів, що полягає у теоретичному узагальненні результатів вивчення патогенетичних механізмів і чинників, які сприяють розвитку репродуктивних порушень (больовий синдром, дисменорея, порушення менструального циклу, безпліддя, невиношування вагітності, ускладнення вагітності і пологів) у жінок із аномаліями розвитку статевих органів і обґрунтуванні на цій основі системної моделі діагностичних, лікувальних і профілактично-реабілітаційних заходів для відновлення репродуктивної функції та покращення якості життя даного контингенту жінок.

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань відповідно до дизайну дослідження робота виконувалась у чотири етапи.

На першому етапі для ретроспективної оцінки існуючих у клінічній практиці діагностично-лікувальних підходів було опрацьовано медичну документацію 124 жінок репродуктивного віку та дівчат-підлітків із верифікованими аномаліями розвитку статевих органів за 2010-2014 рр.

Відповідно до типу аномалій розвитку статевих органів (обструктивна або необструктивна аномалія) ретроспективна когорта була розподілена на дві групи. У I-Р групу увійшли 39 пацієнток із обструктивними аномаліями

розвитку статевих органів, у II-P групу – 85 жінок з необструктивними аномаліями розвитку статевих органів.

На другому етапі проведено когортне проспективне дослідження з проведенням гінекологічного та 2D ультразвукового обстеження 1900 дівчат-підлітків 14-18 років і жінок репродуктивного віку з порушеннями менструальної та репродуктивної функції (больовий синдром, дисменорея, порушення менструального циклу, безпліддя, невиношування вагітності, ускладнення вагітності і пологів) з прицільним пошуком аномалій розвитку репродуктивних органів.

Після підписання інформованої згоди 154 пацієнтки з виявленою при скринінговому ультразвуковому обстеженні підозрою на наявність аномалій розвитку статевих органів (АРСО) і 50 жінок без гінекологічної та супутньої соматичної патології склали основну досліджувану когорту (204 пацієнтки), ведення і обстеження яких здійснювалось на III етапі проспективного відкритого контрольованого дослідження. В основній когорті за віковою приналежністю проведено розподіл пацієнток на клінічні групи: у I групу увійшло 36 дівчат-підлітків із АРСО, II групу склали 84 жінки раннього репродуктивного віку із АРСО, в III групу були віднесені 34 пацієнтки пізнього репродуктивного віку із АРСО. Контрольну групу склали 50 жінок без гінекологічної та супутньої соматичної патології в анамнезі та на момент включення у дослідження.

Обстеження пацієнток основної когорти включало застосування комплексу методів візуалізації (3D-УЗД, гістероскопія (ГС), гістеросальпінгографія (ГСГ), лапароскопія (ЛС), магнітно-резонансна томографія (МРТ)), вивчення гормонального гомеостазу, стану мікробіоти статевих органів, якості життя пацієнток. Трамбування результатів обстежень для верифікації діагнозу проводили відповідно до класифікації аномалій розвитку жіночих статевих органів ESHRE/ESGE (2013) [254]. Обстеження проводилось відповідно до розробленого диференційованого

діагностичного алгоритму з урахуванням вікової приналежності пацієнок та ведення статевого життя.

Четвертий етап передбачав обґрунтування, впровадження та оцінку ефективності системної моделі діагностично-лікувальних та профілактично-реабілітаційних заходів для попередження репродуктивних порушень у жінок із АРСО та покращення якості життя даної верстви жінок з акцентом на максимально ранньому обстеженні дівчат-підлітків (при затримці статевого дозрівання) на основі впровадження скринінгових діагностичних технологій (2D УЗД органів малого тазу та нирок), спадковості реалізації високоспеціалізованих лікувально-реабілітаційних заходів на амбулаторному та стаціонарному етапах надання допомоги з дотриманням принципу консиліярності за наявності аномалій інших органів і систем; максимально ранньому початку етіологічно і патогенетично обґрунтованих лікувально-відновлювальних заходів з проведенням обґрунтованого хірургічного втручання з пріоритетністю сучасних малоінвазивних технологій та «хірургії одного дня» за можливості; індивідуальному та мультидисциплінарному підході до пацієнтки (залежно від віку, типу аномалії, супутньої гінекологічної (урологічної) патології та реалізації репродуктивної функції); динамічному контролю ефективності реабілітаційних заходів з орієнтованістю на пацієнтку, з залученням пацієнтки і її близьких до процесу прийняття рішень щодо здоров'я і благополуччя та орієнтацією на якість життя пацієнок.

Лікувально-реабілітаційні схеми підбиралась для жінок сформованих підгруп диференційовано залежності від віку, виду аномалії розвитку статевих органів, поєднання аномалій розвитку, супутньої патології. Тривалість лікувально-реабілітаційних заходів визначалась індивідуально, передбачала проведення за показаннями антибактеріальної, гормональної, метаболічної та знеболюючої терапії, фітотерапії, персоніфікованої прегравідарної підготовки тощо.

Ефективність оцінювали за швидкістю верифікації аномалії розвитку статевої і сечовидільної систем; зменшенням частоти дисменореї, больового синдрому, порушень менструальної функції впродовж періоду спостереження; частотою настання вагітності у жінок з аномаліями розвитку статевих органів і безпліддям, зменшенням частоти акушерських та перинатальних ускладнень, покращенням якості життя.

Ретроспективний аналіз показав, що час від появи перших скарг до встановлення обґрунтованого діагнозу обструктивних аномалій розвитку статевих органів коливається в середньому від  $6,6 \pm 1,8$  місяців для обструктивних аномалій розвитку статевих органів до  $36,1 \pm 8,9$  місяців для необструктивних аномалій розвитку. Наслідком пізньої діагностики обструктивних аномалій розвитку статевих органів є розвиток скупчення крові не тільки у піхві, але й у верхніх відділах генітального тракту, що є причиною розвитку гострого больового синдрому і зумовлює необґрунтовані операційні втручання.

Відтермінування верифікації діагнозу призводить до розвитку гематометри (30,8 %), гематосальпінксу (20,5 %), гемоперитонеуму (12,8 %) з розвитком клінічної картини гострого живота. Тільки у 35,9 % випадків обструктивних аномалій розвитку статевих органів діагностика гематоколюпосу була проведена вчасно, до трьох місяців з моменту появи циклічного болю внизу живота. Основними методами діагностики АРСО у пацієток ретроспективної когорти були 2D УЗД (86,3 %) та ГСГ – (23,4 %), тоді як МРТ було проведено тільки у 9,7 % випадках.

Ретроспективний аналіз засвідчив, що серед наслідків вагітностей переважає висока частота самовільного переривання вагітності з переважанням пізніх викиднів (30,8 %) порівняно з ранніми (15,4 %) ( $p=0,016$ ). Високою була частота передчасних пологів (45,4 %), при цьому тільки у 23,8 % жінок, які народжували, діагноз аномалії розвитку статевих органів був встановлений до першої вагітності. Зазначене зумовлювало

високий відсоток розроджень операцією кесарева розтину (40,9 %). Найбільш поширеною аномалією розвитку статевих органів серед пацієнток із обструктивними аномаліями розвитку були атрезія гімену (41,0 %) і поперечна перегородка піхви (25,6 %), серед необструктивних аномалій – внутрішньоматкова перегородка в комбінації з перегородкою шийки матки та піхви чи без неї (45,9 %). У 33,3 % пацієнток з обструктивними аномаліями розвитку мали місце повторні операції, при цьому перше оперативне втручання проводилось в ургентному порядку з приводу симптоматики гострого живота – діагностична лапароскопія, лапаротомія з приводу «гострого живота» без корекції аномалії розвитку статевих органів.

Проведений ретроспективний аналіз засвідчив відсутність активного виявлення АРСО, що особливо наглядно простежується у підлітковому віці. Діагностика вродженої патології репродуктивних органів відбувається із затримкою навіть за наявності скарг на відсутність менструації, нез'ясований больовий синдром або є знахідкою при оперативному розродженні, проведенні вишкрібання стінок порожнини матки при ранніх і пізніх втратах вагітності або при поглибленому обстеженні пацієнток з приводу безпліддя, невиношування вагітності.

Активний скринінг аномалій розвитку статевих органів за даними гінекологічного та 2D ультразвукового обстеження показав, що частота аномалій розвитку статевих органів складає 9,4 %, серед них атрезія гімена та поперечна перегородка піхви (12,3 %), перегородка матки (44,1 %), двоорога матка (22,3 %), одноорога матка (17,9 %), аплазія піхви та матки (синдром Майєра-Рокітанського-Кюстера-Хаузера) (2,8 %), аплазія піхви при функціонуючій матці (0,6 %).

Повна верифікація виявлених аномалій розвитку статевих органів згідно класифікації ESHRE/ESGE та розробка адекватного плану лікувально-реабілітаційних вимагала проведення комплексного обстеження, що було проведено у 154 пацієнток основної когорти. У 118 жінок раннього і пізнього

репродуктивного віку встановлення типу аномалій розвитку статевих органів проводилось з використанням комплексу методів, що включав гінекологічне дослідження, 2D УЗД, ГСГ, 3D УЗД, гістеро-, лапароскопію (118 пацієнток), МРТ. У пацієнток підліткового віку комплекс методів передбачав проведення тільки гінекологічного дослідження (огляд зовнішніх статевих органів, ректоабдомінальне обстеження), 2D УЗД, МРТ.

Оцінка інформативності різних методів обстеження в діагностиці АРСО базувалась на визначенні діагностичної точності (Т), чутливості (Ч) та специфічності (С) методу. Прогностичність позитивного результату (ППР) та прогностичність негативного результату (ПНР) були оцінені у всій групі пацієнтів і розраховані для окремих АРСО. Узгодженість між інструментальними методами дослідження та гістеро-, лапароскопією була оцінена за допомогою лінійнозваженого індексу каппа Коена. При проведенні верифікації аномалій розвитку статевих органів чутливість 2D УЗД склала 68,6 %, ГСГ – 83,1 % ( $p=0,0046$ ).

Найбільш чутливим методом (98,3%) в діагностиці аномалій розвитку матки виявилось трансвагінальне 3D УЗД ( $p<0,0001$  порівняно з 2D УЗД та ГСГ). Оцінка інформативності різних методів візуалізації аномалій розвитку статевих органів показала, що чутливість 2D УЗД в діагностиці типу аномалій розвитку статевих органів складає 68,6 %, ГСГ – 83,1 % ( $p=0,0046$ ), 3D УЗД – 98,3 % ( $p<0,0001$  порівняно з 2D УЗД та ГСГ), МРТ – 95,8 %.

При гістероскопії/лапароскопії у жінок репродуктивного віку були верифіковані аномалії розвитку матки: дисморфічна матка (клас U1) – 0,8 %; перегородка матки (клас U2) – 55,9 %; двоорога матка (клас U3) – 23,7 %; одноорога матка (клас U4) – 17,8 %; апластична матка (клас U5) – 1,7 % випадок. У 12,7 % випадках було діагностовано цервікальні та вагінальні аномалії розвитку: подвоєна «нормальна» шийка (підклас C2) – 86,7 %, аплазія шийки (підклас C4) – 13,3 %, поздовжня перегородка піхви без обструкції (підклас V1) – 86,7 %, аплазія піхви (підклас V4) – 6,7 %.

Чутливість ГСГ для дворогої матки була дещо вищою порівняно з 2D УЗД і склала 92,8 %, специфічність – 64,4 %, точність – 71,2 %, ППР – 31,0 %, ПНР – 96,7 % з індексом каппа Коена 0,419. Високою була відповідність між даними ГСГ та ГС/ЛС для однорогої матки (індекс каппа Коена 0,815).

Доведено, що найбільш інформативним методом для диференційної діагностики аномалій розвитку матки є 3D УЗД з чутливістю 98,3 %, специфічністю 94,4 %, точністю 97,5 %, ППР 99,1 %, ПНР 89,4 % з індексом каппа Коена 0,906.

У 22,2 % дівчат-підлітків виявлено поєднання аномалій органів репродуктивної та сечовидільної системи, при цьому вірогідна диференціація типу аномалії розвитку статевих органів у 52,8 % випадків була можлива тільки при проведенні МРТ малого тазу та черевної порожнини. Ізольоване порушення будови одного органу (матки або шийки, або піхви) було виявлено у 81,8 % пацієток, складні (комплексні) аномалії з залученням кількох органів – у 18,2 % випадків, при цьому встановлено, що у підлітків достовірно частіше, порівняно з пацієтками раннього та пізнього репродуктивного віку, мають місце комплексні АРСО.

Пошук ймовірних причин розвитку аномалій статевих органів у дівчат-підлітків показав, що у 22,2 % випадків мав місце ймовірний вплив провокуючого фактора у ранні терміни вагітності: рентгенівське опромінення (25,0 %), прийом протипоказаних під час вагітності лікарських засобів до з'ясування факту настання вагітності (37,5 %), вірусна інфекція (25,0 %), загострення хронічного пієлонефриту (12,5 %), загроза переривання вагітності (25,0 %).

Для більшості пацієток з АРСО, які менструювали, характерною була різного ступеня важкості дисменорея (73,0 %), яка починалася в підлітковому віці, і поступово прогресувала, однак дисменорея як першопричина звернення до гінеколога мала місце лише у 27,8 % випадках, решта пацієток сприймали болючі менструації як нормальне явище. Середня оцінка болю за



шкалою ВАШ серед дівчат-підлітків складала  $8,6 \pm 1,9$  балів, у пацієнок раннього репродуктивного віку –  $6,1 \pm 2,4$  бали, пізнього репродуктивного віку –  $5,4 \pm 1,8$  балів. Таким чином, відносний ризик дисменореї за наявності аномалій розвитку жіночих статевих органів складає ВР 4,1; 95 ДІ: 2,2-7,6, NNT 1,8.

У пацієнок основної когорти, які мали в анамнезі вагітність, невиношування до 22 тижня гестації мало місце у 47,5 % випадків, передчасні пологи – у 50,0 % при 9,8 % у контролі ( $p < 0,00001$ ), а частота розродження операцією кесарева розтину складала 36,1 % при 14,8 % у контролі ( $p < 0,05$ ). Ведучими скаргами при зверненні пацієнок з АРСО були відсутність менструацій (18,8 %), порушення менструального циклу (29,2 %), больовий синдром (30,5 %), дисменорея (60,4 %), безпліддя (31,4 %), невиношування вагітності (47,5 %).

Обструктивні аномалії розвитку жіночих статевих органів через порушення відтоку менструальної крові спричиняють яскраву клінічну симптоматику із вираженим больовим синдромом, що є основною причиною звернення до лікаря, і суттєво погіршують якість життя пацієнок. Відповідно обструктивні аномалії ускладнились розвитком гематокольпосу – 24 (15,6 % по відношенню до всіх пацієнок основної когорти, 61,5 % по відношенню до пацієнок із обструктивними АРСО); гематометри – 6 (3,9 % по відношенню до всіх пацієнок основної когорти, 15,4 % по відношенню до пацієнок із обструктивними АРСО); гематосальпінксу – 4 (2,6 % по відношенню до всіх пацієнок основної когорти, 10,3 % по відношенню до пацієнок із обструктивними АРСО); гемоперитонеуму – 2 (1,3 % по відношенню до всіх пацієнок основної когорти, 5,1 % по відношенню до пацієнок із обструктивними АРСО).

Як супутню патологію у пацієнок основної когорти було діагностовано генітальний ендометріоз (23,4 %), гідросальпінкс (10,2 %) та патологію ендометрію. При аналізі гормонального статусу жінок основної

когорти з аномаліями розвитку репродуктивних органів не встановлено статистично значимих змін рівнів ФСГ, ЛГ, естрадіолу, пролактину, тестостерону у сироватці крові, що підтверджує дані інших авторів відносно заперечення ролі гормональних розладів у розвитку порушень репродуктивної функції з різноманітними клінічними проявами (аномальні маткові кровотечі (АМК), безпліддя, дисменорея).

Водночас показники рівня прогестерону у сироватці крові 66,7 % дівчат-підлітків і 52,8 % жінок пізнього репродуктивного віку відповідали недостатності лютеїнової фази, що може бути однією з причин невиношування вагітності у жінок III групи, а у дівчат-підлітків відобразити період встановлення функціонування гіпоталамо-гіпофізарної-яєчникової вісі. При зверненні на обстеження скарги на наявність патологічних виділень, свербіж, печію зі сторони зовнішніх статевих органів пацієнтки основної когорти не висловлювали. Нормоценоз піхви був виявлений у 83,3 % жінок, у 16,9 % – діагностовано бактеріальний вагіноз, у 5,95 % – аеробний вагініт, встановлено значну частоту безсимптомного виділення вірусу простого герпесу II типу з цервікального каналу (22,0 %), діагностовано хламідійне (5,9 %) та трихомонадне інфікування (6,8 %), з приводу чого проводилось відповідне етіотропне лікування з контролем вилікованості.

Морфологічне дослідження біоптатів ендометрію підтвердило патологію ендометрію: поліпи тіла матки (19,8 %), гіперплазію ендометрію без атипії (4,3 %), невідповідність ендометрію фазі менструального циклу (3,4 %), хронічний ендометрит (підтверджений імуногістохімічно) (33,1 %). За морфологічною будовою переважали залозисті (65,2 %) та залозисто-фіброзні поліпи (26,1 %), значно рідше зустрічались фіброзні поліпи (8,7 %). У 92,2 % пацієнток основної когорти гістологічно було підтверджено морфологічну відповідність структури ендометрію дню менструального циклу.

У 100% пацієток з матковою перегородкою встановлено високу експресію рецепторів до естрогену, як в стромі, так і в залозах ендометрію. В той же час висока експресія рецепторів до прогестерону у клітинах залозистого епітелію та стромі ендометрію спостерігалась тільки у 83,3 % випадках, а в 16,6 % – помірна експресія рецепторів до прогестерону. Дослідження структури маткової перегородки з використанням трихромного забарвлення за Масоном для кращої диференціації м'язових та колагенових волокон показало, що в її структурі переважають колагенові волокна зі збільшенням ближче до основи кількості м'язових волокон. Однією з причин поширеності больового синдрому у жінок основної когорти з аномаліями розвитку статевих органів міг бути аденоміоз, виявлений у 61,5 % при патоморфологічному дослідженні видалених рудиментарних рогів.

Аномалії розвитку статевих органів негативно впливають на якість життя пацієток не залежно від вікової категорії. Встановлено, що якість життя у пацієток підліткового віку з обструктивними аномаліями розвитку статевих органів була нижчою, порівняно з пацієтками з необструктивними аномаліями розвитку статевих органів цієї ж вікової категорії як за рахунок фізичної, так і за рахунок ментальної складової (SF-фізична –  $41,7 \pm 5,5$  та  $45,9 \pm 5,1$  балів відповідно ( $p=0,0413$ ), SF-ментальна –  $36,2 \pm 5,8$  і  $41,1 \pm 6,1$  балів відповідно ( $p=0,0326$ )). Достовірно гіршою порівняно з контрольною групою була якість життя у пацієток раннього репродуктивного віку, як за рахунок фізичного, так і за рахунок ментального компонента (сумарна оцінка SF-12:  $84,9 \pm 9,5$  проти  $89,8 \pm 8,9$  балів,  $p=0,0037$ ; SF-фізична  $44,1 \pm 6,4$  проти  $46,6 \pm 6,9$  балів,  $p=0,0355$ ; SF-ментальна  $40,8 \pm 5,9$  проти  $43,2 \pm 6,9$  балів,  $p=0,0345$ ).

Сексуальну дисфункцію за рахунок зниження показників бажання, збудження та диспареунії виявлено у 22,6% пацієток раннього та у 20,6% пізнього репродуктивного віку. Загальний бал індексу FSFI у пацієток репродуктивного віку був достовірно нижчим, порівняно з пацієтками контрольної групи ( $p<0,001$ ).

Отримані результати дозволили обґрунтувати системну модель діагностично-лікувальних і профілактично-реабілітаційних заходів для відновлення репродуктивної функції та покращення якості життя жінок з аномаліями розвитку статевих органів. *Хірургічний блок* включав диференційовану корекцію аномалії розвитку статевих органів та лікування супутньої органічної гінекологічної патології; *медикаментозний блок* був спрямований на лікування ендометріозу, хронічного ендометриту, дисменореї, больового синдрому тощо; *консультативний* – включав консультації суміжних спеціалістів за потреби (дитячий гінеколог, дитячий хірург, уролог, психолог).

Вибір хірургічної тактики залежав від типу аномалії розвитку статевих органів, оскільки далеко не в усіх випадках можливе / доцільне проведення хірургічного лікування маткової аномалії (U1b, U4b, U3, U5b).

Кінцеві точки ефективності (end-points) включали швидкість верифікації аномалії розвитку статевої і сечовидільної систем; відсутність дисменореї, больового синдрому, порушень менструальної функції впродовж одного року спостереження; настання вагітності у жінок з аномаліями розвитку статевих органів і безпліддям, зменшення частоти акушерських та перинатальних ускладнень, покращення якості життя.

Запропонована модель допомоги жінкам з аномаліями розвитку статевих органів з використанням 3D УЗД дозволила суттєво скоротити час верифікації аномалії розвитку статевих органів у пацієнок репродуктивного віку з  $36,1 \pm 8,9$  місяців до  $3,2 \pm 0,9$  місяців, порівняно з рутинною практикою ( $p < 0,00001$ ).

Частота дисменореї (вторинна точка ефективності) у пацієнок основної когорти після реалізації комплексу заходів запропонованої моделі склала 19 (12,3 %) випадків при 93 (60,4 %) випадках до включення у дослідження (редукція частоти дисменореї на 48,1 % ( $p < 0,00001$ ), частота больового синдрому знизилась з 47 (30,5 %) випадків до 4 (2,6 %). При цьому

швидка редукція больового синдрому спостерігалась переважно у пацієнок підліткового та раннього репродуктивного віку.

Нормалізації менструального циклу досягнуто у 32 (88,9 %) пацієнок підліткового віку та 112 (94,9 %) пацієнок репродуктивного віку (виключення склали 5 випадків синдрому Майєра-Рокітанського-Кюстнера).

Третинною точкою ефективності було настання вагітності у жінок аномаліями розвитку статевих органів і безпліддям, зменшення частоти акушерських та перинатальних ускладнень.

Середній час спостереження за пацієнтками репродуктивного віку з аномаліями розвитку статевих органів, яким проводилась диференційована хірургічно-медикаментозна терапія, склав  $26,7 \pm 9,8$  місяців. За час спостереження вагітність настала у 58 (49,6 %) зі 117 пацієнок другої і третьої груп репродуктивного віку, які жили статевим життям. При перерахунку на 92 жінок, які планували вагітність в період проведення спостереження, частота настання вагітності склала 63,0 %.

На особливу увагу заслуговував перебіг 42 вагітностей у пацієнок, які завагітніли після проведення гістероскопічної метропластики. Серед 37 пацієнок із безпліддям завагітніли в період спостереження 17 (45,95 %) жінок. Аналіз частоти настання вагітності залежно від типу аномалії розвитку статевих органів показав, що серед 19 пацієнок з матковою перегородкою і безпліддям після проведення метропластики завагітніли 10 (52,6 %) жінок, серед 13 пацієнок з дворогою маткою та безпліддям завагітніли 5 (38,5 %), серед 5 пацієнок з однорогою маткою та безпліддям – 2 (40,0 %). Самостійно завагітніло 39 (92,9 %) жінок, у 3 (7,1 %) пацієнок вагітність настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій. Перебіг і наслідки вагітностей у жінок з матковою перегородкою після хірургічної корекції достовірно покращились. Частота доношування вагітності до терміну 37-40 тижнів зросла у 4,0 рази ( $p < 0,00001$ ), у 1,8 разів

зменшилась частота передчасних пологів, знизилась втрата вагітності до 22 тижнів гестації (4,6 % при 47,5 % у рутинній практиці).

Покращення якості життя відмічено у 75,4 % пацієнок репродуктивного віку, на загаль впроваджені заходи дозволили покращити якість життя 88,9 % пацієнткам підліткового віку, у 61,5 % випадків знизити частоту сексуальної дисфункції, що підтверджує ефективність впровадженої моделі у пацієнок з аномаліями розвитку статевих органів.

Отримані результати дозволили обґрунтувати системну модель діагностично-лікувальних і профілактично-реабілітаційних заходів для відновлення репродуктивної функції та покращення якості життя жінок з вродженими аномаліями розвитку статевих органів. Для практичної охорони здоров'я запропоновано системну модель менеджменту пацієнок із аномаліями розвитку репродуктивних органів, алгоритми діагностично-лікувальних і профілактично-реабілітаційних заходів для відновлення репродуктивної функції та покращення якості життя даного контингенту жінок у віковому аспекті.

Впровадження діагностичних, лікувальних, профілактичних та реабілітаційних заходів для профілактики репродуктивних порушень, відновлення репродуктивної функції і якості життя жінок з аномаліями розвитку статевих органів забезпечило скорочення часу верифікації типу аномалій розвитку, оптимізацію хірургічних операційних втручань, зменшення частоти дисменореї, больового синдрому, порушень менструального циклу, підвищення частоти настання бажаної вагітності, зменшення рівня ранніх і пізніх репродуктивних втрат, зниження частоти сексуальної дисфункції, покращення якості життя.

**Ключові слова:** аномалії розвитку жіночих статевих органів, репродуктивне здоров'я, рецептивність ендометрія, якість життя, імуногістохімія, реабілітація.

## ANNOTATION

*Veresnyuk N.S.* Correction of the quality of life and reproductive disorders in women with female genital malformations. - Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.01. Obstetrics and Gynecology (22 – Health Protection). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2021. – National Medical University of Health Protection of Ukraine named after P. L. Shupyk, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation presents a new solution to the scientific problem of female genital malformations, which consists in the theoretical generalization of the results of studying pathogenetic mechanisms and factors that contribute to the development of reproductive disorders (pain, dysmenorrhea, menstrual disorders, infertility, miscarriage, pregnancy and childbirth complications) in women with female genital malformations and substantiation on this basis of a system model of diagnostic, therapeutic and preventive rehabilitation measures to restore reproductive function and improve the quality of life of this group of women.

To achieve the goal and solve the tasks in accordance with the design of the study, the work was performed in four stages.

At the first stage, for the retrospective assessment of the existing diagnostic and treatment approaches in clinical practice, the medical documentation of 124 women of reproductive age and adolescent girls with verified anomalies in the development of the genitals for 2010-2014 was processed. According to the type of female genital malformations (obstructive or non-obstructive anomaly), the retrospective cohort was divided into two groups. The I-R group included 39 patients with obstructive female genital malformations, the II-R group – 85 women with non-obstructive female genital malformations.

In the second stage, a cohort prospective study with gynecological and 2D ultrasound examination of 1900 adolescent girls 14-18 years and women of

reproductive age with menstrual and reproductive dysfunction (pain, dysmenorrhea, menstrual disorders, infertility, miscarriage, complications of pregnancy and childbirth) with a targeted search female genital malformations was conducted. After signing the informed consent, 154 patients with suspected ultrasound female genital malformations and 50 women without gynecological and concomitant somatic pathology were the main study cohort (204 patients), which was conducted and examined controlled study in the third stage.

In the main cohort by age, patients were divided into clinical groups: group I included 36 adolescent girls with female genital malformations, group II consisted of 84 women of early reproductive age with female genital malformations, group III included 34 patients of late reproductive age with female genital malformations. The control group consisted of 50 women without gynecological and concomitant somatic pathology in the anamnesis and at the time of inclusion in the study.

Examination of patients of the main cohort included the use of a set of imaging methods (3D-ultrasound, hysterosalpingography, hysteroscopy, laparoscopy and magnetic resonance imaging), study of hormonal homeostasis, genital microbiota, and quality of life of patients. Interpretation of test results for diagnosis verification was performed according to the classification of female genital malformations ESHRE / ESGE (2013). The examination was performed in accordance with the developed differentiated diagnostic algorithm taking into account the age of the patients and sexual life.

The fourth stage involved substantiation, implementation and evaluation of the effectiveness of a systemic model of diagnostic and treatment and prevention and rehabilitation measures to prevent reproductive disorders in women with female genital malformations and improve the quality of life of this group of women with emphasis on early examination of adolescent girls (delayed puberty) based on the introduction of screening diagnostic technologies (2D ultrasound of the pelvis and kidneys), heredity of highly specialized treatment and rehabilitation measures at the outpatient and inpatient stages of care in compliance with the



principle of consularity in the presence of abnormalities of other organs and systems; the earliest possible start of etiologically and pathogenetically justified treatment and rehabilitation measures with a reasonable surgical intervention with the priority of modern minimally invasive technologies and "one-day surgery" if possible; individual and multidisciplinary approach to the patient (depending on age, type of anomaly, concomitant gynecological (urological) pathology and realization of reproductive function); dynamic control of the effectiveness of rehabilitation measures with a focus on the patient with the involvement of the patient and her loved ones in the decision-making process on health and well-being and focus on the quality of life of patients.

Therapeutic and rehabilitation schemes were selected for women of the formed subgroups differentiated depending on age, type of female genital malformations, combination of anomalies of development, concomitant pathology. The duration of medical and rehabilitation measures was determined individually, provided for antibacterial, hormonal, metabolic and analgesic therapy, phytotherapy, personalized pre-pregnancy care, etc.

Efficacy was assessed by the rate of verification of female malformations of the genital and urogenital systems; reducing the frequency of dysmenorrhea, pain, menstrual dysfunction during the observation period; the frequency of pregnancy in women with female genital malformations and infertility, reducing the frequency of obstetric and perinatal complications, improving quality of life.

A retrospective analysis showed that the time from the appearance of the first complaints to the establishment of a reasonable diagnosis of obstructive anomalies of genital tract ranges on average from  $6.6 \pm 1.8$  months for obstructive anomalies to  $36.1 \pm 8.9$  months for non-obstructive anomalies.

The consequence of late diagnosis of obstructive female genital malformations is the development of blood clots not only in the vagina but also in the upper genital tract, which is the cause of acute pain and causes unwarranted surgery. Delaying the verification of the diagnosis leads to the development of

hematometra (30.8 %), hematosalpinx (20.5 %), and hemoperitoneum (12.8 %) with the development of the clinical picture of acute abdomen. Only in 35.9 % of cases of obstructive anomalies of genital tract diagnosis of hematocolpos was carried out in time, up to three months after the onset of cyclic pain in the lower abdomen.

The main methods of diagnosing of female genital malformations in patients of the retrospective cohort were 2D ultrasound (86.3 %), hysterosalpingography - (23.4 %), while MRI was performed only in 9.7 % of cases.

A retrospective analysis showed that the consequences of pregnancies are dominated by a high frequency of spontaneous abortion with a predominance of late miscarriages (30.8 %) compared to early (15.4 %) ( $p=0.016$ ).

The frequency of premature birth was high (45.4 %), with only 23.8 % of women who gave birth, the diagnosis of female genital malformations was established before the first pregnancy. This caused a high percentage of births by cesarean section (40.9 %). The most common female genital malformations among patients with obstructive malformations were hymen atresia (41.0 %) and transverse vaginal septum (25.6 %), among non-obstructive anomalies – septate uterine in combination with cervical and vaginal septum or without it (45.9 %).

In 33.3 % of patients with obstructive anomalies there were repeated operations, and the first surgery was performed urgently for the symptoms of acute abdomen – diagnostic laparoscopy, laparotomy for «acute abdomen» without correction of the female genital malformations.

The retrospective analysis showed the absence of active detection of female genital malformations, which is especially evident in adolescence. Diagnosis of congenital pathology of the reproductive organs is delayed even in the presence of complaints of absence of menstruation, unexplained pain or is a finding in surgical delivery, scraping the walls of the uterine cavity in early and late pregnancy loss, or in-depth examination of patients without pregnancy.

Active screening of female genital malformations according to gynecological and 2D ultrasound examination showed that the frequency of female genital malformations is 9.4 %, including hymen atresia and transverse vaginal septum (12.3 %), uterine septum (44.1 %), bicornuate uterus (22.3 %), unicornuate uterus (17.9 %), vaginal and uterine aplasia (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome) (2.8 %), vaginal aplasia with functioning uterus (0.6 %).

Full verification of the detected of female genital malformations according to the ESHRE / ESGE classification and the development of an adequate treatment and rehabilitation plan required a comprehensive examination, which was conducted in 154 patients of the main cohort. In 118 women of early and late reproductive age, the type of genital abnormalities was determined using a set of methods, including gynecological examination, 2D ultrasound, hysterosalpingography, 3D ultrasound, hystero-, laparoscopy (118 patients), MRI. In adolescent patients, a set of methods included only a gynecological examination (examination of the external genitalia, rectoabdominal examination), 2D ultrasound, MRI. Assessment of the informativeness of different examination methods in the diagnosis of female genital malformations was based on the determination of diagnostic accuracy, sensitivity and specificity of the method. Positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were assessed in the whole group of patients and calculated for individual female genital malformations. The agreement between instrumental research methods and hystero-, laparoscopy was assessed using a linearly weighted Kappa Cohen index. During verifying the anomalies of genital development sensitivity of 2D ultrasound was 68.6 %, hysterosalpingography – 83.1 % ( $p=0.0046$ ).

The most sensitive method (98.3 %) in the diagnosis of uterine malformations was transvaginal 3D ultrasound ( $p < 0.0001$  compared with 2D ultrasound and hysterosalpingography). Evaluation of the informativeness of various methods of visualization of abnormalities of genital development showed that the sensitivity of 2D ultrasound in the diagnosis of genital abnormalities is

68.6 %, hysterosalpingography – 83.1 % ( $p= 0.0046$ ), 3D ultrasound – 98.3 % ( $p<0.0001$  compared with 2D ultrasound and hysterosalpingography), MRI – 95,8 %.

During hysteroscopy/laparoscopy in women of reproductive age, uterine anomalies were verified as dysmorphic uterus (class U1) – 0.8 %; uterine septum (class U2) – 55.9 %; bicornuate uterus (class U3) – 23.7 %; unicornuate uterus (class U4) – 17.8 %; aplastic uterus (class U5) – 1.7 % cases. Cervical and vaginal anomalies were diagnosed in 12.7 % of cases: double "normal" cervix (subclass C2) – 86.7 %, cervical aplasia (subclass C4) – 13.3 %, longitudinal vaginal septum without obstruction (subclass V1) – 86,7 %, vaginal aplasia (subclass V4) – 6.7 %.

The sensitivity of hysterosalpingography for the bicornuate uterus was slightly higher compared to 2D ultrasound and was 92.8 %, specificity – 64.4 %, accuracy – 71.2 %, PPV – 31,0 %, NPV – 96.7 % with the Kappa Cohen index of 0.419. There was a high correspondence between hysterosalpingography data and hysteroscopy/laparoscopy for the unicornuate uterus (Kappa Cohen index 0.815).

It is proved that the most informative method for the differential diagnosis of uterine malformations is 3D ultrasound with a sensitivity of 98.3 %, specificity of 94.4 %, accuracy of 97.5 %, PPV of 99.1 %, NPV of 89.4 % with a Kappa Cohen index of 0.906.

In 22.2 % of adolescent girls, a combination of abnormalities of the reproductive and urinary systems was detected, and probable differentiation of the type of female genital malformations in 52.8 % of cases was possible only by MRI of the pelvis and abdomen.

Isolated violation of the structure of one organ (uterus or cervix or vagina) was found in 81.8 % of patients, complex (complex) anomalies involving several organs – in 18.2 % of cases, while it was found that adolescents are significantly more likely than with patients of early and late reproductive age, there are complex female genital malformations.

The search for probable causes of genital abnormalities in adolescent girls showed that in 22.2 % of cases there was a probable influence of the provoking factor in early pregnancy: X-rays (25.0 %), taking contraindicated drugs during pregnancy to find out the fact of pregnancy (37.5 %), viral infection (25.0 %), exacerbation of chronic pyelonephritis (12.5 %), the threat of abortion (25.0 %).

The majority of menstrual patients with female genital malformations were characterized by varying degrees of severity of dysmenorrhea (73.0 %), which began in adolescence and gradually progressed, but dysmenorrhea as the primary cause of gynecology occurred in only 27.8 % of cases, the rest patients perceived painful menstruation as a normal phenomenon. The average score on the VAS scale among adolescent girls was  $8.6 \pm 1.9$  points, in patients of early reproductive age –  $6.1 \pm 2.4$  points, late reproductive age –  $5.4 \pm 1.8$  points. Thus, the relative risk of dysmenorrhea in the presence of female genital malformations is RR 4.1; 95 CI: 2.2-7.6, NNT 1.8.

In patients of the main cohort who had a history of pregnancy, miscarriage up to 22 weeks of gestation occurred in 47.6 % of cases, premature birth – in 50.0 % at 9,8 % in control ( $p < 0,00001$ ), and the frequency of delivery by cesarean section was 36.1 % with 14.8 % in control ( $p < 0,00001$ ). The leading complaints in the treatment of patients with female genital malformations were the amenorrhea (18.8 %), menstrual irregularities (29.2 %), pain syndrome (30.5 %), dysmenorrhea (60.4 %), infertility (31.4 %), and miscarriage (47.5 %).

Obstructive female genital malformations due to impaired menstrual blood flow cause severe clinical symptoms with severe pain, which is the main reason for seeking medical attention, and significantly impair the quality of life of patients. Accordingly, obstructive anomalies were complicated by the development of hematocolpos – 24 (15.6 % in relation to all patients of the main cohort, 61.5 % in relation to patients with obstructive female genital malformations); hematometra – 6 (3.9 % in relation to all patients of the main cohort, 15.4 % in relation to patients with obstructive female genital malformations); hematosalpinx – 4 (2.6 % in

relation to all patients of the main cohort, 10.3 % in relation to patients with obstructive female genital malformations; hemoperitoneum – 2 (1.3 % in relation to all patients of the main cohort, 5.1 % in relation to patients with obstructive female genital malformations).

Genital endometriosis (23.4 %), hydrosalpinx (10.2 %) and endometrial pathology were diagnosed as concomitant pathology in patients of the main cohort.

The analysis of the hormonal status of women in the main cohort with female genital malformations found no statistically significant changes in levels of FSH, LH, estradiol, prolactin, testosterone in serum, which confirms the data of other authors regarding the role of hormonal disorders in reproductive disorders (abnormal uterine bleeding, infertility, dysmenorrhea).

At the same time, serum progesterone levels in 66.7 % of adolescent girls and 52.8 % of women of late reproductive age corresponded to lutein phase deficiency, which may be one of the reasons for miscarriage in women of late reproductive age, and in adolescent girls to reflect the period of establishment of functioning hypothalamic-pituitary-ovarian axis.

When applying for examination, complaints of the presence of pathological secretions, itching, heartburn from the external genitalia of the patient of the main cohort were not expressed. Normocenosis of the vagina was found in 83.3 % of women, in 16.9 % of cases – diagnosed with bacterial vaginosis, 5.95 % – aerobic vaginitis, a significant frequency of asymptomatic herpes simplex virus type II from the crevices (22.0 %), Chlamydial (5.9 %) and Trichomonas infection (6.8 %) were diagnosed, and appropriate etiotropic treatment with control of cure was performed.

Morphological examination of endometrial biopsies confirmed endometrial pathology: uterine body polyps (19.8 %), endometrial hyperplasia without atypia (4.3 %), endometrial mismatch in the menstrual phase (3.4 %), chronic endometritis (confirmed by immunohistochemistry) (33,1 %). The morphological structure was dominated by glandular (65.2 %) and glandular-fibrous polyps (26.1

%), much less common fibrous polyps (8.7 %). In 92.2 % of patients of the main cohort, the morphological correspondence of the endometrial structure to the day of the menstrual cycle was histologically confirmed.

In 100 % of patients with uterine septum found high expression of estrogen receptors, both in the stroma and in the endometrial glands. At the same time, high expression of progesterone receptors in glandular epithelial cells and endometrial stroma was observed only in 83.3 % of cases, and in 16.6 % – moderate expression of progesterone receptors. A study of the structure of the uterine septum using Mason's trichrome staining for better differentiation of muscle and collagen fibers showed that its structure is dominated by collagen fibers with an increase closer to the base of the number of muscle fibers. One of the reasons for the prevalence of pain in women of the main cohort with female genital malformations could be adenomyosis, found in 61.5 % in the pathomorphological examination of the removed rudimentary horns.

Female genital malformations negatively affect the quality of life of patients regardless of age. It was found that the quality of life in adolescent patients with obstructive female genital tract anomalies was lower compared to patients with non-obstructive female genital tract anomalies of the same age category due to both physical and mental component (SF-physical –  $41.7 \pm 5.5$  and  $45.9 \pm 5.1$  points, respectively ( $p=0.0413$ ), SF-mental –  $36.2 \pm 5.8$  and  $41.1 \pm 6.1$  points, respectively ( $p=0.0326$ ). Significantly worse compared to the control group was the quality of life in patients of early reproductive age, both due to physical and mental component (total score of SF-12:  $84.9 \pm 9.5$  vs.  $89.8 \pm 8.9$  points,  $p=0.0037$ , SF-physical  $44.1 \pm 6.4$  vs.  $46.6 \pm 6.9$  points,  $p=0.0355$ , SF-mental  $40.8 \pm 5.9$  vs.  $43.2 \pm 6.9$  points,  $p=0.0345$ ). Sexual dysfunction due to decreased desire, arousal and dyspareunia was found in 22.6 % of patients of early and 20.6 % of late reproductive age with female genital malformations. The overall FSFI index score in patients of reproductive age was significantly lower compared to patients in the control group ( $p<0.001$ ).

The obtained results allowed substantiating the system model of diagnostic-therapeutic and prophylactic-rehabilitation measures for restoration of reproductive function and improvement of quality of life of women with female genital malformations. The surgical unit included differentiated correction of female genital malformations and treatment of concomitant organic gynecological pathology; the drug unit was aimed at treating endometriosis, chronic endometritis, dysmenorrhea, pain, etc.; consultative – included consultations of related specialists as needed (pediatric gynecologist, pediatric surgeon, urologist, psychologist).

The choice of surgical tactics depended on the type of anomaly of genital tract, because not in all cases it is possible and appropriate to carry out surgical treatment of uterine anomaly (U1b, U4b, U3, U5b).

End-points included the rate of verification of female genital and urinary systems malformations; absence of dysmenorrhea, pain syndrome, menstrual disorders during one year of observation; pregnancy in women with female genital malformations and infertility, reducing the frequency of obstetric and perinatal complications, improving quality of life.

The proposed model of care for women with female genital malformations using 3D ultrasound significantly reduced the time of verification of female genital tract anomalies in patients of reproductive age from  $36.1 \pm 8.9$  months to  $3.2 \pm 0.9$  months, compared with routine practice ( $p < 0.00001$ ).

The frequency of dysmenorrhea (secondary point of effectiveness) in patients of the main cohort after the implementation of a set of measures of the proposed model was 19 (12.3 %) cases in 93 (60.4 %) cases before inclusion in the study (reduction in the frequency of dysmenorrhea by 48.1 % ( $p < 0.00001$ )), the incidence of pain decreased from 47 (30.5 %) cases to 4 (2.6 %), with a rapid reduction in pain was observed mainly in patients of adolescence and early reproductive age.



Normalization of the menstrual cycle was achieved in 32 (88.9 %) adolescent patients and 112 (94.9 %) patients of reproductive age (exceptions were 5 cases of Mayer-Rokitansky-Kustner syndrome).

The third point of effectiveness was the onset of pregnancy in women with female genital malformations and infertility, reducing the frequency of obstetric and perinatal complications.

The mean follow-up of patients of reproductive age with female genital malformations, who underwent differentiated surgical and drug therapy, was  $26.7 \pm 9.8$  months. During the follow-up period, pregnancy occurred in 58 (49.6 %) of 117 patients of early and late reproductive age who lived a sexual life. In terms of 92 women who planned to become pregnant during the follow-up period, the incidence of pregnancy was 63.0 %.

The course of 42 pregnancies in patients who became pregnant after hysteroscopic metroplasty deserved special attention. Among 37 patients with infertility, 17 (45.95 %) women became pregnant during the follow-up period.

Analysis of the frequency of pregnancy depending on the type of female genital malformations showed that among 19 patients with uterine septum and infertility after metroplasty 10 (52.6 %) women became pregnant, among 13 patients with bicornuate uterus and infertility 5 became pregnant (38.5 %), among 5 patients with unicornuate uterus and infertility – 2 (40.0 %). 39 (92.9 %) patients became pregnant independently, 3 (7.1 %) patients became pregnant due to the use of assisted reproductive technologies. The course and consequences of pregnancies in women with uterine septum after surgical correction significantly improved. The frequency of full-term pregnancies by 37-40 weeks increased by 4.0 times ( $p < 0.00001$ ), the frequency of preterm birth decreased by 1.8 times, pregnancy losses by 22 weeks of gestation decreased (4.6 % compared to 47.5 % in routine practice).

Improvement of quality of life was noted in 75.4 % of patients of reproductive age, in general, the implemented measures allowed to improve the

quality of life of 88.9 % of adolescent patients, reduce the frequency of sexual dysfunction (61.5 %), which confirms the effectiveness of the model in patients with female genital malformations.

The obtained results allowed substantiating the system model of diagnostic-therapeutic and prophylactic-rehabilitation measures to restore reproductive function and improve the quality of life of women with congenital genital anomalies.

For practical health care, a systematic model of management of patients with female genital malformations, algorithms for diagnostic, treatment and prevention measures to restore reproductive function and improve the quality of life of this group of women in terms of age.

The introduction of diagnostic, therapeutic, prophylactic and rehabilitation measures for the prevention of reproductive disorders, restoration of reproductive function and quality of life of women with female genital malformations has reduced the time of verification of developmental abnormalities, optimization of surgical interventions, reducing the incidence of dysmenorrhea increasing the frequency of the desired pregnancy, reducing the level of early and late reproductive losses, reducing the frequency of sexual dysfunction, improving quality of life.

**Key words:** female genital malformations, reproductive health, endometrial receptivity, quality of life, immunohistochemistry, rehabilitation.

### **Список публікацій здобувача за темою дисертації**

***Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації***

1. Пирогова ВІ, Вереснюк НС. Репродуктивні наслідки гістероскопічної метропластики у пацієнок з вадами розвитку матки та порушенням генеративної функції. Здоров'я жінчини. 2014; 9 (95):146-149.

2. Пирогова ВІ, Вереснюк НС, Верніковський ІВ. Корекція істміко-цервікальної недостатності у пацієнтки зі звичним невиношуванням. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2014; 1(13): 124-126.

3. Вереснюк НС. Порівняльна оцінка методів візуалізації аномалій розвитку матки. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016; 1(17):48-50. DOI:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.5.

4. Вереснюк НС, Пирогова В.І. Ефективність корекції внутрішньоматкової перегородки у пацієнток із невиношуванням вагітності. Вісник наукових досліджень. 2016; 1:69-70. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2016.1.6130>.

5. Вереснюк НС. Оцінка доцільності використання ультразвукового сканування в діагностиці маткових аномалій. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2016; 1/1 (20):104-107.

6. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Корекція дисменореї у пацієнток з аномаліями розвитку статевих органів. Буковинський медичний вісник. 2016; 4 (80), Т. 20: 39-42. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XX.4.80.2016.188>

7. Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Малачинська МЙ. Особливості диференційної діагностики аномалій розвитку матки. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2017; 1(39): 8-12.

8. Вереснюк НС. Роль магнітно-резонансної томографії в діагностиці аномалій розвитку статевих органів у жінок. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017; №1, Ч.2 (Т.21): 326-329.

9. Пирогова ВІ, Козловський ІВ, Вереснюк НС, Малачинська МЙ. Ефективність застосування різних форм мікронізованого прогестерону під час лікування загрози абортів. Здоров'я жінчини. 2017; 5 (121): 74-77.

10. Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Малачинська МЙ. Особливості спеціалізованої допомоги пацієнткам з аномаліями розвитку статевих органів в умовах «хірургії одного дня». Збірник наукових праць асоціації акушерів-

гінекологів України. 2018; 2 (42): 44-51. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(42\).2018.173083](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(42).2018.173083).

11. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Гістероскопія в діагностиці та лікуванні аномалій розвитку матки у пацієнок з невиношуванням вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019; 1(31): 35-41. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.5>.

12. Veresnyuk N. Challenges of differential diagnosis of congenital uterine malformations. International Academy Journal «Web of scholar». 2019; 8(38): 28-31. DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_wos/31082019/6653](https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/31082019/6653).

13. Veresnyuk N, Pyrohova V, Misiura A, Malachynska M. Unicornuate uterus with functional rudimentary horn: clinical manifestations and diagnostic problems (clinical case). Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2019; 1 (43): С.6-10.

14. Вереснюк Н. Вплив однорогої матки на репродуктивне здоров'я жінки. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2019; 38:63-71. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2019-38-08>.

15. Veresnyuk N, Pyrohova V, Pinyazhko O. Efficacy of herbal and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of dysmenorrhea in women with congenital uterus anomalies and analysis of treatment cost. Світ медицини та біології. 2019; 4 (70):35-39. DOI: [10.26724/2079-8334-2019-4-70-35-39](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-4-70-35-39).

16. Reznichenko H, Henyk N, Maliuk V, Khyzhnyak T, Tynna Y, Filipiuk I, Veresniuk N, Zubrytska L, Quintens J, Richir K, Gerasymov S. Oral Intake of Lactobacilli Can Be Helpful in Symptomatic Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Study. J Low Genit Tract Dis. 2020; 24(3):284-289. DOI: [10.1097/LGT.0000000000000518](https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000518).

17. Малачинська М, Вереснюк Н. Вплив мікробіому на репродуктивну функцію жінки. Здоровье женщины. 2020; 5-6 (151-152):38-42.

18. Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Наконечний АЙ. Синдром Херліна-Вернера-Вундерліха – діагностично-лікувальні підходи. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020; Том 10,3(37):53-58. DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.8.

19. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. порушення репродуктивного здоров'я у пацієнок з аномаліями розвитку статевих органів. Здоров'є жінчини. 2020; 7(153):51-55.

20. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Профілактика репродуктивних порушень у жінок з аномаліями розвитку статевих органів. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2020;40:99-107. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2020-40-12>.

***Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації***

21. Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Малачинська МЙ. Порушення репродуктивного здоров'я у пацієнок з аномаліями розвитку матки. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Гармонія гормонів – основа здоров'я жінки», 15-16 травня 2014, Київ. Репродуктивна ендокринологія. 2014; 2(16):116.

22. Вереснюк НС. Роль гістероскопії в оптимізації діагностики та лікування вад розвитку матки у жінок із безпліддям та звиклим невиношуванням. Матеріали міжнародної конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології», 7-9 травня 2013, Судак. Таврический медико-биологический вестник. 2013; 6 (2), 2 (62): 232-233

23. Veresnyuk N, Pyrohova V, Vernikovskyy I. Reproductive outcome after hysteroscopic treatment of uterine septum. Abstracts of the 23-rd Annual congress of the ESGE. 24<sup>th</sup> – 27<sup>th</sup> September 2014. Brussel, Belgium. Gynecol Surg. 2014; 11 (Suppl 1): S1-S358.

24. Pyrohova V, Veresnyuk N. Comparison of two dimensional and three dimensional ultrasonography in differential diagnosis of septate and bicornuate

uterus. Abstracts for pre-selection for the RECOOP Annual Scientific Review CMJ April issue in 2016. RECOOP, 2015: 48.

25. Pyrohova V, Veresnyuk N. The effectiveness of hysteroscopic metroplasty in patients with septate uterus. Abstracts for pre-selection for the RECOOP Annual Scientific Review CMJ April issue in 2016. RECOOP, 2015: 49.

26. Piniashko O, Zaliska O, Vons B, Pyrohova V, Malachynska M, Veresnyuk N. Assessing real consumption of medications for fertility treatments in Ukraine. Value in health. 2016; 19 (7). ISPOR 19th Annual European Congress Research Abstracts. Vienna, Austria, October 29 – November 2 2016. Vienna, 2016: 405. DOI: 10.1016/J.JVAL.2016.09.341.

27. Piniashko O, Zaliska O, Pyrohova V, Malachynska M, Vernikovskyy I, Veresnyuk N. Analysis of real-world database: endometriosis treatment practice in Ukraine. Value in health. 2016; 19 (3). ISPOR 21-st Annual International Meeting Research Abstracts. Washington, USA, May 21-25 2016. Washington, 2016: 176. DOI: 10.1016/J.JVAL.2016.03.1434.

28. Piniashko O, Zaliska O, Pyrohova V, Malachynska M, Veresnyuk N, Van Doeveren N. Real-life evidence in the treatment of gynecological diseases in Ukraine: use in decision making. Value in health. 2016; 19 (3). ISPOR 21-st Annual international meeting research abstracts. Washington, USA, May 21-25 2016. Washington, 2016: 176. DOI: 10.1016/J.JVAL.2016.03.1432.

29. Вереснюк НС. Особливості діагностики аномалій розвитку статевих органів у жінок репродуктивного віку. Тези науково-практичної конференції: “Репродуктивне здоров’я жінки в реаліях сучасного світу”, Львів, 4-6 квітня 2017. Львів, 2017: 46-47.

30. Veresnyuk N, Pyrohova V, Malachynska M, Piniashko O. Comparative evaluation of the efficacy of herbal and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of dysmenorrhea in women with female reproductive tract congenital anomalies. Value in Health, 2017; 20 (9). ISPOR 6<sup>th</sup> Latin America conference

abstracts, San Paolo, Brazil, 15-17 September 2017, San Paolo, 2017: 922. DOI: 10.1016/J.JVAL.2017.08.3109

31. Veresnyuk N, Pyrohova V, Malachynska M. Role of hysteroscopy in evaluation of intrauterine pathology. The 25<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI) Abstracts. Vienna, Austria, 30 November - 2 December 2017, Vienna, 2017: 150.

32. Вереснюк НС. Роль гістероскопії в діагностиці та лікуванні аномалій розвитку матки. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети». Чернівці, 21-22 лютого 2019. Чернівці, 2019: 32-34.

33. Вереснюк НС. Клінічне значення гістросальпінгографії в діагностиці аномалій розвитку статевих органів. Тези науково-практичної конференції: “Проблеми репродуктивного здоров’я сім’ї”, Львів, 9-11 квітня 2019. Львів, 2019: 50-51.

34. Veresnyuk N, Pyrohova V, Misiura A, Malachynska M. Unicornuate uterus with functional rudimentary horn: diagnostic problems. The 27<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI) Abstracts. Paris, France, 21-23 November 2019. Paris, 2019: 166. DOI: <https://doi.org/10.26226/morressier.5d89e64be90a0c423845cd72>.

***Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації***

35. Пирогова ВІ, Вереснюк НС, Шурпяк СО, Малачинська МЙ. Профілактика запальних ускладнень під час проведення амбулаторної хірургічної гістероскопії. Здоров'я України. 2014; 4(16):38-39.

36. Пирогова ВІ, Вереснюк НС. Діагностична та оперативна гістероскопія: навчальний посібник. Львів: «Простір-М»; 2012. 112с.

37. Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Малачинська МЙ. Спосіб діагностики аномалій розвитку матки. Патент на корисну модель №114515 від

10.03.2017р. Заявка u 2016 0958 від 16.09.2016. Опубліковано 10.03.2017. Бюлетень №5.

38. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Спосіб лікування неповної маткової перегородки. Патент на корисну модель №118808 від 28.08.2017р. Заявка u 2017 02557 від 20.03.2017. Опубліковано 28.08.2017. Бюлетень №16.



## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ.....	35
ВСТУП.....	37
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА МЕНЕДЖМЕНТУ АНОМАЛІЙ РОЗВИТКУ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ ...	46
1.1. Етіопатогенетичні аспекти та класифікації аномалій розвитку жіночих статевих органів.....	48
1.2. Стан репродуктивного здоров'я та якість життя жінок з аномаліями розвитку статевих органів.....	61
1.3. Проблемні питання діагностики аномалій розвитку статевих органів.....	66
1.4. Сучасні принципи лікувально-профілактичних заходів при аномаліях розвитку статевих органів у жінок.....	72
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ, ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	85
2.1. Методологія та дизайн дослідження.....	85
2.2. Методи дослідження.....	91
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АНОМАЛІЙ РОЗВИТКУ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ У ПАЦІЄНТОК РІЗНИХ ВІКОВИХ ПЕРІОДІВ.....	103
3.1. Ретроспективний аналіз діагностично-лікувальних заходів за наявності аномалій розвитку статевих органів у реальній клінічній практиці.....	103
3.2. «Активний скринінг» аномалій розвитку статевих органів у жінок різних вікових груп (когортне проспективне дослідження).....	114
3.3. Верифікація виявлених аномалій розвитку статевих органів у пацієнток різних вікових груп.....	116

РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА СТАН РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ОСНОВНОЇ КОГОРТИ...	135
Розділ 5. ФУНКЦІОНАЛЬНІ І МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ЖІНОК ІЗ АНОМАЛІЯМИ РОЗВИТКУ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ.....	153
5.1. Гормональний гомеостаз жінок із вродженими аномаліями розвитку статевих органів.....	153
5.2. Дослідження інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом і стан мікробіоти піхви у пацієток з аномаліями розвитку статевих органів.....	155
5.3. Морфологічні характеристики ендометрію та маткової перегородки у пацієток з аномаліями розвитку статевих органів.....	157
РОЗДІЛ 6. ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ЖІНОК З АНОМАЛІЯМИ РОЗВИТКУ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ.....	168
РОЗДІЛ 7. ОБГРУНТУВАННЯ СИСТЕМНОЇ МОДЕЛІ ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНИХ І ПРОФІЛАКТИЧНО-РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ТА ПОКРАЩЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ЖІНОК ІЗ АНОМАЛІЯМИ РОЗВИТКУ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ.....	178
Розділ 8. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СИСТЕМНОЇ МОДЕЛІ МЕНЕДЖМЕНТУ ЖІНОК ІЗ АНОМАЛІЯМИ РОЗВИТКУ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ.....	196
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	208
ВИСНОВКИ.....	227
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	232
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	234
ДОДАТОК А.....	282
ДОДАТОК Б.....	288

**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,  
ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ**

АМГ	–	Антимюлерів гормон
АМК	–	Аномальні маткові кровотечі
АРСО	–	Аномалії розвитку статевих органів
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВР	–	Відносний ризик
ВШ	–	Відношення шансів
ГС	–	Гістероскопія
ГСГ	–	Гістеросальпінгографія
ДІ	–	Довірчий інтервал
Е	–	Естрадіол
ЕКЗ	–	Екстракорпоральне запліднення
ІМТ	–	Індекс маси тіла
ІФА	–	Імуноферментний аналіз
ЛГ	–	Лютеїнізуючий гормон
ЛМ	–	Лейоміома матки
ЛС	–	Лапароскопія
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я
МРТ	–	Магнітно-резонансна томографія
МЦ	–	Менструальний цикл
П	–	Прогестерон
ПНР	–	Прогностичність негативного результату
ППР	–	Прогностичність позитивного результату
ПРЛ	–	Пролактин
С	–	Специфічність
СПКЯ	–	Синдром полікістозних яєчників
Т	–	Точність
ТТГ	–	Тиреотропний гормон

ФСГ	–	Фолікулостимулюючий гормон
ХЕ	–	Хронічний ендометрит
ЦМС	–	Центр медичної статистики
Ч	–	Чутливість
УЗД	–	Ультразвукове дослідження
AFS	–	Американське товариство репродуктивного здоров'я
CD 138	–	Маркер хронічного ендометриту
FSFI	–	Індекс жіночої сексуальної функції
ER	–	Естрогенові рецептори
ESHRE	–	Європейське Товариство репродукції людини і ембріології
ESGE	–	Європейське товариство гінекологів-ендоскопістів
PR	–	Прогестеронові рецептори
SF-12	–	12-позиційний короткий опитувальник здоров'я
2D УЗД	–	Двовимірне ультразвукове дослідження
3D УЗД	–	Тривимірне ультразвукове дослідження

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Збереження репродуктивного здоров'я є пріоритетним напрямком сучасної світової системи охорони здоров'я, яка трансформується з хвороба-орієнтованого до персоніфікованого підходу до пацієнта і передбачає попередження та раннє виявлення захворювань (Hood L., 2012; Flores M. et al., 2013; Alonso S.G. et al., 2019; Huang Q. et al., 2020; Sagner M. et al., 2020).

В структурі гінекологічної патології в останні роки спостерігається тенденція до зростання частоти аномалій розвитку жіночих статевих органів (Адамян Л.В. і співавт., 2015; Лысяк Д.С., 2017; Ludwin A. et al., 2019; Reyes-Munoz E. et al., 2019). Поширеність аномалій розвитку статевих органів у жіночій популяції коливається від 0,5% до 6,7% (Saravelos S.H. et al., 2008; Chan Y.Y. et al., 2011; Reyes-Muñoz E. et al., 2019; Passos IMPE et al., 2020), однак серед пацієнок з репродуктивними порушеннями частота даної патології є значно вищою і сягає 16,7 % – 24,6 % (Вдовиченко Ю.П. і співавт., 2012; Saravelos S.H. et al., 2008; Sugiura-Ogasawara M. Et al., 2013; Galamb A. et.al., 2015; Acien P. et al., 2016; Aranke M. et al., 2018).

Водночас аномалії розвитку статевих органів здебільшого діагностуються пізно, після з розвитку репродуктивних порушень, ускладнень вагітності (Ludvin A. et al., 2018; Nishu D.S. et al., 2019; Alonso Pacheco L. et al., 2020; Petrini A. et al., 2020). Різноманітність варіантів аномалій розвитку жіночих статевих органів зумовлює варіабельність клінічних проявів і репродуктивних наслідків, включно з неможливістю вести статеве життя та реалізувати репродуктивну функцію і негативним впливом на якість життя пацієнок (Ганчар Е.П. і співавт., 2012; Запорожан В.М. і співавт., 2016; Кругляк Д.А. і співавт., 2018; Сольський С.Я., 2018; Capello S. et al., 2018; Биктурова Т.С. і співавт., 2019; Akhtar M.A., 2020; Freytag D. et al., 2020). Однак в літературі практично відсутні публікації, які

стосуються вивчення якості життя пацієнок з аномаліями розвитку статевих органів. До сьогоднішнього дня остаточно не з'ясованими залишаються причини вроджених аномалій розвитку статевих органів, ведеться дискусія щодо класифікаційних систем даної патології, відсутні загальноприйняті підходи до «активного» та «пасивного» виявлення аномалій розвитку статевих органів, починаючи з підліткового віку.

Недостатньо вивчені клінічні особливості перебігу захворювання при різних варіантах вад розвитку внутрішніх статевих органів, характер порушень репродуктивної та сексуальної функції, частота і спектр супутніх захворювань, аномалій розвитку інших органів та систем. Незважаючи на вдосконалення методів візуалізації в гінекології, послідовність та черговість їх використання остаточно не визначена, а процес верифікації аномалій розвитку жіночих статевих органів все ще залишається складним і довготривалим (Адамян Л.В. і співавт., 2009; Демидов В.Н., 2016; Заболотін А.В., 2018; Казанцева Е.В. і співавт., 2020; Coelman A.D. et al., 2018; Ahmed M., 2020). Зазначене зумовлює необґрунтовані ургентні оперативні втручання в пубертатному та/або ранньому репродуктивному віці або ж репродуктивні невдачі та розвиток гінекологічної патології (Адамян Л.В. і співавт., Лысяк Д.С., 2017; Burnett M. et al., 2017; Christiansen M.E. et al., 2017; Kapchuk K., 2018; Di Spiezio Sardo A. et al., 2020).

Раннє виявлення, оптимізація методів обстеження, розробка алгоритму диференційної діагностики аномалій розвитку статевих органів дасть змогу удосконалити профілактичні та лікувально-реабілітаційні заходи, сприятиме зменшенню рівня гінекологічної захворюваності, зниженню частоти акушерських та перинатальних ускладнень, покращенню фізичного та психологічного стану пацієнок, якості їх життя. Вище зазначене стало передумовою планування даного наукового дослідження, спрямованого на вирішення важливої наукової проблеми сучасної гінекології.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану НДР Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, є фрагментом планових НДР кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти:

«Вивчення стану репродуктивного здоров'я жінок Львівсько-Волинського регіону і розробка заходів для корекції виявлених порушень» (№ державної реєстрації 0114U004779, термін виконання 2014–2016);

«Розробка системи індивідуально-групового супроводу жінок з гінекологічною та акушерською патологією і коморбідними станами для реабілітації репродуктивного здоров'я і збереження якості життя у різні вікові періоди» (№ державної реєстрації 0117U001075, терміни виконання 2017–2019 рр.);

«Вивчення впливу патогенетичних чинників порушень репродуктивної системи на розвиток акушерської та гінекологічної патології, наукове обґрунтування удосконалення методів їх корекції, профілактики і лікування» (№ державної реєстрації 0120U002140, терміни виконання 2020-2022).

Автор є співвиконавцем зазначених науково-дослідних робіт.

**Мета дослідження** – покращення репродуктивного здоров'я та якості життя жінок з аномаліями розвитку статевих органів шляхом обґрунтування, розробки та апробації системної моделі діагностично-лікувальних і профілактично-реабілітаційних заходів на основі вивчення клініко-параклінічних взаємозв'язків репродуктивних порушень та аномалій розвитку.

Для досягнення мети було поставлено наступні **завдання**:

1. Провести ретроспективний аналіз стану репродуктивного здоров'я жінок з аномаліями розвитку статевих органів та існуючої системи організації діагностично-лікувальних заходів.

2. Дослідити структуру аномалій розвитку статевих органів у жінок Львівсько-Волинського регіону.
3. Вивчити клініко-параклінічні особливості репродуктивного здоров'я жінок із аномаліями розвитку статевих органів у віковому аспекті.
4. Провести оцінку вагомості ультразвукових, інструментальних та інших методів візуалізації в диференційній діагностиці аномалій розвитку статевих органів.
5. Вивчити морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрію у пацієток з аномаліями розвитку репродуктивних органів та порушеннями генеративної функції.
6. Вивчити особливості мікробіому піхви у пацієток з аномаліями розвитку статевих органів та порушеннями репродуктивного здоров'я.
7. Дослідити гормональний гомеостаз жінок із вродженими аномаліями розвитку статевих органів.
8. Вивчити якість життя жінок з аномаліями розвитку жіночих статевих органів у віковому аспекті.
9. Обґрунтувати системну модель діагностики, лікування, профілактики порушень та реабілітації репродуктивного здоров'я жінок з аномаліями розвитку статевих органів.
10. Впровадити та оцінити ефективність розробленої моделі надання лікувально-профілактичної допомоги жінкам з аномаліями розвитку статевих органів.

*Об'єкт дослідження* – репродуктивне здоров'я жінок з аномаліями розвитку репродуктивної системи.

*Предмет дослідження* – епідеміологія та чинники ризику аномалій розвитку статевих органів, порушення репродуктивного здоров'я, імуногістохімічні маркери хронічного ендометриту, експресії рецепторів естрогену та прогестерону в ендометрії, якість життя жінок, реабілітація репродуктивного здоров'я, результати впровадження системної моделі



профілактики порушень і реабілітації репродуктивного здоров'я жінок з аномаліями розвитку жіночих статевих органів.

*Методи дослідження:* анкетні, клінічні, імунохімічні, імуноферментні, бактеріоскопічні, молекулярно-біологічні, морфологічні, імуногістохімічні, медико-генетичні, ультрасонографічні, рентгенологічні, ендоскопічні, математично-статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Встановлено нові ланки патогенезу репродуктивних порушень у жінок з аномаліями розвитку статевих органів. Представлено епідеміологічні особливості вікової структури аномалій розвитку статевих органів у жінок Львівсько-Волинського регіону. Розширено існуючі дані щодо структури порушень репродуктивного здоров'я при різних варіантах аномалій розвитку статевих органів. Вперше в комплексі вивчені особливості сонографічної та гістероскопічної картини, рівень експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів в ендометрії, маркерів хронічного ендометриту у жінок із різними аномаліями розвитку статевих органів. Вперше вивчено якість життя пацієнток з аномаліями розвитку репродуктивних органів в динаміці захворювання та в процесі проведення реабілітації репродуктивного здоров'я. Розширено наявні дані щодо особливостей гормонального гомеостазу, стану мікробіоти піхви у жінок з різними типами аномалій розвитку статевих органів у віковому аспекті та в процесі проведення діагностично-лікувальних заходів. Отримані нові дані щодо якості життя жінок з аномаліями розвитку статевих органів та порушеннями репродуктивного здоров'я. Доведено, що показники якості життя є суттєвими методами оцінки ефективності лікувально-реабілітаційних заходів у пацієнток із аномаліями розвитку статевих органів.

Отримані результати дозволили обґрунтувати системну модель діагностичних, лікувальних і профілактично-реабілітаційних заходів для

відновлення репродуктивної функції та покращання якості життя жінок з аномаліями розвитку статевих органів від пубертатного періоду.

**Практичне значення одержаних результатів.** Для практичної охорони здоров'я запропоновано алгоритм етапних діагностично-лікувальних і профілактично-реабілітаційних заходів для відновлення репродуктивної функції та покращення якості життя жінок з аномаліями розвитку репродуктивної системи. Запропоновано принципи менеджменту пацієнток з аномаліями розвитку жіночих статевих органів для попередження репродуктивних втрат, акушерських ускладнень та гінекологічної патології.

Розроблені методики, методи і схеми діагностики та лікування оформлені у вигляді патентів: «Спосіб діагностики аномалій розвитку матки», «Спосіб лікування неповної маткової перегородки» та інформаційних листів: «Метод лікування первинної дисменореї», «Спосіб хірургічної корекції неповної маткової перегородки».

Впровадження діагностичних, лікувальних, профілактичних та реабілітаційних заходів для покращення репродуктивного здоров'я, відновлення репродуктивної функції і якості життя жінок з аномаліями розвитку жіночих статевих органів забезпечило зменшення частоти хірургічних оперативних втручань, підвищення частоти настання бажаної вагітності, зменшення частоти репродуктивних втрат та покращення якості життя.

Результати дослідження та діагностично-лікувальний алгоритм впроваджено у роботу акушерсько-гінекологічних відділень закладів охорони здоров'я м. Львова і області, м. Луцьк і Волинської області, мм.Чернівці, Харків, Тернопіль, Одеса. Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**Особистий внесок здобувача.** Планування і проведення усіх досліджень виконано у період з 2014 по 2021 рік. Дисертантка є автором основної ідеї роботи. Дисертанткою самостійно проведено аналіз сучасної зарубіжної та вітчизняної наукової літератури з визначеної проблематики, розроблено методологію і дизайн дослідження, сформульовано мету і завдання дослідження. Згідно із дизайном дослідження на першому етапі автором було проведено ретроспективний аналіз медичної документації 124 жінок репродуктивного віку і дівчат-підлітків із верифікованими аномаліями розвитку статевих органів. На другому етапі особисто дисертанткою проведено скринінгове ультразвукове обстеження 1900 жінок у віці від 14 до 48 років із порушеннями репродуктивної функції для виявлення ознак аномалій розвитку репродуктивних органів. Особисто дисертанткою проведено обстеження та формування досліджуваної когорти жінок. Клініко-параклінічні обстеження пацієнток сформованих клінічних груп, ультрасонографічні, ендоскопічні й інструментальні методи дослідження виконувались особисто або за безпосередньої участі дисертантки.

Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертантки. Автором особисто систематизовано отримані результати, проведено статистично-математичний аналіз даних із використанням комп'ютерних програм, адаптованих до медичних досліджень. Аналіз й узагальнення результатів клінічних, параклінічних та лабораторних досліджень, формулювання основних положень дисертації і висновків виконані автором особисто. Дисертанткою особисто написані всі розділи дисертаційної роботи, підготовані до друку наукові праці та дисертаційну роботу до захисту, впроваджено наукові розробки у роботу лікувально-профілактичних закладів України та навчальний процес вищих медичних закладів освіти. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантці належить більша частина виконаної роботи, автор не запозичувала ідеї та розробки співавторів

публікацій. Матеріали та положення кандидатської дисертації не використовувались при виконанні даної роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на науково-практичних конференціях та конгресах: «Гармонія гормонів – основа здоров'я жінки» (Київ, 2014); 23<sup>rd</sup> Annual Congress ESGE (Brussel, Belgium, 2014); 24<sup>th</sup> Annual Congress ESGE (Budapest, Hungary, 2015); «ISPOR 19<sup>th</sup> Annual European Congress» (Vienna, Austria, 2016); «ISPOR 21<sup>st</sup> Annual International Meeting» (2016); «ISPOR 6<sup>th</sup> Latin America conference» (San Paolo, Brazil, 2016); «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 2016); XIV з'їзді акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (Київ, 2016); «Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу» (Львів, 2017); 25<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI)» (Vienna, Austria, 2017); Global Congress on Hysteroscopy (Barcelona, Spain, 2017); «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2017); Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (Одеса, 2017); Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (Київ, 2018); «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети» (Чернівці, 2019); «Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї» (Львів, 2019); 27<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI) (Paris, France, 2019); Global Congress on Hysteroscopy (Barcelona, Spain, 2019); 28<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI)» (Berlin, Germany, 2020), 4-му Міжнародному Конгресі «Репродуктивне здоров'я:

мультидисциплінарний підхід в безперервному професійному розвитку лікарів» (Київ, 2021), розширеному міжкафедральному засіданні кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького (Львів, травень 2021).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 38 наукових праць із них 20 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень, з них 2 статті – у журналах країн, що входять до Європейського Союзу та США, 14 тез у матеріалах і збірниках вітчизняних та зарубіжних наукових конгресів і конференцій, навчальний посібник. Отримано 2 патенти України на корисну модель, видано 2 інформаційні листи, оформлено 2 нововведення.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 290 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, аналізу сучасного стану проблеми діагностики та менеджменту аномалій розвитку статевих органів, розділу матеріалів та методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів проведених досліджень, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Перелік використаних джерел містить 426 посилань, з них 151 – кирилицею, 275 – латиницею. Робота ілюстрована 35 таблицями і 42 рисунками.

## РОЗДІЛ І

### СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА МЕНЕДЖМЕНТУ АНОМАЛІЙ РОЗВИТКУ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

Збереження репродуктивного здоров'я є пріоритетним напрямком сучасної світової системи охорони здоров'я, яка трансформується з хвороба-орієнтованого до персоніфікованого підходу до пацієнта і передбачає попередження та раннє виявлення захворювань [167, 232, 265, 367]. На сьогодні в Україні зберігається кризовий характер демографічної ситуації, що зумовлено не лише депопуляцією як такою, але й незадовільним станом здоров'я населення [40, 42, 56, 150]. За даними Державної служби статистики, в Україні за 2020 рік чисельність населення скоротилась на 314 062 особи і на початок 2021 р. становила 41 588 354, а кількість народжених дітей за 2020 рік склала 293 000 (уперше в історії країни народжуваність виявилася меншою за 300 тисяч) [133]. Тому репродуктивне здоров'я, як важливий чинник забезпечення сприятливих демографічних перспектив країни, потребує значної уваги зі сторони лікарів та науковців [69, 102, 116].

Важливою складовою загального здоров'я жінки є репродуктивне здоров'я, формування якого починається з внутрішньоутробного розвитку та залежить від генетичних факторів, впливу чинників зовнішнього середовища, стану здоров'я матері тощо. Вагомою загрозою репродуктивного здоров'я є гінекологічна захворюваність, в структурі якої спостерігається зростання частоти вроджених аномалій жіночих статевих органів, істинна поширеність яких залишається до кінця не визначеною [1, 7, 18, 91, 299, 345, 357].

Водночас аномалії розвитку статевих органів здебільшого діагностуються пізно, після розвитку репродуктивних порушень, ускладнень вагітності [6, 17, 25, 67, 89, 164, 191, 343, 352, 388]. Різноманітність варіантів аномалій розвитку жіночих статевих органів зумовлює варіабельність

клінічних проявів і репродуктивних наслідків, включно з неможливістю вести статеве життя та реалізувати репродуктивну функцію і негативним впливом на якість життя пацієнток [24, 38, 52, 95, 100, 130, 162, 355].

Вроджені вади розвитку (аномалії розвитку) розглядаються як сукупність відхилень, які виходять за межі нормальної будови органу та виникають внутрішньоутробно внаслідок порушень розвитку в ембріональній або плодовий періоди [5, 57, 62, 64, 339, 342]. Вроджені аномалії можуть виникати під впливом одного чинника або специфічної комбінації середовищних та генетичних факторів, тератогенна дія яких порушує процес нормального розвитку ембріона або плода [66, 74, 83, 91, 119, 144, 313, 336].

Аномалії матки і піхви спостерігаються у 4-7 % жінок в популяції і посідають третє місце після вроджених вад серцево-судинної і кістково-м'язової системи, а у пацієнток з порушенням репродуктивної функції цей показник може досягати 10-16% [1, 8, 128, 151, 170, 377, 381]. За даними різних дослідників частота вроджених аномалій жіночих статевих органів коливається від 0,5 до 6,7% [4, 195, 237, 376, 388]. Однак серед жінок із безпліддям аномалії розвитку матки складають близько 8 %, у групі жінок зі звичним невиношуванням вагітності даний показник наближається до 16 %, а при поєднанні невиношування вагітності і безпліддя – до 24,6 % [154, 194, 195, 219, 357, 401].

Статистичні дані щодо поширеності вроджених аномалій жіночих статевих органів свідчать про те, що загальне число діагностованих вроджених вад розвитку статевих органів серед хлопчиків та дівчаток (Q50-Q56 за МКХ-10) в Україні у 2019 р. складала 1135 випадків, вроджені вади розвитку нирок і сечовивідних шляхів у новонароджених (Q60-64 за МКХ-10) – 280, з яких 263 випадки було діагностовано внутрішньоутробно при ультразвуковому обстеженні [117, 131]. У 2020 році загальна частота виявлених вроджених вад розвитку статевих органів складала 1067 випадків,

вроджені вади розвитку нирок і сечовивідних шляхів – 194, що, вочевидь, не представляє істинної картини поширеності аномалій розвитку статевих органів у жінок [132].

За останніми даними, вроджені вади розвитку жіночих статевих органів складають близько 14 % всіх вроджених аномалій розвитку. Частота аномалій розвитку піхви та матки становить 1 випадок на 300 новонароджених дівчаток, у кожної 4000-5000-ї новонародженої спостерігається аплазія матки і піхви, в одному випадку з 50 000 – екстрофія сечового міхура або вада розвитку клоачного типу, в одного з 5000 новонароджених виявляються аноректальні вроджені вади розвитку, які в 50-90 % випадків поєднуються з сечостатевими вадами розвитку [4, 362].

### **1.1. Етіопатогенетичні аспекти та класифікації аномалій розвитку жіночих статевих органів**

За даними різних авторів, у 50-70% випадків етіологічні фактори виникнення аномалій встановити не вдається [172, 381]. Близько 20 % аномалій розвитку статевих органів мають мультифакторну природу, внесок спадкових факторів (генні і хромосомні порушення) становить близько 6 % [170, 197]. У деяких дослідженнях виявлено роль інфекційних захворювань матері (2-3 %), діабету (1,5 %) та інших захворювань (менше 1,5 %), прийому медикаментозних препаратів (1-2 %) [9, 204].

Виникнення тієї чи іншої аномалії розвитку статевих органів залежить від того, на якому етапі ембріонального розвитку мав вплив тератогенний фактор, його тривалість й інтенсивність [62, 381]. Формування аномалії розвитку статевих органів відбувається у критичні періоди внутрішньоутробного розвитку плода [217]. Етіологія даної патології все ще остаточно не з'ясована, так як і причини більшості аномалій розвитку плода, дослідження в цьому напрямку тривають. Однак є підстави вважати, що



розвиток APCO є наслідком багатофакторних впливів із залученням хромосомних аномалій, генних мутацій та чинників зовнішнього та внутрішнього середовища [350]. Виділяють кілька генів, що беруть участь в нормальному розвитку мюллерових, ниркових і скелетних структур, припускається, що найважливіші з них HOXA і WNT4. Ген HOXA10 відповідальний за розвиток матки, HOXA11 – нижній сегмент матки і шийку матки, HOXA13 – за піхву; водночас гени HOX пов'язані з нормальним розвитком нирок, кісткових і судинних структур [224, 268].

На сьогоднішній день отримані вагомі докази причетності до виникнення маткових аномалій кількох генів (HNF1B, WNT4, WNT7A, HOXA13), а точніше – комбінації декількох генів, проте дослідження в цьому напрямку продовжуються для отримання достовірних даних ролі генів у розвитку жіночого статевого тракту [268, 310, 332].

У генезі виникнення APCO виділяють 2 групи факторів [91]:

1. Екзогенні:

- фізичні (механічний, термічний, радіаційний вплив);
- хімічні (гіпоксія, неповноцінне харчування, гормональна дискореляція);
- біологічні (вірусна, бактеріальна інфекція, вплив токсинів збудників).

2. Ендогенні:

- генетичні;
- біологічна неповноцінність статевих клітин;
- вплив віку і статі.

Вважається, що 30 % всіх аномалій розвитку є генетично зумовленими (20 % генні мутації, 10 % хромосомні аберації), 10 % – викликані вірусними інфекціями, однак у 60 % випадків причину встановити не вдається. До факторів ризику аномалій розвитку плода відносять гострі респіраторні захворювання матері до 12 тижнів вагітності, загострення хронічної екстрагенітальної патології, перинатальні інфекції (краснуха,

цитомегаловірус), вплив деяких лікарських препаратів та іонізуючого випромінювання в період ембріогенезу [3, 62].

Згідно сучасних уявлень, при заплідненні яйцеклітини в залежності від поєднання статевих хромосом (X і Y) формується генетична стать дитини. Визначальним геном, який контролює цей процес, є ген SRY, що локалізується на короткому плечі Y-хромосоми. Гонади плода до 7 тижня вагітності залишаються індиферентними, після чого в залежності від статі відбувається їх диференціація з формуванням яєчників або яєчок. До статевої диференціації гонад у ембріона розрізняють дві провідні системи для виводу гамет: парамезонефральні (Мюллерові) протоки і мезонефральні (Вольфові) протоки [2, 147]. Під дією антимюлерівського гормону, синтез якого контролюється SRY-геном, відбувається резорбція Мюллерового (парамезонефрального) протоку. При відсутності Y-хромосоми, порушенні синтезу антимюлерівського гормону або порушенні рецепторного апарату, подальший розвиток ембріону буде відбуватися за жіночим типом [144].

Основою внутрішніх жіночих статевих органів є Мюллерові протоки, Вольфові протоки у ембріона і плода жіночої статі редукуються. В окремих випадках Вольфова протока може зберігатися у вигляді тяжа, що йде збоку від матки та піхви – так звана поздовжня протока придатка яєчника (канал Гартнера). При розвитку плода жіночої статі з 4-5-го тижня із парамезонефральних (Мюллерових) протоків починають формуватися зачатки внутрішніх статевих органів – матки, фалопієвих труб, верхньої частини піхви. Із сечостатевого синуса формується нижня частина піхви, сечовий міхур і уретра, що пояснює часте поєднання аномалій розвитку сечовидільної та статевої системи [45, 121, 193, 203, 415].

Процес формування статевих органів включає в себе три основні етапи:

- органогенез: розвиток обох Мюллерових протоків;
- злиття: нижні відділи Мюллерових протоків зливаються, формується верхня третина піхви, шийки та тіла матки; з верхньої частини Мюллерових

протоків утворюються фаллопієві труби. Злиття парамезонефральних протоків розпочинається наприкінці 6-го тижня і завершується до 12-13-го тижня внутрішньоутробного розвитку. Результатом злиття парамезонефральних протоків є утворення двох матково-піхвових порожнин, які розділені сагітальною серединною перегородкою;

- резорбція перегородки після 9 тижня з утворенням одної порожнини та шийки матки.

Матка формується приблизно на 8-16 тижні внутрішньоутробного розвитку плода. Найчастіше подвоєння матки виникає на 8-9-му тижні, дворога матка – на 10-14-му тижні, внутрішньоматкова перегородка – на 11-16-му тижні вагітності [122].

Морфогенез яєчників абсолютно незалежний від диференціації системи Мюллерових протоків, тому у жінок з Мюллеровими аномаліями яєчники функціонують нормально. У міру свого розвитку відбувається зміщення яєчників разом з матковими трубами в порожнину малого тазу. Опускання яєчників супроводжується зміною напрямку маткових труб, який з вертикального наближається до горизонтального.

Причини та механізм, який лежить в основі безпліддя та невиношування вагітності у жінок з АРСО все ще залишаються не зрозумілими, хоча висунуто кілька робочих гіпотез. Так, переривання вагітності при анатомічних аномаліях матки може бути пов'язане з невдалою імплантацією плідного яйця (часто на внутрішньоматковій перегородці), супутньою істміко-цервікальною недостатністю тощо [61, 188, 294, 333]. Ще одна гіпотеза щодо негативних репродуктивних наслідків у пацієток з АРСО – порушена структура м'язового шару матки, що порушує її скоротливість, з іншого боку – зменшення розмірів і зміна форми порожнини матки також може провокувати викидні і передчасні пологи [319, 346].

Taylor H.S. (2000) запропонував іншу, більш досконалу гіпотезу: нормальна експресія НОХ генів необхідна не лише для правильного розвитку

жіночих статевих органів, але й для розвитку ендометрію, тому відіграє важливу роль для фертильності жінки [393]. Нох-гени кодують транскрипційні фактори, які контролюють програми формування органів і тканин. Ці білки працюють «вимикачами» для багатьох інших генів, приєднуючись до спеціальних ділянок ДНК, щоб посилити або заборонити зчитування послідовності. Це і дозволяє Нох-генам «диригувати» розвитком ембріона, при цьому хоча кожен Нох-ген відповідає за ріст і розвиток різних частин організму, усі вони сильно зв'язуються з одними і тими ж послідовностями ДНК [393].

Вроджені аномалії розвитку статевих органів часто поєднуються з аномаліями розвитку інших органів і систем: сечовидільної, кісткової, серцево-судинної тощо. Це пояснюється тим, що етіологічний чинник діє не тільки на закладку статевих органів, але й на закладку інших органів одночасно [138, 200, 218]. За даними ряду авторів, майже у 60% пацієнток унілатеральна ниркова агенезія поєднується з деякими типами генітальних агенезій, найчастіше – з однорогою маткою, а близько 40% пацієнток з однорогою маткою мають аномалії розвитку сечовидільної системи [120, 175, 301].

На сьогодні існує велика кількість класифікацій аномалій розвитку матки та піхви, однак жодна з них повною мірою не відображає всієї різноманітності комбінацій вроджених вад геніталій [129, 156, 391]. Попри значну деталізацію окремих класифікаційних систем, деякі з них мають термінологічні неточності та неузгодженості, які потребують конкретизації та уніфікації. Високий процент діагностичних помилок, можливо можна пояснити відсутністю в клінічній практиці єдиної класифікації, використання якої б полегшило діагностику, комунікацію між клініцистами та вибір подальшої тактики ведення пацієнтів [155, 283, 300].

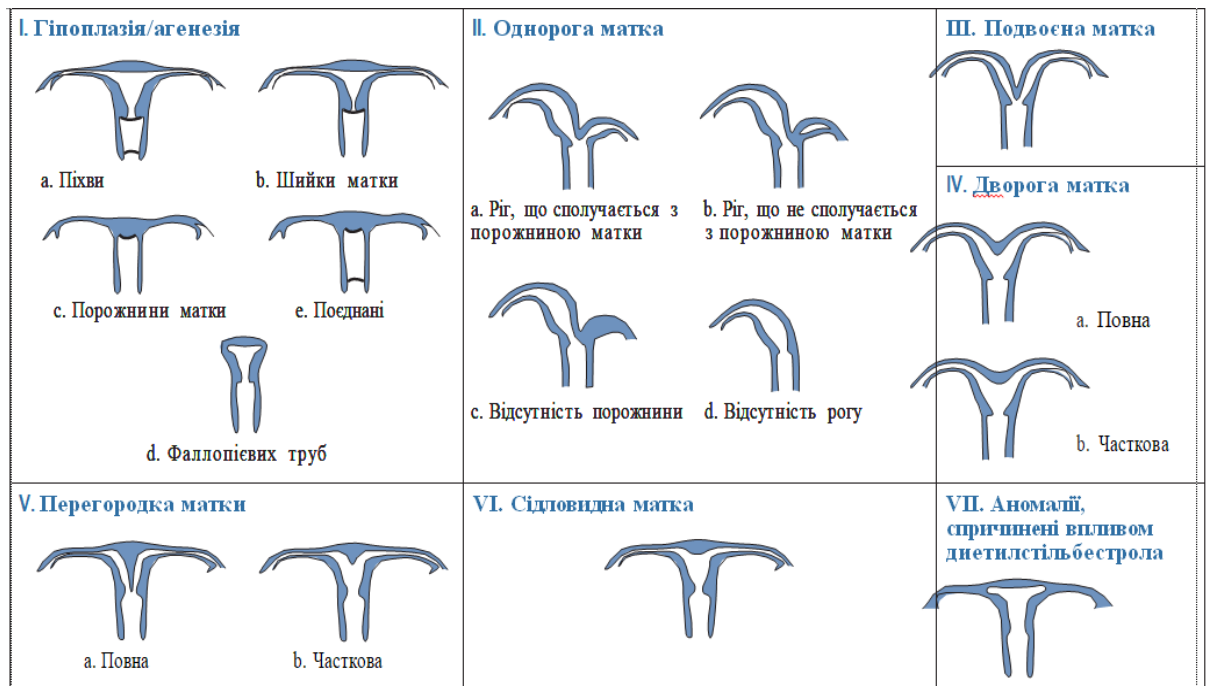


Рис. 1.1. Класифікаційна схема Мюллерових аномалій AFS (1988)

За останні кілька десятиліть було запропоновано декілька класифікацій Мюллерових аномалій, найпоширенішою серед яких донедавна була класифікація, запропонована Американською асоціацією репродуктивного здоров'я (American Fertility Society, AFS) у 1988 році [212, 261].

Створення даної класифікації було значним поступом вперед до розуміння порушень ембріогенезу, що ведуть до виникнення аномалій розвитку матки та піхви, однак класифікація AFS має низку недоліків: досить громіздка, відображає не всі варіанти аномалій розвитку жіночої репродуктивної системи, зокрема, в ній не представлені так звані “обструктивні” аномалії, пов’язані з порушенням відтоку менструальної крові (рис.1.1).

Існують класифікації аномалій розвитку статевих органів, які базуються на відмінностях ембріогенезу, результатах інструментального обстеження, окремих клініко-анатомічних формах [153, 425].

Класифікація Е.А.Богданової, Г.Н.Алімбаєвої (1991) систематизує вади розвитку жіночих статевих органів, які клінічно проявляються в пубертатному віці [18]:

Клас I – атрезія дівочої пліви (варіанти будови дівочої пліви).

Клас II – повна або неповна аплазія піхви і матки: повна аплазія матки і піхви (синдром Майєра-Рокітанського-Кюстера-Хауызера); повна аплазія піхви і шийки матки при функціонуючій матці; повна аплазія піхви при функціонуючій матці; часткова аплазія піхви до середньої або верхньої третини при функціонуючій матці.

Клас III – аномалії розвитку, які пов'язані з відсутністю злиття або неповним злиттям парних ембріональних статевих проток: повне подвоєння матки і піхви; подвоєння тіла і шийки матки за наявності однієї піхви; подвоєння тіла матки за наявності однієї шийки матки і однієї піхви (сідлоподібна матка, дворога матка, матка з повною або неповною внутрішньою перегородкою, матка з рудиментарним функціонуючим замкненим рогом).

Клас IV – вади, що пов'язані з поєднанням подвоєння і аплазії парних ембріональних статевих проток: подвоєння матки і піхви з частковою аплазією однієї піхви; подвоєння матки і піхви з повною аплазією обох піхв; подвоєння матки і піхви з частковою аплазією обох піхв; подвоєння матки і піхви з повною аплазією всієї протоки з одного боку (однорога матка). У подальшому автор (2011 р) об'єднала III і IV класи в один.

Слід зазначити, що вади розвитку матки і піхви складають майже 6,5% від всієї гінекологічної патології у дівчаток, при цьому найбільш часто зустрічаються аплазія матки і піхви та вади, що пов'язані з порушенням відтоку менструальної крові [4, 18, 23, 201, 218, 272, 342].

Адамян Л.В. і співав. [3] була запропонована класифікація аномалій розвитку матки та піхви, яка відрізнялась від поданої вище клініко-

анатомічним підходом, що полегшило діагностику та вибір тактики ведення хворих:

I клас. Аплазія піхви.

1. Повна аплазія піхви та матки:

- а) рудимент матки у вигляді двох м'язових валиків;
- б) рудимент матки у вигляді одного м'язового валика (праворуч, ліворуч, у центрі);
- в) м'язові валики відсутні.

2. Повна аплазія піхви та функціонуюча рудиментарна матка:

- а) функціонуюча рудиментарна матка у вигляді одного або двох м'язових валиків;
- б) функціонуюча рудиментарна матка з аплазією шийки матки;
- в) функціонуюча рудиментарна матка з аплазією цервікального каналу.

При всіх варіантах можливі гемато- або піометра, хронічний ендометрит, периметрит, гемато- або піосальпінкс.

3. Аплазія частини піхви при функціонуючій матці:

- а) аплазія верхньої третини;
- б) аплазія середньої третини;
- в) аплазія нижньої третини.

II клас. Однорога матка.

1. Однорога матка з рудиментарним рогом, який сполучається з порожниною основного рога.

2. Рудиментарний ріг замкнутий.

В обох варіантах ендометрій може бути функціонуючим або не функціонуючим.

3. Рудиментарний ріг без порожнини.

4. Відсутність рудиментарного рога.

III клас. Подвоєння матки та піхви.

1. Подвоєння матки та піхви без порушення відтоку менструальної крові.

2. Подвоєння матки та піхви з частково аплазованою піхвою.

3. Подвоєння матки та піхви при не функціонуючій одній матці.

IV клас. Дворога матка.

1. Неповна форма.

2. Повна форма.

3. Сідловидна форма.

V клас. Внутрішньоматкова перегородка.

1. Повна внутрішньоматкова перегородка – до внутрішнього вічка.

2. Неповна внутрішньоматкова перегородка.

VI клас. Вади розвитку маткових труб та яєчників.

1. Аплазія придатків матки з одного боку.

2. Аплазія труб (однієї або обох).

3. Наявність додаткових труб.

4. Аплазія яєчника.

5. Гіпоплазія яєчників.

6. Наявність додаткових яєчників.

VII клас. Рідкісні форми вад статевих органів:

1. Сечостатеві вади розвитку: екстрофія сечового міхура;

2. Кишково-статеві вади розвитку: вроджена ректовестибулярна нориця, яка поєднується з аплазією піхви та матки; вроджена ректовестибулярна нориця, яка поєднується з однорогою маткою та функціонуючим рудиментарним рогом. Вищезазначені вади розвитку зустрічаються ізольовано або в поєднанні з вадами розвитку матки та піхви.

Дана класифікація достатньо деталізована, однак і вона не дає можливості класифікувати всі ймовірні аномалії розвитку жіночих статевих органів, тому й не є зовсім зручною для застосування у щоденній практичній діяльності. З цих причин вона й не набула широкого використання.



Згідно МКХ-10 (2007) виділяються наступні аномалії розвитку жіночих статевих органів (Q50-Q52) [101]:

(Q50-Q52) Вроджені вади розвитку статевих органів

(Q50) Природжені вади розвитку яєчників, фаллопієвих труб та широких зв'язок

(Q50.0) Природжена відсутність яєчника

(Q50.1) Кіста яєчника, яка розривається

(Q50.2) Природжене перекручування яєчника

(Q50.3) Інші вроджені вади розвитку яєчника

(Q50.4) Ембріональна кіста фаллопієвої труби

(Q50.5) Ембріональна кіста широкої зв'язки

(Q50.6) Інші вроджені вади розвитку фаллопієвої труби та широкої зв'язки

Відсутність фаллопієвої труби та широкої зв'язки

Додаткова фаллопієва труба та широка зв'язка

Атрезія фаллопієвої труби та широкої зв'язки

(Q51) Природжені вади розвитку матки та шийки матки

(Q51.0) Агенезія та аплазія матки

Природжена відсутність матки

(Q51.1) Подвоєння матки із подвоєння шийки та піхви

(Q51.2) Інші подвоєння матки

(Q51.3) Дворога матка

(Q51.4) Однорога матка

(Q51.5) Агенезія та аплазія шийки матки

Природжена відсутність шийки матки

(Q51.6) Ембріональна кіста шийки матки

(Q51.7) Природжені фістули між маткою та травним і сечовивідним шляхом

(Q51.8) Інші вроджені вади розвитку матки та шийки матки

(Q51.8) Гіпоплазія матки та шийки матки

- (Q51.9) Природжена вада розвитку матки та шийки матки, неуточнена
- (Q52) Інші вроджені вади розвитку жіночих статевих органів
- (Q52.0) Природжена відсутність піхви
- (Q52.1) Подвоєння піхви
  - Розділена перетинкою піхва
- (Q52.2) Природжена ректовагінальна фістула
- (Q52.3) Зарощена дівоча пліва
- (Q52.4) Інші вроджені вади розвитку піхви
- (Q52.5) Зрощення статевих губ
- (Q52.6) Природжена вада розвитку клітора
- (Q52.7) Інші вроджені вади розвитку вульви
- (Q52.8) Інші уточнені вроджені вади розвитку жіночих статевих органів
- (Q52.9) Природжена вада розвитку жіночих статевих органів, неуточнена

В ідеалі класифікація аномалій розвитку жіночих статевих органів мала б відповідати наступним вимогам: об'єктивність в критеріях діагностики і категоризації; зрозуміла репрезентація та класифікація всіх типів аномалій; уніфіковані категорії з точки зору клінічної презентації; простота та зручність використання. Класифікація повинна бути корисною щодо прийняття рішення про подальшу тактику ведення пацієнтки [135, 253, 306, 308, 379, 391]. У 2013 році Європейською асоціацією репродукції людини та ембріології, Європейською асоціацією гінекологів-ендоскопістів (ESHRE/ESGE) була запропонована нова класифікація аномалій розвитку жіночих статевих органів, в якій за основу для поділу на класи взята анатомія і ступінь деформації; аномалії тіла матки (U), цервікального каналу (C) та піхви (V) класифіковані незалежно; чітко визначені анатомічні категорії (прийняття товщини стінки матки за еталонний параметр для оцінки дефектів злиття і резорбції) [212, 217, 218, 283] (рис.1.2).

Аномалії матки		Аномалії шийки матки/піхви	
Основний клас	Підклас	Співіснуючий клас	
U0 Нормальна матка		C0	Нормальна шийка
U1 Дисморфічна матка	a. Т-подібна b. Інфантильна c. Інше	C1	Шийка з перегородкою
U2 Перегородка матки	a. Часткова b. Повна	C2	Подвоєна «нормальна» шийка
U3 Дворога матка	a. Часткова b. Повна c. Дворога з перегородкою	C3	Одностороння аплазія шийки
		C4	Цервікальна аплазія
U4 Однорога матка	a. З рудиментарною порожниною (ріг, який сполучається або ні) b. Без рудиментарної порожнини (ріг без порожнини або відсутність рогу)	V0	Нормальна піхва
		V1	Поздовжня перегородка піхви без обструкції
U5 Апластична матка	a. З рудиментарною порожниною (двобічний чи однобічний ріг) b. Без рудиментарної порожнини (рудименти матки з двох чи одної сторони/аплазія)	V2	Поздовжня перегородка піхви з обструкцією
		V3	Поперечна перегородка піхви і/або атрезія дівочої пльви
		V4	Аплазія піхви
U6 Некласифіковані аномалії			
U		C V	
Асоційовані аномалії, не мюллерового походження:			

Рис. 1.2. Схема класифікації аномалій розвитку жіночих статевих шляхів згідно ESHRE/ESGE (2013) [254].

У даній класифікації основні класи аномалій розвитку матки поділяються на підкласи, які відображають клінічно значущі анатомічні різновиди [278, 280] (рис.1.3).

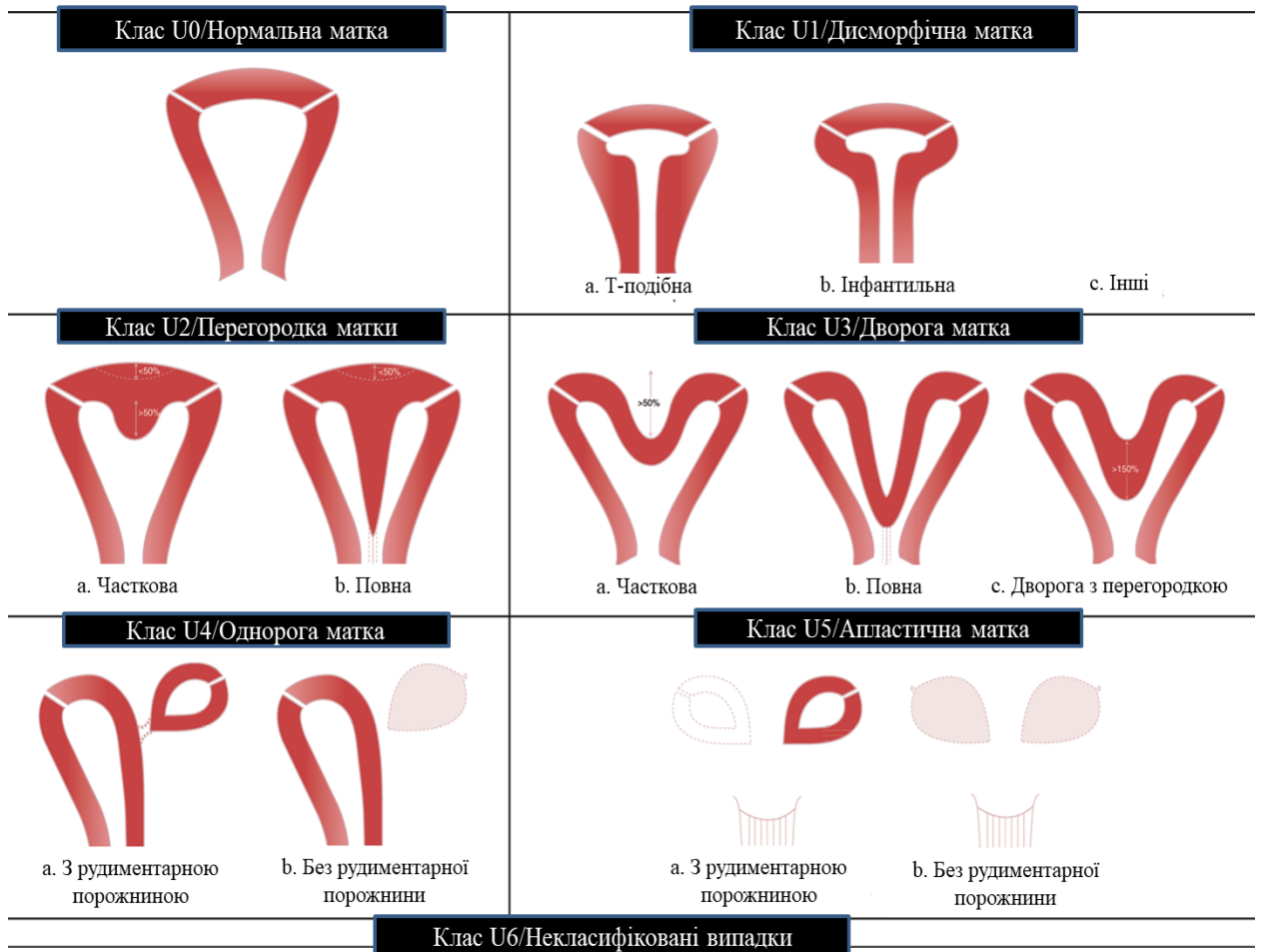


Рис. 1.3. ESHRE/ESGE класифікація аномалій матки (схематична репрезентація)

Наприклад, відповідно до класифікації ESHRE/ESGE у жінки з повною матковою перегородкою, перегородкою шийки матки, поздовжньою перегородкою піхви без обструкції діагноз формулюється наступним чином: Комплексна аномалія розвитку жіночих статевих органів U2bC1V1.

Окремо слід наголосити на обструктивних APCO, які мають особливе клінічне значення, оскільки часто пов'язані з ургентними оперативними втручаннями. До них відносять однорогу матку з функціонуючою рудиментарною порожниною (клас U4) і апластичну матку функціонуючою порожниною (клас U5), які у є фокусі уваги клініцистів та науковців [212]. Що стосується комплексних аномалій, то це, зазвичай, аномалія розвитку матки в комплексі з аномаліями розвитку шийки та піхви матки (підкласи C1

(шийка матки з перегородкою), С3 (одностороння аплазія шийки матки), С4 (аплазія шийки матки), V2 (повздовжня перегородка піхви з обструкцією), V3 поперечна перегородка піхви і/або атрезія дівочої пліви та V4 (вагінальна аплазія) [283].

Аномалії розвитку матки і піхви часто поєднуються з відхиленнями у розвитку інших органів і систем, а у третині випадків – з вадами розвитку сечовидільної систем [246, 279, 383]. Вади розвитку органів сечовидільної системи можуть бути представлені аплазією нирки, дистопією (тазової або поперекової) єдиної нирки, однієї або обох, гіпоплазією однієї з нирок, L-подібною або підковоподібною ниркою, аплазією однієї нирки та перехресною дистопією сечоводу [200, 331].

Наявність багатьох класифікацій свідчить про складність опису аномалій розвитку статевих жіночих органів, відсутність єдиного, зручного у використанні та практичного щодо обрання тактики ведення, поділу [303, 304].

## **1.2. Стан репродуктивного здоров'я та якість життя жінок з аномаліями розвитку статевих органів**

Клінічні прояви порушень репродуктивного здоров'я залежить від виду аномалії розвитку статевих органів та ступеня анатомічних порушень [6, 32, 51, 115, 171, 233, 235, 387, 406, 426]. Водночас з'являються повідомлення віддалених наслідків нелікованих аномалій розвитку матки, включно з розвитком неопластичних процесів в дисморфогенетичній матці [184].

Аплазія піхви і матки (синдром Майєра-Рокітанського-Кюстера-Хауызера) є крайнім ступенем вродженого дисморфогенезу серед всіх випадків вроджених аномалій жіночих статевих органів, частота якого становить 1 на 4000-5 000 новонароджених дівчаток [10, 341].

Синдром Майєра-Рокітанського-Кюстера-Хауїзера характеризується наявністю фізіологічно розвинених вторинних статевих ознак (жіночий фенотип), нормальним жіночим каріотипом (46, XX), вродженою відсутністю матки і піхви або відсутністю матки і верхніх 2/3 піхви при нормально функціонуючих яєчниках [55, 79, 341].

За даними авторів, що вивчали дану проблему, виділяють декілька варіантів синдрому: перший варіант (типовий, простий або ізольований) характеризується відсутністю матки і піхви, для другого варіанту (атиповий або складний) характерним є, крім відсутності матки і піхви, наявність ниркової або скелетної патології [169]. Третій варіант представлений синдромокомплексом, що включає аплазію Мюллерової протоки, ниркову дисплазію і патологію шийно-грудного відділу хребта (так звана «MURCS-асоціація» [79]. Типова форма синдрому зустрічається у 47 % випадків, атипова – у 21 %, тоді як MURCS-асоціація – майже у 32 % випадків [866 108]. Досить часто відмічаються сімейні випадки захворювання, що підтверджує гіпотезу щодо генетичних причин виникнення аномалій розвитку статевих жіночих органів.

Особливу групу складають так звані “обструктивні” аномалії розвитку статевих органів, пов’язані з порушенням відтоку менструальної крові [218]. Перші клінічні прояви у таких пацієток у вигляді порушень менструального циклу, дисменореї та тазового болю зазвичай з’являються з віку менархе і часто потребують термінової хірургічної корекції [145, 248, 380]. Однак у більшості випадків діагноз встановлюється пізно, здебільшого в третій декаді життя жінки, коли вже виникають репродуктивні порушення. Деякі аномалії розвитку жіночих статевих органів через малосимптомний перебіг або відсутність специфічної симптоматики можуть залишатися не діагностованими впродовж тривалого часу [386].

Пацієнтки з обструктивними аномаліями, які включають класи U4, U5 та C1, C3, C4, V2, V3 і V4, безсимптомними залишаються до досягнення

пацієнтками часу статевого дозрівання, з якого основними клінічними проявами є первинна аменорея та циклічний тазовий біль в животі. Однак у випадках дефектів злиття статевих шляхів (наприклад, повна дворога матка з подвійною шийкою і поздовжньою перегородкою піхви з обструкцією – U3b/C2/V2), менструація може все-таки відбутися з одного рогу матки. Диференційною ознакою від первинних аменорей іншого генезу є нормальний розвиток вторинних статевих ознак [201].

Скупчення менструальної крові в піхві призводить до розвитку гематокольпосу [171]. У випадку низької обструкції (атрезія гімена), через здатність піхви до розтягнення, гематокольпос може сягати значних розмірів, що складає помилкове враження наявності утвору в малому тазу або черевній порожнині. При високих обструкціях піхви поширення скупчення крові призводить до утворення гематометри, гематосальпінксу, закиду крові у черевну порожнину, що зумовлює розвиток больового синдрому, який посилюється циклічно. Однак поступовий розвиток симптомів призводить до пізнього звернення за медичною допомогою, та часто зумовлює необґрунтовані оперативні втручання [383]. Пацієнтки з обструктивними АРСО складають групу ризику з розвитку ендометріозу, злукового процесу [235, 324].

Серед усіх Мюллерових аномалій 10 % припадає на однорогу матку і 90 % з них складають однорогі матки з функціонуючою рудиментарною порожниною (U4a). Саме з цим підкласом пов'язані вагомні акушерські та гінекологічні ускладнення. Серйозним, загрозливим для життя жінки ускладненням є ектопічна вагітність в рудиментарному розі. Згідно даних літератури, настання вагітності у функціонуючому рудиментарному розі, який не сполучається з основною порожниною, можливе внаслідок трансперитонеальної міграції сперми або заплідненої яйцеклітини [46, 52].

Частота вагітностей у функціонуючому рудиментарному розі сягає 22 %, в той час як частота ектопічних вагітностей при інших маткових

аномаліях не перевищує 1-2 % [407]. Близько 70 % вагітностей в рудиментарному розі завершується його розривом, створюючи ургентну ситуацію, загрозову для життя жінки. Розрив вагітного рудиментарного рогу зазвичай відбувається між 9-м і 15-м тижнями вагітності і супроводжується масивною кровотечею, хоча в літературі описані поодинокі випадки вагітності більшого терміну в рудиментарному розі [211].

Дисменорея є поширеною проблемою, яка часто спостерігається при аномаліях розвитку статевих органів. Зміна анатомічної будови органа спричиняє порушення гемодинаміки, спазми, ішемію, підвищення внутрішньоматкового тиску під час менструації, що сприяє подразненню нервових закінчень, підвищенню їх чутливості, що веде до посилення сприйняття болю [31, 53]. Оцінка болю при дисменореї включає визначення хронології виникнення та прогресування болю, характер, його локалізацію та іррадіацію, тривалість, тяжкість, зв'язок із менструальним циклом, вплив дисменореї на фізичну та соціальну активність, вплив зовнішніх факторів на біль. Больовий синдром при аномаліях розвитку статевих органів зумовлений не лише порушенням анатомічної будови, але й частим поєднанням з іншою патологією – ендометріозом, зростовим процесом, що вимагає не тільки хірургічної, але й медикаментозної корекції [18, 53, 66, 163, 173, 257].

Больовий синдром є основною причиною зниження якості життя хворих при більшості захворювань і може домінувати в їхній клінічній картині – бути основним, а іноді і єдиним симптомом обструктивних аномалій розвитку статевих органів [266, 273, 327, 399]. При цьому здатність переживати біль є найважливішим захисним механізмом, що забезпечує виживання, навчання й адаптацію живих організмів до умов зовнішнього середовища, що змінюються. Біль не тільки інформує про тканинне ушкодження, але й викликає рефлекторні й поведінкові реакції, що при своєчасній діагностиці і лікуванні дозволяє звести пошкодження до мінімуму [189, 312, 364]. За даними ВООЗ, у розвинених країнах світу біль за



масштабами свого поширення цілком порівнянний з пандемією. Больовий синдром формується, як правило, не відразу, а через деякий, інколи досить тривалий час, проходячи певні етапи розвитку, що характерно для обструктивних аномалій розвитку репродуктивних органів [59, 136, 205, 408, 423].

Питання настання та виношування вагітності у пацієток із аномаліями розвитку статевих органів широко вивчається і висвітлюється в літературі [17, 43, 65, 90, 125, 269, 291, 389, 401]. Водночас оцінка частоти безпліддя у даної верстви пацієток за повідомленнями різних авторів суттєво різняться [24, 67, 77, 85, 263]. Так, за даними Grimbizis G.F. та співавторів (2001), частота безпліддя у пацієток із аномаліями розвитку статевих органів складає близько 4 % [252], за іншими даними, поширеність АРСО в загальній популяції складає 6,7 %, серед пацієток із безпліддям – 7,3 %, зі звичним невиношуванням – 16,0 %, а серед пацієток з внутрішньоматковою перегородкою частота безпліддя на 15 % вища, ніж у пацієток без аномалій розвитку [16, 47, 196, 264, 292, 376]. При оцінці даних щодо поширеності аномалій розвитку статевих органів слід звертати увагу на те, які методи верифікації аномалій статевих використовувалися в дослідженнях, оскільки лише методи з точністю понад 90 % дають можливість визначати поширеність цих аномалій, оскільки у пацієток з невиношуванням і передчасними пологами виявляється значно вища їх частота, що сягає 24,6 % [19, 21, 39, 65, 195, 262, 270, 296, 402].

Наявність в анамнезі самовільних абортів з наступним вишкрібанням стінок порожнини матки та невиношування вагітності сприяє розвитку запальних процесів як в матці (хронічний ендометрит, внутрішньоматкові синехії), так і в придатках матки (хронічний сальпінгоофорит, непрохідність маткових труб) [20, 38, 263, 369], що вимагає комплексного підходу до усунення репродуктивних порушень і клінічних наслідків дисморфогенезу жіночих статевих органів [210, 227, 259, 288, 293, 403].

### **1.3. Проблемні питання діагностики аномалій розвитку статевих органів**

Незважаючи на технічний та технологічний прогрес, процес діагностики аномалій розвитку жіночих статевих органів все ще залишається довготривалим та складним [22, 78, 373, 409]. Відсутнє єдине бачення щодо віку першого обстеження з метою раннього виявлення вродженої патології репродуктивних органів та профілактики репродуктивних порушень у подальшому житті [23, 145, 157, 374]. Слід зазначити, що не є рідкісним факт, коли структурні аномалії розвитку статевих органів виявляються під час вагітності – або в процесі надання допомоги при невиношуванні вагітності або в процесі розродження [84, 281, 318, 377, 405].

Діагностика вад розвитку матки і піхви у підлітковому віці представляє значні труднощі, що призводить до помилок в розпізнаванні точної структури і характеру вади [44, 81, 139, 201, 297, 354, 374]. Наслідком діагностичних помилок є проведення необґрунтованих хірургічних втручань у 24-34 % хворих, особливо при вадах розвитку матки та піхви, що супроводжуються порушенням відтоку менструальної крові [128, 298]. Безперечно, передопераційне застосування сучасних методів візуалізації дозволяє виявити і детально описати особливості топографії органів сечостатевої системи, включаючи поєднані і комбіновані вади статевих органів, що практично не реалізується на практиці у юних пацієнток особливо при розвитку клінічної картини гострого живота [140, 201]. Число діагностичних помилок і необґрунтованих оперативних втручань у цих пацієнток є досить високим внаслідок помилкового діагнозу первинної аменореї при відсутності менструальних виділень [96]. Однією з існуючих проблем в діагностиці аномалій розвитку органів репродуктивної системи жінки є також відсутність використання уніфікованої термінології щодо даної патології, а це в свою чергу створює труднощі в інтерпретації отриманих результатів та верифікації діагнозу [11, 373].

З доступних на сьогодні методів діагностики аномалій розвитку статевих органів, які включають гінекологічне обстеження, гістросальпінгографію (ГСГ), ультразвукове дослідження (УЗД), магнітно-резонансну томографію (МРТ), гістеро- та лапароскопію, ні один не надає повною мірою об'єктивної інформації щодо анатомічної будови органів репродуктивної системи жінки, а послідовність та черговість їх використання на даний момент не визначена [48, 236, 294, 422]. “Ідеальний” діагностичний тест мав би ідентифікувати аномалію репродуктивної системи, диференціювати основну з-поміж численних підкласів та виділити саме ті аномалії, щодо яких потрібне оперативне втручання [49, 215]. Це зумовлює продовження дискусій щодо інформативності різних методів діагностики в диференціації аномалій розвитку матки, оскільки точна верифікація аномалій визначає необхідність і обсяг оперативного втручання, подальшу тактику ведення пацієнтки [256, 260]. Однак хоча існує ряд діагностичних методик, інформативність їх значно різниться, а послідовність та черговість використання остаточно не визначена.

Ультразвукова діагностика (УЗД) є неінвазивним скринінговим методом у діагностиці аномалій розвитку матки з високою чутливістю [15, 50, 240, 326, 368]. Проте можливість диференціації різних типів аномалій розвитку матки у даного методу обмежена і значною мірою залежить від досвіду та кваліфікації спеціаліста, який проводить обстеження. Тому для уточнення діагнозу необхідне використання інших діагностичних методів. Водночас УЗД дозволяє отримати інформацію про іншу, окрім аномалії розвитку матки, патологію органів малого тазу, яка може бути причиною репродуктивних невдач [14, 242, 325].

Впродовж багатьох років з метою діагностики аномалій розвитку матки в практичній медицині широко використовується гістросальпінгографія. Недоліками методики є болючість, ризик інфікування та отримання інформації лише щодо внутрішнього контуру порожнини матки, пряму

оцінку якої можна провести також за допомогою діагностичної гістероскопії. Однак ні гістеросальпінгографія, ні гістероскопія не дають можливості отримати інформацію щодо зовнішнього контуру матки та її стінки для подальшої диференціації аномалії розвитку. Тому на сьогодні найбільш точними діагностичними процедурами є поєднання гістероскопії з лапароскопією, прийнятих як стандарт, для верифікації діагнозу аномалії розвитку матки [424].

Діагностика аномалій розвитку матки повинна базуватись на методиках обстеження, які дають можливість об'єктивно визначити анатомічні параметри органів репродуктивної системи жінки. Кожен метод діагностики в ідеалі повинен забезпечувати об'єктивність та інформацію, яку можна виміряти, про анатомічний статус: піхви, шийки матки, порожнину матки, стінку матки, зовнішній контур матки та інші внутрішньочеревні структури [99, 311].

Деякі вагінальні та цервікальні аномалії (аплазія, подвоєна шийка матки, поздовжня перегородка піхви) можуть бути виявлені під час гінекологічного обстеження, що, однак, не дає можливості диференціювати різні типи аномалій шийки і матки. Тому для уточнення діагнозу необхідне використання інших діагностичних методів [27, 315, 321, 422]. Однак, ультрасонографія, як доступний та недорогий метод оцінки внутрішніх статевих органів є важливим діагностичним інструментом і, у випадку підозри на вроджену аномалію розвитку жіночих статевих органів, повинна використовуватися першою з-поміж інших методів візуалізації [127]. Окрім цього УЗД дозволяє отримати інформацію про іншу, окрім аномалії розвитку матки, патологію органів малого тазу, яка може бути причиною репродуктивних порушень, надає інформацію щодо внутрішньоматкової патології (синехії, поліпи, субмукозні лейоміоматозні вузли), інформативний в діагностиці обструктивних та ниркових аномалій. Електронне зберігання діагностичного протоколу та зображень дає можливість проведення

повторної оцінки. За даними літератури, точність 2D УЗД в діагностиці маткових аномалій складає 84 %, чутливість – 56 %, специфічність – 99 % [33, 244, 287].

На відміну від 2D УЗД, 3D сонографія дає можливість отримати фронтальний зріз матки. Використання 3D УЗД полегшує можливість візуалізації як ендометрію, так і міометрію, і одночасно оцінити зовнішній контур матки та товщину міометрію, що допомагає в постановці правильного діагнозу [54, 181, 284]. У випадках, коли є протипокази до проведення інвазивних діагностичних процедур (гістероскопія, лапароскопія), сонографія є важливим інструментом у верифікації вроджених аномалій розвитку матки. 3D УЗД забезпечує високонадійну, об'єктивну і, головне, вимірювану інформацію, щодо анатомії шийки, порожнини, стінки та зовнішнього контуру матки; інформативний в діагностиці супутньої патології [34, 386]. Коронарна площина матки, яку не можливо отримати при 2D УЗД, забезпечує чітке зображення порожнини та зовнішнього контуру дна матки [368] (рис.1.4).

Одним з обмежень використання 3D УЗД є відсутність можливості широкого проведення даного обстеження в багатьох гінекологічних закладах, неможливість проведення трансвагінального обстеження у дітей та у жінок з вагінальною атрезією. В окремих випадках комплексних аномалій 3D УЗД не може забезпечити докладних і достовірних даних, хоча автори вказують, що інформативність 3D УЗД наближається до 100 %, поряд з високою специфічністю та чутливістю методу [370] (рис.1.4).

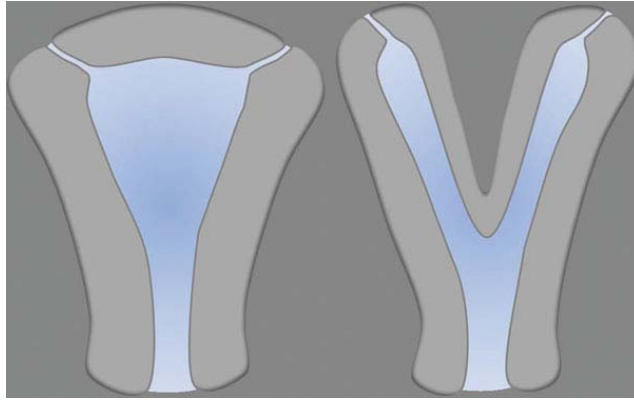


Рис.1.4. Базова (коронарна) площина для оцінки морфології матки

З метою діагностики аномалій розвитку матки впродовж багатьох років широко використовується гістросальпінгографія (ГСГ). Недоліками методики є болючість, ризик інфікування та отримання інформації лише щодо внутрішнього контуру порожнини матки, не може використовуватися для діагностики обструктивних аномалій, а глибоке введення катетера в одну з геміпорожнин під час ГСГ при матковій перегородці чи дворогій матці може призвести до встановлення хибного діагнозу. Проте, гістросальпінгографія є широкодоступним діагностичним методом, точність якого, за даними ряду повідомлень, в діагностиці АРСО складає 86 %, чутливість 78 % і специфічність – 90 % [186].

Достатня кількість публікацій свідчить про високу інформативність в діагностиці аномалій розвитку статевих органів МРТ-діагностики [13, 35, 271, 295, 421]. МРТ забезпечує високу надійність і об'єктивну інформацію щодо анатомічного статусу піхви, шийки, порожнини, стінки матки, зовнішнього контуру матки та інших структур черевної порожнини, за винятком маткових труб, є незамінним в діагностиці аномалій розвитку статевих органів у дівчат-підлітків [247, 276, 330]. Метод також забезпечує надійну інформацію щодо дилатованих частини жіночої репродуктивної системи. Т2-зважені зображення є основою для оцінки МР-зображень жіночого тазу, завдяки його відмінному контрастуванню м'яких тканин і здатності достовірно продемонструвати анатомію шийки матки та матки,

чітко відображаючи сигнали різної інтенсивності ендометрію, міометрію, зони з'єднання ендо- та міометрію, фіброзної стріми, шийки матки та слизу ендоцервікального каналу. Метод неінвазивний, не дає опромінення, забезпечує надійну та об'єктивну оцінку органів в трьох площинах, зокрема і в коронарній. МРТ може бути використана для діагностики комплексних та обструктивних аномалій [420]. Точність МРТ в діагностиці АРСО, за даними літератури, коливається в межах 96-100%. Водночас МРТ-обстеження є більш дорогим і менш доступним методом, не підходить для пацієнтів з клаустрофобією і патологічним ожирінням, потребує досвіду і навичок в оцінці результатів [400].

Пряму оцінку порожнини матки можна провести за допомогою діагностичної гістероскопії [26, 68, 177, 183, 220, 322]. Однак ні гістеросальпінгографія, ні гістероскопія не дають можливості оцінити товщину стінки матки та її зовнішній контур для подальшої диференціації типу аномалії розвитку [323, 366]. Тому на сьогодні «золотим стандартом» в діагностиці аномалій розвитку жіночих статевих органів вважається поєднання гістероскопії з лапароскопією [36, 382]. Таке поєднання ендоскопічних методів забезпечує високонадійну інформацію щодо анатомічного стану піхви, цервікального каналу, порожнини матки, вічок маткових труб, зовнішній контур матки та інших структур черевної порожнини та порожнини малого тазу. Ендоскопічний підхід є малоінвазивним втручанням при лікуванні широкого спектру аномалій жіночих статевих органів. Проте метод є інвазивним, відсутня об'єктивна оцінка товщини стінки матки, діагноз ґрунтується головним чином на суб'єктивній оцінці хірурга, який виконує втручання [178].

З'являється все більше доказів того, що 3D УЗД може замінити гістероскопію та лапароскопію як золотий стандарт діагностики та класифікації порушеної морфології матки; особливо у випадку не комплексних маткових аномалій, таких як клас U1, U2, U3 [249, 309]. Для

діагностики більш комплексних аномалій розвитку жіночої репродуктивної системи гістероскопія в поєднанні з лапароскопією продовжують відігравати вагому роль [176, 302, 395].

Беззаперечним є той факт, що раннє виявлення та правильна верифікація вроджених аномалій розвитку жіночої статеві сфери визначає доцільність і об'єм операції, дозволяє уникнути проведення повторних необґрунтованих оперативних втручань, запобігти багатьом акушерським та гінекологічним ускладненням і зберегти репродуктивний потенціал жінки [25, 75, 225, 340, 345, 410].

#### **1.4. Сучасні принципи лікувально-профілактичних заходів при аномаліях розвитку статевих органів у жінок**

Лікування пацієток з вадами розвитку піхви і матки, пов'язаними з порушенням відтоку менструальної крові, проводиться хірургічними методами. Обсяг оперативного лікування залежить від анатомічної форми аномалії розвитку, скарг пацієтки і клінічних проявів [76, 114, 223, 226]. Для оптимального вибору тактики лікування необхідно виявити анатомічні особливості вади розвитку [93, 238, 241, 250]. При порушенні відтоку менструальної крові у пацієток з частковою або повною аплазією піхви при функціонуючій матці, а також при подвоєнні матки і піхви з частковою аплазією однієї піхви показано виконання реконструктивно-пластичних операцій для створення відтоку менструальної крові [37, 81, 229, 341].

На жаль, дівчаткам при аплазії піхви (частковій або повній) і функціонуючій матці з симптомами «гострого живота» часто встановлюють неправильний діагноз – переважно «гострий апендицит», наслідком чого є виконання неадекватних хірургічних втручань: апендектомії, діагностичної лапаротомії або лапароскопії, видалення або резекції придатків матки, помилкове розсічення уявної «атрезованої» дівочої пліви тощо [74, 82, 88, 158].



Тенденція до зростання частоти малоінвазивних оперативних втручань, постійне вдосконалення медичного обладнання, в тому числі – ендоскопічного, а також соціальні та економічні фактори диктують необхідність зміни підходів до обстеження та лікування пацієнок з аномаліями розвитку статевих органів. Важливе значення для цього має вдосконалення організаційних і професійних навичок медичного персоналу, що дозволяє скоротити терміни перебування пацієнок в лікувальній установі до одного дня, так звана “хірургія одного дня” [28, 111, 168, 356]. Активний розвиток стаціонар-замісних технологій є перспективним напрямком сучасної медицини в умовах її реформування. Світовий досвід свідчить про те, що близько 75% всіх оперативних втручань можуть бути виконані в умовах “хірургії одного дня” [159, 351].

Публікації останніх років доводять беззаперечні переваги “хірургії одного дня”, її економічну доцільність, безпеку, комфортний психологічний стан пацієнтів тощо [26, 168, 351]. Водночас лікувальна та операційна тактика напряму залежать від верифікованого типу аномалії розвитку статевих органів і віку пацієнтки [41, 110, 222, 343, 375, 412].

На сьогодні не існує стандартизованих критеріїв щодо хірургічної корекції T-подібної матки, оскільки частина таких пацієнок може доносити вагітність до терміну доношеної вагітності [238, 349]. Операція може бути ефективною у пацієнок з тривалим первинним безпліддям в анамнезі, самовільними викиднями, передчасними пологами, а також перед початком проведення процедури запліднення *in vitro* (ЕКЗ) [230, 389, 392].

З метою лікування T-подібної матки проводять гістероскопічну корекцію або метропластику, яка полягає у розсіченні потовщеної частини міометрію латеральних стінок матки і має на меті відновлення нормальної морфології матки [221, 239]. Операцію проводять в умовах “хірургії одного дня” в ранню фолікулярну фазу або на фоні лікування комбінованими оральними контрацептивами, оскільки тонкий ендометрій полегшує

виконання хірургічної корекції. Перевагу віддають оперативним гістероскопам малого діаметру (менше 5 мм) з оперативним каналом для інструментів розміром 5 Fr, що також полегшує роботу в малій порожнині дисморфічної матки [384, 404]. Перше такого роду оперативне втручання було проведене з використанням гістероскопічних ножиць. В подальшому для виконання гістероскопічної метропластики при Т-подібній матці стали використовувати моно- та біполярні резектоскопи, міні-гістероскопи з 5 Fr голками або мікроножицями [185, 199]. На сьогодні при проведенні гістероскопічної метропластики перевагу віддають 5 Fr ножицям [166].

У техніці проведення метропластики слід виділити декілька важливих моментів: за допомогою гострих 5 Fr ножиць робиться демаркаційна лінія-надріз від вічка маткової труби до внутрішнього вічка шийки матки. Потім по наміченій лінії від перешийка до вічка проводяться послідовні надрізи, тримаючи ножиці паралельно до передньої та задньої стінки матки. Розрізи виконуються по черзі з обох сторін для досягнення грушоподібної форми порожнини. Глибина розрізу визначається за анатомічними характеристиками: васкуляризація міометрію та безпечна зона міометрію, виміряна під час трансвагінального УЗД, яка повинна дорівнювати приблизно 10 мм [337]. Хоча частота ускладнень гістероскопічної метропластики Т-подібної матки є невисокою, серед них описані передчасні пологи, ектопічна вагітність, щільне прикріплення плаценти, внутрішньоматкові синехії, кровотечі, необхідність проведення повторної процедури [165, 328, 334, 390, 411].

Пацієнтки з дисморфічною маткою U1b (інфантильна матка, яка виникає внаслідок внутрішньоутробного впливу на плід жіночої статі диетилстібестролу, вживання якого жінками під час вагітності мало місце кілька десятиліть тому (переважно в США) не потребують реконструктивної хірургії [41, 109, 213, 283, 372].

Внутрішньоматкова перегородка серед усіх мюллерових аномалій є найбільш поширеною аномалією розвитку матки, при якій порожнина матки розділена на дві геміпорожнини поздовжньою перегородкою [214, 231]. Формування даної патології відбувається в результаті неповної резорбції перегородки після повного злиття мюллерових проток, в результаті чого виникає повна (ESHRE/ESGE Клас U2b) або неповна внутрішньоматкова перегородка (ESHRE/ESGE Клас U2a). Вона може бути тонкою або на широкій основі. Клас U2b часто поєднується з аномалією розвитку шийки (C1 – шийка з перегородкою) та піхви (V1 – поздовжня перегородка піхви без обструкції) [251].

Питання щодо хірургічної корекції внутрішньоматкової перегородки не припиняє обговорюватись в колі науковців та клініцистів [307, 378, 390]. Одні наполягають на тому, що питання про хірургічну корекцію внутрішньоматкової перегородки має вирішуватись після комплексного обстеження та виключення інших можливих причин порушення репродуктивної функції, інші – вважають, що метропластику необхідно проводити з метою профілактики репродуктивних втрат, однак є й ті, хто відстоює позицію невтручання [245]. Більшість публікацій свідчить про те, що показами до метропластики головним чином є самовільні викидні, передчасні пологи і безпліддя при виключенні ендокринних, інфекційних та інших можливих причин в їх генезі [149]. Згідно керівництва Американської асоціації репродуктивної медицини (2016) видалення перегородки матки підвищує рівень живонароджень у жінок з передчасними пологами, звичним невиношуванням чи безпліддям в анамнезі [152]. У пацієток без безпліддя чи попередньої втрати вагітності вважається за доцільне розглядати питання про висічення перегородки з урахуванням потенційних ризиків та переваги від проведення втручання [71].

«Золотим» стандартом у лікуванні пацієток з матковою перегородкою сьогодні визначено гістероскопічну метропластику [208].

Резекцію перегородки проводять в ранню фолікулярну фазу менструального циклу, коли товщина ендометрію є найменша. Після розширення цервікального каналу до №9,5 розширювача Гегара, в порожнину матки вводять гістерорезектоскоп з 12° оптикою, в якості рідинного середовища використовують турусол або 5% глюкозу. Петлею резектоскопу поступово з використанням монополярного струму потужністю 60 Вт в режимі чистого різання розсікають перегородку від вершини до основи, по її центру (можливе використання і біполярного струму та лазерної енергії). В останні роки в світі все ширше з метою резекції внутрішньоматкової перегородки використовують мінірезектоскопи із невеликим зовнішнім діаметром. Метою проведення гістерорезектоскопічної метропластики є досягнення трикутної форми порожнини матки – резекція перегородки проводиться до моменту візуалізації вічок маткових труб. Проведення гістероскопічної метропластики раніше рекомендувалось проводити під контролем лапароскопії для зниження ризику перфорації стінки матки [111, 305]. В останні роки із впровадженням 3D УЗД, яке створює можливість чіткої диференціації внутрішньоматкової перегородки та дворогої матки, за відсутності супутньої патології рекомендують використовувати лише гістероскопічне втручання [202, 378]. Для попередження ризику ускладнень (маткової кровотечі під час операції, розриву матки в майбутньому) при резекції перегородки матки важливим є запобігання ушкодження м'язового шару в дні матки із залишенням товщини стінки не менше 10 мм [206].

Продовжує дискутуватись питання профілактики внутрішньоматкових синехій після резекції перегородки матки. Одні науковці стверджують, що не має необхідності у проведенні профілактики внутрішньоматкових синехій, інші – на ній наполягають, а у якості профілактичних середників пропонується використання естрогенів у післяопераційному періоді, встановлення внутрішньоматкового контрацептиву, введення в порожнину матки катетера Фолея [97, 134, 190, 228, 378]. Через 1 місяць після

операційного втручання рекомендується проведення контрольного обстеження: 3D УЗД в лютеїнову фазу менструального циклу або діагностичну гістероскопію для визначення можливості планування вагітності.

Питання щодо резекції перегородки шийки матки, яка іноді зустрічається у пацієток з внутрішньоматковою перегородкою (ESHRE/ESGE U2/C1), залишається дискутабельним, однак більшість експертів сьогодні не рекомендують висічення перегородки шийки матки через високий ризик істміко-цервікальної недостатності в майбутньому [160, 207, 314].

Дворога матка утворюється на 10-14-му тижні внутрішньоутробного розвитку [135]. Якщо в процесі ембріогенезу відбувається неповне злиття парамезонефральних проток, то формуються різні варіанти дворогої матки. Відповідно до класифікації ESHRE/ESGE розрізняють 3 підкласи дворогої матки: U3a – часткова дворога матка, U3b – повна дворога матка, U3c – дворога матка з перегородкою. Повна дворога матка (клас U3b) часто поєднується з аномаліями розвитку шийки (Клас C1 – шийка з перегородкою, клас C2 – подвоєна «нормальна» шийка) та піхви (V1 – поздовжня перегородка піхви без обструкції, V2 – поздовжня перегородка піхви з обструкцією) [251]. Дворога матка рідко вимагає хірургічної реконструкції.

При неповній формі дворогої матки (ESHRE/ESGE U3a) метропластику не проводять [361]. Після уточнення діагнозу неповної дворогої матки та при настанні вагітності в подальшому, ретельний контроль та госпіталізація в критичні терміни вагітності сприяють виношуванню. Показаннями до проведення операції при дворогій матці розглядаються порушення репродуктивної функції [148]. Хірургічну корекцію дворогої матки при безплідді рекомендують проводити лише у випадку виключення всіх позаматкових причин або за наявності більше 2 самовільних абортів або передчасних пологів в анамнезі [174, 360].

Повна форма дворогої матки (ESHRE/ESGE U3b) підлягає реконструктивно-пластичній операції для створення умов, що полегшують не тільки імплантацію плідного яйця, а й виношування вагітності (створена єдина порожнина матки), хоча після метропластики залишається високий ризик розриву матки під час вагітності, розвитку вторинного безпліддя, зумовленого зростковим процесом [30, 285]. Описано декілька методик метропластики, але операцією вибору більшість дослідників вважає використання техніки за Штрассманом. Суть метропластики за Штрассманом полягає у створенні єдиної порожнини матки з двох маткових рогів. Технічно операція виконується шляхом розтину дна і медіальної поверхні обох маткових рогів у фронтальній площині з подальшим ушиванням рани в сагітальному напрямку. Таким чином формується рубець, який проходить по передній стінці матки через дно на задню стінку, що зумовлює високий ступінь ризику розриву матки під час вагітності [91, 92].

Розроблено методику метропластики лапароскопічним доступом, яка також супроводжується входженням в порожнину матки і вимагає ретельного ультразвукового спостереження за станом рубця на матці під час вагітності. Перевагами лапароскопічної метропластики є мінімальний зростковий процес, невелика крововтрата, короткий термін перебування в стаціонарі. Однак метропластика за Штрассманом – технічно надзвичайно складна операція для виконання ендоскопічним методом, хірургічні принципи ті ж, що і при черевній метропластиці, тому хірург має мати хороші хірургічні навички та досвід у проведенні таких операцій. З профілактичною метою проведення метропластики за Штрассманом не рекомендоване через інвазивність та значну травматизацію матки [93]. Одним з недоліків традиційної метропластики за Штрассманом є велика ймовірність утворення зростів у черевній порожнині та внутрішньоматкових синехій [378], а планування вагітності можливе не раніше, ніж через 6 місяців.

Пацієнткам з дворогою маткою при обструкції одного з рогів внаслідок односторонньої аплазії шийки матки (ESHRE/ESGE U3bC3) показане його видалення; однак описані поодинокі оперативні втручання, які полягають у проведенні цервікопластики або істмо-вагінального анастомозу, як хірургічної альтернативи, проте їх безпека ще не доведена [207, 290, 286, 397].

При дворогій матці з перегородкою (ESHRE/ESGE U3c) у випадку репродуктивних втрат в анамнезі проводять гістероскопічну метропластику, яка полягає в резекції перегородкової частини маткового заглиблення, для покращення прогнозу при наступних вагітностях [338, 392, 413].

Однорога матка виникає в ситуаціях, коли формується тільки одна парамезонефральна протока, тоді як інша – взагалі не розвинулась або розвинулась недостатньо [192, 394, 407]. Клас U4 за класифікацією ESHRE/ESGE включає однорогу матку з контралатеральним не повністю сформованим рогами або без нього. Він поділяється на два підкласи: клас U4a – однорога матка з рудиментарною (функціонуючою) порожниною, яка сполучається або не сполучається з основним рогами; клас U4b – однорога матка без рудиментарної порожнини (ріг без порожнини чи аплазія рудиментарного рогу) [251].

Рудиментарний ріг, який не сполучається з основною порожниною, в якому наявний ендометрій є найбільш поширеним підтипом даної аномалії з найбільшим клінічним значенням [63, 251]. До теперішнього часу відсутня єдина тактика ведення пацієнок з однорогою маткою і рудиментарним рогами [180, 211, 371]. Показанням до операційного втручання є наявність рудиментарного рогу з функціонуючим ендометрієм, при цьому лапароскопічний доступ для проведення гемігістеректомії з видаленням маткової труби на стороні рудиментарного рогу для попередження трубної вагітності в майбутньому вважається методом вибору [73, 335].

Метою операційного втручання є попередження настання вагітності в рудиментарному розі, усунення дисменореї; попередження ендометріозу та зросткового процесу [58, 141, 396]. У разі настання вагітності в рудиментарному розі, виконується лапароскопічне видалення вагітного рогу за тими ж принципами, що і поза вагітністю, з обов'язковим урахуванням посиленої васкуляризації ніжки (тяжа). Пацієнткам, які були прооперовані з використанням ендоскопічного доступу, вагітність дозволяється через 2-3 місяці після операції і, враховуючи відсутність рубця на матці після відсікання рудиментарного рогу, розродження можливе через природні пологові шляхи [126].

Аплазія піхви та матки (синдром Майєра-Рокитанського-Кюстера) є вадою розвитку, для якої характерна вроджена відсутність піхви та матки (матка зазвичай має вигляд одного або двох рудиментарних м'язових валиків з рудиментарною порожниною або без неї, (ESHRE/ESGE клас U5/C4/V4) [86, 108, 251, 320] при нормальній функції яєчників, жіночому фенотипі і каріотипі 46XX, а єдиним методом допомоги пацієнткам є створення штучної піхви: від простого роз'єднання ректовагінального простору до використання ауто- (лоскут шкіри зі стегна) та гетеротрансплантантів (стінка серозної кистоми яєчника, плідні оболонки), неколкопоез з тазової очеревини з лапароскопічною асистенцією [12, 55, 70, 251, 375]. Однією з необхідних умов для виконання операції є готовність пацієнтки до постійного статевого життя, щоб уникнути рубцевого стенозу новоствореної піхви. Розпочинати статеве життя рекомендується через 4 тижні після реконструктивної операції [97, 105]. У віддаленому післяопераційному періоді у пацієнок, які ведуть статеве життя, скарг на дискомфорт, як правило, не буває. У соціальному і психоемоційному плані вони відчують себе повноцінними жінками [72, 98]. Можливими ускладненнями неколкопоезу з тазової очеревини з лапароскопічною асистенцією є травма прямої кишки, утворення ректовагінальної норичі, вагінальна стриктура, диспареунія [251, 375].



Народження дитини у таких пацієнок можливе лише з використанням сурогатного материнства, хоча сьогодні розробляються методики трансплантації матки для даної категорії пацієнок.

Аплазія піхви може бути повною або частковою при функціонуючій нормальній (ESHRE/ESGE клас U0/C0/V4 або U0/C4/V4) або функціонуючій рудиментарній матці (ESHRE/ESGE клас U5a/C4/V4) [251]. Повідомлення про аплазію піхви при функціонуючій матці дають широкий розкид частоти аномалії – від 7 % до 18,9 %. Аномалії розвитку піхви при функціонуючій матці (рудиментарній чи нормальній) описані в літературі значно рідше, ніж інші аномалії, не зважаючи на важкий клінічний перебіг аномалії розвитку [251, 344]. Вибір методу хірургічної корекції залежить від функціональної повноцінності матки. Показаннями до операції є наявність гемато- або піокольпосу; гематометри або піометри; гематосальпінксу або піосальпінксу [209, 251].

При повній аплазії піхви та функціонуючій рудиментарній матці проводиться гістеректомія з подальшим кольпопоезом із тазової очеревини [137]. При повній аплазії піхви та шийки матки і функціонуючій нормальній матці основним хірургічним методом лікування є гістеректомія [251]. При аплазії частини піхви та функціонуючій нормальній матці виконується вагінопластика традиційним методом або за методом «ковзаючих» клаптів. Традиційна вагінопластика полягає в пункції гематокольпоса з подальшим розсіченням всієї товщини тканин по голці в поперечному напрямку з випорожненням гематокольпосу. При вагінопластикі за методом «ковзаючих» клаптів слизову присінку піхви і нижній полюс гематокольпоса розсікають хрестоподібним розрізом. Піхву формують за рахунок ковзаючих трикутних клаптів, які співставляють за принципом «зубців шестерні» [91, 92, 417]. З метою діагностики супутньої гінекологічної патології (ендометріоз, зростковий процес малого тазу) рекомендується проведення діагностичної лапароскопії [251]. Саме рання діагностика та хірургічна

корекція дозволяє попередити розвиток ускладнень і порушень репродуктивного здоров'я [92, 348, 373].

Відносно рідко зустрічається синдром Херліна-Вернера-Вундерліха – комплексна аномалія розвитку жіночої сечостатевої системи, яка найчастіше включає тріаду анатомічних порушень: подвоєння матки, повздовжню перетинку піхви з обструкцією однієї її половини (ESHRE/ESGE U3bC2V2) та іпсілатеральну агенезію нирки – від 0,16 до 10 % серед усіх аномалій розвитку жіночих статевих органів [29, 179, 191, 267, 289, 365, 398, 419, 425]. Операцією вибору в лікуванні пацієнок із синдромом Херліна-Вернера-Вундерліха є резекція перегородки піхви в пубертатному періоді [216, 243, 255, 274, 317, 347, 353, 416].

Атрезія гімену, як правило, є ізольованою, не пов'язаною з іншими Мюллеровими аномаліями, частота складає близько 0,1 % [209, 275]. Під час ембріогенезу на стику статевого горбика і сечостатевого синуса утворюється тонка оболонка, що утворює гімен. Зазвичай перфорація гімена відбувається внутрішньоутробно, внаслідок порушення процесу перфорації виникає атрезія гімена. Більшість дослідників зазначають, що проста пункція голкою або проведення невеличкого надрізу гімена не є адекватним лікуванням – збільшується ризик інфекції та рецидиву [277]. Техніка надання допомоги при цій аномалії передбачає встановлення сечового катетеру для покращення орієнтації в анатомо-топографічних відносин за наявності гематокольпосу. Скальпелем виконують симетричний "X"-подібний розріз гімена, спорожнення та промивання фізіологічним розчином піхви з наступним обшиванням інертним шовним матеріалом, який тривало розсмоктується, «ніжок» гімена [277].

Якість життя хворих з вродженими аномаліями статевих органів, а також вирішення проблем сексуальної та репродуктивної функцій багато в чому визначаються ефективністю і обґрунтованістю хірургічної корекції, особливо якщо вона проводиться в дитячому або підлітковому віці [60, 329].

**Резюме.** Проведений аналіз наукової літератури, який представляє різні аспекти впливу аномалій розвитку жіночих статевих органів на репродуктивне здоров'я жінок, свідчить, що на сьогодні недостатньо даних щодо остаточної ідентифікації етіологічних чинників виникнення даної патології. Існують суперечливі дані щодо впливу різних типів аномалій розвитку жіночих статевих органів на репродуктивну функцію жінки. Залишаються недостатньо вивченими питання ранньої діагностики «на випередження» аномалій розвитку статевих органів у підлітковому періоді, відсутні загальноприйняті алгоритми обстеження при підозрі на наявність аномалій розвитку, доцільності, обсягів і часу хірургічної корекції. Практично не досліджена якість життя пацієнток з аномаліями розвитку статевих органів у різні вікові періоди. Залишаються недостатньо вивченими та суперечливими багато аспектів діагностично-лікувальної тактики щодо збереження репродуктивного здоров'я. В літературі практично відсутні публікації, які стосуються вивчення якості життя пацієнток з аномаліями розвитку статевих органів. До сьогоднішнього дня остаточно не з'ясованими залишаються причини вроджених аномалій розвитку статевих органів, ведеться дискусія щодо класифікаційних систем даної патології, відсутні загальноприйняті підходи до «активного» та «пасивного» виявлення аномалій розвитку статевих органів, починаючи з підліткового віку. Недостатньо вивчені клінічні особливості перебігу захворювання при різних варіантах вад розвитку внутрішніх статевих органів, характер порушень репродуктивної та сексуальної функції, частота і спектр супутніх захворювань, аномалій розвитку інших органів та систем. Незважаючи на вдосконалення методів візуалізації в гінекології, послідовність та черговість їх використання остаточно не визначена, а процес верифікації аномалій розвитку жіночих статевих органів все ще залишається складним і довготривалим процесом [5, 18, 49, 58, 82, 161]. Зазначене зумовлює необґрунтовані ургентні оперативні втручання в пубертатному та/або

ранньому репродуктивному віці або ж репродуктивні невдачі та розвиток гінекологічної патології [162, 187, 198, 215, 234].

Раннє виявлення, оптимізація методів обстеження, розробка алгоритму диференційної діагностики аномалій розвитку статевих органів дасть змогу удосконалити профілактичні та лікувально-реабілітаційні заходи, сприятиме зменшенню рівня гінекологічної захворюваності, зниженню частоти акушерських та перинатальних ускладнень, покращенню фізичного та психологічного стану пацієнток, якості їх життя, що і зумовило мету нашого дослідження.

*За матеріалами даного розділу опубліковано наступні наукові праці:*

•Вереснюк НС. Оцінка доцільності використання ультразвукового сканування в діагностиці маткових аномалій. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2016; 1/1 (20):104-107.

•Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Малачинська МЙ. Особливості диференційної діагностики аномалій розвитку матки. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2017; 1(39): 8-12.

•Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Гістероскопія в діагностиці та лікуванні аномалій розвитку матки у пацієнток з невиношуванням вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019; 1(31): 35-41. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.5>.

•Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Порушення репродуктивного здоров'я у пацієнток з аномаліями розвитку статевих органів. Здоров'є жінчини. 2020; 7(153):51-55.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ, ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Методологія та дизайн дослідження

Планування та виконання дисертаційної роботи здійснювалось у період з 2014 по 2021 рік. Клінічні, ультрасонографічні, рентгенологічні та ендоскопічні дослідження проводились на базі КНП ЛОР «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення», відділення репродуктивного здоров'я та планування сім'ї КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний перинатальний центр», КНП ЛОР «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «Охматдит», які є клінічними базами кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Магнітно-резонансна томографія органів малого тазу виконувалась у медичному центрі «Novo», лабораторні дослідження – у лабораторному центрі «Синево», медичній лабораторії «Ескулаб», морфологічні та імуногістохімічні дослідження – в діагностичному центрі «МедІС» (Ліцензія МОЗ України АЕ 571840 від 25.12.2014р.), в лабораторії CSD Health Care (Ліцензія МОЗ України АВ 526963 від 25.02.2010р.), Західноукраїнській гістологічній лабораторії (Наказ МОЗ України №1009 від 24.05.2018 (Реєстраційне досьє №1705/06-М від 17.05.2018).

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань відповідно до дизайну дослідження робота виконувалась у чотири етапи (рис.2.1).

На першому етапі для ретроспективної оцінки існуючих у клінічній практиці діагностично-лікувальних підходів було опрацьовано медичну документацію 124 жінок репродуктивного віку і дівчат-підлітків із верифікованими аномаліями розвитку статевих органів за 2010-2014 рр.

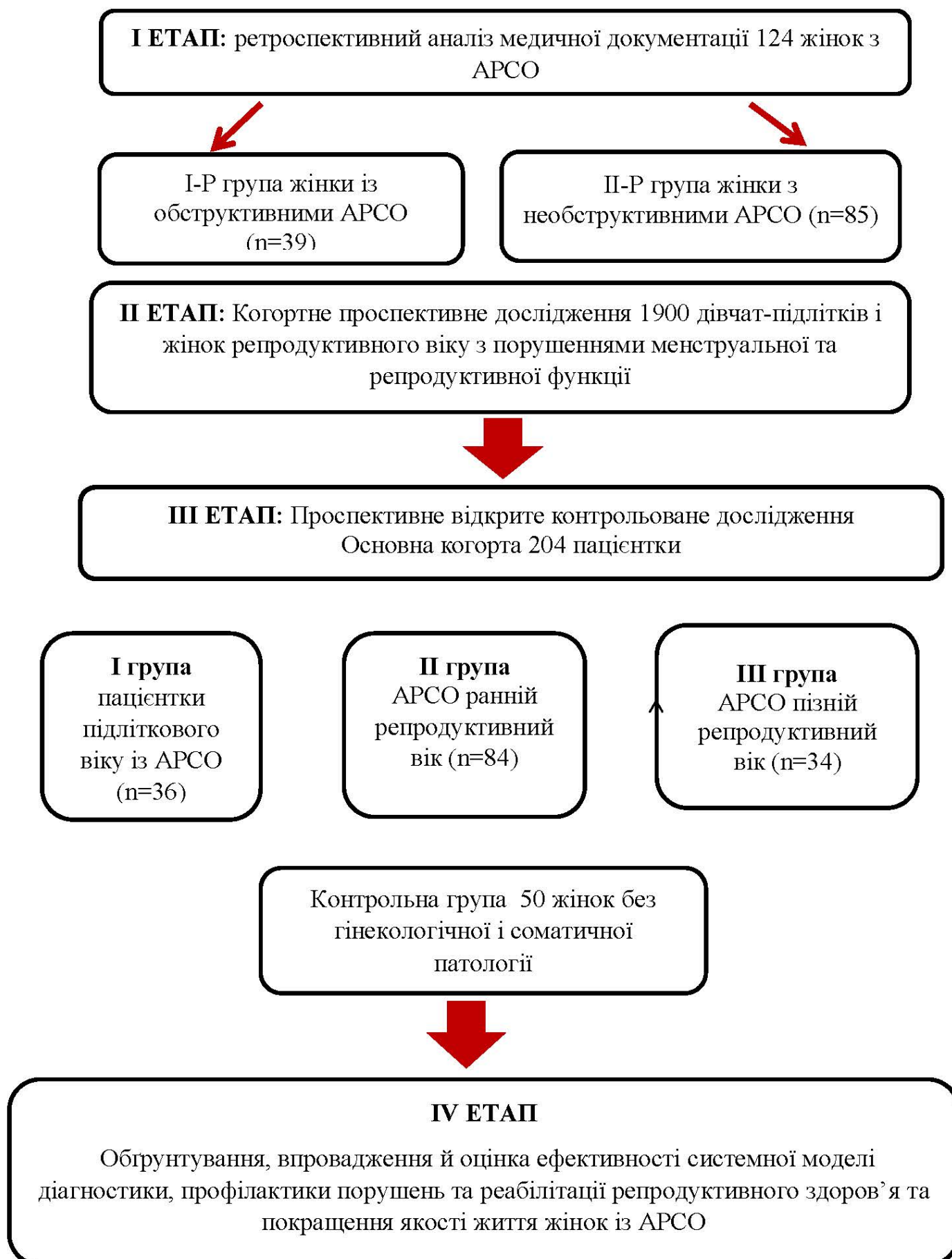


Рис.2.1. Дизайн дослідження

Відповідно до типу аномалій розвитку статевих органів (обструктивна або необструктивна аномалія) ретроспективна когорта була розподілена на дві групи. У I-Р групу увійшли 39 пацієток із обструктивними аномаліями розвитку статевих органів, у II-Р групу – 85 жінок з необструктивними аномаліями розвитку статевих органів.

На другому етапі проведено когортне проспективне дослідження з проведенням гінекологічного та 2D ультразвукового обстеження 1900 дівчат-підлітків 14-18 років і жінок репродуктивного віку з порушеннями менструальної та репродуктивної функції (больовий синдром, дисменорея, порушення менструального циклу, безпліддя, невиношування вагітності, ускладнення вагітності і пологів) з прицільним пошуком аномалій розвитку репродуктивних органів.

Після підписання інформованої згоди 154 пацієтки з виявленою при скринінговому ультразвуковому обстеженні підозрою на наявність аномалій розвитку статевих органів (АРСО) і 50 жінок без гінекологічної та супутньої соматичної патології склали основну досліджувану когорту (204 пацієтки), ведення і обстеження пацієток здійснювалось на **III етапі** проспективного відкритого контрольованого дослідження.

В основній когорті за віковою приналежністю проведено розподіл пацієток на клінічні групи: у I групу увійшло 36 дівчат-підлітків із АРСО, II групу склали 84 жінки раннього репродуктивного віку із АРСО, в III групу були віднесені 34 пацієтки пізнього репродуктивного віку. Контрольну групу склали 50 жінок без гінекологічної та супутньої соматичної патології в анамнезі і на момент включення у дослідження.

***Критеріями включення у дослідження були:***

- порушення репродуктивного здоров'я з підозрою на аномалії розвитку статевих органів (II етап дослідження);

- верифікована аномалія розвитку статевих органів (III етап дослідження);

- вік від 14 до 49 років;
- відсутність вагітності на момент обстеження;
- інформована згода на участь у дослідженні.

***Критеріями виключення були:***

- туберкульоз;
- важка екстрагенітальна патологія;
- морбідне ожиріння;
- психічні розлади;
- підтвержене інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом: гепатит С, ВІЛ, сифіліс;

- онкологічні захворювання будь-якої локалізації в анамнезі та/або на момент включення у дослідження;

- відмова від участі у дослідженні.

Обстеження пацієнток основної когорти включало застосування комплексу методів візуалізації (3D-УЗД, гістероскопія, гістеросальпінгографія, лапароскопія, магнітно-резонансна томографія), вивчення гормонального гомеостазу, стану мікробіоти статевих органів, якості життя пацієнток. Тракткування результатів обстежень для верифікації діагнозу проводили відповідно до класифікації аномалій розвитку жіночих статевих органів ESHRE/ESGE (2013) [254]. Обстеження проводилось відповідно до розробленого диференційованого діагностичного алгоритму з урахуванням вікової приналежності пацієнток та ведення статевого життя.

*Діагностичний алгоритм для дівчат-підлітків:*

- Зовнішнє гінекологічне та ректальне бімануальне дослідження;
- Ультрасонографічне обстеження (2D УЗД) органів малого тазу та нирок;



- Дослідження рівнів ФСГ, ЛГ, пролактину, ТТГ, естрадіолу, прогестерону;
- Визначення каріотипу;
- МРТ органів малого тазу;
- Оцінка дисменореї за шкалою ВАШ;
- Діагностична лапароскопія за показаннями;
- Консультації суміжних спеціалістів за показаннями (дитячий уролог, дитячий хірург, медико-генетичне консультування, психолог).

*Діагностичний алгоритм у жінок репродуктивного віку:*

- Бімануальне гінекологічне обстеження з оглядом шийки матки в дзеркалах, кольпоскопія;
- Ультрасонографічне обстеження (2D УЗД) органів малого тазу та нирок;
- Дослідження рівнів ФСГ, ЛГ, пролактину, ТТГ, естрадіолу, прогестерону, АМГ (для жінок, що не реалізували репродуктивну функцію);
- Дослідження стану мікробіоти піхви (бактеріоскопічне дослідження, за показаннями молекулярно-біологічне дослідження);
- Трансвагінальне 3D УЗД та/або МРТ органів малого тазу;
- Проведення анкетування з використанням опитувальників SF-12 та FSFI з метою оцінки якості життя та сексуальної функції;
- Гістеросальпінгографія (для жінок з безпліддям та невиношуванням вагітності);
- Обстеження на ІПСШ (для жінок з безпліддям та невиношуванням вагітності);
- Оцінка дисменореї за шкалою ВАШ;
- Діагностична гістероскопія;
- Діагностична лапароскопія;
- Вивчення рецептивності ендометрію;
- Консультування суміжними спеціалістами (уролог, психолог).

Четвертий етап передбачав обґрунтування, впровадження та оцінку ефективності системної моделі діагностично-лікувальних та профілактично-реабілітаційних заходів для попередження репродуктивних порушень у жінок із АРСО та покращення якості життя даної верстви жінок.

При розробці системної моделі діагностично-лікувальних та профілактично-реабілітаційних заходів для попередження репродуктивних порушень та покращення якості життя жінок із аномаліями розвитку статевих органів визначали пріоритетність наступних моментів:

- Максимально раннє обстеження дівчат-підлітків (при затримці статевого дозрівання) на основі впровадження скринінгових діагностичних технологій (2D УЗД органів малого тазу та нирок).

- Спадковість реалізації високоспеціалізованих лікувально-реабілітаційних заходів на амбулаторному та стаціонарному етапах надання допомоги з дотриманням принципу консилярності за наявності аномалій інших органів і систем.

- Максимально ранній початок етіологічно і патогенетично обґрунтованих лікувально-відновлювальних заходів з проведенням обґрунтованого хірургічного втручання з пріоритетністю сучасних малоінвазивних технологій та «хірургії одного дня» за можливості.

- Індивідуальний та мультидисциплінарний підхід до пацієнтки (залежно від віку, типу аномалії, супутньої гінекологічної (урологічної) патології та реалізації репродуктивної функції).

- Динамічний контроль ефективності реабілітаційних заходів.

- Орієнтованість на пацієнтку, залучення пацієнтки і її близьких до процесу прийняття рішень щодо здоров'я і благополуччя.

- Орієнтація на якість життя пацієнтки.

Лікувально-реабілітаційні схеми підбиралась для жінок сформованих підгруп диференційовано в залежності від віку, виду аномалії розвитку статевих органів, поєднання аномалій розвитку, супутньої патології.

Тривалість лікувально-реабілітаційних заходів визначалась індивідуально та передбачала проведення за показаннями антибактеріальної, гормональної, метаболічної, знеболюючої терапії, фітотерапії тощо.

Кінцеві точки ефективності (end-points) включали:

- первинна: швидкість верифікації аномалії розвитку статевої і сечовидільної систем;
- вторинна: відсутність дисменореї, больового синдрому, порушень менструальної функції впродовж одного року спостереження;
- третинна: настання вагітності у жінок з аномаліями розвитку статевих органів і безпліддям, зменшення частоти акушерських та перинатальних ускладнень, покращення якості життя.

Дослідження проводилось у відповідності до принципів Гельсінської Декларації, Конвенції ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнток, отримання інформованої згоди та конфіденційності особистих і медичних даних (заключення комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького, протокол №4 від 26.04.2021 р.).

## **2.2. Методи дослідження**

*Клініко-лабораторне обстеження* пацієнток проводили у відповідності до наказу МОЗ України №417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» [118].

Детально аналізувалися скарги, їх зв'язок з менструальним циклом та віком менархе. Важкість дисменореї визначали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) болю [258]. Оцінку проводили шляхом вимірювання відстані на 10-сантиметровій лінії між позначкою «без болю» і позначкою пацієнтки (діапазон балів від 0 до 10). Більш високий бал свідчить про більшу інтенсивність болю.

Ретельно вивчався сімейний анамнез та анамнез життя пацієнток, починаючи з внутрішньоутробного росту (перебіг вагітності у матері).

Проводився аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу, менструальної, статевої та репродуктивної функції, перенесених гінекологічних захворювань, перебігу, ускладнень та наслідків попередніх вагітностей. Детально аналізувались раніше перенесені оперативні втручання.

Клінічне обстеження включало загальний огляд, оцінку стану серцево-судинної, дихальної, травної, сечовидільної систем; антропометричне дослідження з визначенням ІМТ, клінічне обстеження молочних залоз, зовнішнє і внутрішнє гінекологічне обстеження з оглядом шийки матки в дзеркалах, оцінкою розмірів матки чи її рудиментів, стану придатків матки.

Для оцінки антропометричних характеристик використовували класифікацію ожиріння за ВООЗ (WHO, 1997): норма – ІМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>, надмірна маса тіла – ІМТ 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожиріння I ступеня – ІМТ 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>; ожиріння II ступеня – ІМТ 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup>, ожиріння III ступеня – ІМТ більше 40,0 кг/м<sup>2</sup>. Індекс маси тіла (Індекс Кетле) розраховували за формулою:  $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$ .

Стандартне лабораторне обстеження включало групу крові та резус-фактор, загальний аналіз крові та сечі, глюкозу крові, коагулограму, цитологічне та бактеріоскопічне дослідження мазків з шийки матки.

Просту та розширену кольпоскопію виконували з використанням кольпоскопа МК-200 з відеосистемою та програмним забезпеченням Eva (Scanner, Україна).

Лабораторні дослідження виконувались в лабораторії «Синево», сертифікованої згідно з вимогами міжнародних стандартів ISO 9001:2001 та ISO 9001:2000 (ліцензія МОЗ України АЕ № 282464 від 26.02.2014р.) та лабораторії «Ескулаб», сертифікованої згідно з вимогами національних та міжнародних стандартів ISO 9001:2015 (ліцензія МОЗ України АЕ № 571340

від 16.10.2014р.). Обстеження жінок основної когорти проводились при включенні у дослідження та в динаміці спостереження.

*Дослідження гормонального балансу* пацієнок основної когорти проводили з визначенням у сироватці периферичної крові рівня стероїдних гормонів яєчника: естрадіолу (E2) на 2-5-й день МЦ та прогестерону (П) – на 20-22-й день МЦ, індексу вільного тестостерону (Т); гонадотропних гормонів гіпофізу: фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ); тиреотропного гормону (ТТГ) та пролактину (ПРЛ) на 2 – 5 день МЦ імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) (аналізатор Cobas 6000, тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія) при включенні в дослідження та динаміці за показаннями. Для уникнення коливань вмісту гормонів протягом доби кров забирали в умовах фізіологічного спокою вранці натще; отриману при центрифугуванні сироватку зберігали у замороженому стані при  $-20^{\circ}$  С до проведення дослідження. Результати оцінювали відповідно до діапазону вимірювань, представленою в кожній тест-системі.

*Оцінка оваріального резерву* проводилась з визначенням антимюлерівського гормону (АМГ) у сироватці периферичної крові методом ІФА (ELISA, IBL) (Німеччина) та підрахунком антральних фолікулів при УЗД на 5-6-й день менструального циклу.

Для *визначення каріотипу* використовували венозну кров жінки, дослідження проводилось в лабораторії Львівського міжобласного медико-генетичного центру ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України».

*Дослідження стану мікробіоти піхви* проводили шляхом проведення рН-метрії вагінального середовища з використанням діагностичних тест-смужок СІТОЛАВ рН (ТЗОВ «Фармаско»), бактеріоскопічного дослідження мазків піхвового вмісту, який отримували з заднього та бокового склепіння піхви з фарбуванням за Грамом та Романовським-Гімзою, за показанням –

методом ПЛР у режимі реального часу (Флороценоз) з трактовкою результатів згідно інструкцій виробника з верифікацією нормоценозу, аеробного та анаеробного (бактеріальний вагіноз) дисбіозу [103]. Діагностику бактеріального вагінозу (БВ) проводили за критеріями Amsel R. Et al. (1983): специфічні виділення з піхви, «ключові» клітини при мікроскопічному дослідженні мазка з піхви, позитивний амінний тест, рН вагінальних виділень  $> 4,4$ . Діагноз БВ встановлювався за наявності мінімум трьох критеріїв Amsel. Діагностику інфекцій, що передаються статевим шляхом, проводили методом полімеразної ланцюгової реакції на апараті Rotor Gene (Німеччина) з використанням реагентів Seegene (Південна Корея).

#### *Методи візуалізації.*

*Ультразвукове дослідження (2D УЗД) органів малого тазу* проводили з допомогою ультразвукової діагностичної системи HDI 5000 Sono CT (Philips Ultrasound, США) та Voluson E8 EXPERT (GE, США) за стандартною методикою в режимі реального часу на 5-6-й і 20-22-й дні менструального циклу з використанням трансабдомінального (у дівчат-підлітків) та трансвагінального датчика [142]. Порожнина матки досліджувалася в двох перпендикулярних площинах: сагітальній та поперечній. Оцінювали положення, розміри, форму, структуру матки, товщину ендометрію, розміри і структуру яєчників.

*УЗД нирок і молочних залоз* виконували за стандартною методикою.

*3D ультразвукове сканування* проводили за допомогою ультразвукової діагностичної системи Voluson E8 EXPERT (GE, США) з використанням вагінального датчика RIC 5-9D з частотою 3,7-9,3 МГц (у жінок репродуктивного віку) в другу фазу МЦ. Розміри матки визначали в трьох площинах: сагітальній, поперечній та фронтальній [107].

Базовою площиною для оцінки морфології матки при 3D УЗД визначали фронтальний зріз, при якому чітко візуалізується зовнішній та

внутрішній контур міометрію дна матки і початкові відділи інтерстиціальної частини маткових труб.

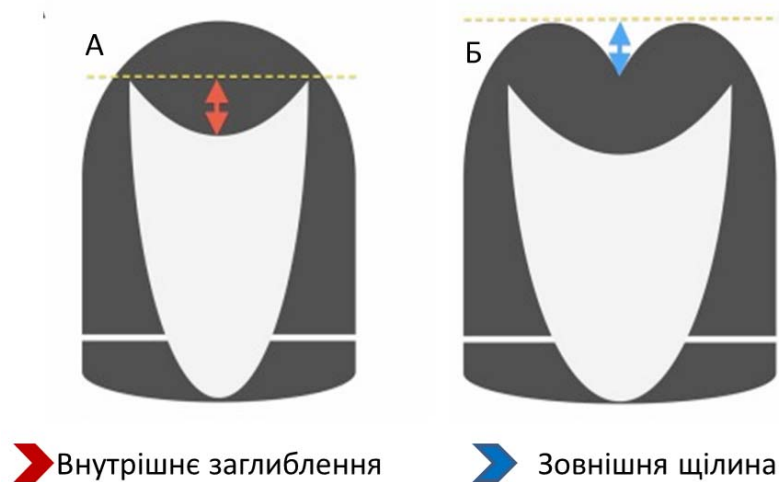


Рис.2.2. Схема вимірювання розмірів внутрішнього заглиблення та зовнішньої щілини при 3D УЗД

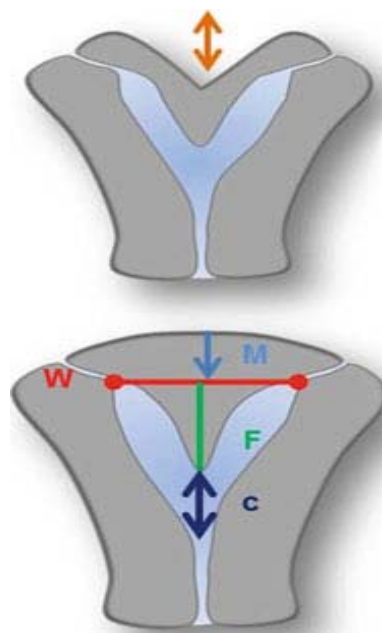


Рис.2.3. Основні мофометричні вимірювання матки при фронтальному 3D УЗД-зображенні

Під час проведення 3D УЗД вимірювали всі необхідні параметри та розміри, які дозволяють класифікувати аномалії розвитку матки. Вимірювали глибину зовнішньої щілини при оцінці зовнішнього контуру матки, при оцінці

внутрішнього контуру міометрію дна матки вимірювали товщину внутрішнього заглиблення [251, 368] (рис. 2.2, рис 2.3).

*Гістеросальпінгографію* проводили на 6-10-й день менструального циклу пацієнткам із безпліддям та невиношуванням вагітності на діагностичному рентгенівському апараті «10-Л-6-01» (ВАТ «Актюбрентген», Казахстан), в якості контрастної речовини використовували 76% розчин урографіну. При оцінці гістеросальпінгограм аналізували внутрішній контур матки, інвагінацію її дна, форму та розміри рогів і кут між ними, а також – прохідність та функціональний стан маткових труб.

*Магнітно-резонансну томографію* органів малого тазу проводили в пізню лютеїнову фазу менструального циклу або поза циклом при підозрі на обструктивні аномалії розвитку без контрастування в режимі сканування T1, T2 (томограф Optima MR450w1.5T, GE Healthcare, США). Дослідження виконувалось в сагітальній, аксіальній та фронтальній площинах [124].

*Діагностичну гістероскопію* виконували в першу фазу МЦ під довенним наркозом, з використанням жорсткого діагностичного гістероскопа Hamou з 30° оптикою і зовнішнім діаметром тубуса 5 мм (Karl Storz, Німеччина). В якості рідинного середовища використовували фізіологічний розчин натрію хлориду. Під час діагностичної гістероскопії оцінювали форму порожнини матки, стан ендометрію, вічок маткових труб, судинний малюнок, наявність внутрішньоматкової патології з обов'язковою біопсією ендометрію та подальшим патоморфологічним та імуногістохімічним дослідженням.

*Діагностичну лапароскопію* виконували в першу фазу МЦ, впродовж семи днів після закінчення менструації за закритою методикою з використанням лапароскопа Hopkins II з оптикою 0° (Karl Storz, Німеччина) на базі КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний перинатальний центр». Перед початком оперативного втручання з метою зменшення болю в ранньому післяопераційному періоді всім пацієнткам ректально вводили 1 (100 мг) супозиторій диклофенаку. В горизонтальному положенні пацієнтки



накладали пневмоперитонеум: через розріз в ділянці пупка з допомогою голки Вереша та інсуфлятора в черевну порожнину нагнітали газ CO<sub>2</sub> до моменту досягнення тиску 15 мм.рт.ст. Через центральний троакар діаметром 10 мм в черевну порожнину вводили лапароскоп і переводили пацієнтку в положення Тренделенбурга. Лапароскопічні інструменти вводили через додаткові 5 мм гвинтоподібні троакари, які встановлювали через проколи черевної стінки в безсудинному просторі на 2 см вище s.iliaca anterior superior. Після введення бокових троакарів з метою зменшення больового синдрому в післяопераційному періоді внутрішньочеревний тиск зменшували до 12 мм.рт.ст. Для проведення як гістерорезектоскопії, так і лапароскопії використовували електрохірургічний генератор Autocon 200 (Karl Storz, Німеччина).

Під час проведення лапароскопії оцінювали розміри, форму, зовнішній контур матки, її симетричність, стан яєчників та маткових труб, при потребі перевіряли прохідність маткових труб шляхом хромосальпінгоскопії. Оцінювали наявність ендометріозу, зросткового процесу тощо. При проведенні гістерорезектоскопії та лапароскопії антибіотикопрофілактику проводили за 30-60 хвилин до операційного втручання 1 дозою цефалоспорину II покоління.

Для характеристики *інформативності діагностичних методів* дослідження використовували об'єктивні параметри, найважливіші з яких – чутливість та специфічність. До допоміжних критеріїв інформативності відносили точність, прогностичність позитивного результату та прогностичність негативного результату [21].

Для розрахунку чутливості та специфічності певного методу його порівнювали зі "золотим стандартом" – методикою, яка вважається найбільш точною у визначений часовий період для діагностики захворювання (рис.2.4).



Рис. 2.4. Матриця варіантів інтерпретації результатів діагностики аномалій розвитку матки

*Чутливість* – здатність діагностичного методу давати правильний результат, який визначається як частка правдивопозитивних результатів серед всіх проведених тестів. Визначається за формулою:

$$\text{Чутливість} = \frac{\text{ПП}}{(\text{ПП} + \text{НН})} \times 100 \%$$
, де ПП - правильний позитивний результат, НН - неправильний негативний результат (хибнонегативний).

Результати дослідження порівнюються з результатами "золотого стандарту", дані якого є критерієм встановлення факту наявності чи відсутності захворювання. Чутливість апріорі показує, якою буде частка хворих, у яких дане дослідження дасть позитивний результат. Чим вища чутливість тесту, тим частіше з його допомогою буде виявлятися захворювання, тим, відповідно, він більш ефективний. У той же час, якщо такий високочутливий тест є негативним, то ймовірність захворювання невисока. Тому такі тести слід використовувати для виключення захворювання.

*Специфічність* – здатність діагностичного методу не давати при відсутності захворювання хибнопозитивного результату, який визначається

як частка правдивонегативних результатів серед здорових осіб в досліджуваній групі. Даний показник розраховується за формулою:

*Специфічність* =  $\text{ПН}/(\text{ПН}+\text{НП})\times 100\%$ , де ПН - правильний негативний результат, НП - неправильний позитивний результат (хибнопозитивний).

Чим вища специфічність методу, тим надійніше з його допомогою підтверджується захворювання, і тим, відповідно, він більш ефективний. Високоспецифічні тести корисні для підтвердження діагнозу, оскільки цей тест поверне дуже мало результатів, які є помилково позитивні.

У медичній діагностиці оптимальний метод дослідження повинен бути як високочутливим, так і високоспецифічним. Для створення оптимального діагностичного методу, необхідно знайти компроміс між показниками чутливості та специфічності, при яких будуть оправдані фінансові затрати на обстеження.

*Точність методу* – частка правильних результатів тесту (сума хибнопозитивних і хибнонегативних результатів) серед всіх обстежених пацієнтів. Точність показує, скільки всього правильних результатів отримано в ході використання даного методу дослідження.

*Точність* =  $(\text{ПП}+\text{ПН})/(\text{ПП}+\text{НП}+\text{ПН}+\text{НН})\times 100\%$ , де ПП - правильний позитивний результат, НН – неправильний негативний результат (хибнонегативний), ПН – правильний негативний результат, НП – неправильний позитивний результат (хибнопозитивний).

*Прогностичність позитивного результату* (ППР) – ймовірність захворювання при позитивному результаті діагностичного дослідження, що визначається як пропорція правдивопозитивних результатів серед всіх позитивних значень тесту.

*Прогностичність негативного результату* (ПНР) – ймовірність відсутності захворювання при негативному (нормальному) результаті діагностичного дослідження, яка визначається як пропорція правдивонегативних результатів тесту серед всіх негативних значень [21].

*Патоморфологічне та імуногістохімічне дослідження* біоптатів ендометрію виконувалось за загальноприйнятими методиками [80]. Імуногістохімічне дослідження ендометрія виконували шляхом демаскування антигенів на серійних парафінових зрізах. Досліджували рецептивність ендометрію шляхом визначення ER і PR (естрогенові і прогестеронові рецептори, ER-estrogen receptor, PR-progesterone receptor). Імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогенів (PE), прогестерону (PP), маркера ХЕ (плазматичні клітини) CD138, проводили на парафінових зрізах товщиною 4-5 мікрон, які поміщали на скла, оброблені полі-L-лізином з використанням в якості первинних антитіл моноклональних антитіл, специфічних до PE (anti-Human Estrogen Receptor alfa Clone EP1, Dako, Данія), PP (anti-Human Progesterone Receptor Clone PgR 636, Dako, Данія).

Експресію CD138 (Clone MI-16, Dako, Данія) визначали за наявністю позитивно забарвлених плазматичних клітин серед ендометріальної стромі та в ендометріальних залозах на всьому полі гістологічного зрізу.

Оцінку результатів імуногістохімічної реакції проводили напівкількісним методом, враховуючи кількість клітин з позитивною імуногістохімічною реакцією та ступінь прояву імуногістохімічної реакції – сильний (+++), помірний (++) , незначний (+), відсутність експресії (0), порівнюючи результати з відповідними контролями (позитивним і негативним). В якості позитивного контролю застосовували моноклональні антитіла проти пан-цитокератинів, в якості негативного контролю - забуферений фізіологічний розчин, який замість моноклональних антитіл наносили на гістологічні зрізи.

Оцінювали результат реакції за допомогою системи EnVision (система візуалізації K 801221 EnVision FLEX, Dako Autostainer Instruments) та фотографували світловим мікроскопом (збільшення  $\times$  400) [80].

*Оцінка якості життя і сексуальної функції жінок основної когорти* проводилась з використанням опитувальників SF-12 та FSFI [258].

Якість життя пацієнток оцінювали за допомогою 12-позиційного короткого опитувальника здоров'я SF-12 (The 12-item Short Form Survey). Опитувальник SF-12 стосується загальних аспектів якості життя [414]. SF-12 побудований з використанням запитань, взятих з кожного з 8 аспектів опитування опитувальника SF-36: фізичне функціонування (Physical Functioning - PF), рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning RP), інтенсивність болю (Bodily pain - BP), загальний стан здоров'я (General Health - GH), життєва активність (Vitality - VT), соціальне функціонування (Social Functioning - SF), рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (Role-Emotional - RE), психічне здоров'я (Mental Health - MH). Коротка форма опитувальника якості життя (SF-12) розроблена таким чином, щоб мати схожі характеристики з SF-36, займаючи при цьому менше часу. Сумарна оцінка SF-12 складається із двох субодиноць: оцінки психічного компонента (Mental component score – MCS-12) та оцінки фізичного компонента (Physical component score – PCS-12) [106].

Для оцінки *сексуальної дисфункції* використовували опитувальник FSFI (Female Sexual Function Index) – індекс жіночої сексуальної функції, який включає 19 запитань, що стосуються 6-ти сфер сексуальної функції: бажання, збудження, зволоження, оргазм, задоволення, біль [316, 363].

*Статистична обробка результатів.* Результати обстежень були зведені в електроні таблиці бази даних. Статистичну обробку результатів проводили з використанням програмного пакету «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США) та «Microsoft Excel-2010» відповідно до існуючих рекомендацій [87, 104, 123]. Результати аналізу кількісних параметрів представлені у вигляді оцінок вибіркового середнього (Mean), середнього значення ( $M \pm m$ ), похибки середнього ( $m$ ), стандартного відхилення (SD), а також у вигляді медіани (Median) і верхнього-нижнього кватилей (Q1-Q3), якісні показники – у вигляді абсолютних або відносних часток ( $n$ , %). При аналізі

достовірності різниці середніх величин між групами (в залежності від типу розподілу аналізованих показників) розраховували значення t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок або U-критерію Манна-Уїтні. При проведенні порівнянь парних показників всередині групи застосовували парний t-критерій Ст'юдента або критерій Вілкоксона. Для опису зв'язків між порядковими ознаками застосовували непараметричний кореляційний аналіз з використанням методів Пірсона і Спірмена. Відмінності середніх величин вважали значущими з рівнем ймовірності не менше 95% ( $p < 0,05$ ).

Для виявлення та оцінки взаємозв'язків між кількісними показниками проводили кореляційний аналіз, за силою зв'язку кореляційну залежність вважали тісною (сильною) при  $r > 0,75$ , середньою – при  $r$  в діапазоні  $0,3-0,75$ , слабкою при  $r < 0,3$ . Високо значимою вважали кореляцію при  $r$ , який відповідає рівню статистичної значущості  $p \leq 0,01$ , значимою – при  $r$ , що відповідає рівню статистичної значущості  $p \leq 0,05$ .

Для оцінки інформативності інструментальних методів обстеження використовували лінійнозважений статистичний коефіцієнт каппа Коена ( $\kappa$ ), який представляє ступінь точності та надійності в статистичній класифікації, вимірюючи узгодженість між двома оцінювачами. Результати отриманого індексу каппа Коена інтерпретували наступним чином:  $0,01 - 0,20$  незначна узгодженість,  $0,21 - 0,40$  легка,  $0,41 - 0,60$  середня,  $0,61 - 0,80$  вище середнього;  $0,81 - 1,00$  майже ідеальна або ідеальна узгодженість.

Асоціацію певної ознаки з ризиком розвитку певної патології в ретроспективному дослідженні оцінювали за допомогою розрахунку відношення шансів (OR, odds ratio) (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ – довірчий інтервал) (95% confidence interval, CI), для оцінки відношення частоти наслідків при дії певного чинника до наслідків за відсутності його впливу розраховували відносний ризик (RR, relative risk) (ВР) з 95% довірчим інтервалом (95% confidence interval, CI).

### РОЗДІЛ 3

## КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АНОМАЛІЙ РОЗВИТКУ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ У ПАЦІЄНТОК РІЗНИХ ВІКОВИХ ПЕРІОДІВ

### 3.1. Ретроспективний аналіз діагностично-лікувальних заходів за наявності аномалій розвитку статевих органів у реальній клінічній практиці

На першому етапі дослідження проведено аналіз медичної документації 124 жінок репродуктивного віку та дівчат-підлітків із верифікованими аномаліями розвитку статевих органів (АРСО), яким спеціалізована медична допомога надавалась у 2010-2014 рр.

Метою ретроспективного дослідження був аналіз заходів для встановлення діагнозу аномалії розвитку матки, тривалості діагностичного процесу від моменту появи скарг та/або першого звернення за медичною допомогою, причини звернення за медичною допомогою, особливостей використання термінології, характеру і обґрунтованості оперативних втручань.

Відповідно до типу аномалій розвитку статевих органів (обструктивна або необструктивна аномалія) ретроспективна когорта була розподілена на дві групи. У I-Р групу увійшли 39 пацієнток із обструктивними аномаліями розвитку статевих органів, у II-Р групу – 85 жінок з необструктивними аномаліями розвитку статевих органів.

Вік жінок ретроспективної когорти коливався від 14 до 49 років і склав в середньому  $21,8 \pm 7,6$  років (табл.3.1).

Середній вік пацієнток групи I-Р склав  $16,4 \pm 2,0$  років і був достовірно нижчим порівняно із пацієнтками групи II-Р ( $p < 0,0001$ ).

Таблиця 3.1

**Вікова характеристика жінок із аномаліями розвитку статевих органів (ретроспективна когорта) (n, %)**

Групи	Вік (роки)			Середній вік M ± σ
	14-18	19-34	35-49	
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
I-P (n=39)	30 (76,9)	9 (23,1)	–	16,4±2,0
II-P (n=85)	8 (9,4)* p<0,0001	58 (68,2) p<0,0001	19 (22,4)	29,2±4,9** p=0,0173
Всього (n=124)	38 (26,6)	67 (56,5)	19 (16,9)	21,8±7,6

Примітка: \* p<0,0001 достовірність відмінності вікової структури між I-P та II-P групами

\*\* p<0,05 достовірність відмінності середнього віку між I-P та II-P групами

Обструктивні APCO (з порушенням відтоку менструальної крові) частіше діагностуються у більш ранньому (пубертатному) віці порівняно з необструктивними APCO. В той же час APCO без порушення відтоку менструальної крові (необструктивні) діагностують значно пізніше, в середньому у віці 29,2±4,9 роки.

Аналіз первинного звернення пацієнок з верифікованими в наступному аномаліями розвитку статевих органів засвідчив як різноманітність причин звернення, так і фахівців першого звернення (табл.3.2).

Аналіз структури первинного звернення пацієнок показав, що тільки у 21 (53,9 %) випадку пацієнки I-P групи (обструктивні аномалії розвитку статевих органів) звертались до профільних фахівців (гінеколога і дитячого гінеколога), тоді як звернення до непрофільних фахівців районного і міського рівнів склали 19 (48,7 %) і 20 (51,3 %) випадків відповідно. Як показав подальший аналіз, недостатня обізнаність з клінічними проявами



обструктивних аномалій розвитку статевих органів суміжних фахівців первинного рівня спеціалізованої допомоги була однією з причин пізньої достовірної верифікації обструктивних аномалій розвитку статевих органів і проведення необґрунтованих хірургічних втручань (табл.3.2).

Таблиця 3.2

**Структура первинного звернення пацієнок із аномаліями розвитку статевих органів (ретроспективна когорта) (n, %)**

Заклад і фах спеціаліста першого звернення	Групи ретроспективної когорти		P
	I-P (n=39)	II-P (n=85)	
	абс. (%)	абс. (%)	
Педіатр	3 (7,7)	–	–
Уролог	8 (20,5)*	2 (2,4)	0,0074
Гінеколог	9 (23,1)*	80 (94,1)	<0,0001
Дитячий гінеколог	12 (30,8)	–	–
Хірург	7 (17,9)*	3 (3,5)	0,0275
Центральна районна лікарня	19 (48,7)	36 (42,4)	>0,05
Міська лікарня	20 (51,3)	49 (57,6)	>0,05

Примітка: \* достовірність відмінності між I-P та II-P групами

Водночас у II-P групі тільки у 2 (2,4 %) випадках первинним було звернення до уролога, що може бути пояснено наявністю репродуктивних порушень як причини первинного звернення.

Домінуючими скаргами при первинному зверненні пацієнок були первинна аменорея, больовий синдром, дисменорея, безпліддя, невиношування вагітності та аномальні маткові кровотечі (АМК) (табл.3.3).

У I-P групі основними скаргами були первинна аменорея (76,9 %), гострий біль внизу живота (17,9 %), циклічний ниючий біль внизу живота (46,1 %), тоді як у пацієнок II-P групи дисменорея (62,4 %), хронічний

тазовий біль (32,9 %), АМК (27,1 %) і невиношування вагітності (27,1 %), безпліддя (24,7 %) (табл.3.3).

Таблиця 3.3

**Скарги пацієнок ретроспективної когорти при первинному зверненні  
(n, %)**

Скарги пацієнок	Групи ретроспективної когорти	
	I-P (n=39)	II-P (n=85)
	абс. (%)	абс. (%)
Первинна аменорея	30 (76,9)	–
Вторинна аменорея	–	9 (10,6)
Гострий біль внизу живота	7 (17,9)* p=0,0275	3 (3,5)
Циклічний ниючий біль внизу живота	18 (46,1)	–
Хронічний тазовий біль	–	28 (32,9)
АМК	–	23 (27,1)
Невиношування вагітності	–	23 (27,1)
Безпліддя	–	21 (24,7)
Дисменорея	7 (17,9)* p<0,0001	53 (62,4)

Примітка: \* достовірність відмінності між I-P та II-P групами

Особливу увагу звертали на час від появи перших скарг до встановлення обґрунтованого діагнозу обструктивних аномалій розвитку статевих органів коливався від 4 до 9 місяців ( $6,6 \pm 1,8$  місяців) (I-P група), тоді як у II-P групі цей час займав від 1 до 4 років (в середньому  $36,1 \pm 8,9$  місяців) ( $p < 0,05$ ).

Основними методами діагностики АРСО у пацієнок ретроспективної когорти були 2D УЗД 107 (86,3 %), ГСГ – 29 (23,4 %), тоді як МРТ було проведено тільки у 12 (9,7%) пацієнок I-P групи.

Серед екстрагенітальної захворюваності у жінок із APCO спостерігалась патологія шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної та сечовидільної систем. Майже кожна третя пацієнтка I-P групи мала вроджену аномалію розвитку нирок (табл.3.4).

Таблиця 3.4

**Соматична захворюваність жінок із аномаліями розвитку статевих органів ретроспективної когорти (n, %)**

Нозологія	Групи ретроспективної когорти	
	I-P (n=39)	II-P (n=85)
	абс. (%)	абс. (%)
ХОЗЛ	1 (2,6)	4 (4,7)
Гіпертонічна хвороба I-II А ст.	–	4 (4,7)
Хронічний гастродуоденіт	2 (5,1)	7 (8,2)
Холецистит	–	3 (3,5)
Варикозна хвороба вен ніг	–	5 (5,9)
Хронічний пієлонефрит	9 (23,1)* p=0,0059	3 (3,5)
Аномалії розвитку сечовидільної системи	17 (43,6)* p<0,0001	7 (8,2)

Примітка: \* достовірність відмінності між I-P та II-P групам

Супутня гінекологічна патологія достовірно частіше спостерігалась у пацієнток II-P груп, що в першу чергу пояснюється переважанням у даній групі жінок більш старшого віку (табл.3.5). З однаковою частотою спостерігалися дисбіотичні і запальні ураження нижніх відділів генітального тракту, функціональні кісти яєчника, однак у II-P групі вірогідно частіше зустрічався генітальний ендометріоз (18,8 % при 5,1 % у I-P групі, p=0,0137), поліп тіла матки (16,5 % при 5,1 % у I-P групі, p=0,0347), лейоміома матки (7,1 %), синдром полікістозних яєчників (табл.3.5).

Таблиця 3.5

**Супутня гінекологічна патологія жінок із аномаліями розвитку  
статевих органів ретроспективної когорти (n, %)**

Гінекологічна патологія	Групи ретроспективної когорти	
	I-P (n=39)	II-P (n=85)
	абс. (%)	абс. (%)
ХЗЗОМТ	–	8 (9,4)
Вульвовагініт	5 (12,8)	12 (14,1)
Бактеріальний вагіноз	3 (7,7)	14 (16,5)
Функціональна кіста яєчника	4 (10,3)	6 (7,1)
Позаматкова вагітність	–	4 (4,7)
Лейоміома матки	–	6 (7,1)
Генітальний ендометріоз	2 (5,1)	16 (18,8)* p=0,0137
СПКЯ	1 (2,6)	5 (5,9)
Поліп тіла матки	2 (5,1)	14 (16,5)* p=0,0347

Примітка: \* достовірність відмінності між I-P та II-P групам

Наслідком пізньої діагностики обструктивних аномалій розвитку статевих органів був розвиток скупчення крові не тільки у піхві, але й у верхніх відділах генітального тракту (рис.3.1), що було причиною розвитку гострого больового синдрому і зумовлював необґрунтовані операційні втручання. Тільки у 14 (35,9 %) випадках наявності обструктивних аномалій розвитку статевих органів діагностика гематокольпосу була проведена вчасно, до трьох місяців з моменту появи циклічного болю внизу живота (рис.3.1).

Відтермінування верифікації діагнозу призводило до поширення скупчення крові з утворенням гематометри (12; 30,8 %), гематосальпінксу (8;

20,5 %), а у 5 (12,8 %) випадках – гемоперитонеуму з розвитком клінічної картини гострого живота.

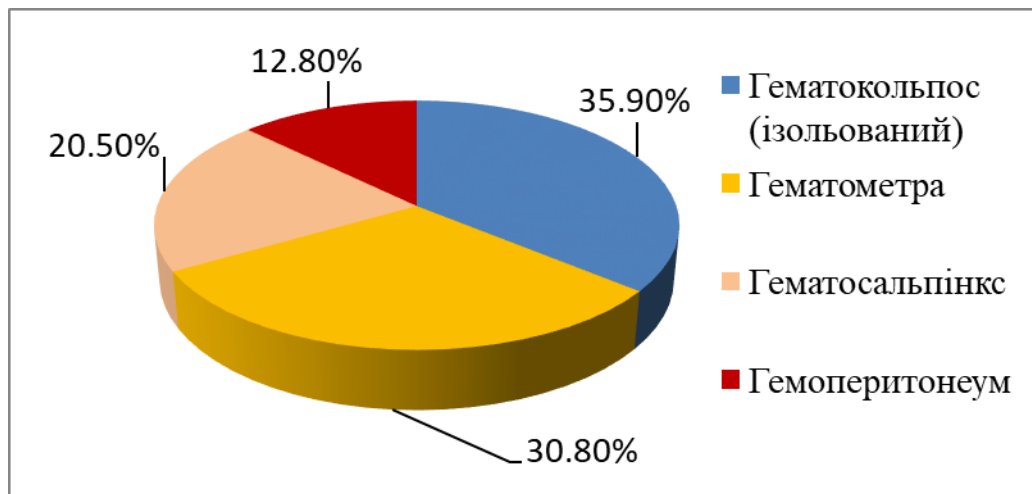


Рис.3.1. Частота розвитку скупчення крові у різних структурах статевих органів при обструктивних аномаліях розвитку статевих органів

Обстеження з приводу безпліддя проходила 21 (24,7 %) пацієнтка II-Р групи. Вагітності в анамнезі мали місце у 48 (56,5 %) жінок II-Р групи ретроспективної когорти, однак народжувала тільки 21 (43,8 %) пацієнтка. Серед наслідків вагітностей звертала на себе увагу значна частота самовільного переривання вагітності. При цьому спостерігалась вдвічі більша частота пізніх викиднів (16; 30,8 %) порівняно з ранніми (8; 15,4 %) ( $p=0,016$ ) (табл.3.6). Високою була частота передчасних пологів (10) – 45,4 % всіх пологів. Необхідно відмітити, що тільки у 5 (23,8 %) жінок із 21, які народжували, діагноз аномалії розвитку статевих органів був встановлений до першої вагітності. У зв'язку з ускладненнями у пологах 9 (40,9 % по відношенню до всіх пологів жінок II-Р групи) пацієнток були розроджені операцією кесарева розтину (табл.3.6).

Таблиця 3.6

**Наслідки вагітності у жінок із аномаліями розвитку статевих органів ретроспективної когорти (n, %)**

Наслідки вагітності		II-P група (n=85)
		абс. (%)
Вагітніли		48 (56,5)
Народжували		21 (24,7)
Одна вагітність		31 (36,5)
Дві і більше вагітностей		17 (20,0)
Позаматкова вагітність		4 (4,7)
Всього вагітностей		52
Наслідки вагітностей (% до всіх вагітностей)	Всього пологів	22 (42,3)
	Термінові пологи	12 (54,6)
	Передчасні пологи	10 (45,4)
	Кесарів розтин	9 (40,9)
	Ранній самовільний викидень	8 (15,4)
	Пізній самовільний викидень	16 (30,8)
	Артифіційний аборт	2 (3,9)

Аналіз структури APCO по заключному діагнозу у жінок ретроспективної когорти продемонстрував значну варіабельність діагнозів відповідно до різноманітності та складності аномалій розвитку жіночих статевих органів. Аналіз показав суттєву невідповідність використаної термінології щодо типу APCO у випадках проведення повторних однотипних обстежень – у 10 (25,6 %) випадках у I-P групі та у 19 (22,4%) – II-P групі та відсутність використання класифікації ESHRE/ESGE. Наведені дані можуть свідчити про відсутність єдиних підходів до трактування даних УЗ-обстежень та ГСГ, низьку обізнаність спеціалістів променевих методів

діагностики з проблемою АРСО, недостатню точність УЗД та ГСГ в диференційній діагностиці різних типів АРСО.

Таблиця 3.7

**Структура аномалій розвитку статевих органів у жінок  
ретроспективної когорти (n, %)**

Тип аномалій розвитку статевих органів	Групи ретроспективної когорти	
	I-P (n=39)	II-P (n=85)
	абс. (%)	абс. (%)
Атрезія гімена	16 (41,0)	–
Поперечна перегородка піхви	10 (25,6)	–
Агенезія піхви та цервікального каналу при функціонуючій нормальній матці	2 (5,1)	–
Функціонуюча рудиментарна матка, агенезія піхви і шийки матки	4 (10,3)	–
Однорога матка з функціонуючим рудиментарним рогом	4 (10,3)	–
Дворога матка з функціонуючим рудиментарним рогом	3 (7,7)	–
Сідловидна матка	–	10 (11,8)
Внутрішньоматкова перегородка (неповна)	–	27 (31,8)
Внутрішньоматкова перегородка (повна)	–	8 (9,4)
Повна перегородка порожнини матки та шийки	–	4 (4,7)
Повне подвоєння матки, шийки і піхви	–	4 (4,7)
Дворога матка	–	16 (18,8)
Подвоєна матка	–	2 (2,4)
Подвоєна матка та шийка	–	2 (2,4)
Дворога матка з нефункціонуючим рудиментарним рогом	–	2 (2,4)
Однорога матка з нефункціонуючим рудиментарним рогом	–	6 (7,1)
Синдром Майєра-Рокітанського-Кюстера	–	4 (4,7)

Найбільш поширеною аномалією розвитку статевих органів серед пацієнок I-P групи були атрезія гімену (16; 41,0 %) і поперечна перегородка піхви (10; 25,6 %), серед пацієнок II-P групи – внутрішньоматкова перегородка в комбінації з перегородкою шийки матки та піхви чи без неї 39 (45,9 %) (табл.3.7). Звертає на себе увагу той факт, що у 13 (33,3 %) пацієнок I-P групи мали місце повторні операції, при цьому перше оперативне втручання проводилось в ургентному порядку з приводу симптоматики гострого живота (діагностична лапароскопія, лапаротомія з приводу «гострого живота» без корекції аномалії розвитку статевих органів (табл.3.8).

Таблиця 3.8

**Оперативні втручання у пацієнок ретроспективної когорти (n, %)**

Вид оперативного втручання	Групи ретроспективної когорти	
	I-P (n=39)	II-P (n=85)
	абс. (%)	абс. (%)
Діагностична лапароскопія	6 (15,4)	–
Лапаротомія з приводу «гострого живота»	7 (17,9)	–
Операція кесарева розтину	–	9 (10,6)
Розсічення гімена	16 (41,0)	–
Дефлорація, розсічення поперечної перегородки піхви	7 (17,9)	–
Розсічення поздовжньої перегородки піхви	–	2 (2,4)
Гістеректомія	2 (4,1)	3 (3,5)
Резекція функціонуючого рудиментарного рогу	–	7 (8,2)
Гістероскопія	–	10 (11,8)
Діагностична гістеролапароскопія	–	8 (9,4)
Резекція внутрішньоматкової перегородки	-	5 (5,9)
Лапароскопічна асистенція некольпопоезу	-	2 (2,4)



Аналіз проведених операційних втручань у пацієнок ретроспективної когорти засвідчив, що пізнє встановлення правильного діагнозу внаслідок відсутності настороженості щодо можливої наявності аномалій розвитку статевих органів, відсутності огляду гінеколога або дитячого гінеколога при первинному зверненні до спеціалістів іншого фаху, зумовлюють проведення необґрунтованих і повторних оперативних втручань, а у деяких випадках до проведення гістеректомії, що позбавляє пацієнтку дітородної функції (табл.3.8).

Повторні оперативні втручання у пацієнок II-P групи виконувались тільки у 6 (7,1 %) випадках (видалення рудиментарного рогу, повторна резекція внутрішньоматкової перегородки) ( $p=0,0013$  порівняно з I-P групою) (табл.3.8).

Таким чином, проведений ретроспективний аналіз засвідчив відсутність активного виявлення АРСО, що особливо наглядно простежується у підлітковому віці. Діагностика вродженої патології репродуктивних органів відбувається із затримкою навіть за наявності скарг на відсутність менструації, нез'ясований больовий синдром або є знахідкою при оперативному розродженні, проведенні вишкрібання стінок порожнини матки при ранніх і пізніх втратах вагітності, проведенні артіфіційного аборту або при поглибленому обстеженні пацієнок з приводу безпліддя, невиношування вагітності, АМК. Безсистемне обстеження, відсутність узгодженої тактики ведення пацієнок при підозрі на АРСО, використання різної термінології та класифікації, брак комунікації між фахівцями різних спеціальностей веде до пізньої верифікації діагнозу, повторних оперативних втручань. Особливу групу складають жінки з обструктивними та складними АРСО, оскільки неадекватний менеджмент може мати довгострокові наслідки для репродуктивного, психологічного та сексуального здоров'я. Залучення мультидисциплінарної команди до передопераційного ведення, хірургічного втручання та післяопераційної реабілітації має бути

невід’ємною складовою успішного менеджменту пацієнок із аномаліями розвитку статевих органів.

Отримані при проведенні ретроспективного аналізу дані стали підставою для обґрунтування та запровадження системи активного скринінгу аномалій розвитку статевих органів у дівчат-підлітків та жінок репродуктивного віку.

### 3.2. «Активний скринінг» аномалій розвитку статевих органів у жінок різних вікових груп (когортне проспективне дослідження)

На другому етапі проведено когортне проспективне дослідження з використанням скринінгового ультразвукового обстеження 1900 дівчат-підлітків 14-18 років і жінок репродуктивного віку з порушеннями менструальної та репродуктивної функції (больовий синдром, дисменорея, порушення менструального циклу, безпліддя, невиношування вагітності, ускладнення вагітності і пологів) з прицільним пошуком аномалій розвитку репродуктивних органів. Серед них були обстежені 281 (14,8 %) дівчина-підліток віком 14 – 18 років, 475 (25,0 %) молодих жінок віком 19 – 24 роки, 490 (25,8 %) жінок віком 25 – 30 років, 467 (24,6 %) жінок віком 31 – 37 років і 187 (9,8 %) – віком 38 – 43 роки (рис.3.2).

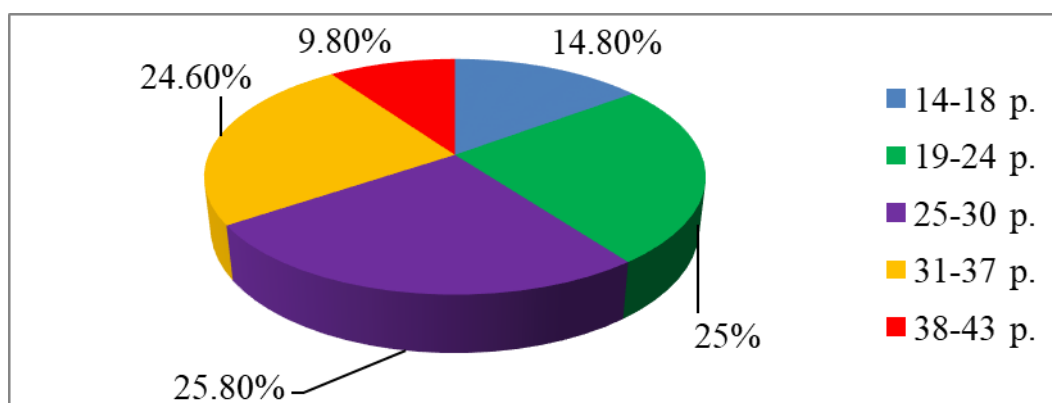


Рис. 3.2. Вікова структура пацієнок когортного проспективного дослідження на II етапі

У 993 (52,3 %) випадках ультразвукове обстеження проводилось вперше. У 602 (31,7 %) пацієток ультразвукове обстеження з різних причин проводилось раніше, аномалії розвитку статевих органів виявлені не були.

Приводом звернення для проведення 2D ультразвукове обстеження були скерування суміжних спеціалістів (уролога, педіатра, хірурга) – 186 (9,8 %), больовий синдром, у тому числі первинна і вторинна дисменорея – 497 (26,2 %), порушення менструального циклу, у тому числі первинна і вторинна аменорея – 367 (19,3 %), безпліддя – 545 (28,7 %). На обстеження після втрати першої вагітності звернулось 305 (16,1 %) пацієток, у яких раніше ультразвукове обстеження проводилось е під час вагітності (табл.3.9).

*Таблиця 3.9*

**Скарги пацієток когортного проспективного дослідження при  
зверненні на УЗ-обстеження (n, %)**

Скарги пацієток	Когортне проспективне дослідження (n=1900)
	абс. (%)
Первинна аменорея	47 (2,5)
Вторинна аменорея	61 (3,2)
Порушення МЦ	108 (5,7)
АМК	151 (7,9)
Первинна дисменорея	117 (6,2)
Вторинна дисменорея	106 (5,6)
Циклічний ниючий біль внизу живота	40 (2,1)
Невизначений больовий синдром	234 (12,3)
Невіношування вагітності	305 (16,1)
Безпліддя	545 (28,7)

За даними гінекологічного та 2D ультразвукового обстеження аномалії розвитку статевих органів діагностовано у 179 (9,4 %) пацієнток: атрезія гімена та поперечна перегородка піхви – 22 (12,3 %), перегородка матки – 79 (44,1 %), двоорога матка – 40 (22,3 %), одноорога матка – 32 (17,9 %), аплазія піхви та матки (синдром Майєра-Рокітанського-Кюстера-Хаузера) – 5 (2,8 %), аплазія піхви при функціонуючій матці – 1 (0,6 %).

Однак повна верифікація виявлених аномалії розвитку статевих органів згідно класифікації ESHRE/ESGE та розробка адекватного плану лікувально-реабілітаційних вимагає проведення комплексного обстеження, дані про що представлені у наступному розділі роботи.

### **3.3. Верифікація виявлених аномалій розвитку статевих органів у пацієнток різних вікових груп**

Не зважаючи на значний технологічний процес, діагностика та диференційна діагностика APCO продовжує залишатись складним і довготривалим процесом. Попри те, що аномалії розвитку органів репродуктивної системи – вроджена патологія, її запідозрюють або діагностують переважно на третьому десятку життя жінки, коли з'являються порушення репродуктивного здоров'я.

З точки зору класичного процесу розвитку Мюллерових протоків важливо розрізняти 4 типи APCO залежно від того, на якому ембріологічному етапі виникло порушення [157]:

1. Аномалії, спричинені повною або частковою агенезією одного (одноорога матка) або обох Мюллерових протоків (Синдром Майєра-Рокітанського-Кюстера).

2. Аномалії, спричинені повною або частковою відсутністю злиття (дворога матка).

3. Аномалії, спричинені повною або частковою відсутністю резорбції перегородки між Мюллеровими протоками (часткова або повна внутрішньоматкова перегородка).

4. Аномалії, спричинені відсутністю подальшого розвитку (гіпопластична, Т-подібна матка).

Аномалії розвитку жіночих статевих органів включають широкий спектр різноманітних комбінацій анатомічних порушень. Правильний діагноз і класифікація даної патології вкрай важливі з огляду на те, що репродуктивні наслідки та менеджмент таких пацієнток має широку варіабельність залежно від типу аномалії. Більше того, рання діагностика АРСО допомагає уникнути пролонгованого симптоматичного періоду та ускладнень, які можуть виникати згодом: безпліддя, ендометріоз, невиношування тощо [236].

Одним з важливих факторів, який впливає на оцінку поширеності АРСО – це методи обстеження, які використовуються для їх діагностики. Впродовж багатьох років дискутується питання інформативності різних методів діагностики аномалій розвитку жіночих статевих органів. На сьогодні основними діагностичними методами у верифікації діагнозу аномалії розвитку статевих органів є 2D УЗД, ГСГ, 3D УЗД, МРТ, гістеро- та лапароскопія, інформативність яких істотно різниться.

Однією з вимог до методу діагностики АРСО є можливість точно оцінити як внутрішній, так і зовнішній контур матки. Наприклад, ізольоване проведення ГСГ або гістероскопії може показати внутрішнє заглиблення маткового контуру, але не дасть можливості оцінити зовнішній контур для диференціації між внутрішньоматковою перегородкою та дворогою маткою. В той час як 3D УЗД та МРТ дають змогу оцінити як внутрішній, так і зовнішній контур матки, а також визначити товщину стінки матки. Одночасне проведення гістеро- та лапароскопії вважається «золотим стандартом» діагностики вроджених АРСО. Проте, лапароскопія є

непараметричним методом обстеження і результати діагностики значною мірою залежить від суб'єктивної оцінки хірурга. Крім того лапароскопія є інвазивною методикою, тому наукові зусилля були зосереджені на пошуку високоінформативного та неінвазивного методу діагностики APCO, що за точністю наближений до гістеролапароскопії.

Точну верифікацію виявлених аномалій розвитку статевих органів проводили у 118 пацієток основної когорти (жінки раннього і пізнього репродуктивного віку з II і III груп) з використанням комплексу методів, що включав гінекологічне дослідження, 2D УЗД, гістеросальпінгографію, 3D УЗД, гістеро-, лапароскопію (118 пацієток), МРТ. У пацієток підліткового віку комплекс методів передбачав проведення огляду зовнішніх статевих органів, ректоабдомінальне обстеження, 2D УЗД, МРТ.

При 2D УЗД сканування матки проводилось від шийки до дна матки в поперечному та косому зрізах, а також в сагітальній площині, на яких звертали увагу на присутність специфічних ознак аномалій розвитку матки та її зовнішній контур.

Діагностичну гістероскопію проводили з використанням діагностичного 5-мм гістероскопа. У випадку подвоєної шийки матки, по чергово виконувалось обстеження обох порожнин матки. Відповідно до протоколу гістероскопії оцінювали цервікальний канал (форму, розмір, контур, довжину, наявність перегородки, патологічних включень), порожнину матки (форму, розмір, контур, кількість, наявність чи відсутність патології ендометрію, наявність та довжину маткової перегородки) і вічка маткових труб (розташування, прохідність).

Під час лапароскопії оцінювали розмір і зовнішній контур матки.

При оцінці гістеросальпінгограм аналізували внутрішній контур матки, інвагінацію її дна, форму та розміри рогів і кут між ними, а також – стан маткових труб.

Оцінка інформативності різних методів обстеження в діагностиці АРСО базувалась на визначенні діагностичної точності (Т), чутливості (Ч) та специфічності (С) методу. Прогностичність позитивного результату (ППР) та прогностичність негативного результату (ПНР) були оцінені у всій групі пацієнтів і розраховані для окремих АРСО. Узгодженість між інструментальними методами дослідження та гістеро-, лапароскопією була оцінена за допомогою лінійнозваженого індексу каппа Коена.

Розподіл аномалій розвитку матки, що були верифіковані у жінок репродуктивного віку при гістероскопії/лапароскопії, виглядав наступним чином:

- дисморфічна матка (клас U1) – 1 (0,8%) випадок;
- перегородка матки (клас U2) – 66 (55,9%);
- дворога матка (клас U3) – 28 (23,7%);
- однорога матка (клас U4) – 21 (17,8%);
- апластична матка (клас U5) – 2 (1,7 %) випадок.

У 15 (12,7 %) пацієток поряд з аномаліями розвитку матки було діагностовано цервікальні та вагінальні аномалії розвитку: подвоєна «нормальна» шийка (підклас С2) – 13 (86,7 %), аплазія шийки (підклас С4) – 2 (13,3 %), поздовжня перегородка піхви без обструкції (підклас V1) – у 13 (86,7 %), аплазія піхви (підклас V4) – 1 (6,7 %).

Таким чином, при проведенні верифікації аномалій розвитку статевих органів чутливість 2D УЗД склала 68,6 %, ГСГ – 83,1 % ( $p=0,0046$ ) (табл.3.10). Найбільш чутливим методом (98,3 %) в діагностиці типу АРСО виявилось трансвагінальне 3D УЗД ( $p<0,0001$  порівняно з 2D УЗД та ГСГ).

Специфічність 2D УЗД в діагностиці АРСО була вищою порівняно з гістеросальпінгографією ( $p=0,011$ ).

Точність 2D УЗД в діагностиці АРСО склала 71,2 % і була достовірно нижчою порівняно з ГСГ ( $p=0,0216$ ), тоді як точність 3D УЗД була достовірно вищою порівняно з 2D УЗД та ГСГ ( $p<0,0001$ ) і склала 97,5 %.

Індекс каппа Коена був найнижчим для 2D УЗД. Точну узгодженість між результатами 3D УЗД і гістеро- та лапароскопії встановлено у 115 зі 118 пацієнток (індекс каппа Коена 0,906).

Таблиця 3.10

**Інформативність методів візуалізації в діагностиці аномалій розвитку жіночих статевих органів у порівнянні з гістеро-лапароскопією**

Показники	Методи візуалізації		
	2D УЗД	ГСГ	3D УЗД
Чутливість (%) 95% ДІ	68,6* (60,0-77,0) (81/118)	83,1* (76,0-90,0) (98/118)	98,3 (96,0-100) (116/118)
Специфічність (%) 95% ДІ	88,9** (74,0-100) (16/18)	77,8* (59,0-97,0) (14/18)	94,4 (84,0-100) (17/18)
Точність (%) 95% ДІ	71,2* (64,0-79,0) (84/118)	82,2* (76,0-89,0) (97/118)	97,5 (95,0-100) (115/118)
ППР (%) 95% ДІ	97,6 (94,0-100) (81/83)	96,1 (92,0-100) (98/102)	99,1 (91,0-99,0) (116/117)
ПНР (%) 95% ДІ	30,2* (16,0-44,0) (16/41)	41,2* (25,0-58,0) (14/34)	89,4 (76,0-100) 17/19
Коефіцієнт каппа Коена	0,252	0,442	0,906

Примітка: \* $p < 0,0001$  – різниця достовірна порівняно з 3D УЗД;

\*\* $p < 0,05$  – різниця достовірна порівняно з ГСГ

На основі оцінки інформативності 2D УЗД в диференційній діагностиці різних типів АРСО доведено, що найбільші труднощі виникають



при застосуванні даного методу при спробі диференціації перегородки матки від дворогої матки та однорогої матки від нормальної матки (рис. 3.3).

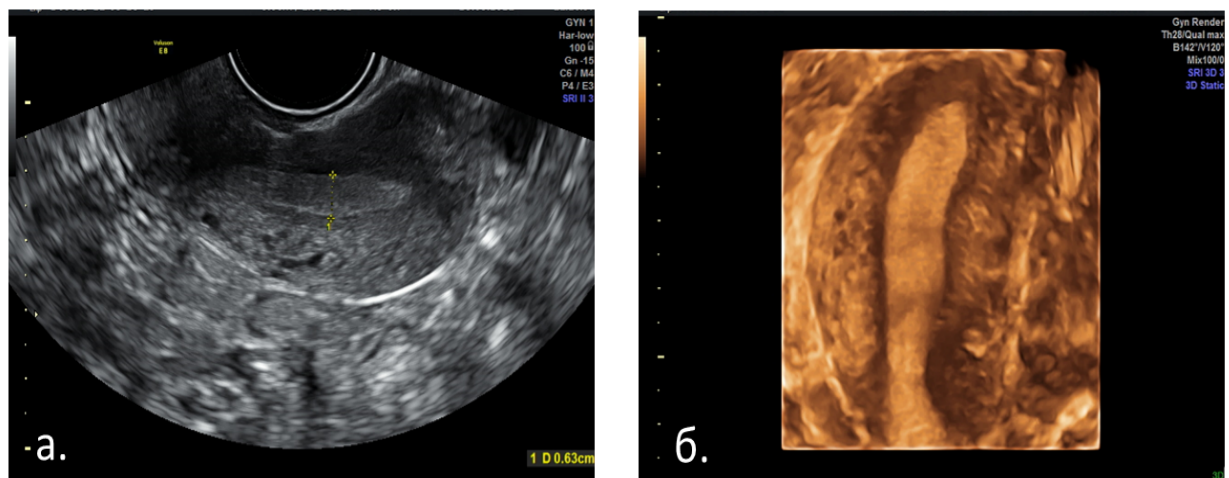


Рис.3.3. Однорога матка (клас U4), помилково розцінена як нормальна при 2D УЗД (клас U0) (а. 2D зображення, б. 3D зображення)

Для діагностики перегородки матки, яка була найчастішою аномалією розвитку в нашому дослідженні, чутливість 2D УЗД склала 68,2 %, специфічність – 90,4 %, точність – 78,0 %, ППР – 45,3 %, ПНР – 69,1 %. Відмічена середня узгодженість даного методу з результатами гістеро-, лапароскопії (індекс каппа Коена 0,567) (табл.3.11).

Таблиця 3.11

**Точність 2D УЗД в диференційній діагностиці різних типів аномалій розвитку жіночих статевих органів порівняно з гістеро- лапароскопією**

АРСО (n=118)	Показники					
	Ч (%)	С (%)	Т (%)	ППР (%)	ПНР (%)	κ
1	2	3	4	5	6	7
Дисморфічна матка (клас U1)	0 (0/1)	100 (117/117)	99,2 (117/118)	0 (0/117)	99,2 (117/118)	-
Перегородка матки (клас U2)	68,2 (45/66)	90,4 (47/52)	78,0 (92/118)	45,3 (45/92)	69,1 (47/68)	0,567

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5	6	7
Дворога матка (клас U3)	78,6 (22/28)	68,9 (62/90)	71,2 (84/118)	26,2 (22/84)	91,2 (62/68)	0,374
Однорога матка (клас U4)	61,9 (13/21)	99,0 (96/97)	92,4 (109/118)	11,9 (13/109)	92,3 (96/104)	0,700
Апластична матка (клас U5)	50,0 (1/2)	96,6 (112/116)	95,8 (113/118)	0,9 (1/113)	99,1 (112/113)	0,268

При обстеженні за допомогою 2D УЗД не вдалося діагностувати дисморфічну (Т-подібну матку), водночас дану аномалію розвитку було виявлено при проведенні ГСГ (табл. 3.12), апластична матка при проведенні 2D УЗД була верифікована в одному з двох випадків.

Чутливість 2D УЗД для верифікації дворогої матки склала 78,6 %, специфічність – 68,9 %, точність – 71,2 %, ППР – 26,2 %, ППН – 91,2 % з індексом каппа Коена 0,374.

Слід відзначити, що чутливість та точність гістеросальпінгографії були вищими як в цілому в діагностиці АРСО, так і окремих підтипів аномалій (табл.3.12).

Так, чутливість ГСГ для діагностики перегородки матки склала 77,3 %, специфічність – 86,5 %, точність – 81,4 %, ППР – 53,1 %, ПНР – 75,0 %; узгодженість даних ГСГ з результатами ГС/ЛС була вище середнього (індекс каппа Коена 0,628).

Таблиця 3.12

**Точність гістеросальпінгографії в диференційній діагностиці аномалій розвитку жіночих статевих органів порівняно з гістеро- та лапароскопією**

АРСО (n=118)	Показники					
	Ч (%)	С (%)	Т (%)	ППР (%)	ПНР (%)	к
Дисморфічна матка (клас U1)	100 (1/1)	99,1 (116/117)	99,2 (117/118)	0,85 (1/117)	100 (116/116)	0,663
Перегородка матки (клас U2)	77,3 (51/66)	86,5 (45/52)	81,4 (96/118)	53,1 (51/96)	75,0 (45/60)	0,628
Дворога матка (клас U3)	92,8 (26/28)	64,4 (58/90)	71,2 (84/118)	31,0 (26/84)	96,7 (58/60)	0,419
Однорога матка (клас U4)	95,2 (20/21)	93,8 (91/97)	94,1 (111/118)	18,0 (20/111)	92,3 (91/92)	0,815
Апластична матка (клас U5)	-	-	-	-	-	-

В 22,7 % випадків перегородка матки була розцінена при ГСГ як дворога матки, що пояснюється відсутністю можливості оцінки при даному методі обстеження товщини стінки матки та її зовнішнього контуру (рис.3.4).

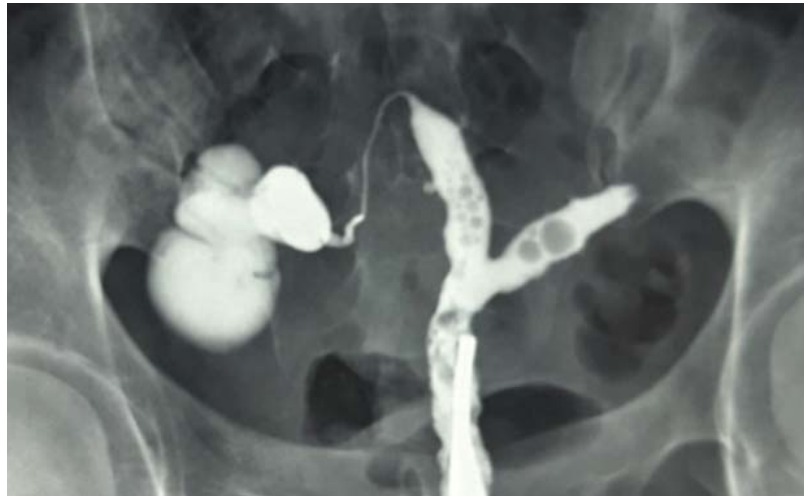


Рис.3.4. Гістеросальпінгограма неповної маткової перегородки (клас U2a), помилково розцінена як двоорога матка (клас U3a)

Співставлення даних гістеросальпінгографії і лапароскопії вимагає ретельного аналізу результатів (рис.3.5).



Рис.3.5. Гістеросальпінгограма, помилково розцінена як повна маткова перегородка (клас U2a), за наявності двоорогої матки (клас U3a)

Чутливість ГСГ для дворогої матки була дещо вищою порівняно з 2D УЗД і склала 92,8 %, специфічність – 64,4 %, точність – 71,2 %, ППР – 31,0 %, ПНР – 96,7 % з індексом каппа Коена 0,419.

Високою була відповідність між даними ГСГ та ГС/ЛС для однорогої матки (індекс каппа Коена 0,815). Однак у двох випадках рентгенологічна картина (при повній матковій перегородці та дворогій матці) помилково була розцінена як однорога матка, що пояснюється тим, що внутрішньоматковий катетер для проведення ГСГ потрапив в одну із двох геміпорожнин матки, яка і була законтрастована (рис.3.6).

ГСГ не інформативна для діагностики апластичної матки, оскільки даний метод не можливо застосувати у пацієток з аплазією піхви та цервікального каналу, які, як правило, мають місце при аплазії матки.



Рис.3.6. Гістеросальпінгограма пацієнтки з повною матковою перегородкою (клас U2b), помилково розцінена як однорога матка (клас U4)

Нами доведено, що найбільш інформативним методом для диференційної діагностики аномалій розвитку матки є 3D УЗД (табл.3.13).

Таблиця 3.13

**Точність 3D УЗД в диференційній діагностиці різних типів аномалій розвитку жіночих статевих органів порівняно з гістеро-, лапароскопією**

АРСО (n=118)	Показники					
	Ч (%)	С (%)	Т (%)	ППР (%)	ПНР (%)	κ
Дисморфічна матка (клас U1)	100 (1/1)	100 (117/117)	100 (118/118)	100 (1/1)	100 (117/117)	1,000
Перегородка матки (клас U2)	97,0 (64/66)	98,1 (51/52)	97,5 (115/118)	98,5 (64/65)	96,2 (51/53)	0,949
Дворога матка (клас U3)	100 (28/28)	100 (90/90)	100 (118/118)	100 (28/28)	100 (90/90)	1,000
Однорога матка (клас U4)	100 (21/21)	100 (97/97)	100 (118/118)	100 (22/22)	100 (96/96)	1,000
Апластична матка (клас U5)	100 (2/2)	100 (116/116)	100 (118/118)	100 (2/2)	100 (116/116)	1,000

Так, в діагностиці перегородки матки (клас U2), чутливість 3D УЗД склала 97,0 %, специфічність – 98,1 %, точність 97,5 %, ППР 98,5 %, ПНР 96,2 % з індексом каппа Коена 0,949 (рис.3.7).



Рис. 3.7. 3D зображення часткової перегородки матки (клас U2a)

У двох випадках за наявності перегородки матки були технічні труднощі проведення диференційної діагностики з дворогою маткою методом трансвагінального 3D УЗД, тому до проведення ГС/ЛС в цих випадках діагноз не був остаточним (рис. 3.8).

В одному випадку нормальна матка була класифікована як часткова перегородка матки.

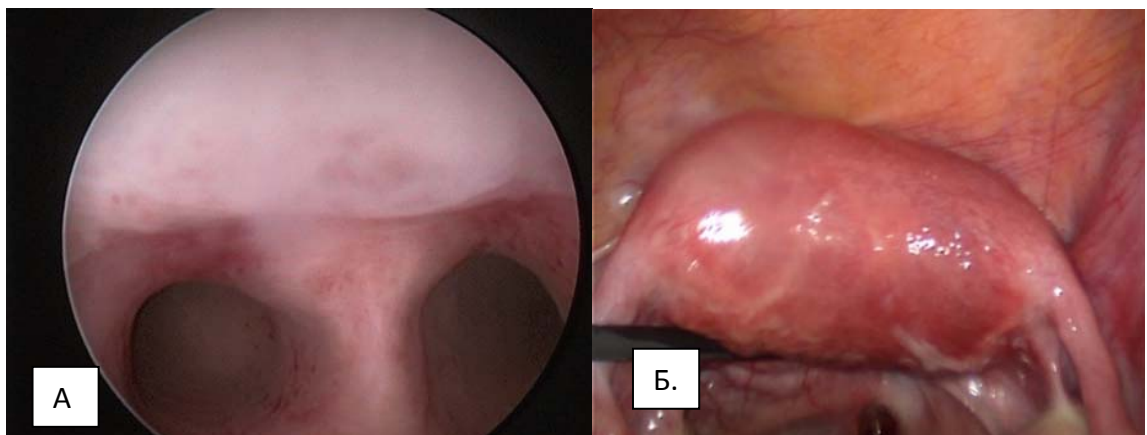


Рис.3.8. Гістероскопічна (А) та лапароскопічна (Б) картина часткової перегородки матки (клас U2a)

Для дворогої, дисморфічної, однорогої та апластичної матки чутливість, специфічність, точність, ППР та ПНР склали 100 % з індексом каппа Коена 1,000, що свідчить про високу узгодженість між даними ГС/ЛС та 3D УЗД.

В загальному 3D УЗД продемонструвало високу інформативність (індекс каппа Коена 0,906) у діагностиці і верифікації типу аномалій розвитку жіночих статевих органів.

Порівняння результатів, отриманих під час гістеролапароскопії та МРТ картини, показало 95,8 % відповідності, однак у однієї пацієнтки з однорогою маткою з правим рудиментарним рогом та гематометрою в ньому (клас U4a) аномалію розвитку матки за даними МРТ трактували як дворогу матку (клас U3) (рис.3.9).

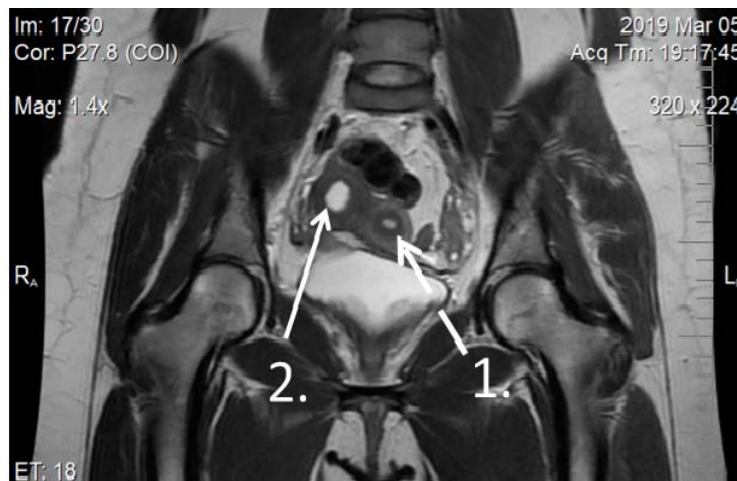


Рис.3.9. МРТ-картина однорогої матки з правобічним функціонуючим рудиментарним рогом (1 – основний ріг, 2 – правобічний рудиментарний ріг з гематометрою), що розцінено як дворога матка

Специфічність, точність, ППР та ПНР для МРТ не визначали за недостатньою кількістю співставлень.



Отримані нами дані узгоджуються з даними ряду авторів, що 3D УЗД слід розглядати як високоінформативний, неінвазивний метод для діагностики та класифікації маткових аномалій, який має більш широко використовуватись як надійний інструмент для отримання точних даних і визначення тактики хірургічного втручання. Гістеросальпінгографія та 2D-ультрасонографія не завжди дають можливість диференціювати різні варіанти аномалій розвитку матки.

При проведенні ультразвукового обстеження у I групі (дівчата-підлітки) у 8 (22,2 %) підлітків виявлено поєднання аномалій органів репродуктивної та сечовидільної системи. Для диференціації типу аномалії розвитку статевих органів у 19 (52,8 %) дівчаток було проведено МРТ малого тазу та черевної порожнини (рис.3.10).

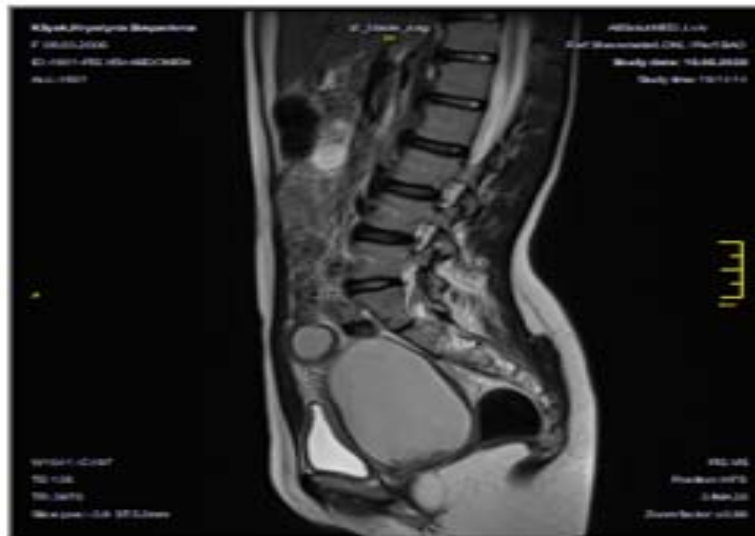


Рис.3.10. Візуалізація гематокольпосу при проведенні МРТ (T2 зважене зображення).

У 17 (47,2 %) пацієнок діагностовано атрезією гімена при огляді зовнішніх статевих органів (вип'ячування синюшного кольору в ділянці гімена), при 2D-ультрасонографії інші аномалії виявлені не були; у 2 із 17 випадків атрезія гімену поєднувалась з аномалією розвитку нирок (рис.3.11).

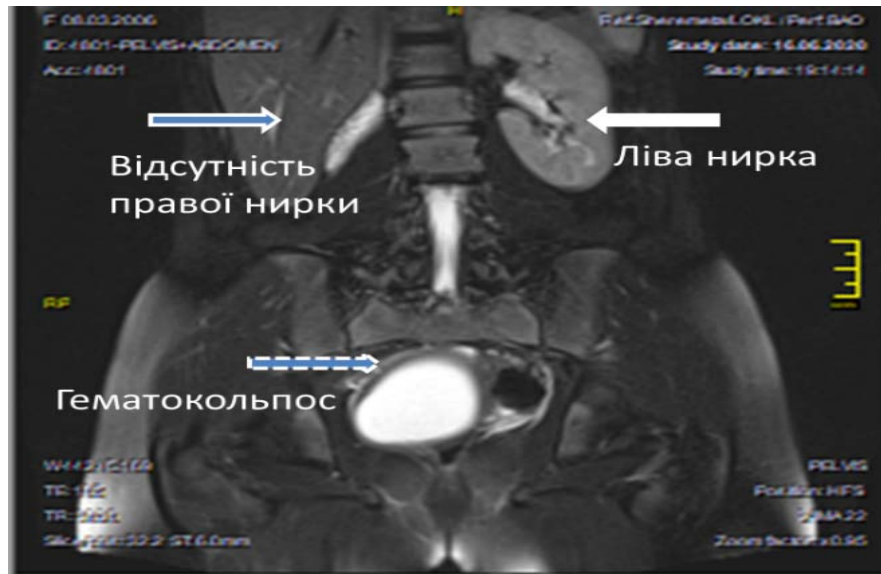


Рис.3.11. Візуалізація поєднаної аномалії розвитку сечовидільної та статеві системи у підлітковому віці при проведенні МРТ (T2 зважене зображення).

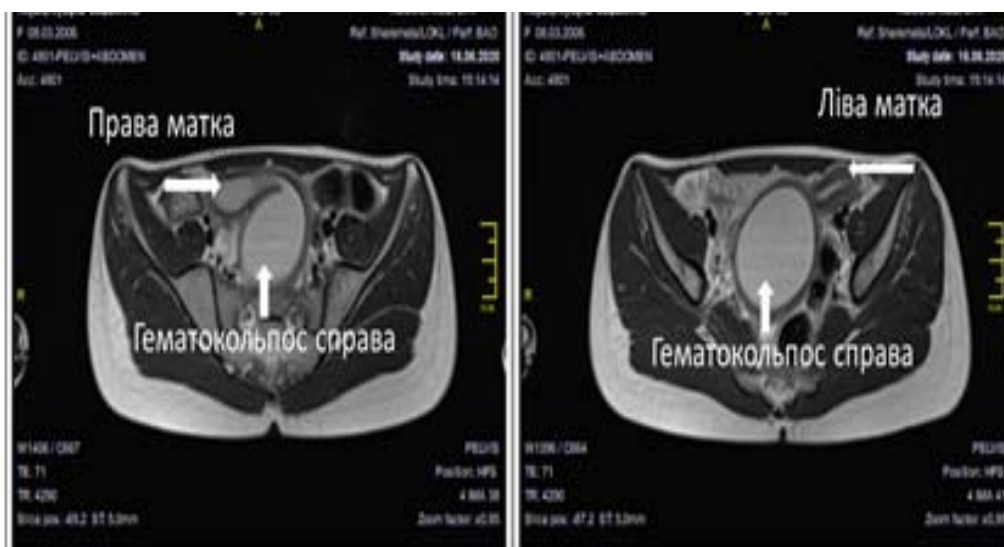


Рис.3.12. МРТ картина дві матки, порожнина правої матки сполучається з правобічним гематокольпосом (T2 зважене зображення, аксіальний зріз).

При проведенні МРТ у 2 (5,6 %) дівчаток було верифіковано наявність поперечної перегородки піхви за відсутності змін у будові шийки та тіла матки (U0C0V3), ще у 3 пацієнток (8,3 %) поперечна перегородка піхви поєднувалась з частковою дворогою маткою (U3aC0V3). У однієї пацієнтки

(2,6 %) була діагностована важка комплексна аномалія розвитку статевих органів – нормальна функціонуюча матка при аплазії шийки та піхви (U0C4V4), яка поєднувалась з аномалією сечовидільної системи (подвоєння нирки зліва).

У 4 (11,1 %) дівчаток було підтверджено аплазію піхви та матки (U5bC4V4), синдром Майєра-Рокітанського-Кюстера-Хаузера).

Ще у 2 (5,6 %) випадках у пацієток підліткового віку при МРТ було діагностовано достатньо рідкісну комплексну аномалію розвитку сечостатевих органів – повну дворогу матку, подвоєну «нормальну» шийку, поздовжню перегородку піхви з обструкцією, ускладнену гематокольпосом (U3bC2V2) у поєднанні з агенезією нирки зі сторони гематокольпосу) (рис.3,13; 3,14), яка в літературі описана як синдром Херліна-Вернера-Вундерліха.



Рис.3.13. Правобічний гематокольпос при 2D-ультрасонографії у пацієтки із синдромом Херліна-Вернера-Вундерліха

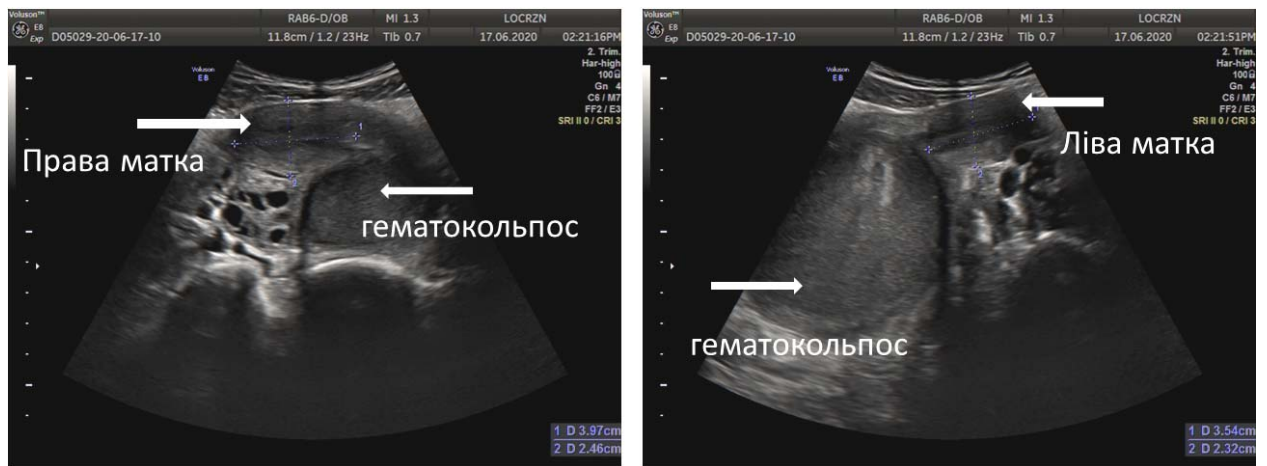


Рис.3.14 Правобічний гематокольпос при 2D-ультрасонографії у пацієнтки із синдромом Херліна-Вернера-Вундерліха

В одному випадку (2,8 %) було верифіковано однорогу матку з рудиментарним рогом та наявністю порожнини в ньому (U4aC0V0) у поєднанні з агенезією однієї нирки. Ще у 6 (15,4 %) дівчаток при 2D-ультрасонографії було діагностовано аномалію розвитку статевих органів, для верифікації якої проведено МРТ, що дало змогу уточнити тип аномалії розвитку статевих органів: у 3 (8,3 %) випадках – часткова перегородка матки (U2aC0V0), у 3 (8,3 %) дівчаток-підлітків – повна дворога матка, подвоєна «нормальна» шийка, поздовжня перегородка піхви без обструкції (U3bC2V1), з них у 2 випадках діагностовано подвоєння нирки з одного боку.

МРТ підтвердило наявність аномалії розвитку сечовидільної системи у 100% випадків, які були виявлені при УЗД.

Отримані результати переконливо свідчать, що МРТ має бути основним методом диференційної діагностики аномалій розвитку статевих органів у підлітковому віці та у пацієток, які не живуть статевим життям. Водночас слід зазначити, що при виявленні при проведенні 2D-ультрасонографії аномалії розвитку сечовидільної системи за наявності первинної аменореї у віці 14-15 років за відсутності інших скарг зі сторони

репродуктивних органів слід «активно» виявляти аномалії розвитку статевої системи для складення плану спостереження і менеджменту таких пацієнток.

*За матеріалами даного розділу опубліковано наступні наукові праці:*

- Вереснюк НС. Порівняльна оцінка методів візуалізації аномалій розвитку матки. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016; 1(17): 48-50. DOI:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.5
- Вереснюк НС. Оцінка доцільності використання ультразвукового сканування в діагностиці маткових аномалій. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2016; 1/1 (20):104-107.
- Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Малачинська МЙ. Особливості диференційної діагностики аномалій розвитку матки. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2017; 1(39): 8-12.
- Вереснюк НС. Роль магнітно-резонансної томографії в діагностиці аномалій розвитку статевих органів у жінок. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017; №1, Ч.2 (Т.21): 326-329.
- Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Гістероскопія в діагностиці та лікуванні аномалій розвитку матки у пацієнток з невиношуванням вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019; 1(31): 35-41. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.5>.
- Veresnyuk N. Challenges of differential diagnosis of congenital uterine malformations. International Academy Journal «Web of scholar». 2019; 8(38): 28-31. DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_wos/31082019/6653](https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/31082019/6653).
- Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Наконечний АЙ. Синдром Херліна-Вернера-Вундерліха – діагностично-лікувальні підходи. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020; Том 10,3(37):53-58. DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.8.
- Пирогова ВІ, Вереснюк НС. Діагностична та оперативна гістероскопія: навчальний посібник. Львів: «Простір-М»; 2012. 112с.

- Вереснюк НС. Роль гістероскопії в оптимізації діагностики та лікування вад розвитку матки у жінок із безпліддям та звиклим невиношуванням. Матеріали міжнародної конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології», 7-9 травня 2013, Судак. Таврический медико-биологический вестник. 2013; 6 (2), 2 (62): 232-233.

## РОЗДІЛ 4

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА СТАН РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ПАЦІЄНТОК ОСНОВНОЇ КОГОРТИ

На етапі проспективного дослідження основну когорту склали 154 пацієнтки із аномаліями розвитку статевих органів. Розподіл пацієнток на групи відбувався за віком.

У I групу увійшли 36 жінок із АРСО підліткового віку (14-18 років). Другу (II) групу склали 84 пацієнтки із АРСО раннього репродуктивного віку (19-34 роки), до третьої групи увійшли 34 пацієнтки пізнього репродуктивного віку (35-49 років).

Серед жінок основної когорти з АРСО найбільшу частку склали пацієнтки раннього репродуктивного віку (рис.4.1).

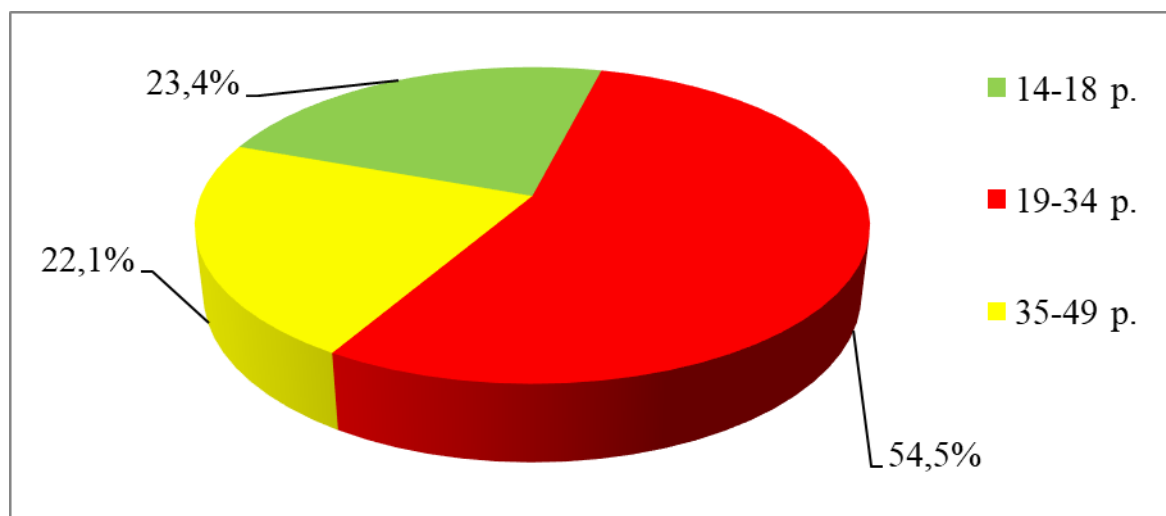


Рис.4.1. Вікова структура пацієнток з аномаліями розвитку жіночих статевих органів

Середній вік всіх пацієнток з аномаліями розвитку матки склав  $27,5 \pm 9,3$  років і статистично не різнився із середнім віком пацієнток контрольної групи –  $28,6 \pm 3,1$  років ( $p=0,4129$ ) (табл.4.1).

Таблиця 4.1

**Вікова характеристика пацієнок основної когорти (M±SD)**

Вікові характеристики	Клінічні групи			
	Перша група (n=36)	Друга група (n=84)	Третя група (n=34)	Контрольна (n=50)
Середній вік	14,9±0,2	27,6±3,9	39,3±4,2	28,6±3,1
Медіана	15	28	39	28

Основні показники соціального статусу, сімейного стану та рівень освіти пацієнок другої, третьої та контрольної групи суттєво не відрізнялись ( $p>0,05$ ). Відмінності закономірно мали достовірність порівняно із першою групою (дівчата-підлітки) (табл.4.2).

Переважну більшість пацієнок другої та третьої групи складала жительки міста: друга група – 51 (63,1 %) жінка, третя група – 27 (79,4 %), контрольна група – 41 (82,0 %), лише в першій – дещо більшою була кількість пацієнок, які проживали в сільській місцевості – 19 (52,8 %) пацієнок.

Середню та середню спеціальну освіту мали 8 (22,2 %) пацієнок першої групи, 37 (44,4 %) жінок другої групи і 12 (35,3 %) пацієнок третьої групи; вищу освіту здобули 47 (55,9 %) жінок другої групи та 22 (64,7 %) – третьої групи.

Відмінностей при оцінці конституційних особливостей пацієнок нами не виявлено, основні антропометричні показники не відрізнялися від популяційних.



Таблиця 4.2

## Соціальний статус, сімейний стан, рівень освіти жінок клінічних груп

Показники		Клінічні групи			
		Перша (n=36)	Друга (n=84)	Третя (n=34)	Контрольна (n=50)
		абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)
Середня освіта / середня спеціальна		8 (22,2) P <sub>K</sub> =0,0173	37 (44,0)	12 (35,3)	23 (46,0)
Вища освіта		-	47 (55,9)	22 (64,7)	25 (50)
Учні		28 (77,7) P <sub>K</sub> <0,0001	-	-	2 (4,0)
Студенти		8 (22,2)	6 (7,1)	-	7 (14,0)
Соціальний статус	працюють	4 (11,1) P <sub>K</sub> <0,0001	51 (60,7)	26 (76,5)	37 (74,0)
	не працюють	32 (88,9) P <sub>K,2,3</sub> <0,0001	33 (39,3)	8 (23,5)	13 (26,0)
Сімейний стан	заміжня	-	65 (77,3)	23 (67,6)	36 (72,0)
	незаміжня	36 (100) P <sub>K,2,3</sub> <0,0001	19 (22,6)	11 (32,4)	14 (28,0)

Примітка: P<sub>K,2,3</sub> – достовірність відмінності порівняно з другою, третьою та контрольною групами

Середній індекс маси тіла пацієнок основної когорти становив 23,1±3,6, загальний фізичний розвиток відповідав віковій нормі (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Антропометричні дані пацієток основної когорти (M±SD)**

Антропометричний показник	Клінічні групи			
	I група (n=36)	II група (n=84)	III група (n=34)	Контрольна (n=50)
Ріст (м)	1,62±0,04	1,63±0,03	1,64±0,08	1,64±0,04
Вага (кг)	48,5±3,5*	60,1±5,9	61,7±6,1	60,8±4,1
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	18,7±1,1*	22,8±3,3	25,2±3,8	23,4±2,6

Примітка: \* $p < 0,0001$  порівняно з другою, третьою та контрольною групою

Пошук ймовірних причин розвитку аномалій статевих органів у пацієток першої групи (дівчата-підлітки) базувався на вивченні анамнезу матерів пацієток, що стосувалося перебігу вагітності. Результати опитування засвідчили, що у 8 (22,2 %) випадках мав місце ймовірний вплив провокуючого фактора у ранні (до 5 – 6 тижнів) терміни вагітності: рентгенівське опромінення – 2 (25,0 %), прийом протипоказаних під час вагітності лікарських засобів до з'ясування факту настання вагітності – 3 (37,5 %), вірусна інфекція – 2 (25,0 %), загострення хронічного пієлонефриту – 1 (12,5 %), у 9 (25,0 %) випадках вагітність перебігала із загрозою переривання. Достовірної різниці в структурі екстрагенітальної патології між групами не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Відмічено дещо вищу, порівняно з контрольною групою, частоту хронічного пієлонефриту в усіх клінічних групах, однак різниця між контрольною групою та пацієтками з АРСО не була достовірною ( $p = 0,0752$ ), що частково могло бути зумовлено супутньою патологією сечовидільної системи (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Екстрагенітальні захворювання обстежених жінок (n, %)**

Нозологія	Клінічні групи			
	Перша (n=36)	Друга (n=84)	Третя (n=34)	Контроль (n=50)
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)
Дитячі інфекційні захворювання	19 (52,8)	41 (48,8)	16 (47,0)	22 (44,0)
Хронічний тонзиліт	2 (5,6)	5 (6,0)	2 (5,9)	-
ГРВІ > 2 на рік	7 (19,4)	12 (14,3)	5 (14,7)	6 (12,0)
Хронічний бронхіт	-	3 (3,6)	1 (2,9)	-
Хронічний гастродуоденіт	3 (8,3)	4 (4,8)	2 (5,9)	-
Холецистит	-	5 (6,0)	2 (5,9)	-
Хронічний пієлонефрит	6 (16,7)	9 (10,7)	5 (14,8)	-
Варикозна хвороба вен ніг	-	6 (7,1)	4 (11,8)	3 (6,0)
Гіпертонічна хвороба	-	3 (3,6)	5 (14,7)	
Дифузний зоб I-II ст.	9 (25,0)	12 (14,3)	5 (14,7)	3 (6,0)
Залізодефіцитна анемія	3 (8,3)	12 (14,3)	6 (17,6)	1 (2,0)

Звертала на себе увагу поширеність залізодефіцитної анемії у пацієнток з АРСО – 21 (13,6 %) порівняно з контрольною групою – 1 (2,0 %) ( $p=0,0219$ ), що було зумовлено особливостями гінекологічної патології.

Аналіз менструальної функції пацієнток основної когорти показав, що у 9 (25,0 %) дівчат-підлітків з аномаліями розвитку статевих органів, які менструювали, середній вік менархе складав  $13,3 \pm 0,8$  років (табл.4.5).

Таблиця 4.5

## Менструальна функція обстежених жінок (n, %)

Показники	Клінічні групи			
	Перша (n=36)	Друга (n=84)	Третя (n=34)	Контрольна (n=50)
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)
Вік менархе (роки)	13,3±0,8	13,7±1,2	12,9±0,9	12,2±0,6
Регулярний МЦ з періоду менархе	-	39 (46,4) P <sub>к</sub> =0,0002	13 (38,2) P <sub>к</sub> =0,0451	41 (82,0)
Регулярний МЦ через 6 і > після менархе	5 (13,8)	31 (36,9) P <sub>к</sub> =0,0132	16 (47,1) P <sub>к</sub> =0,0046	9 (18,0)
Нерегулярний МЦ (олігоменорея)	4 (11,1)	12 (14,3)	5 (14,7)	-
Первинна аменорея (справжня)	4 (11,1)	2 (2,4)	-	-
Первинна аменорея (несправжня)	23 (63,9)	-	-	-
Дисменорея	9 (100,0)* P <sub>к</sub> <0,00001	61 (72,6) P <sub>к</sub> =0,0303	23 (67,6) P <sub>к</sub> <0,00001	2 (4,0)
АМК (ювенільні маткові кровотечі)	2 (5,6)	6 (7,1)	3 (8,8)	-
АМК (в репродуктивному віці)	-	18 (21,4)	6 (17,6)	-

Примітка: \* по відношенню до пацієток, які менструювали

P<sub>к</sub> – вірогідність відмінностей між основними і контрольною групами

Вік менархе у пацієток другої та третьої групи основної когорти вірогідно не різнився від віку менархе у пацієток контрольної групи (табл.4.5).

Частота нерегулярного менструального циклу у клінічних групах вірогідно не різнилася (p>0,05).

Звертала на себе увагу значна частота дисменореї у пацієток основної когорти (табл.4.5).

Для більшості пацієток з АРСО, які менструювали, характерною була різного ступеня важкості дисменорея (92; 73,0 %), яка починалася в підлітковому віці, і поступово прогресувала, спричиняючи порушення фізичної активності, впливала на шкільну, студентську та повсякденну успішність.

Водночас дисменорея як першопричина звернення до гінеколога мала місце лише у 35 (27,8 %) випадках, решта пацієток сприймали болючі менструації як нормальне явище. Тривалість дисменореї коливалась від одного до 5 днів.

Середня оцінка болю за шкалою ВАШ серед пацієток першої групи склала  $8,6 \pm 1,9$  балів, другої групи –  $6,1 \pm 2,4$  бали, третьої групи –  $5,4 \pm 1,8$  балів.

З метою зменшення проявів дисменореї 86 (68,3 %) хворих використовували спазмолітики, нестероїдні протизапальні, гомеопатичні препарати тощо без вираженого клінічного ефекту.

Відносний ризик розвитку дисменореї за наявності аномалій розвитку жіночих статевих органів складає ВР 4,1; 95 ДІ: 2,2-7,6, NNT 1,8.

Серед перенесених до включення у дослідження гінекологічних захворювань у пацієток основної когорти переважали запальні захворювання органів малого тазу, бактеріальний вагіноз, генітальний ендометріоз (табл.4.6).

Звертало на себе увагу, що у пацієток основної когорти вірогідно частіше в анамнезі мали місце дисбіотичні і запальні захворювання (кольпіт) нижніх відділів генітального тракту, що можна розглядати як вроджену або набуту дисфункцію імунітету слизових (табл.4.6).

Таблиця 4.6

**Перенесені пацієнтками основної когорти гінекологічні захворювання**

Гінекологічна патологія	Клінічні групи		
	Друга (n=84)	Третя (n=34)	Контроль (n=50)
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)
ХЗЗОМТ	8 (9,5)	3 (8,8)	–
Бактеріальний вагіноз	28 (33,3) $P_k = 0,0132$	11 (32,4) $P_k = 0,0132$	3 (6,0)
Кольпіт	32 (38,1) $P_k = 0,0001$	14 (41,2) $P_k = 0,0068$	4 (8,0)
Передракові захворювання шийки матки	4 (4,8)	2 (5,9)	–
Лейоміома матки	4 (4,8)	1 (3,0)	–
Генітальний ендометріоз	19 (22,6)	7 (20,5)	–
Киста яєчника	3 (3,5)	1 (3,0)	–
Безпліддя	29 (34,5)	8 (23,5)	–
Гіперплазія ендометрія	2 (2,4)	2 (5,9)	–
Поліп тіла матки	7 (8,3)	3 (8,8)	–
Позаматкова вагітність	3 (3,6)	2 (5,9)	–

Примітка:  $P_k$  – вірогідність відмінностей між основними і контрольною групами

Особливу увагу приділяли аналізу репродуктивної функції пацієнток основної когорти репродуктивного віку (табл.4.7). В контрольній групі спостерігалась достовірно вища кількість народжуваності порівняно з пацієнтками другої та третьої груп. Загальна кількість вагітностей між пацієнтками другої та контрольної групи суттєво не відрізнялися ( $p > 0,05$ ), однак частота пологів була достовірно нижчою серед жінок другої та третьої групи, порівняно з контрольною, водночас достовірно вищою була частота передчасних пологів.

Таблиця 4.7

## Репродуктивний анамнез жінок основної когорти (n, %)

Вагітності		Клінічні групи		
		Друга (n=84)	Третя (n=34)	Контроль (n=50)
		абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)
Не вагітніли (застереження від вагітності)		8 (44,0) $P_k = 0,0002$	4 (26,7) $P_k > 0,05$	8 (16,0)
Безпліддя (первинне)		29 (34,5)	8 (23,5)	–
Вагітніли		47 (56,0) $P_k = 0,0002$	22 (73,5) $P_k > 0,05$	42 (84,0)
Одна вагітність		30 (35,7)	19 (76,0) $P_k = 0,0005$	17 (40,5)
Дві і більше вагітностей		16 (19,1) $P_k < 0,00001$	6 (24,0) $P_k = 0,0005$	25 (59,5)
Всього вагітностей/на одну жінку		62/1,3	33/1,3	72/1,7
Наслідки вагітностей	Всього пологів	16 (25,8) $P_k < 0,00001$	20 (58,8) $P_k = 0,0095$	61 (84,7)
	Термінові пологи	9 (56,3) $P_k < 0,00001$	9 (45,0) $P_k < 0,00001$	55 (90,2)
	Передчасні пологи	7 (43,7) $P_k < 0,00001$	11 (55,0) $P_k < 0,00001$	6 (9,8)
	Кесарів розтин	7 (43,8) $P_k = 0,0331$	6 (30,0) $P_k > 0,05$	9 (14,8)
	Ранній самовільний викидень	29 (46,8) $P_k < 0,00001$	10 (30,3) $P_k = 0,0077$	5 (6,9)
	Пізній самовільний викидень	14 (22,6) $P_k < 0,00001$	3 (9,1) $P_k > 0,05$	1 (1,4)
	ІЦН	5 (8,1)	2 (6,1)	–
	Аntenатальна загибель плода	3 (18,8)	1 (15,0)	–
	Артифіційний аборт	3 (4,8)	–	5 (6,9)

Примітка:  $P_k$  – вірогідність відмінностей між основними і контрольною групами

Пацієнтки з АРСО репродуктивного віку мали значно більшу кількість вагітностей, які завершилися самовільними викиднями порівняно з

контрольною групою ( $p < 0,0001$ ), а також високий рівень антенатальної загибелі плода (табл.4.7).

Серед перенесених оперативних втручань слід відзначити підвищену частоту апендектомій серед пацієнок першої групи – 8 (22,2%), порівняно з другою та третьою групами, що можна пояснюється найвищою частотою обструктивних АРСО в першій групі, які часто є причиною гострого живота (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

**Оперативні втручання у жінок основної когорти до включення у дослідження (n, %)**

Вид оперативного втручання	Клінічні групи			
	Перша (n=36)	Друга (n=84)	Третя (n=34)	Контроль (n=50)
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)
1	2	3	4	5
Апендектомія	8 (22,2) Pк=0,0384	10 (12,0)	3 (8,8)	4 (8,0)
Холецистектомія	–	4 (4,8)	3 (8,8)	1 (2,0)
Венекзerez	–	3 (3,6)	4 (11,8)	2 (4,0)
Пересадка нирки	–	1 (1,2)	–	–
Ургентна діагностична лапароскопія/лапаротомія з приводу гострого живота	4 (11,1)	2 (2,4)	–	–
Видалення фіброаденоми молочної залози	–	4 (4,8)	2 (5,9)	–
Цистектомія	1 (2,8)	5 (6,0)	1 (3,0)	4 (8,0)
Аднексектомія	–	1 (1,2)	3 (8,8)	–
Тубектомія	–	–	2 (5,9)	–



Продовження табл.4.8

1	2	3	4	5
Міомектомія	–	–	1 (3,0)	2 (4,0)
Оперативні втручання на шийці матки	–	8 (9,5)	4 (11,8)	4 (8,0)
Гістероскопія	–	10 (12,0)	4 (11,8)	–
Вишкрібання стінок порожнини матки	–	24 (28,6) P1<0,00001	14 (41,2) P2<0,00001	2 (4,0)

Примітка: Pк – достовірність відмінностей між першою та контрольною групою;

P1 – достовірність відмінностей між другою та контрольною групою;

P2 – достовірність відмінностей між третьою та контрольною групою.

Це стосується також ургентних діагностичних лапароскопій/лапаротомій, частота яких достовірно вища порівняно з іншими групами ( $p<0,05$ ). Звертало на себе увагу значна частота вишкрібання стінок порожнини матки серед пацієток репродуктивного віку з АРСО ( $p<0,00001$ ), що пояснюється, зокрема, значною кількістю невиношування вагітності у даної категорії пацієток.

Ведучими скаргами при зверненні пацієток з АРСО були відсутність менструацій – 29 (18,8 %), порушення менструального циклу – 45 (29,2 %), больовий синдром – 47 (30,5 %), дисменорея – 93 (60,4 %), безпліддя – 37 (31,4 %), невиношування вагітності – 56 (47,5 %) (табл.4.9).

Слід зазначити, що загальна частота безпліддя та невиношування вагітності у жінок репродуктивного віку з аномаліями розвитку статевих органів значно перевищує популяційний рівень.

Таблиця 4.9

**Основні скарги обстежених пацієнток при зверненні (n, %)**

Скарги	Клінічні групи		
	Перша (n=36)	Друга (n=84)	Третя (n=34)
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)
Аменорея	27 (75,0)	2 (2,4)	–
Порушення МЦ	4 (8,3)	30 (35,7)	11 (32,4)
Нециклічний біль внизу живота	27 (75,0)	16 (19,1)	4 (11,8)
Дисменорея	9 (100,0)*	61 (72,6)	23 (67,6)
Безпліддя	–	29 (34,5)	8 (23,5)
Невиношування вагітності	–	43 (51,2)	13 (38,2)

Примітка: \* по відношенню до пацієнток, які менструювали

Ізольоване порушення будови одного органу (матки або шийки, або піхви) діагностовано у 126 (81,8 %) пацієнток, складні (комплексні) аномалії з залученням кількох органів – у 28 (18,2 %) жінок. Водночас нами встановлено, що у підлітків достовірно частіше, порівняно з пацієнтками раннього та пізнього репродуктивного віку, мають місце комплексні APCO (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

**Комплексність аномалій розвитку статевих органів у пацієнток основної когорти (n, %)**

Клінічні групи	Типи APCO	
	Ізольовані	Складні (комплексні)
Перша (n=36)	23 (63,8)	13 (36,1)
Друга (n=84)	73 (86,9)	11 (13,1)
Третя (n=34)	30 (88,2)	4 (11,6)

Комплексне обстеження жінок основної когорти показало широку варіабельність аномалій розвитку статевих органів, що і зумовлювало різноманітність клінічних проявів (табл.4.11).

Таблиця 4.11

**Типи аномалій розвитку статевих органів у пацієток основної когорти**

Тип APCO	Клінічні групи			
	Перша (n=36)	Друга (n=84)	Третя (n=34)	Всього (n=154)
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)
1	2	3	4	5
U0C0V3 (атрезія гімена, поперечна перегородка піхви)	19 (52,8)	–	–	19 (12,3)
U0C4V4 (нормальна матка, цервікальна аплазія, аплазія піхви)	1 (2,8)	–	–	1 (0,6)
U1bC0V0 (дисморфічна матка)	–	1 (1,2)	–	1 (0,6)
U2aC0V0 (перегородка матки часткова)	3 (8,3)	44 (54,8)	14 (41,2)	61 (39,6)
U2bC0V0 (перегородка матки повна)	–	5 (6,0)	3 (8,8)	8 (5,2)
U3aC0V0 (дворога матка часткова)	–	4 (4,8)	8 (23,5)	12 (7,8)
U3cC0V0 (дворога матка з перегородкою)	–	3 (3,6)	–	3 (1,9)
U3aC0V3 (дворога матка часткова, поперечна перегородка піхви)	3 (8,3)	–	–	3 (1,9)
U3bC2V1 (повна дворога матка, подвоєна «нормальна» шийка, поздовжня перегородка піхви без обструкції)	3 (8,3)	9 (10,7)	4 (4,8)	16 (10,4)

Продовження таблиці 4.11

1	2	3	4	5
U3bC2V2 (повна двоорога матка, подвоєна «нормальна» шийка, поздовжня перегородка піхви з обструкцією)	2 (5,6)	–	–	2 (1,3)
U3bC2V2 (повна двоорога матка, подвоєна «нормальна» шийка, поздовжня перегородка піхви з обструкцією)	2 (5,6)	–	–	2 (1,3)
U4aC0V0 (одноорога матка з функціонуючим рудиментарним рогом)	1 (2,8)	10 (11,9)	2 (5,9)	13 (8,4)
U4bC0V0 (одноорога матка без рудиментарної порожнини/ без рудиментарного рогу)	–	6 (7,1)	3 (8,8)	9 (5,8)
U5bC4V4 (аплазія піхви та матки або синдром Маєра-Рокитанського-Кюстера-Хаузера)	4 (11,1)	1 (1,2)	–	5 (3,2)
U5aC4V0 (апластична матка з рудиментарною порожниною, аплазія шийки, нормальна піхва)	–	1 (1,2)	–	1 (0,6)

Нами також вивчена поширеність в групах окремо аномалій розвитку матки, шийки матки та піхви/гімену. З'ясовано, що серед пацієток з APCO найчастіше мали місце аномалії розвитку матки 87,0 % (134 пацієтки), аномалії розвитку шийки матки склали 16,2 % (25 жінок), аномалії розвитку піхви/гімену 29,9 % (46 пацієток) (табл. 4.12).

Серед усіх діагностованих аномалій розвитку матки найчастіше зустрічалась перегородка матки – 69 (44,8%) жінок, рідше виявлялись

дворога – 36 (23,4 %) та однорога – 22 (14,3 %) матки. Відносно рідкими аномаліями розвитку матки були апластична (3,9 %) та дисморфічна матки (0,7 %). Серед аномалій розвитку шийки матки домінувала подвійна «нормальна» шийка матки (С2) – 18 (11,7 %), частота виявлення апластичної шийки матки (С4) склала 4,6 %.

Таблиця 4.12

**Розподіл частоти аномалій розвитку статевих органів у пацієнток основної когорти залежно від органу з порушенням будови (n, %)**

Орган, анатомія якого порушена	Клінічні групи			
	Перша (n=36)	Друга (n=84)	Третя (n=34)	Всього (n=154)
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)
Тіло матки	16 (44,4)	84 (100,0)	34 (100,0)	134 (87,0)
Шийка матки	10 (27,8)	11 (13,1)	4 (11,8)	25 (16,2)
Піхва/гімен	32 (88,9)	10 (11,9)	4 (11,8)	46 (29,9)

Вагому частку серед аномалій розвитку піхви/гімена склали атрезія гімена та поперечна перегородка піхви – 22 (14,3 %), поздовжня перегородка піхви без обструкції виявлена у 16 (10,4 %) випадках, значно рідше зустрічались аплазія піхви та поздовжня перегородка піхви з обструкцією – 6 (3,9 %) та 2 (1,2 %) випадки відповідно.

Обструктивні APCO, які включають класи U4a, U5a та C1, C3, C4, V2, V3 і V4 за класифікацією ESHRE/ESGE (2013), у нашому дослідженні склали 39 (25,3 %) випадків.

Обструктивні аномалії розвитку жіночих статевих органів через порушення відтоку менструальної крові спричиняють яскраву клінічну симптоматику із вираженим больовим синдромом, що є основною причиною

звернення до лікаря, і суттєво погіршують якість життя пацієнок. Відповідно обструктивні аномалії ускладнились розвитком гематоколюпу – 24 (15,6 % по відношенню до всіх пацієнок основної когорти, 61,5 % по відношенню до пацієнок із обструктивними АРСО); гематометри – 6 (3,9 % по відношенню до всіх пацієнок основної когорти, 15,4 % по відношенню до пацієнок із обструктивними АРСО); гематосальпінксу – 4 (2,6 % по відношенню до всіх пацієнок основної когорти, 10,3 % по відношенню до пацієнок із обструктивними АРСО); гематоперитонеуму – 2 (1,3 % по відношенню до всіх пацієнок основної когорти, 5,1 % по відношенню до пацієнок із обструктивними АРСО).

Відносний ризик розвитку больового синдрому у пацієнок першої групи був достовірно вищим порівняно з пацієнками другої і третьої групи (ВР 5,5; 95 ДІ: 3,1-9,9, NNT 1,7 та ВР 12,3; 95 ДІ: 3,2-47,8, NNT 1,5 відповідно).

Поєднання аномалій розвитку жіночих статевих органів з вродженою патологією нирок зустрічалось у 29 (18,8 %) жінок, при чому агенезія одної нирки склала понад третину випадків – 12 (37,9 %), решту випадків склали подвоєна нирка та ниркова дистопія. У 8 (5,2 %) пацієнок спочатку була діагностована вроджена патологія сечовидільної, а потім – репродуктивної системи. Аномалії розвитку нирок зустрічалися в 11 (30,5 %) пацієнок першої групи, 13 (15,5 %) – другої групи, 5 (14,7 %) – третьої групи.

На сучасному етапі розвитку медицини з широким впровадженням в практичну медицину ультразвукових апаратів експертного класу патологія розвитку нирок може легко діагностуватися внутрішньоутробно на відміну від аномалій розвитку жіночих статевих органів. Тому у випадках внутрішньоутробної діагностики агенезії одної нирки, подвоєння, дистопії нирки чи іншої патології розвитку нирок у плодів жіночої статі, доцільно з періоду новонародженості формувати групу ризику аномалій розвитку

статевих органів з динамічним спостереженням в період дитинства та пубертату.

Всі пацієнтки першої групи основної когорти мали нормальний набір хромосом 46XX, в 1-му випадку (2,8 %) був діагностований синдром Шерешевського-Тернера (45X) при наявності неповної внутрішньоматкової перегородки.

За даними літератури у жінок з аномаліями розвитку жіночих статевих органів часто зустрічаються різні форми ендометріозу, в нашому дослідженні ендометріоз був діагностований у 36 (23,4 %) пацієнток, з них у пацієнток репродуктивного віку – 33 (27,9 %) випадки (табл.4.13).

Таблиця 4.13

**Верифікована гінекологічна патологія у жінок основної когорти**

Гінекологічна патологія	Клінічні групи			
	Перша (n=36)	Друга (n=84)	Третя (n=34)	Всього (n=154)
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)
Гідросальпінкс*	–	9 (10,7)	3 (8,8)	12 (10,2)
Лейоміома матки*	–	5 (5,6)	3 (8,8)	8 (6,8)
Генітальний ендометріоз	3 (8,3)	25 (29,8)	8 (23,5)	36 (23,4)
Киста яєчника	1 (2,8)	7 (8,3)	5 (14,7)	13 (8,4)
Поліп тіла матки*	–	9 (10,7)	14 (41,2)	23 (19,5)
Гіперплазія ендометрію*	–	2 (2,4)	3 (8,8)	5 (4,2)
Хронічний ендометрит*	–	28 (33,3)	11 (32,4)	39 (33,1)

Примітка: \* – розрахунок по відношенню до 118 жінок репродуктивного віку

Водночас заслуговувала на увагу поширеність внутрішньоматкової патології – гіперплазії ендометрію (5; 4,2 %) і поліпів ендометрію (23; 19,5 %) у жінок репродуктивного віку з аномаліями розвитку статевих органів, при цьому патологія достовірно частіше мала місце у жінок пізнього

репродуктивного віку (табл.4.13). Однак хронічний ендометрит, частота якого склала 39 (33,1 %) випадків, з однаковою частотою виявлявся у пацієнок раннього і пізнього репродуктивного віку (табл.4.13).

Аналіз даних анамнезу, вихідного стану здоров'я, менструальної та репродуктивної функції пацієнок основних клінічних груп свідчить, що АРСО негативно впливають на репродуктивне здоров'я жінки і по-різному проявляють себе в підлітковому та репродуктивному віці, що головним чином залежить від типу аномалії розвитку статевих органів та її складності.

*За матеріалами даного розділу опубліковано наступні наукові праці:*

•Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Корекція дисменореї у пацієнок з аномаліями розвитку статевих органів. Буковинський медичний вісник. 2016; 4 (80), Т. 20: 39-42. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XX.4.80.2016.188>.

•Вереснюк Н. Вплив однорогої матки на репродуктивне здоров'я жінки. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2019; 38:63-71. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2019-38-08>.

•Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Порушення репродуктивного здоров'я у пацієнок з аномаліями розвитку статевих органів. Здоров'є жінщини. 2020; 7(153):51-55.

•Piniashko O, Zaliska O, Pyrohova V, Malachynska M, Vernikovskyy I, Veresnyuk N. Analysis of real-world database: endometriosis treatment practice in Ukraine. Value in health. 2016; 19 (3). ISPOR 21-st Annual International Meeting Research Abstracts. Washington, USA, May 21-25 2016. Washington, 2016: 176.



## РОЗДІЛ 5

### ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ЖІНОК ІЗ АНОМАЛІЯМИ РОЗВИТКУ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

#### **5.1. Гормональний гомеостаз жінок із вродженими аномаліями розвитку статевих органів**

З патогенетичних позицій однією з причин формування дисгормональної патології репродуктивних органів є порушення гормонального гомеостазу, при цьому ряд гормонів безпосередньо впливає на зміну функціонування репродуктивних органів (естрогени, прогестерон, андрогени), однак в літературі ми знайшли обмаль інформації щодо балансу гіпофізарних і стероїдних гормонів яєчників у жінок із вродженими аномаліями розвитку статевих органів.

Аналіз гормонального балансу пацієнток репродуктивного віку основної когорти проводили за визначенням у сироватці периферичної крові рівня естрадіолу (Е2) на 2-5-й день МЦ та прогестерону (П) – на 20-22-й день МЦ, індексу вільного тестостерону (Т); тропних гормонів гіпофізу: фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), тиреотропного гормону (ТТГ) та пролактину (ПРЛ) на 2 – 5 день МЦ.

Враховуючи розповсюдженість патології щитоподібної залози у Західному регіоні України всім пацієнткам основної когорти проводилось визначення рівня ТТГ гормону у сироватці крові. Ні в одному випадку не було виявлено рівнів ТТГ, що відповідали б субклінічному або маніфестному гіпотиреозу або гіпертиреозу (табл.5.1).

Середній рівень ФСГ у ранню фолікулінову фазу у жінок репродуктивного віку з вродженими аномаліями розвитку статевих органів

при доведеному еутиреоїдному стані в середньому складав  $6,66 \pm 0,92$  мМО/мл, що відповідало такому у здорових жінок контрольної групи (табл.5.1). Рівень ЛГ у сироватці крові жінок репродуктивного віку основної когорти недостовірно перевищував показники жінок контрольної групи і характеризувався значним розкидом даних (табл.5.1). Індекс вільного тестостерону в сироватці крові жінок репродуктивного віку основної когорти відповідав популяційному рівню та становив в  $1,49 \pm 0,07$  при  $1,26 \pm 0,03$  в контрольній групі (табл.5.1).

Таблиця 5.1

**Показники гормонального обстеження пацієнток основної когорти**

Гормони	I група (n=36)	II група (n=84)	III група (n=34)	Контроль (n=50)
ТТГ мМО/мл	$2,65 \pm 0,17$ $P_k > 0,05$	$3,05 \pm 0,32$ $P_k > 0,05$	$2,94 \pm 0,42$ $P_k > 0,05$	$2,35 \pm 0,48$
ФСГ мМО/мл	$5,22 \pm 0,31$ $P_k > 0,05$	$5,66 \pm 0,72$ $P_k > 0,05$	$6,66 \pm 0,92$ $P_k > 0,05$	$6,44 \pm 0,76$
ЛГ мМО/мл	$5,32 \pm 1,88$ $P_k > 0,05$	$4,45 \pm 1,17$ $P_k > 0,05$	$5,75 \pm 1,0$ $P_k > 0,05$	$4,20 \pm 0,54$
Пролактин нг/мл	$18,5 \pm 2,5$ $P_k > 0,05$	$16,2 \pm 0,8$ $P_k > 0,05$	$15,5 \pm 4,5$ $P_k > 0,05$	$16,2 \pm 1,2$
Естрадіол пмоль/л	$298,1 \pm 30,3$ $P_k > 0,05$	$225,3 \pm 18,4$ $P_k > 0,05$	$322,8 \pm 12,4$ $P_k > 0,05$	$355,7 \pm 19,2$
Прогестерон нмоль/л	$23,9 \pm 11,2$ $P_k > 0,05$	$24,7 \pm 9,4$ $P_k > 0,05$	$20,3 \pm 9,8$ $P_k > 0,05$	$32,3 \pm 1,2$
Індекс вільного тестостерону	$1,49 \pm 0,07$ $P_k > 0,05$	$1,60 \pm 0,12$ $P_k > 0,05$	$1,57 \pm 0,37$ $P_k > 0,05$	$1,26 \pm 0,03$

Підвищення рівня пролактину, крім впливу на органи-мішені, може зумовлювати мігреноподібний головний біль, набряки, біль і здуття живота,

тому в плані диференціації больового синдрому важливим було дослідження рівня пролактину у жінок досліджуваної когорти. Не було виявлено достовірних змін рівня пролактину як у дівчат-підлітків, так і у жінок репродуктивного віку основної когорти (табл.5.1).

Водночас звертав увагу значний розкид показників рівня прогестерону у пацієток підліткового віку і старшої вікової групи. Якщо середні показники достовірно не різнились від показників контрольної групи, то у 24 (66,7 %) дівчат-підлітків, 12 (14,3 %) пацієток першої групи і 19 (52,8 %) – третьої групи рівні прогестерону відповідали недостатності лютеїнової фази, що може бути одним з компонентів невиношування вагітності у жінок III групи, а у дівчат-підлітків відображати період встановлення функціонування гіпоталамо-гіпофізарної-яєчникової вісі.

Таким чином, при аналізі гормонального статусу жінок з аномаліями розвитку репродуктивних органів не встановлено статистично значимих змін рівнів ФСГ, ЛГ, естрадіолу, що у даної верстви пацієток не можна розглядати як причину порушень репродуктивної функції з рідко зустрічаними клінічними проявами (АМК, безпліддя, дисменорея).

## **5.2. Дослідження інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом і стан мікробіоти піхви у пацієток з аномаліями розвитку статевих органів**

В умовах сьогодення на тлі загального погіршення здоров'я жінок репродуктивного віку має особливе значення визначення наявності генітального інфікування, дисбіозів піхви у жінок з аномаліями розвитку статевих органів, оскільки більшість з них можуть вимагати хірургічної корекції виявлених вад. Вагінальний кандидоз, бактеріальний вагіноз, дисбактеріоз піхви та трихомоніаз сьогодні є найбільш розповсюдженими захворюваннями нижнього відділу генітального тракту, що вимагає проведення відповідного обстеження.

Комплексне вивчення стану нижніх відділів генітального тракту включало вимірювання рН піхвового вмісту, мікроскопію нативних та зафарбованих за Грамом мазків з піхви, діагностику бактеріального вагінозу за системою Amsel, визначення стану біоценозу піхви за тест-системою «Фемофлор»; виявлення методом ПЛР антигенів хламідій, вірусів простого герпесу та папіломи людини з типуванням.

В середньому показники рН піхви складали  $4,18 \pm 0,23$  у жінок контрольної групи при  $3,35 \pm 1,12$  у жінок II групи і  $4,9 \pm 0,87$  у жінок III групи. Оскільки нормальний рівень рН (3,8-4,5) обумовлюється продуктами життєдіяльності перекис-продукуючих лактобактерій, то зсув рН в лужну сторону можна розглядати і як наслідок, і як передумову виникнення дисбіотичних процесів піхви у жінок з аномаліями розвитку репродуктивних органів.

Результати визначення стану біоценозу піхви бактеріоскопічним методом і методом ПЛР в режимі реального часу у жінок репродуктивного віку II і III груп оцінювали відповідно до існуючих критеріїв: нормоценоз, коли частка нормофлори становить 80-100% щодо загальної бактеріальної маси, кількість *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma spp.* - менше  $10^4$  КУО/мл, а грибів роду *Candida* - менше  $10^3$  КУО/м; дисбіоз помірний (аеробний, анаеробний або змішаний) при зменшенні частки лактобактерій до 20-80% за рахунок збільшення кількості анаеробів та / або аеробів і дисбіоз виражений (аеробний, анаеробний або змішаний) при зменшенні долі лактобактерій до 20% і менше, і збільшенні долі умовно-патогенних мікроорганізмів до 80-100%.

В II групі нормоценоз піхви був виявлений у 70 (83,3 %) жінок, у 9 (10,7 %) був діагностований бактеріальний вагіноз, у 5 (5,95 %) змішаний аеробний вагініт.

Водночас у III групі порушення стану мікробіоти піхви (бактеріальний вагіноз) був виявлений у 11 (32,4%) випадках, що дотично може бути пов'язане з більш тривалою історією патології, частими обстеженнями та топічними інструментальними втручаннями.

При проведенні ПЛР було встановлено, що у жінок з анаеробним дисбіозом кількісно переважали *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium spp.* в діагностичному титрі.

Аналіз стану мікробіоти піхви у жінок із аномаліями розвитку статевих органів засвідчив важливість проведення даного обстеження, оскільки відсутність скарг пацієток на патологічні виділення тощо може бути редукована увагою до більш серйозних проблем, які турбують пацієнтку.

Обстеження жінок репродуктивного віку основної когорти (II і III групи) методом ПЛР на наявність інфекцій, які передаються статевим шляхом, показало значну частоту безсимптомного виділення вірусу простого герпесу II типу зі слизової цервікального каналу 26 (22,0 %), наявність хламідійного – 7 (5,9 %) та трихомонадного інфікування 8 (6,8 %), з приводу чого проводилось відповідне етіотропне лікування з контролем вилікованості.

Проведений нами аналіз свідчить про необхідність детального обстеження жінок як перед проведенням діагностичних інвазивних маніпуляцій, так і в процесі виконання хірургічного лікування.

### **5.3. Морфологічні характеристики ендометрію та маткової перегородки у пацієток з аномаліями розвитку репродуктивних органів**

У 116 пацієток репродуктивного віку з аномаліями розвитку матки було проведено гістероскопію з подальшою біопсією ендометрію, при виявленні внутрішньоматкової патології відразу виконувалось її лікування.

У двох пацієнок гістероскопія не проводилась із-за особливостей верифікованої аномалії розвитку статевих органів, оскільки у однієї із них було діагностовано аплазію шийки та матки (U5bC4V4), а в іншій, за наявності нормальної піхви, мала місце аплазія шийки матки та апластична матка з порожниною (U5aC4V0). Гістероскопічне дослідження проводилось у фолікулярній фазі менструального циклу. У 107 (92,2%) пацієнок гістероскопічна картина стану ендометрію відповідала фазі менструального циклу. У фазі ранньої проліферації ендометрій був тонкий, рівний, блідо-рожевого кольору, вічка маткових труб легко піддавалися огляду (рис. 5.1).

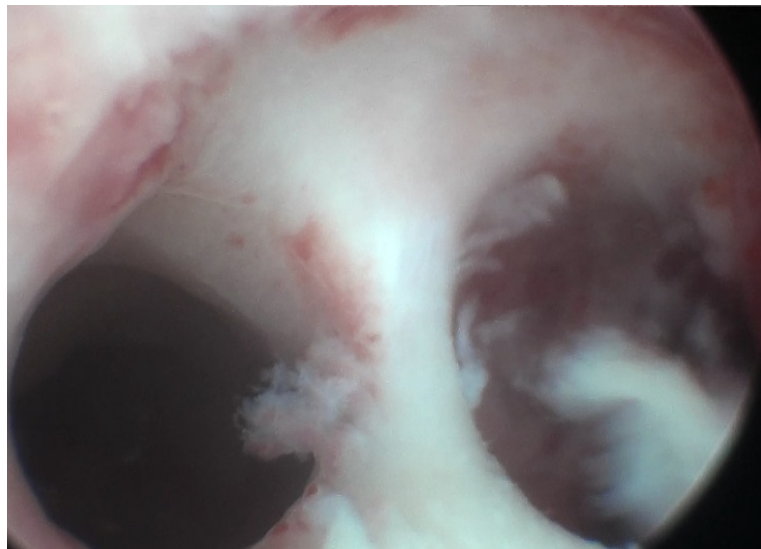


Рис. 5.1. Гістероскопічна картина маткової перегородки в фазу ранньої секреції

Під час проведення гістероскопії у 23 (19,8%) пацієнок було діагностовано поліп тіла матки і виконано поліпектомію та біопсію ендометрію, у 5 (4,3%) – діагностовано гіперплазію ендометрію, проведено діагностичне фракційне вишкрібання, у решти пацієнок було виконано біопсію ендометрію. Для пацієнок з гіперплазією ендометрію характерним було нерівномірне, дифузне потовщення ендометрію блідо-рожевого кольору з вираженими залозами, який утворював складки різної висоти. Поліпи тіла

матки при гістероскопії частіше визначалися у вигляді поодиноких утворень з гладкою, рівною поверхнею блідо-рожевого кольору, різної форми, на тонкій або широкій основі, іноді зустрічались одночасно кілька поліпів.

За даними гістологічного дослідження у 32 (27,6%) пацієнток було підтверджено патологію ендометрію: у 23 (19,8%) жінок мали місце поліпи тіла матки, у 5 (4,3%) – гіперплазія ендометрію без атипії, у 4 (3,4%) – невідповідність ендометрію фазі менструального циклу. За морфологічною будовою переважали залозисті (65,2%) та залозисто-фіброзні поліпи (26,1%), значно рідше зустрічались фіброзні поліпи (8,7%). У 107 (92,2%) пацієнток гістологічно було підтверджено морфологічну відповідність структури ендометрію дню менструального циклу (рис. 5.2).

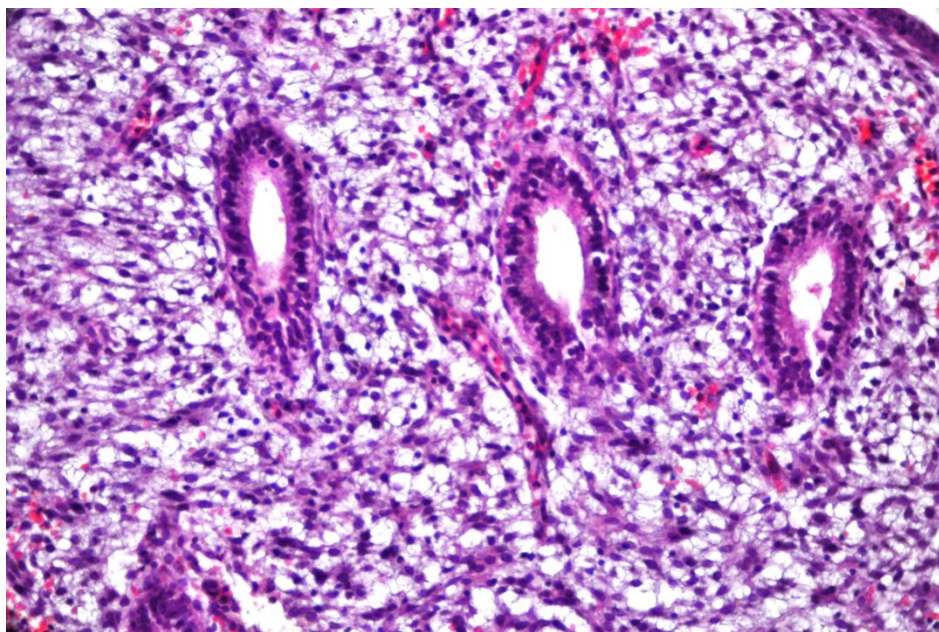


Рис. 5.2. Ендометрій у фазі ранньої проліферації  
Забарвлення гематоксилін-еозином, х400

Наступним кроком відповідно до поставлених завдань було проведення імуногістохімічних досліджень ендометрію з визначенням експресії рецепторів до естрогену (ER) та прогестерону (PR) у 66 пацієнток з матковою перегородкою (матеріал отримано під час гістероскопії) та у 10 пацієнток без

гінекологічної патології (матеріал отримано шляхом аспіраційної біопсії ендометрію).

В усіх пацієток (100%) визначалась висока експресія рецепторів до естрогену (рис.5.3).

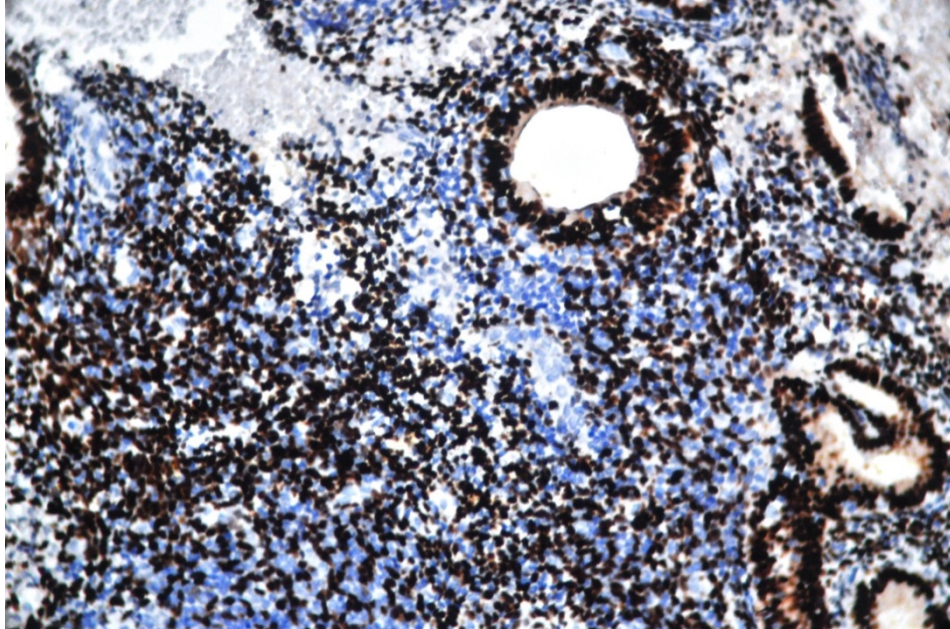


Рис. 5.3. Висока експресія рецепторів до маркера естрогену клітинами залозистого епітелію та строми ендометрію (Позитивна реакція високого ступеня у 100% клітин залозистого епітелію та 90% клітин строми) Імуногістохімічне забарвлення з використанням МАТ до ER, x400.

В той же час висока експресія рецепторів до прогестерону у клітинах залозистого епітелію та строми ендометрію мала місце у 55 (83,3%) пацієток (рис. 5.4), у решти 11 (16,6%) жінок спостерігалася помірна експресія рецепторів до прогестерону (рис. 5.5).

В усіх пацієток без гінекологічної патології виявлено високу експресію рецепторів і до естрогену, і до прогестерону клітинами залозистого епітелію та строми ендометрію.



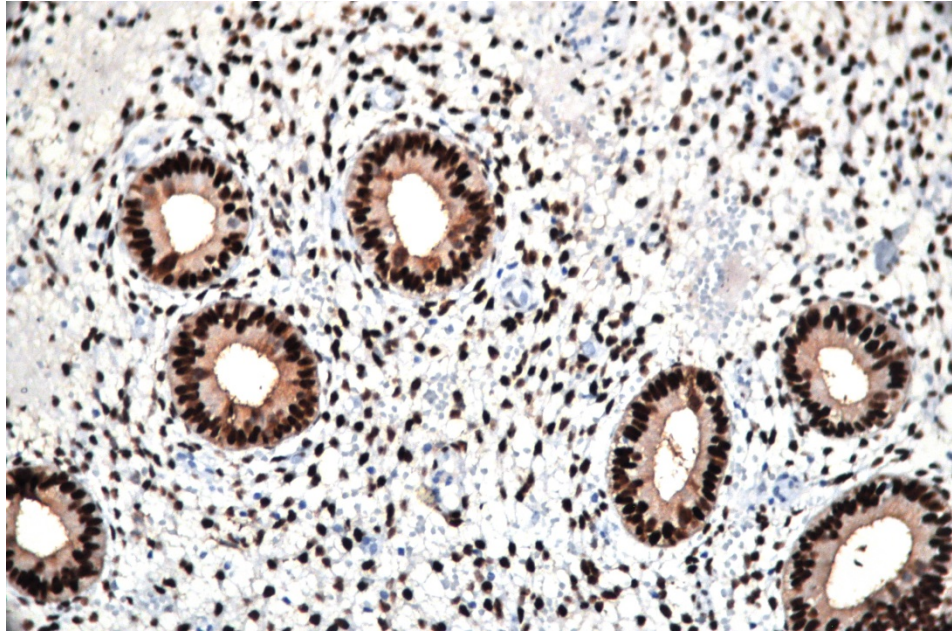


Рис. 5.4. Висока експресія рецепторів до маркера прогестерону клітинами залозистого епітелію та стромы ендометрію (Позитивна реакція високого ступеня у 100% клітин залозистого епітелію та 97% клітин стромы) Імуногістохімічне забарвлення з використанням МАТ до RR, x400.

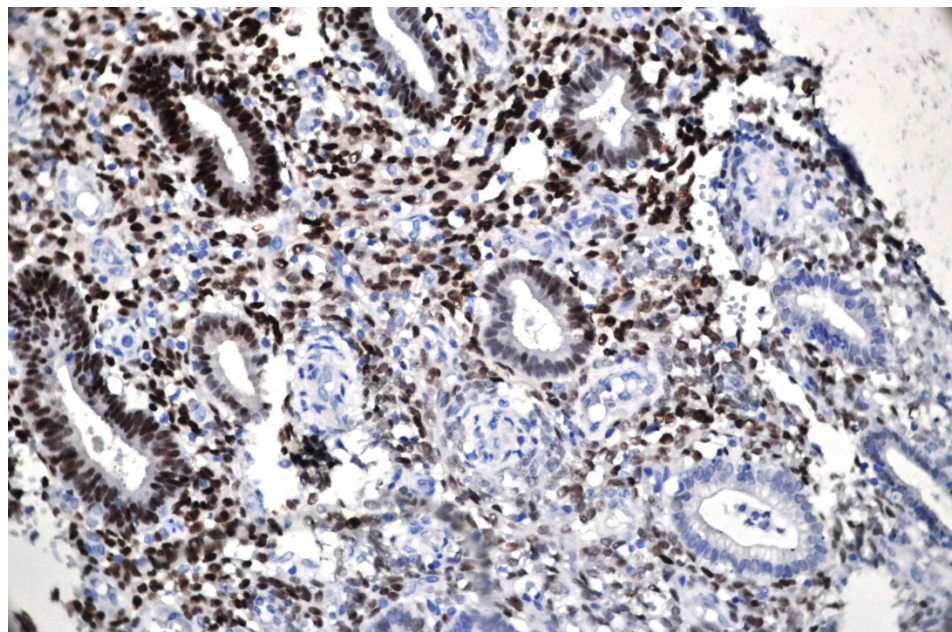


Рис. 5.5. Помірна експресія рецепторів до маркера прогестерону клітинами залозистого епітелію та стромы ендометрію (Позитивна реакція помірного ступеня у 65% клітин залозистого епітелію та 75% клітин стромы) Імуногістохімічне забарвлення з використанням МАТ до RR, x400.

Слід зазначити, що у 43 (36,4 %) пацієнок під час проведення гістероскопії було виявлено ознаки, характерні для хронічного ендометриту: гіперемія («полуничний рисунок»), набряк строми, мікрополіпоз (множинні вип'ячування ендометрію розміром 1-2 мм), гістологічно діагноз був підтверджений лише у 27 (62,8 %) випадках.

Остаточна верифікація діагнозу хронічного ендометриту відбувалася імуногістохімічно. Оцінку експресії маркера хронічного ендометриту CD 138 проводили по кількості забарвлених ядер плазматичних клітин, які дифузно зафарбовувалися в коричневий колір, що давало змогу віддиференціювати їх при мікроскопічному дослідженні препаратів.

Поодинокі та множинні CD138-позитивні плазматичні клітини серед ендометріальної строми було виявлено у 39 (33,1 %) пацієнок (рис.5.6 та рис.5.7), що стало основою для остаточної верифікації діагнозу хронічного ендометриту.

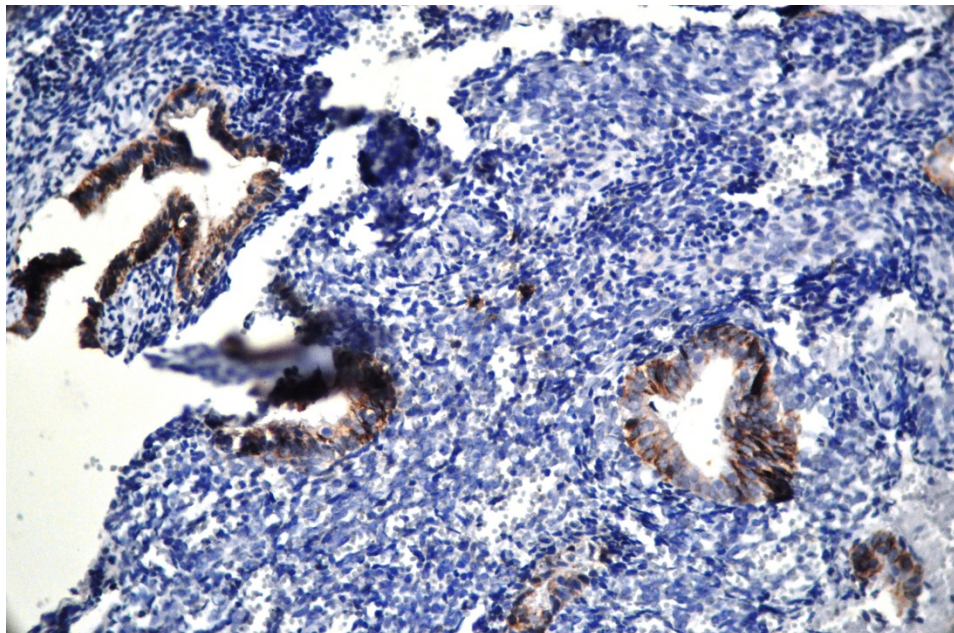


Рис. 5.6. Імуногістохімічна верифікація хронічного ендометриту (CD 138–позитивна реакція в поодиноких плазматичних клітинах серед ендометріальної строми)

Імуногістохімічне забарвлення з використанням МАТ до CD 138, x400.

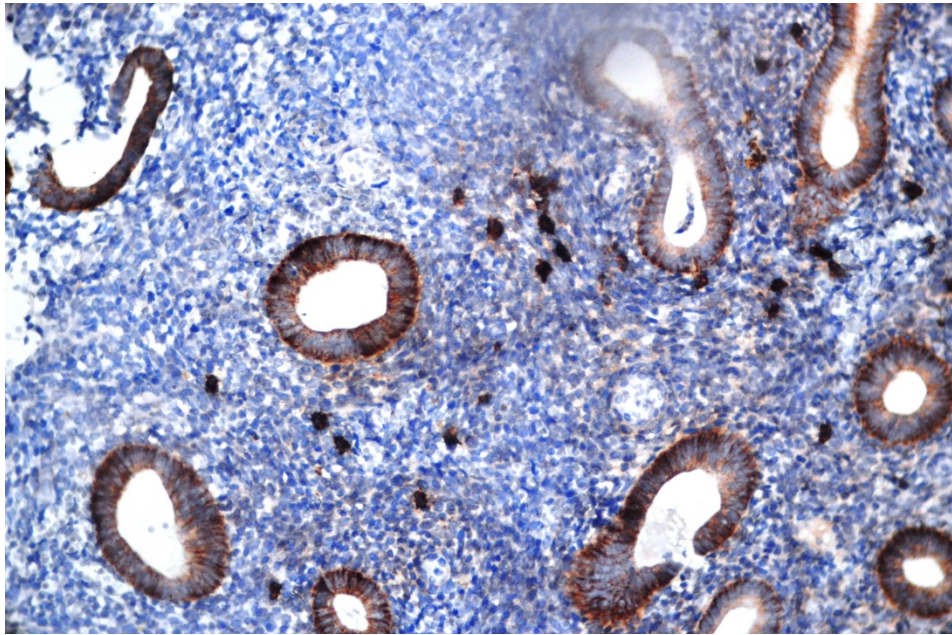


Рис. 5.7. Імуногістохімічна верифікація ендометриту (CD 138 – позитивна реакція у множинних плазматичних клітинах серед ендометріальної строми)

Імуногістохімічне забарвлення з використанням МАТ до CD 138, x400.

Отримані результати щодо частоти хронічного ендометриту та експресії рецепторів до прогестерону слід враховувати при обстеженні та виборі лікувальної тактики у пацієток з аномаліями розвитку статевих органів.

Нами також було досліджено структуру маткової перегородки за результатами морфологічного дослідження біоптатів, отриманих під час гістероскопії, з 14 маткових перегородок. Для кращої диференціації м'язових та колагенових волокон при підготовці препаратів проводили трихромне забарвлення за Масоном. При цьому колагенові волокна фарбувалися в синій колір, м'язові – у червоний (рис.5.8 А). З'ясовано, що в структурі маткової перегородки переважають колагенові волокна, отже вона має переважно сполучнотканинну будову. Однак, з наближенням до основи маткової перегородки кількість м'язових волокон поступово збільшується (рис.5.8 Б).

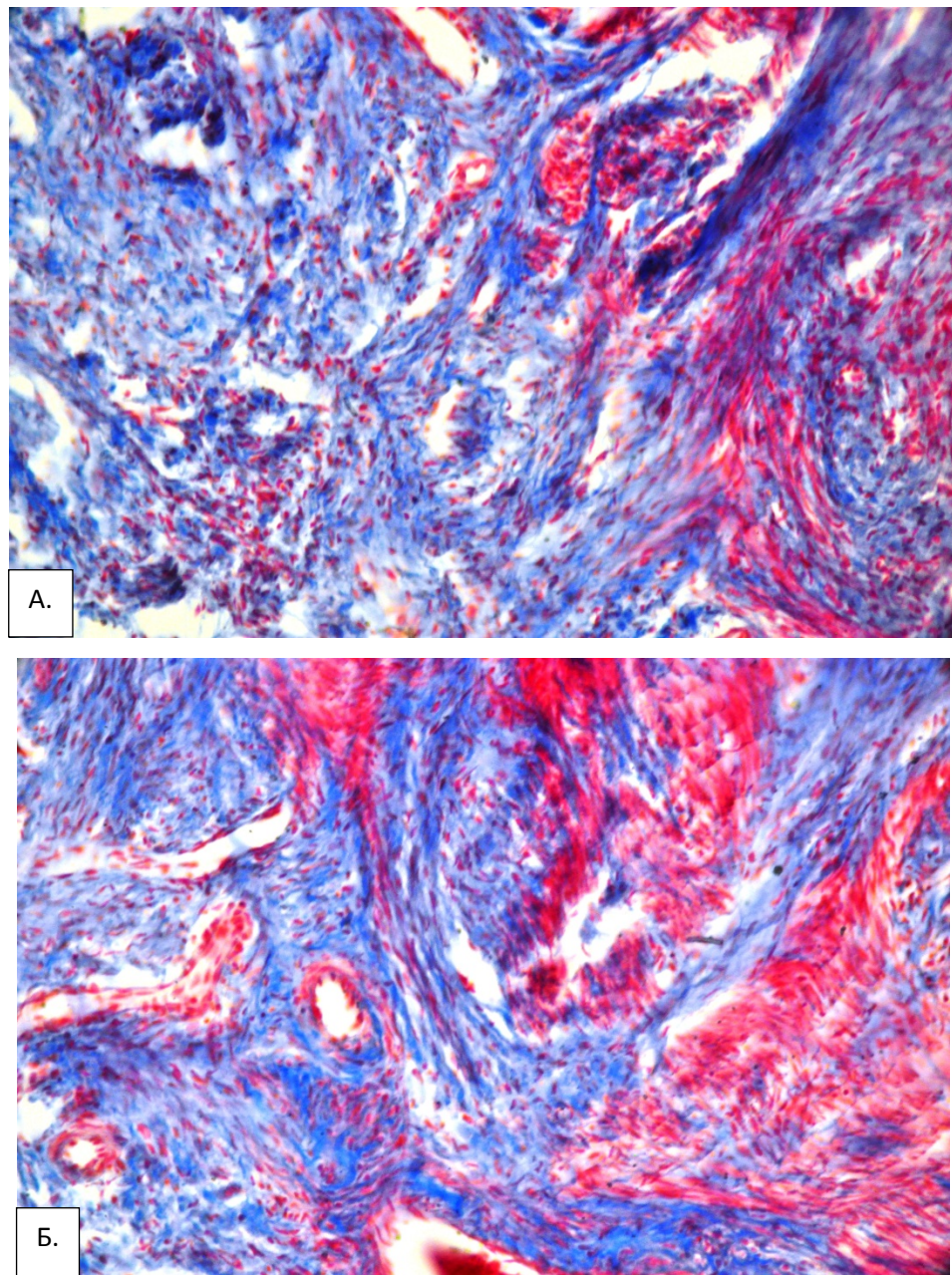


Рис. 5.8. Морфологічна структура маткової перегородки (переважають колагенові волокна): А (верхівка перегородки), Б (середня частина перегородки). Трихромне забарвлення за Масоном, х 400

Отримані дані щодо морфологічної структури маткової перегородки, очевидно, можуть частково пояснити патогенез безпліддя та невиношування вагітності у пацієнок з матковою перегородкою.

Нами також було проведено оцінку результатів морфологічних досліджень видалених маткових рудиментів (функціонуючий рудиментарний рог) (рис.5.9).



Рис.5.9. Макропрепарат видаленого функціонуючого рудиментарного рогу

Патоморфологічне дослідження показало, що у 61,5 % випадків у функціонуючому рудиментарному розі розвивається аденоміоз, що є прямим доказом того, що ускладненням рудиментарного рогу з рудиментарною порожниною (U4a) є розвиток ендометріозу в ньому.

Гістологічно при аденоміозі ендометріальні залози і/або строма змішуються із м'язовими волокнами міометрію (рис.5.10). Доведено, що збільшення розмірів матки (рудиментарного рогу) корелює з об'ємом ураження. В одній матці/рудиментарному розі може одночасно зустрічатися локальна і дифузна форми аденоміозу. Ступінь проникнення ендометрію в міометрій залежить від локалізації та глибини, іноді займаючи весь міометрій до серозної оболонки. При проникненні ендометрію в міометрій більше, ніж

на 2,5 см аденоміоз вважається глибоким. Розвиток аденоміозу в рудиментарному розі, який функціонує, очевидно пов'язаний зі збільшенням тиску в ньому за рахунок гематометри.

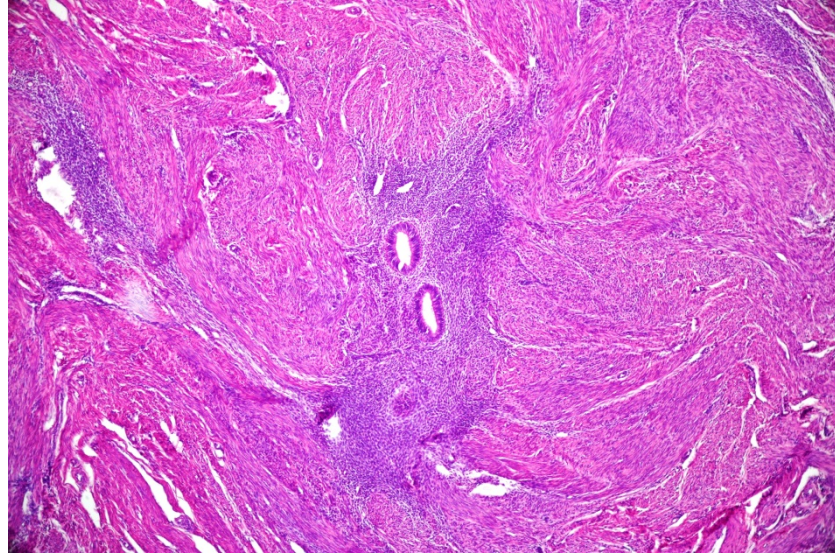


Рис.5.10. Морфологічна структура аденоміозу рудиментарного рогу.  
Забарвлення гематоксилін-еозином, x400

Проведений комплекс патоморфологічних досліджень засвідчив необхідність включати у програму лікувально-реабілітаційних заходів у жінок з невиношуванням вагітності і безпліддям лікування хронічного ендометриту і генітального ендометріозу для отримання позитивного результату.

*За матеріалами даного розділу опубліковано наступні наукові праці:*

- Малачинська М, Вереснюк Н. Вплив мікробіому на репродуктивну функцію жінки. Здоров'є жінчини. 2020; 5-6 (151-152):38-42.
- Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Порушення репродуктивного здоров'я у пацієнок з аномаліями розвитку статевих органів. Здоров'є жінчини. 2020; 7(153):51-55.

•Пирогова ВІ, Вереснюк НС, Шурпяк СО, Малачинська МЙ. Профілактика запальних ускладнень під час проведення амбулаторної хірургічної гістероскопії. Здоров'я України. 2014; 4(16):38-39.

•Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Малачинська МЙ. Порушення репродуктивного здоров'я у пацієток з аномаліями розвитку матки. Репродуктивна ендокринологія. 2014; 2(16):116.

## РОЗДІЛ 6

### ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА СЕКСУАЛЬНА ФУНКЦІЯ ЖІНОК ІЗ АНОМАЛІЯМИ РОЗВИТКУ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

Здоров'я населення і пов'язані з ним показники є підсумковою характеристикою результатів політичної та господарської діяльності й умов життя населення країни, і одночасно — однією з найважливіших складових якості життя.

Дослідження якості життя останнім часом набувають усе більшої популярності. При цьому сенс поняття «якість життя» або не визначається взагалі, або інтерпретується відповідно до мети дослідження чи наявної інформаційної бази. Вивчення якості життя населення крізь призму демографічних (зокрема інтегральних) показників дає змогу відобразити соціально-економічні ризики та створити доказову базу для вдосконалення державної соціальної політики, орієнтованої на покращення якості життя населення країни. Термін “якість життя” є збірним поняттям кількох компонентів здоров'я людини. У рамках концепції, розробленої експертами Міжнародного центру досліджень якості життя у 1999 р., це поняття трактується як інтегральна характеристика фізичного, психологічного, емоційного і соціального функціонування здорової чи хворої людини, що заснована на її суб'єктивному сприйнятті (Новик А.А., 2007).

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) трактує якість життя як «сприйняття особою її місця у житті з урахуванням культурних цінностей особи та її цілей, очікувань, стандартів і пересторог». ВООЗ розглядає якість життя з точки зору економіки здоров'я як комплексне поняття, що охоплює основні сфери якості життя.

Окремо ВООЗ виділяє поняття «якості життя, пов'язаної зі здоров'ям» (Health-related quality of life, HRQOL) – це оцінка якості життя та її взаємозв'язку зі здоров'ям. На індивідуальному рівні цей термін



характеризує сприйняття особою різних аспектів якості життя, пов'язаних зі станом здоров'я: фізичних, психологічних, функціональних і соціальних. На рівні громади HRQOL оцінює ресурси, умови, політику й практику, що впливає на стан здоров'я населення.

Вивчення якості життя у сучасній медичній практиці використовується з метою оцінки важкості захворювання, визначення прогнозу, ефективності методів лікування та реабілітації, що дасть змогу розробити нові чи вдосконалити існуючі лікувально-діагностичні заходи.

Впродовж останніх десятиліть у громадських та медичних колах все більше уваги приділяється проблемі якості життя при різних нозологіях. Однак в літературі практично відсутні публікації, які стосуються вивчення питання якості життя пацієнок з аномаліями розвитку статевих органів, і медики дуже рідко звертають увагу на цей аспект.

Оскільки дана патологія часто веде до репродуктивних невдач і може бути безпосередньо пов'язана із незадоволенням якістю життя, негативним попереднім досвідом отримання медичних послуг тощо, одним із завдань нашої роботи було вивчення якості життя та сексуальної функції у пацієнок з аномаліями розвитку жіночих статевих органів.

Все ширше з метою оцінки якості життя як у США, так і в європейських країнах використовують 12-позиційний короткий опитувальник здоров'я (SF-12 - the 12-item Short Form Survey). Це анкета, що стосується загальних аспектів якості життя, яка вперше була опублікована в 1995 році [438].

SF-12 був побудований з використанням 1-2 запитань, взятих з кожного з 8 аспектів опитування опитувальника SF-36: фізичне функціонування (Physical Functioning - PF), рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning RP), інтенсивність болю (Bodily pain - BP), загальний стан здоров'я (General Health - GH), життєва активність (Vitality - VT), соціальне функціонування (Social Functioning - SF), рольове

функціонування, обумовлене емоційним станом (Role-Emotional - RE), психічне здоров'я (Mental Health - MH). Запитання з перших чотирьох розділів (фізичне функціонування; рольове функціонування, обумовлене фізичним станом; інтенсивність болю; загальний стан здоров'я) стосуються фізичного здоров'я, а з інших чотирьох (життєва активність; соціальне функціонування, рольове функціонування; обумовлене емоційним станом; психічне здоров'я) – ментального здоров'я.

Сумарна оцінка SF-12 складається із двох субодиноць: оцінки психічного компоненту (Mental component score – MCS-12) та оцінки фізичного компоненту (Physical component score – PCS-12).

Коротка форма опитувальника якості життя SF-12 розроблена для того, щоб зменшити навантаження на респондентів, що дало можливість використовувати його у великих популяціях, як загальних, так і специфічних; має схожі характеристики з SF-36, займає менше часу, не втративши при цьому свою валідність.

Результати анкетування відображаються у вигляді оцінок у балах (максимальний сумарний бал – 100 – повне здоров'я) за шкалами, які складені таким чином, що більш висока оцінка вказує на більш високий рівень якості життя.

До опитувальника SF-12 увійшли наступні 12 запитання з опитувальника SF-36:

1. Яким, на Вашу думку, є в загальному Ваше здоров'я?
3. Наступні питання стосуються Вашої діяльності впродовж звичайного дня. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам виконувати певні дії впродовж звичайного дня? Якщо перешкоджає, то наскільки?
  - 3б. Помірна фізична діяльність, така як пересування стола, миття підлоги (або підмітання), праця в городі або гра в бадмінтон;
  - 3д. Підніматися на декілька поверхів сходами.

4. За останній тиждень наскільки часто Ви мали будь-які з наведених труднощів з виконанням своєї роботи або іншої щоденної діяльності через Ваш фізичний стан?
- 4b. Зробили менше, ніж хотіли;
- 4c. Були обмежені у деяких видах.
5. За останній тиждень наскільки часто у Вас виникали будь-які з наведених труднощів з виконанням своєї роботи або іншої щоденної діяльності внаслідок емоційних проблем (пригніченість, неспокій).
- 5b. Зробили менше, ніж хотіли;
- 5c. Виконували роботу чи займались іншою діяльністю менш старанно, ніж звичайно.
8. Наскільки за останній тиждень біль перешкоджав Вашій нормальній роботі (включаючи роботу за межами дому і домашню роботу)?
9. Ці питання стоять про те, як Ви себе почували протягом останнього тижня. Для кожного питання, будь ласка, дайте відповідь, яка найкраще описує Ваше самопочуття. Скільки часу протягом останнього тижня Ви...
- 9d. Почувалися спокійно та врівноважено?
- 9e. Були сповнені енергії?
- 9f. Були засмучені та пригнічені?
10. Як часто за останній тиждень фізичний стан здоров'я або емоційні проблеми порушували Вашу соціальну активність (відвідування друзів, родичів тощо)?

Оцінка фізичного здоров'я базується на відповідях на запитання 1, 3b, 3d, 4b, 4c, 8, а ментального – на відповідях на запитання 5b, 5c, 9d, 9e, 9c, 10.

Комплексний аналіз якості життя жінок основної когорти із АРСО показав, що найгіршою вона була у пацієток першої групи (сумарна оцінка

SF-12:  $81,4 \pm 9,3$  у першій групі проти  $89,8 \pm 8,9$  балів у контрольній;  $p=0,0001$ ). При чому сумарний бал був знижений як за рахунок фізичного (SF-фізичний:  $42,7 \pm 5,8$  в першій групі проти  $46,6 \pm 6,9$  балів у контрольній групі;  $p=0,0071$ ), так і за рахунок ментального компоненту (SF-ментальний:  $38,7 \pm 5,3$  в першій групі проти  $43,2 \pm 6,9$  балів у контрольній групі;  $p=0,0015$ ) (табл.6.1).

Таблиця 6.1

**Якість життя пацієнток підліткового віку за SF-12 ( $M \pm \sigma$ )**

Компонент	Групи		p
	Перша група (n=36)	Контрольна (n=50)	
SF-12 фізичний	$42,7 \pm 5,8$	$46,6 \pm 6,9$	0,0071
SF-12 ментальний	$38,7 \pm 5,3$	$43,2 \pm 6,9$	0,0015
SF-12 сумарний	$81,4 \pm 9,3$	$89,8 \pm 8,9$	0,0001

Однак слід зауважити, що більш виражене зниження якості життя спостерігалось у тих підлітків, які мали APCO, що були пов'язані з порушенням відтоку менструальної крові. Сумарна оцінка SF-12 у них була зниженою як за рахунок фізичної складової, так і за рахунок ментальної складової (рис.6.1).

Середня оцінка фізичної складової SF-12 серед підлітків з обструктивними APCO склала  $41,7 \pm 5,5$  балів, а з необструктивними –  $45,9 \pm 5,1$  балів ( $p=0,0413$ ); водночас середня оцінка ментальної складової SF-12 склала відповідно  $36,2 \pm 5,8$  балів і  $41,1 \pm 6,1$  балів ( $p=0,0326$ ). Сумарна оцінка SF-12 у підлітків з обструктивними APCO відповідно також була достовірно нижчою ( $p=0,0106$ ).

Наведені дані вказують на те, що у підлітків з обструктивними APCO, погіршення фізичної складової якості життя відображається зниженням ментальної складової.

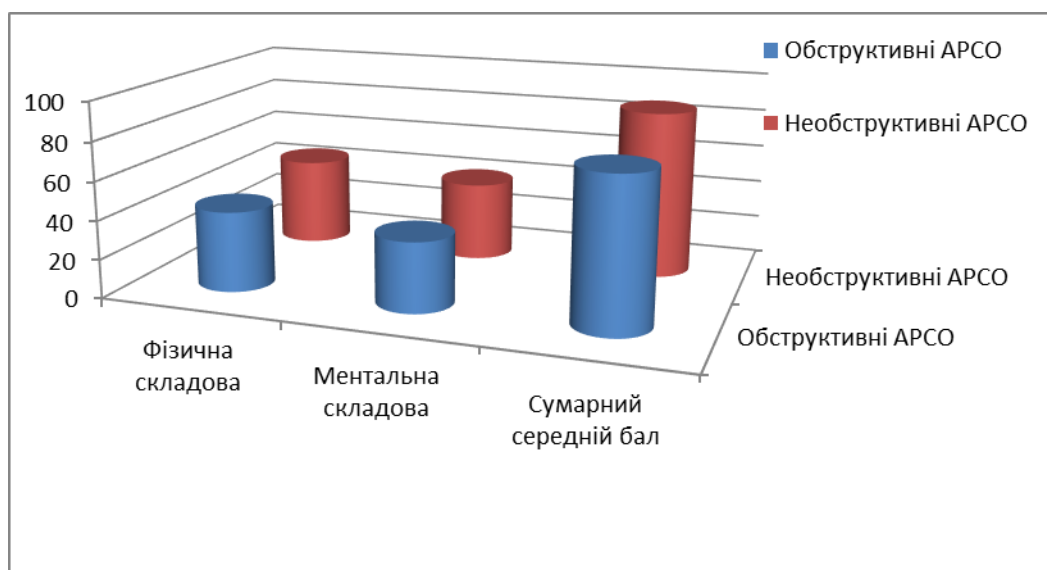


Рис.6.1. Розподіл складових якості життя у дівчат підлітків залежно від порушення відтоку менструальної крові (М)

Продемонстровані дані свідчать про необхідність психологічного супроводу пацієток підліткового віку з АРСО, оскільки й без того непрості поведінкові реакції дівчинки-підлітка зустрічаються з додатковими ментальними викликами, так як більшість АРСО, які маніфестують в даному віковому періоді, значною мірою впливають на здатність до зачаття та/або ведення статевого життя в подальшому.

Психологічний менеджмент пацієток з аплазією матки та піхви має на меті мінімізувати вплив знань про відсутність у них піхви та матки і спрямований на зменшення емоційної травми у таких підлітків. У цьому питанні, безумовно, беруть участь дві сторони: сама пацієтка, яка зазвичай є молодим підлітком, та батьки. Дитина шкільного віку може бути збентежена відсутністю у неї менструацій. Більше того, дівчата-підлітки можуть мати депресивні розлади, пов'язані з патологією, яка негативно впливатиме на їх фертильність.

Часто дівчата підліткового віку з циклічним тазовим болем, який виникає внаслідок дисменореї чи ендометріозу, і не знімається

медикаментозно чи хірургічно, можуть бути дратівливими, депресивними і відчувати себе безпорадними. Іноді ситуація ускладнюється непростю поведінкою дівчинки, що унеможлиблює вчасне проведення співбесіди та консультивання.

Психологічна підтримка підлітків з комплексними АРСО зменшить відчуття тривоги та депресії, допоможе їм краще адаптуватися до усвідомлення наявності у них вродженої патології та підготуватися до відповідного хірургічного лікування.

Достовірно нижчими порівняно з контрольною групою були показники якості життя у пацієток з другої групи, як за рахунок фізичного, так і за рахунок ментального компоненту (табл.6.2). Що стосується пацієток третьої групи, то достовірних відмінностей щодо якості життя у них порівняно з контрольною групою не спостерігалось ( $p > 0,05$ ). Достовірно нижчими були сумарний бал, фізичний та ментальний компонент SF-12 у пацієток першої групи порівняно з третьою групою ( $p = 0,0104$  і  $p = 0,0119$  відповідно).

Таблиця 6.2

**Якість життя пацієток з аномаліями розвитку статевих органів  
за SF-12 ( $M \pm \sigma$ )**

Групи	Показники		
	SF-12 фізичний	SF-12 ментальний	SF-12 сумарний
Перша група (n=36)	42,7±5,8 p1=0,0071	38,7±5,3 p1=0,0015	81,4±9,3 p1=0,0001
Друга група (n=84)	44,1±6,4 p2=0,0355	40,8±5,9 p2=0,0345	84,9±9,5 p2=0,0037
Третя група (n=34)	45,1±6,7	42,1±5,7 p3=0,0119	87,2±9,1 p3=0,0104
Контрольна (n=50)	46,6±6,9	43,2±6,9	89,8±8,9

Примітка: p1 – різниця достовірна між першою і контрольною групою;

p2 – різниця достовірна між другою і контрольною групою;

p3 – різниця достовірна між першою і третьою групою.

При сексологічному обстеженні жінок метод анкетування залишається одним із загальноприйнятих і стандартизованих і включає самоконтрольоване анонімне анкетне опитування, метод інтерв'ю, введення щоденника. Існує значна кількість анкет, які дозволяють в тій чи іншій мірі оцінювати сексуальні показники. Для оцінки сексуальної дисфункції у пацієнок репродуктивного віку використовували опитувальник FSFI (female sexual function index) – індекс жіночої сексуальної функції, який включає 19 запитань, що стосуються 6-ти сфер (доменів) сексуальної функції: бажання (2 запитання), збудження (4 запитання), зволоження (4 запитання), оргазм (3 запитання), задоволення (3 запитання), біль (3 запитання) [316, 340, 363]. Даний опитувальник застосовується для перевірки та сприяє пошуку причин сексуальної дисфункції, а в деяких випадках входить до пакету анкет та методів діагностики, що передують консультуванню або рекомендаціям щодо гормональної терапії. Оцінка по кожному домену сексуальної функції отримується як сума балів, віднесених до питань у цьому домені, помножена на відповідний коефіцієнт (табл.6.3).

Таблиця 6.3

**Бальна шкала оцінки сексуальної функції у жінок по опитувальнику  
FSFI**

Домен	Номер питання	Діапазон	Множник	Мін.бал	Макс.бал	Бал
Бажання	1,2	1-5	0,6	1,2	6,0	
Збудження	3,4,5,6	0-5	0,3	0	6,0	
Зволоження	7,8,9,10	0-5	0,3	0	6,0	
Оргазм	11,12,13	0-5	0,4	0	6,0	
Задоволення	14,15,16	0/1-5	0,4	0,8	6,0	
Біль	17,18,19	0-5	0,4	0	6,0	
Загальний бал				2	36,0	

Поріг 26,55 балів, є визначальним щодо наявності чи відсутності порушень сексуальної функції. Всі сумарні значення нижче даного порогу класифікуються як такі, що вказують на жіночу сексуальну дисфункцію.

Слід відзначити, що середній індекс жіночої сексуальної функції в усіх групах був вищим за 26,55 балів, однак у пацієток з APCO він був достовірно нижчим порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ). Зниження середнього показника індексу FSFI у пацієток з APCO відбувалося в основному за рахунок зниження балів по таких доменах як бажання, збудження та біль (табл.6.4). Диспареунія у пацієток з аномаліями розвитку статевих органів може бути спричинена як анатомічними порушеннями будови органів репродуктивної системи, так і супутньою гінекологічною патологією, зокрема, ендометріозом.

Таблиця 6.4

**Показники сексуальної функції пацієток із аномаліями розвитку статевих органів ( $M \pm \sigma$ )**

Домен	Групи		
	Друга група (n=84)	Третя група (n=34)	Контрольна (n=50)
Бажання	3,68±0,89*	3,78±0,78*	4,86±0,88
Збудження	4,98±0,45**	4,68±0,48***	5,02±0,85
Зволоження	4,79±0,65	4,64±0,78	4,54±0,82
Організм	4,52±0,54	4,54±0,68	5,12±0,78
Задоволення	4,47±0,72**	4,68±0,86	4,94±0,78
Біль	4,38±0,62**	4,44±0,68***	4,74±0,67
Загальний бал	26,82±1,86*	26,76±1,62*	29,22±1,78

Примітка: \* $p < 0,001$  порівняно з контрольною групою;

\*\*  $p < 0,01$  порівняно з третьою групою;

\*\*\*  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою.



В той же час результати аналізу показали, що у 19 (22,6 %) пацієнок другої та у 7 (20,6 %) пацієнок третьої групи індекс FSFI був нижчим за 26,55 балів, що свідчило про наявність у них сексуальної дисфункції, тоді як у контрольній групі у всіх пацієнок даний показник перевищував 26,55 балів.

Якість життя у пацієнок з аномаліями розвитку жіночих статевих органів є достовірно нижчою, порівняно з пацієнтками контрольної групи. При чому зниження сумарного балу відбувається за рахунок як фізичного, так і ментального компоненту.

У пацієнок підліткового віку з обструктивними APCO обидві складові якості здоров'я були нижчими, порівняно з пацієнтками з необструктивними APCO цієї ж вікової категорії (фізична складова –  $41,7 \pm 5,5$  та  $45,9 \pm 5,1$  балів відповідно ( $p=0,0413$ ), ментальна складова –  $36,2 \pm 5,8$  і  $41,1 \pm 6,1$  балів відповідно ( $p=0,0326$ ). У 19 (22,6%) пацієнок другої та у 7 (20,6%) пацієнок третьої групи було виявлено сексуальну дисфункцію за рахунок зниження бажання, збудження та диспареунії.

*За матеріалами, які викладені в розділі, опубліковано наступні наукові публікації.*

•Вереснюк НС, Пирогова В.І. Ефективність корекції внутрішньоматкової перегородки у пацієнок із невиношуванням вагітності. Вісник наукових досліджень. 2016; 1:69-70. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2016.1.6130>.

•Вереснюк НС, Пирогова В.І. Корекція дисменореї у пацієнок з аномаліями розвитку статевих органів. Буковинський медичний вісник. 2016; 4 (80), Т. 20: 39-42. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XX.4.80.2016.188>.

•Вереснюк Н. Вплив однорогої матки на репродуктивне здоров'я жінки. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2019; 38:63-71. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2019-38-08>.

**РОЗДІЛ 7**

**ОБҐРУНТУВАННЯ СИСТЕМНОЇ МОДЕЛІ ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНИХ І ПРОФІЛАКТИЧНО-РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ТА ПОКРАЩЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ЖІНОК З АНОМАЛІЯМИ РОЗВИТКУ СТАТЕВИХ ОРґАНІВ**

Аномалії розвитку статевих орґанів, попри свою не надто значну поширеність в загальній жіночій популяції, яка за різними літературними джерелами коливається від 5,5 до 6,7 % [195, 376], продовжує залишатись в центрі уваги науковців та клініцистів.

Відомо, що аномалії розвитку жіночих статевих орґанів негативно впливають на репродуктивне здоров'я, спричиняючи репродуктивні невдачі, акушерські ускладнення та розвиток гінекологічної патології, тим самим знижуючи якість життя жінок різних вікових категорій.

Серед пацієнток із безпліддям аномалії розвитку жіночих статевих орґанів зустрічаються у 7,3-8,0 % випадків, з невиношуванням вагітності – 13,3-16,7 % [195, 376], серед підлітків – близько 7 % [218]. Однак, за даними літератури, частота даної патології продовжує зростати, що може бути зумовлено як несприятливим впливом чинників зовнішнього середовища на орґанізм вагітної жінки, так і вдосконаленням методів візуалізації.

Дівчата-підлітки становлять окрему групу пацієнток, які потребують особливого відношення в силу уразливості психіки до різноманітних чинників як зовнішнього, так і внутрішнього середовища в цьому віці. Усвідомлення ними, за наявності аномалії розвитку репродуктивної системи, проблеми, яка може вплинути на дітородну та сексуальну функцію, часто завдає важкої психологічної травми і потребує з одного боку – значної підтримки та комунікації зі сторони батьків, з іншого – залучення в лікувально-реабілітаційний процес фахівців різних спеціальностей. Крім того

аномалії розвитку жіночих статевих органів, які переважно проявляються у цьому віці больовим синдромом, є причиною повторних оперативних втручань приблизно у 25 % випадків.

Поширеність аномалій розвитку статевих органів, яка на сьогодні різниться залежно від методу діагностики, на підставі якого встановлюється діагноз, продовжує вивчатись. Ведеться дискусія щодо точності різних методів візуалізації та послідовності їх використання при підозрі на аномалію розвитку репродуктивної системи.

Продовжують вивчатись питання, які саме аномалії розвитку статевих органів спричиняють репродуктивні невдачі та акушерські ускладнення; які з них потребують оперативного лікування та яким методом, а які не потрібно лікувати. Відповіді на ці запитання дозволять забезпечити не лише якісне індивідуалізоване консультування та лікування, але й визначити масштабність проблеми та забезпечити оптимальний менеджмент пацієнток з аномаліями розвитку статевих органів як на регіональному, так і на державному рівні [92, 94, 113, 358, 359].

Попри значну зацікавленість науковцями проблемою аномалій розвитку статевих органів, досі не створена системна модель діагностики, профілактики порушень та реабілітації репродуктивного здоров'я жінок з аномаліями розвитку статевих органів, яка б мала передбачати комплексний підхід, оскільки порушення анатомічної будови органу часто запускає розвиток цілої низки патологічних процесів.

В основу системної моделі діагностично-лікувальних та профілактично-реабілітаційних заходів були покладені наступні принципи:

- Максимально раннє обстеження дівчат-підлітків (при затримці статевого дозрівання) на основі впровадження скринінгових діагностичних технологій (2D УЗД органів малого тазу та нирок).

- Спадковість реалізації високоспеціалізованих лікувально-реабілітаційних заходів на амбулаторному та стаціонарному етапах надання

допомоги з дотриманням принципу консилярності за наявності аномалій інших органів і систем.

- Максимально ранній початок етіологічно і патогенетично обґрунтованих лікувально-відновлювальних заходів з проведенням обґрунтованого хірургічного втручання з пріоритетністю сучасних малоінвазивних технологій та «хірургії одного дня» за можливості.

- Індивідуальний та мультидисциплінарний підхід до пацієнтки (залежно від віку, типу аномалії, супутньої гінекологічної (урологічної) патології та реалізації репродуктивної функції).

- Динамічний контроль ефективності реабілітаційних заходів.

- Орієнтованість на пацієнтку, залучення пацієнтки і її близьких до процесу прийняття рішень щодо здоров'я і благополуччя.

- Орієнтація на якість життя пацієнтки.

Створення моделі з надання комплексної допомоги пацієнткам з аномаліями розвитку статевих органів передбачало розробку двох основних блоків: диференційно-діагностичного та лікувально-реабілітаційного.

Розробка диференційно-діагностичного блоку базувалась на основі детального анамнезу з урахуванням вікового періоду, стану репродуктивних розладів та оцінці інформативності різних методів діагностики, описаних в попередніх розділах.

При розробці диференційно-діагностичного алгоритму ми базувались на даних, які отримали при оцінці інформативності різних методів діагностики у виявленні аномалій розвитку статевих органів, а також на здатності того чи іншого методу диференціювати різні типи аномалій.

Нами було встановлено, що 3D УЗД є високоінформативним методом в діагностиці (індекс каппа Коена 0,906) та класифікації маткових аномалій. Для дворогої, дисморфічної, однорогої та апластичної матки чутливість, специфічність, точність, ППР та ПНР склали 100% з індексом каппа Коена 1,000, що свідчить про високу узгодженість між даними ГС/ЛС та 3D УЗД.

Водночас гістеросальпінгографія та 2D-ультрасонографія не завжди дають можливість диференціювати різні варіанти аномалій розвитку матки. Тому використання 3D УЗД може бути хорошим доповненням до скринінгового двовимірного ультразвукового сканування та ГСГ в діагностиці АРСО.

МРТ також продемонструвало високу чутливість в діагностиці та класифікації аномалій розвитку статевих органів і мало б бути основним методом діагностики аномалій розвитку статевих органів у підлітковому віці та у пацієток, які не живуть статевим життям.

Однак для більш ширшого використання будь-якого методу діагностики АРСО необхідно, окрім інформативності, враховувати доступність та вартість методу. З огляду на це більш перспективним для широкого використання є трансвагінальне 3D УЗД.

З огляду на вище сказане, для виявлення та класифікації АРСО нами було розроблено диференційно-діагностичний алгоритм, який передбачає як активне, так і пасивне виявлення аномалій розвитку статевих органів з урахуванням економічної доцільності та інформативності різних методів діагностики (рис.7.1).

Слід зазначити, що активне виявлення АРСО станом на сьогодні в Україні відсутнє. Ми ж вважаємо, що активне виявлення сприятиме вчасній діагностиці АРСО, а це, в свою чергу – проведенню комплексу лікувально-реабілітаційних заходів з метою попередження репродуктивних порушень.

З метою активного виявлення АРСО ми пропонуємо при профілактичних оглядах підлітків 14-15 років ввести обов'язкове консультування гінеколога дитячого та підліткового віку поряд із проведенням УЗД органів малого тазу.

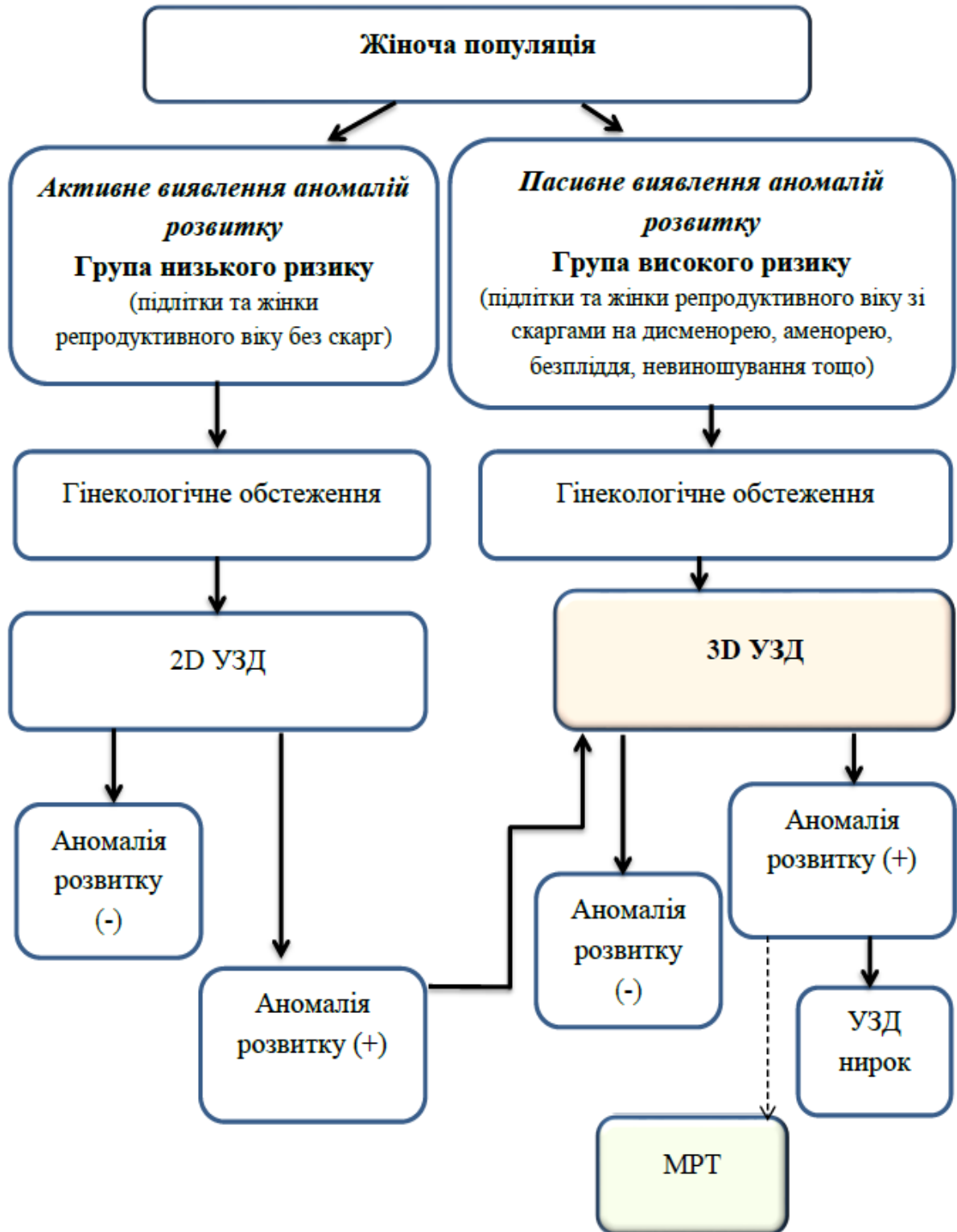


Рис.7.1. Диференційно-діагностичний алгоритм виявлення аномалій розвитку статевих органів

Лікувально-реабілітаційні схеми підбиралась для жінок сформованих підгруп диференційовано залежності від віку, виду аномалії розвитку статевих органів, поєднання аномалій розвитку, супутньої патології.

Тривалість лікувально-реабілітаційних заходів визначалась індивідуально, передбачала проведення за показаннями антибактеріальної, гормональної, метаболічної, знеболюючої терапії, фітотерапії тощо. Лікувально-реабілітаційні заходи склались із кількох блоків.

*Хірургічний блок* включав диференційовану корекцію аномалії розвитку статевих органів та лікування супутньої органічної гінекологічної патології; *медикаментозний блок* був спрямований на лікування ендометріозу, хронічного ендометриту, дисменореї, больового синдрому тощо; *консультативний* – включав консультації суміжних спеціалістів за потреби (дитячий гінеколог, дитячий хірург, уролог, психолог).

Вибір хірургічної тактики залежав від типу діагностованої аномалії розвитку статевих органів, оскільки далеко не в усіх випадках можливе / доцільне проведення хірургічного лікування маткової аномалії (U1b, U4b, U3, U5b).

Серед пацієнок підліткового віку значну частку склали пацієнтки з атрезією гімена та поперечною перегородкою піхви (61,1%), у трьох пацієнок поперечна перегородка піхви поєднувалась з дворогою маткою.

У випадку атрезії гімена проводилось його X-подібне розсічення з активною санацією піхви фізіологічним розчином з бетадином у розведенні 1:1. У випадку поперечної перегородки піхви проводили її розсічення гістроскопічним доступом з подальшою санацією фізіологічним розчином з бетадином у розведенні 1:1. Після закінчення операції в піхві залишали катетер Фолея №8 для подальшої атравматичної санації впродовж 2-3 днів.

У випадку U0C4V4 у пацієнтки М., 16 років операцією вибору була лапаротомна гістеректомія з видаленням правих додатків та лівої маткової труби (рис.7.2). Крім аномалії розвитку статевих органів, внаслідок якої

розвинулась гематометра та двобічні гематосальпінкси, у дівчинки мала місце ендометріодна киста правого яєчника та виражений зростковий процес малого тазу. Слід зазначити, що у даної пацієнтки з часу появи перших скарг на тазовий біль до верифікації діагнозу аномалії розвитку статевих органів пройшло 2 роки. За цей період дівчинці було проведено два оперативні втручання з інтервалом в рік з приводу симптоматики гострого живота: апендектомія та лапароскопія, під час якої було встановлено масивний зростковий процес, у зв'язку з чим аномалія розвитку статевих органів не була верифікована. Лише після цього пацієнтка була скерована на МРТ органів малого тазу та черевної порожнини, коли і було верифіковано діагноз аномалії розвитку (функціонуюча нормальна матка, атрезія шийки матки та піхви) та виявлено подвоєння лівої нирки.

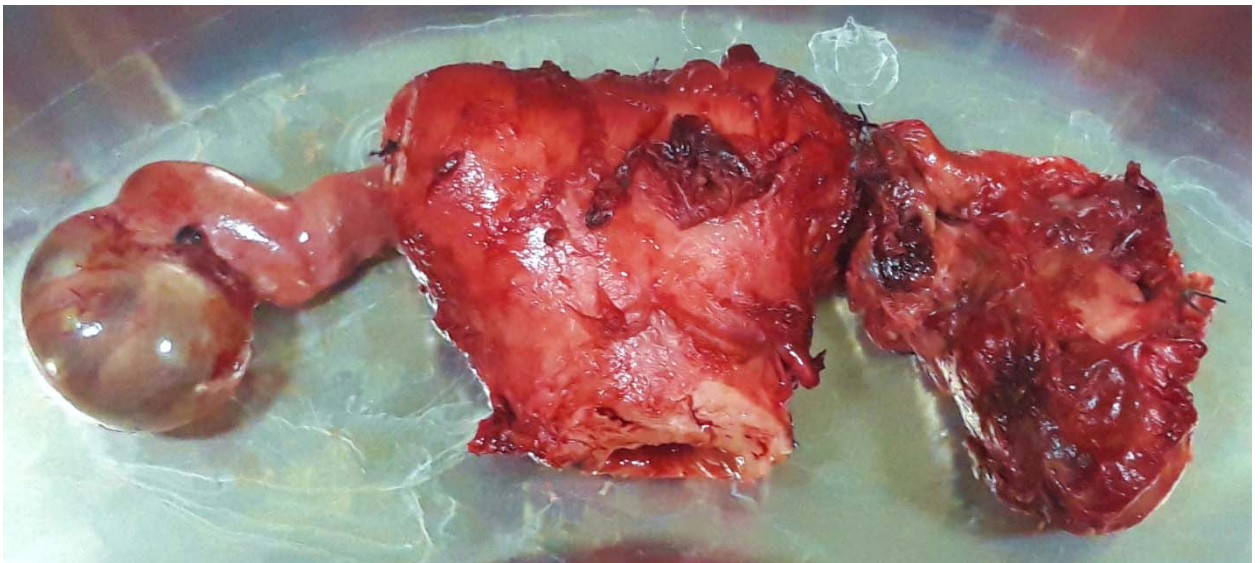


Рис.7.2. Макропрепарат видаленої матки з правими додатками та лівою матковою трубою (вигляд ззаду) у пацієнтки з U0C4V4

Даний приклад яскраво демонструє непростий шлях пацієнтки від появи перших симптомів до остаточної верифікації діагнозу АРСО, яка унеможлиблює як ведення статевого життя, так і зачаття та народження дитини і вимагає проведення радикальної операції. Втрачений час та



необґрунтовані оперативні втручання стали причиною розвитку ендометріозу та вираженого зросткового процесу малого тазу, що призвело до необхідності видалення яєчника, який входив до складу тубооваріального утвору.

У 2 (5,6%) дівчаток-підлітків було діагностовано U3bC2V2 (повна дворога матка, подвоєна «нормальна» шийка, поздовжня перегородка піхви з обструкцією). У цих двох випадках з метою корекції виявленої аномалії розвитку жіночих статевих органів шляхом створення умов для відтоку менструальної крові зі «сліпої» піхви, вирішено провести оперативне втручання в об'ємі: висічення повздовжньої перегородки піхви з утворенням єдиної піхви (рис.7.3), після чого було проведено її санацію фізіологічним розчином з бетадином у розведенні 1:1.



Рис. 7.3. Вміст правобічного гематокольпосу

В одному випадку розсічення перегородки піхви було проведено шляхом гістероскопічного доступу зі збереженням цілісності гімену.

Таким чином усім пацієнткам підліткового віку, у яких було діагностовано обструктивні аномалії розвитку статевих органів, було проведено хірургічну корекцію, метою якої було як відновлення анатомічної

будови органу, так і зменшення проявів дисменореї, больового синдрому та усунення хибної первинної аменореї.

Трьом (8,3%) дівчаткам-підліткам з U2aC0V0 проведення метропластики відтерміновано до досягнення репродуктивного віку та початку статевого життя.

У 8,3% випадків серед підлітків було діагностовано U3bC2V1, причому обрано консервативну тактику, спрямовану на полегшення симптоматики дисменореї, оскільки за даними літератури, хірургічна корекція даної аномалії високотравматична, а користь від такого оперативного втручання менша, ніж ризики подальших ускладнень.

З батьками та пацієнтками з синдромом Майєра-Рокітанського-Кюстера-Хаузера була проведена бесіда щодо наслідків такої аномалії в подальшому, роз'яснено, що вагітність у них можлива лише при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (сурогатне материнство), а статеве життя можливе лише після проведення реконструктивної операції, метою якої є створення піхви з тазової очеревини.

В усіх пацієток репродуктивного віку з матковою перегородкою (U2) та однорогою маткою з рудиментарною порожниною рудиментарного рогу (U4a) була проведена хірургічна корекція.

Маткова перегородка одна з найпоширеніших аномалій розвитку матки, частота якої в нашому дослідженні серед пацієток репродуктивного віку склала 55,9%. Дана аномалія розвитку матки асоціюється з найвищим рівнем ускладнень вагітності, порівняно з іншими аномаліями і становить найбільшу хірургічну зацікавленість, оскільки її корекцію можна достатньо легко провести шляхом гістероскопії.

Існуючі дані літератури щодо доцільності проведення гістероскопічної метропластики у жінок з матковою перегородкою свідчать про те, що на сьогодні не існує узгодженої тактики щодо ведення таких пацієток і необхідні подальші дослідження в цьому напрямку. Одні науковці вважають,

що гістероскопічну метропластику необхідно проводити лише у пацієнок зі звичним невиношуванням, інші відстоюють думку, що резекцію перегородки слід виконувати у жінок хоча б з однією втратою вагітності в анамнезі чи безпліддям.

Керівництво Американської асоціації репродуктивної медицини 2016 року по перегородці матки говорить про те, що лікування перегородки матки підвищує рівень живонародженості у жінок з передчасними пологами, звичним невиношуванням чи безпліддям в анамнезі; у пацієнок без безпліддя чи попередньої втрати вагітності доцільно розглянути питання про висічення перегородки враховуючи потенційні ризики та переваги від проведення процедури.

Деякі науковці наполягають на тому, що резекцію маткової перегородки доцільно проводити, навіть у тих жінок, які ще не пробували вагітніти (так звана “профілактична метропластика”), оскільки багатьма дослідженнями доведено значне покращення репродуктивних наслідків після даного оперативного втручання. Ми теж є прихильниками даної думки, оскільки репродуктивні невдачі, в тому числі передчасні пологи з народженням дітей із малою масою тіла, з однієї сторони ведуть до значного фінансового навантаження на державну систему охорони здоров'я, з іншої – негативно впливають на ментальну складову якості життя жінки [112].

Всім пацієнткам з матковою перегородкою ми проводили гістероскопічну метропластику. Петлею резектоскопа в режимі чистого різання розсікали перегородку від вершини до основи, по її центру, в якості рідинного середовища використовували турусол або 5% глюкозу. Метою проведення гістерорезектоскопічної метропластики було досягнення трикутної форми порожнини матки (резекція перегородки проводилась до моменту візуалізації вічок маткових труб).

У 3 (4,5%) хворих необхідне було проведення повторного хірургічного втручання, оскільки під час першої операції не вдалось одномоментно

повністю розсікти перегородку. З метою запобігання вагітності та профілактики внутрішньоматкових синехій у післяопераційному періоді ми рекомендували пацієнткам упродовж трьох місяців після операційного втручання використовувати комбіновані оральні контрацептиви.

В літературі описано декілька способів контролю за повноцінністю висічення маткової перегородки (гістросальпінгографія, повторна гістроскопія, 3D УЗД). Ми для себе як метод контролю ефективності проведеної метропластики обрали 3D УЗД, як неінвазивний та доступний метод діагностики, який виконували в другу фазу менструального циклу через місяць після проведення метропластики.

При однорогій матці вибір тактики ведення залежав від того, чи мала однорога матка рудиментарний ріг і чи була у ньому рудиментарна порожнина. У всіх пацієнок з однорогою маткою з рудиментарною порожниною рудиментарного рогу (U4aC0V0) було проведено його видалення разом з матковою трубою лапароскопічним або лапаротомним доступом. Метою оперативного втручання у пацієнок з даним типом аномалії розвитку матки було: уникнути настання вагітності в рудиментарному розі, усунути причину дисменореї, попередити можливий розвиток ендометріозу та зросткового процесу, ризик яких зростає внаслідок розтягнення порожнини матки і ретроградної менструації.

Вагітність в рудиментарному розі, який не сполучається з основною порожниною ймовірно може настати внаслідок трансперитонеальної міграції сперматозоїдів в маткову трубу рудиментарного рогу. Дане ускладнення може спровокувати розрив рудиментарного рогу і стати серйозною загрозою для життя жінки. Доцільності видалення рудиментарного рогу без наявності порожнини в ньому (U4bC0V0) не має, тому у даної категорії пацієнок за показами призначали симптоматичну терапію, спрямовану на полегшення дисменореї.

У семи з 13 пацієток з U3bC2V1 репродуктивного віку, у яких мало місце безпліддя та диспареунія було проведено резекцію поздовжньої перегородки піхви шляхом гістерорезектоскопії. Деякі дослідники стверджують, що резекція поздовжньої перегородки піхви сприяє попаданню сперми в обидві геміпорожнини матки, тим самим збільшуючи шанси на настання вагітності у пацієток із безпліддям. Крім того даний вид оперативного втручання може покращити наслідки вагітності, вагінальних пологів та зменшити ускладнення в пологах. Одна пацієтка з апластичною маткою з рудиментарною порожниною, аплазією шийки та нормальною піхвою (U5aC4V0) погодилась лише на діагностичну лапароскопію (рис.7.4).



Рис. 7.4. Лапароскопічна картина у пацієтки з U5aC4V0

Ще одна пацієтка 19 років із U5bC4V4 (синдром Майєра-Рокітанського-Кюстера-Хаузера) не була готова до статевого життя, тому її було лише поінформовано щодо наявної у неї аномалії розвитку і можливостей її корекції для ведення статевого життя.

Таким чином, в нашому дослідженні було дві пацієтки з абсолютними показами до сурогатного материнства. Отже наявність аномалії розвитку статевих органів потребує індивідуалізованого підходу до кожної пацієтки залежно від віку, типу аномалії розвитку, скарг та можливості проведення диференційованого хірургічного лікування.

Далеко не всі аномалії розвитку статевих органів піддаються хірургічній корекції, частина з них потребують радикальної операції з видаленням матки, інші – ведуть до неможливості дітородної функції та статевого життя. В таких ситуаціях вкрай необхідною є консультація фахового психолога. Поєднання аномалій розвитку статевих органів з аномаліями сечовидільної системи, за нашими даними – 18,8%, потребує консультації уролога. Медикаментозний блок передбачав як симптоматичну, так і синдромальну терапію репродуктивних розладів, використовувався самостійно і в комплексні з хірургічним лікуванням.

Диференційована гормональна терапія. Лікування ендометріозу у пацієнок репродуктивного віку передбачало прийом дієногесту по 2 мг на добу перорально щодня впродовж 3-6 місяців, залежно від клінічного ефекту. Пацієнткам підліткового віку з метою лікування ендометріозу та АМК призначали комбінований гормональний препарат, який містить 20 мкг етинілестрадіолу, 3 мг дроспіренону та 451 мкг левомефолату кальцію впродовж 3-6 місяців. Всім жінкам після метропластики з метою контрацепції в післяопераційному періоді також призначали комбіновані оральні контрацептиви на 3 місяці.

Терапія хронічного ендометриту проводилась у кілька етапів. На першому етапі проводилась елімінація збудника, наступні етапи мали на меті відновлення функціональної здатності ендометрію шляхом покращення локальної мікроциркуляції та рецептивності ендометрію з метою підготовки до настання вагітності. У більшості пацієнок етіологічний чинник хронічного ендометриту встановити не вдалося, тому призначалась емпірична антибактеріальна терапія антибіотиком широкого спектру дії. Ми використовували джозаміцин по 1000 мг двічі на добу перорально впродовж 10 днів. Одночасно з метою покращення мікроциркуляції в органах малого тазу та доступності антибактеріального препарату ректально призначали ферментний препарат, який містить 15000 МО стрептокінази та 1250 МО

стрептодорнази, по 1 суппозиторію 3 рази на день впродовж перших трьох діб, в подальшому – по 1 суппозиторію 2 рази на день впродовж наступних трьох діб і по 1 суппозиторію 1 раз на день впродовж ще 3 доби. Даний препарат має виражені протизапальні властивості, покращує мікроциркуляцію, значно зменшує набряк та покращує доступність антибактеріальних препаратів до вогнища запалення.

За даними публікацій останніх років недостатність вітаміну D сприяє хронізації запалення. Тому в подальшому до комплексної терапії хронічного ендометриту, яка тривала 3 місяці, з метою відновлення морфології та функціональності ендометрію ми включили мікронізований прогестерон та вітамін D. Мікронізований прогестерон пацієнтки приймали з 14-ї доби по 200 мг перорально один раз на добу впродовж 14 днів одночасно з 4000 МО холекальциферолу. Після завершення лікування проводилась аспіраційна біопсія ендометрію в другу фазу менструального циклу.

Лікування дисменореї, больового синдрому. Незважаючи на те, що патофізіологія дисменореї добре вивчена, сучасні дослідження фокусують свою увагу на методах лікування даної патології для покращення менеджменту пацієнок. Зміна анатомічної будови органа спричиняє порушення гемодинаміки, спазм, ішемію, підвищення внутрішньоматкового тиску під час менструації, що сприяє подразненню нервових закінчень, підвищенню їх чутливості, а це, в свою чергу, веде до посилення сприйняття болю. Медикаментозне лікування дисменореї включає нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), комбіновані оральні контрацептиви, прогестини, фітотерапію або хірургічне втручання. Персистенція дисменореї, незважаючи на застосування КОК та/або НПЗП, є аргументованим свідченням наявності органічної патології органів малого тазу. Враховуючи те, що не всі аномалії розвитку статевих органів піддаються хірургічній корекції, частина пацієнок потребує тривалого лікування дисменореї, іноді – впродовж усього життя.

Пацієнтки з дисменореєю отримували мефенамінову кислоту (500 мг) після сніданку, починаючи за 2 дні до менструальної кровотечі і впродовж 5 днів протягом трьох послідовних менструальних циклів. Враховуючи побічні ефекти НПЗП і необхідність тривалого лікування дисменореї у пацієнток з аномаліями розвитку статевих органів, з четвертого циклу розпочинали прийом екстракту *Vitex agnus-castus* (Циклодинон 4 мг в таблетці) перорально один раз на день перед сніданком. У випадку відсутності достатнього клінічного ефекту з метою лікування вираженої дисменореї (оцінка за шкалою ВАШ 6-8 балів) підліткам призначали комбінований гормональний препарат, який містить 20 мкг етинілестрадіолу, 3 мг дроспіренону та 451 мкг левомефолату кальцію впродовж 3-6 місяців.

В комплексній терапії безпліддя та невиношування вагітності у пацієнток з аномаліями розвитку статевих органів слід виключити всі інші, окрім анатомічних, чинників безпліддя. Тому при виявленні ендокринних порушень слід провести диференційовану гормональну терапію. При діагностиці ІПСШ відповідно провести лікування виявленої інфекції. За наявності супутньої гінекологічної патології, яка потребує хірургічної корекції (гідросальпінкс, кисти яєчників, субмукозна лейоміома матки), слід обрати оптимальний об'єм оперативного втручання та доступ. Від стану спермограми чоловіка значною мірою залежить доцільність застосування допоміжних репродуктивних технологій, тому спермограма повинна бути одним з перших обстежень подружньої пари. Беручи до уваги зниження показників якості життя у пацієнток з АРСО за рахунок фізичної та ментальної складової, ми вважали за доцільне включити в алгоритм ведення таких пацієнток консультацію психолога. З урахуванням вищезазначеного нами розроблені алгоритми ведення пацієнток з аномаліями розвитку статевих органів в підлітковому (рис.7.5) і репродуктивному віці (рис.7.6).



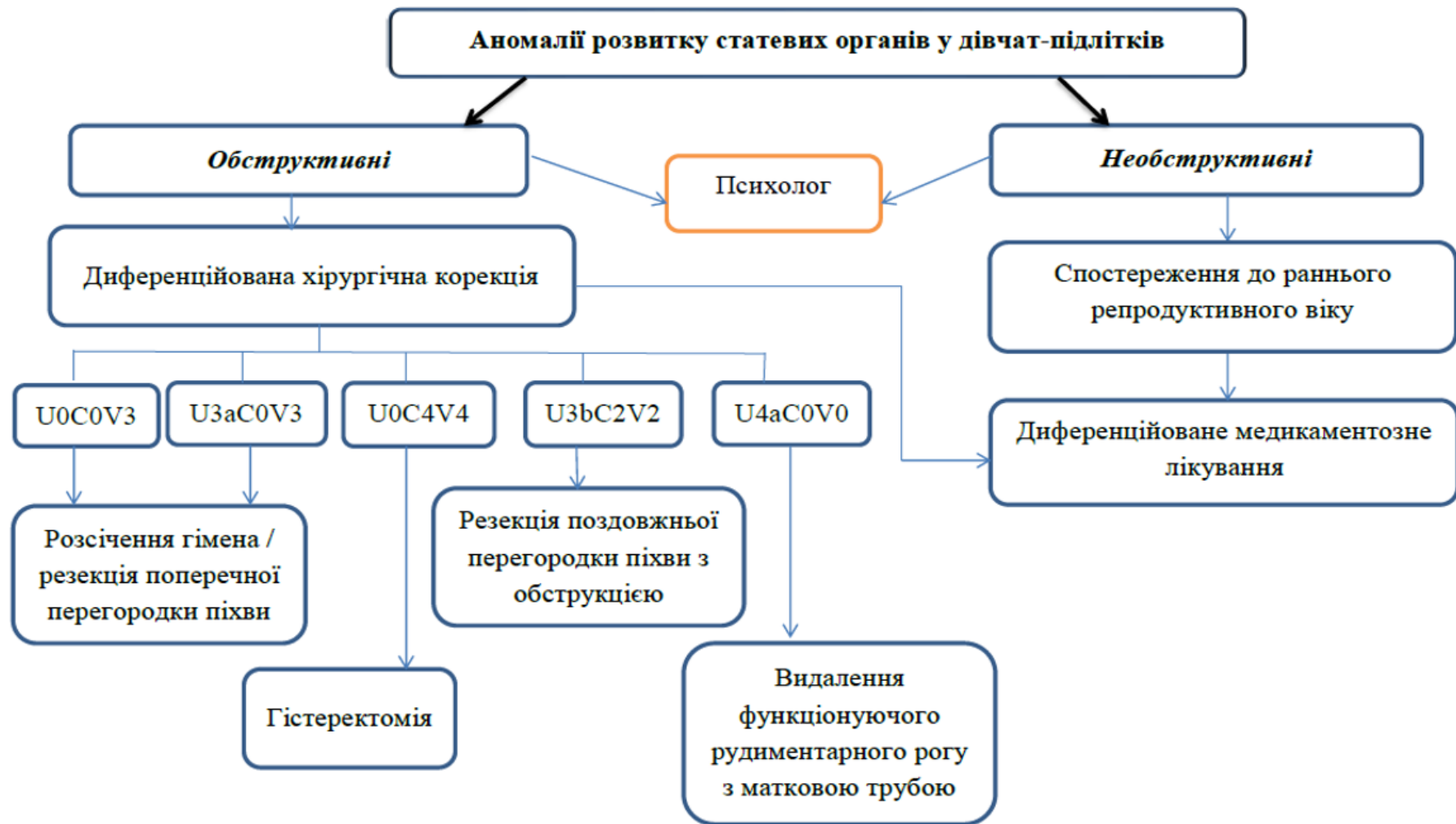


Рис. 7.5. Алгоритм лікування дівчат-підлітків з аномаліями розвитку статевих органів



Рис. 7.6. Алгоритм лікування пацієток з аномаліями розвитку статевих органів у жінок репродуктивного віку

Пацієнок молодого віку з необструктивними аномаліями розвитку статевих органів з 19 років необхідно вести відповідно до алгоритму, розробленого для жінок репродуктивного віку (рис.7.6.).

*За матеріалами, які викладені в розділі, опубліковано наступні наукові праці.*

•Вереснюк НС, Пирогова В.І. Ефективність корекції внутрішньоматкової перегородки у пацієнок із невиношуванням вагітності. Вісник наукових досліджень. 2016; 1:69-70. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2016.1.6130>.

•Вереснюк НС, Пирогова В.І. Корекція дисменореї у пацієнок з аномаліями розвитку статевих органів. Буковинський медичний вісник. 2016; 4 (80), Т. 20: 39-42. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XX.4.80.2016.188>.

•Вереснюк Н. Вплив однорогої матки на репродуктивне здоров'я жінки. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2019; 38:63-71. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2019-38-08>.

## РОЗДІЛ 8

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СИСТЕМНОЇ МОДЕЛІ МЕНЕДЖМЕНТУ ЖІНОК ІЗ АНОМАЛІЯМИ РОЗВИТКУ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

На IV етапі дослідження проведена оцінка ефективності розробленої системної моделі діагностики, профілактики порушень та реабілітації репродуктивного здоров'я жінок основної когорти з аномаліями розвитку статевих органів.

Кінцеві точки ефективності (end-points) включали:

- первинна: швидкість верифікації аномалії розвитку статевої і сечостатевої системи;
- вторинна: відсутність дисменореї, больового синдрому, порушень менструальної функції впродовж одного року спостереження;
- третинна: настання вагітності у жінок аномаліями розвитку статевих органів і безпліддям, зменшення частоти акушерських та перинатальних ускладнень, якість життя.

Запропонована модель допомоги жінкам з аномаліями розвитку статевих органів з використанням 3D УЗД дозволяє суттєво скоротити час верифікації діагнозу аномалії розвитку статевих органів у пацієнок репродуктивного віку з  $36,1 \pm 8,9$  місяців до  $3,2 \pm 0,9$  місяців, порівняно з ретроспективною групою ( $p < 0,00001$ ).

Частота дисменореї (вторинна точка ефективності) у пацієнок основної когорти після реалізації комплексу заходів запропонованої моделі склала 19 (12,3 %) випадків при 93 (60,4 %) випадках до включення у дослідження (редукція частоти дисменореї на 48,1 % ( $p < 0,00001$ ), частота больового синдрому знизилась з 47 (30,5 %) випадків до 4 (2,6 %). При цьому швидка редукція больового синдрому спостерігалась переважно у пацієнок підліткового та раннього репродуктивного віку (табл.8.1).

Таблиця 8.1

**Оцінка ефективності розробленої системної моделі діагностики, профілактики порушень та реабілітації репродуктивного здоров'я жінок основної когорти з аномаліями розвитку статевих органів**

Наслідки вагітностей	До включення у дослідження (n=154)	Після проведення лікувально-реабілітаційних заходів (n=154)
	абс., (%)	абс., (%)
Первинна аменорея	29 (18,8)	5 (3,2) P<0,00001
Порушення МЦ	45 (29,2)	5 (3,4) P<0,00001
Больовий синдром	47 (30,5)	4 (2,6) P<0,00001
Дисменорея	93 (60,4)	19 (12,3) P<0,00001
Безпліддя	37 (31,4)*	20 (16,9)* P=0,0001
Невиношування вагітності	56 (47,5)*	7 (4,6)* P<0,00001

Примітка: \* – розрахунок по відношенню до жінок репродуктивного віку (n=118)

Нормалізації менструального циклу досягнуто у 32 (88,9 %) пацієнток підліткового віку та 112 (94,9 %) пацієнток репродуктивного віку (виключення склали 5 випадків синдрому Майєра-Рокітанського –Кюстнера).

Третинною точкою ефективності було настання вагітності у жінок аномаліями розвитку статевих органів і безпліддям, зменшення частоти акушерських та перинатальних ускладнень.

Середній час спостереження за пацієнтками репродуктивного віку з аномаліями розвитку статевих органів, яким проводилась диференційована хірургічно-медикаментозна терапія, склав  $26,7 \pm 9,8$  місяців. За час спостереження вагітність настала у 58 (49,6 %) зі 117 пацієнток другої і

третьої груп репродуктивного віку, які жили статевим життям. При перерахунку на 92 жінок, які планували вагітність в період проведення спостереження, частота настання вагітності склала 63,0 %.

На особливу увагу заслуговував перебіг 42 вагітностей у пацієнок, які завагітніли після проведення гістероскопічної метропластики (табл.8.2). Серед 37 пацієнок із безпліддям завагітніли в період спостереження 17 (45,95 %) жінок.

Таблиця 8.2

**Репродуктивні наслідки у пацієнок основної когорти з матковою перегородкою після проведеної гістероскопічної метропластики**

Наслідки вагітностей	До операції (n=66)	Після операції (n=66)
	абс., (%)	абс., (%)
Безпліддя	19 (28,8)	9 (13,6) P=0,0309
Всього вагітностей	51 (77,3)	42 (63,6) P>0,05
Термінові пологи*	9 (17,7)	30 (71,4) P<0,00001
Передчасні пологи*	11 (21,6)	5 (11,9) P>0,05
Кесарів розтин *	17 (33,3)	9 (21,5) P>0,05
Загроза переривання вагітності до 22 тижнів гестації	44 (86,3)	14 (33,3) P<0,00001
Ранній самовільний викидень*	22 (43,1)	6 (14,3) P=0,0012
Пізній самовільний викидень*	9 (17,7)	1 (2,4) P=0,0095

Примітка: \* – розрахунок по відношенню до кількості вагітностей

Аналіз частоти настання вагітності залежно від типу аномалії розвитку статевих органів показав, що серед 19 пацієнок з матковою перегородкою і безпліддям після проведення метропластики завагітніли 10 (52,6 %) жінок,

серед 13 пацієнок з дворогою маткою та безпліддям завагітніли 5 (38,5 %), серед 5 пацієнок з однорогою маткою та безпліддям – 2 (40,0 %). Самостійно завагітніло 39 (92,9 %) пацієнок, у 3 (7,1 %) пацієнок вагітність настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій (табл. 8.2).

Перебіг і наслідки вагітностей у жінок з матковою перегородкою після хірургічної корекції достовірно покращились (табл.8.2). Частота доношування вагітності до терміну 37-40 тижнів зросла у 4,0 рази ( $p < 0,00001$ ), у 1,8 разів зменшилась частота передчасних пологів, вірогідно знизилась втрата вагітності до 22 тижнів гестації, хоча загроза переривання вагітності і мала місце у 14 (33,3 %) пацієнок.

*Клінічний приклад 1.* Пацієнтка М., 39 років звернулася зі скаргами на дисменорею, інтенсивність якої наростала впродовж останніх 6 місяців, вторинне безпліддя впродовж 4 роки. З анамнезу: менструації по 5 днів через 28 днів з менархе (14 років) – болючі, в зв'язку з чим періодично отримувала спазмолітики, нестероїдні протизапальні препарати. На час звернення оцінка болю за шкалою ВАШ 8 балів, з метою зменшення інтенсивності дисменореї останні 6 місяців отримувала ін'єкційні спазмолітики та нестероїдні протизапальні препарати 6-14 днів від початку менструації. В анамнезі в 1996 р. передчасні пологи в терміні 34 тижні вагітності. В 2006 р. вперше при УЗД запідозрено аномалію розвитку матки (uterus duplex) без подальшої верифікації. В 2010 р. лікування з приводу урогенітального хламідіозу, каріотип 46XX. При огляді в дзеркалах візуалізувалась одна шийка матки циліндричної форми, зовнішнє вічко щілиноподібне. Гормональні обстеження: ФСГ 6,8 мМО/мл (3,5-12,5 мМО/мл), ЛГ 8,1 мМО/мл (2,4-12,6 мМО/мл), ТТГ 1,63 мкМО/мл (0,27-4,2 мкМО/мл), ПРЛ 18,94 нг/мл (4,79-23,3 нг/мл), АМГ 0,14 нг/мл. При аналізі ГСГ запідозрена наявність лівобічної однорогої матки (рис.8.1).



Рис. 8.1. Гістеросальпінгограма пацієнтки з однорогою маткою

Проведення 3D УЗД дозволило уточнити тип аномалії розвитку статевих органів: однорога матка з правим рудиментарним рогом і рудиментарною порожниною в ньому (U4aC0V0) (рис.8.2).

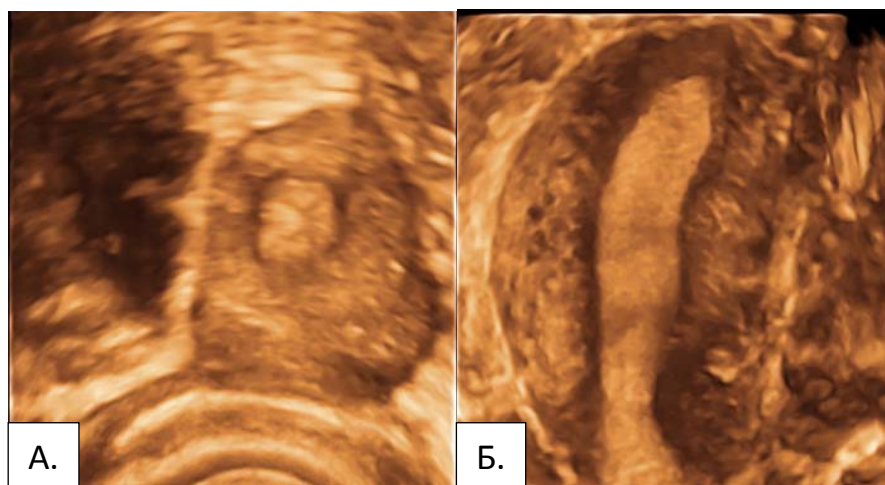


Рис. 8.2. 3D УЗД пацієнтки з однорогою маткою (А. Рудиментарний ріг справа, Б. Однорога матка)

Пацієнтці проведено діагностичну гістероскопію з біопсією ендометрію і операційну лапароскопію з видаленням рудиментарного рогу з правою матковою трубою (рис.8.3). Через один місяць оцінка болю за шкалою ВАШ відповідала 3 балам. З метою настання вагітності у зв'язку з



низьким рівнем АМГ пацієнтці рекомендовано застосування допоміжних репродуктивних технологій з використанням донорських яйцеклітин.



Рис. 8.3. Ендоскопічна картина при однорогій матці  
(А. Гістероскопічна картина, Б. Лапароскопічна картина)

Гістологічно у видаленому рудиментарному розі встановлено наявність аденоміозу.

Даний клінічний випадок демонструє пізню діагностику аномалії розвитку матки, при вираженій клінічній симптоматиці (дисменорея, передчасні пологи; негативні репродуктивні наслідки при однорогій матці можуть бути спричинені аномальною васкуляризацією і зменшенням м'язової маси), неправильну класифікацію аномалії розвитку матки при використанні 2D УЗД (без подальшого обстеження для уточнення типу аномалії розвитку), високу інформативність 3D УЗД в діагностиці однорогої матки та ефективність проведеного операційного втручання щодо дисменореї.

*Клінічний приклад 2.* Пацієнтка С., 28 років звернулася зі скаргами на невиношування вагітності та дисменорею. З анамнезу: менструації по 5-6 днів, через 28-30 днів; з менархе (15 років) – болючі, періодично отримувала нестероїдні протизапальні препарати, оцінка болю за шкалою ВАШ 7 балів. В анамнезі рік тому самовільний викидень в терміні 11-12 тижнів. Гормональні обстеження в межах норми, ІПСШ не виявлено. Каріотип 46XX.

При проведенні ГСГ виникла підозра на наявність неповної перегородки матки або дворогої матки, маткові труби прохідні з обох сторін. При проведенні 3D УЗД верифіковано аномалію розвитку статевих органів – неповна маткова перегородка (U2aC0V0).

Під контролем лапароскопії проведено гістероскопічну метропластику: резекцію маткової перегородки, після чого з метою відновлення морфофункціонального стану ендометрію та підготовки до майбутньої вагітності пацієнтці на три місяці було призначено комбінований гормональний препарат, який містить 20 мкг етинілестрадіолу, 3 мг дроспіренону та 451 мкг левомефолату кальцію. Через місяць після проведеного операційного втручання було виконано 3D УЗД з метою оцінки повноцінності резекції маткової перегородки (рис.8.4).

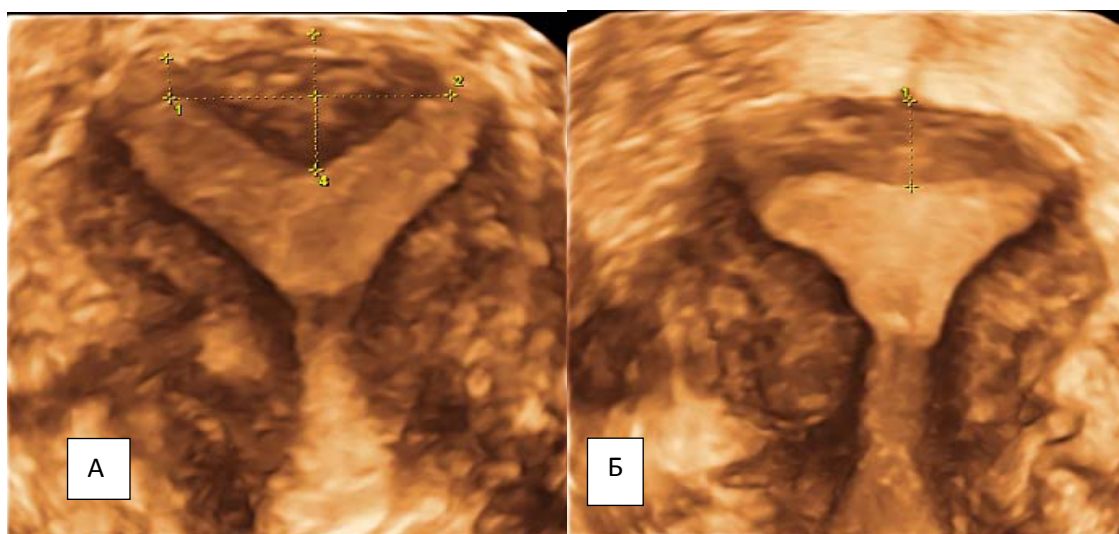


Рис. 8.4. 3D УЗД картина до та після резекції часткової маткової перегородки: А. До резекції перегородки Б. Після резекції перегородки

Через п'ять місяців після проведеного операційного втручання пацієнтка завагітніла. Вагітність протікала без ускладнень, через природні пологові шляхи жінка народила живу доношену дівчинку масою 3150 г, довжиною 51 см з оцінкою за шкалою Апгар 8/9 балів.

Даний приклад демонструє тривалість процесу діагностики аномалії розвитку матки за наявності пізнього менархе та дисменореї з менархе,

обмежену можливість 2D УЗД у верифікації аномалій розвитку матки; негативний вплив аномалії розвитку матки на перебіг вагітності (самовільний викидень в терміні 12-13 тижнів) та позитивні репродуктивні наслідки проведеної метропластики (фізіологічні пологи при доношеній вагітності).

Отже, точна верифікація діагнозу АРСО, обґрунтоване хірургічне втручання, адекватна преконцепційна підготовка та антенатальний моніторинг покращують репродуктивні наслідки у пацієток з матковою перегородкою.

*Клінічний приклад 3.* Пацієнтка К., 27 р. звернулась зі скаргами на неможливість завагітніти впродовж 2 років, помірну дисменорею. З анамнезу: менструації по 4-5 днів через 28 днів, з менархе (14 років) – регулярні, болючі, в зв'язку з чим періодично отримувала нестероїдні протизапальні препарати в перших два дні менструального циклу. На час звернення оцінка болю за шкалою ВАШ 7 балів. Вагітностей не було. Рік тому вперше при УЗД було запідозрено аномалію розвитку матки (дворога матка), однак подальша верифікація проведена не була. Каріотип 46XX. Гормональні обстеження в межах норми, ІПСШ не виявлено, чоловік обстежений, фертильний. При огляді в дзеркалах візуалізувалося дві шийки матки (C2), поздовжня перегородка піхви (V1). При проведенні ГСГ маткові труби прохідні з обох сторін, дворога матка. (рис.8.5).

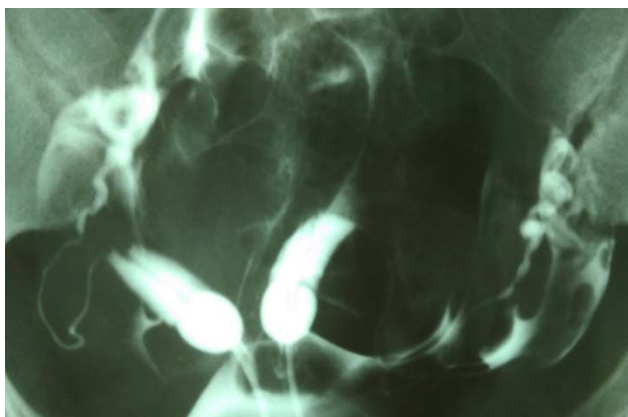


Рис. 8.5. Гістеросальпінгограма пацієнтки з повною дворогою маткою, двома шийками та поздовжньою перегородкою піхви (U3bC2V1)

При проведенні 3D УЗД було уточнено тип аномалії розвитку статевих органів – повна дворога матка, подвоєна «нормальна» шийка, поздовжня перегородка піхви без обструкції – U3bC2V1.

Пацієнтці було виконано діагностичну гістероскопію, розсічення поздовжньої перегородки піхви; лапароскопію, висічення вогнищ ендометріозу з очеревини (рис.8.6).

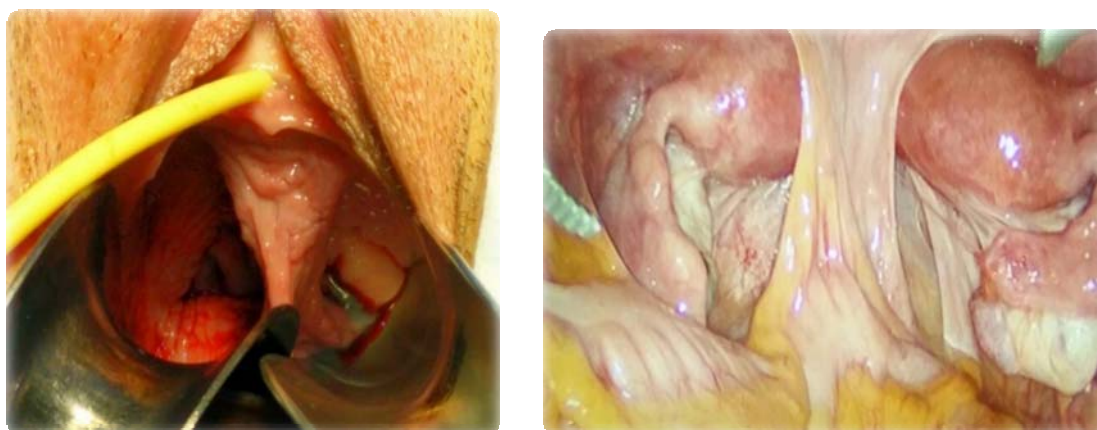


Рис. 8.6. Обстеження в дзеркалах та лапароскопічна картина при повній дворогій матці з двома шийками та поздовжньою перегородкою піхви (U3bC2V1)

В післяопераційному періоді пацієнтка отримувала дієногест по 2 мг щодня впродовж 5 місяців. Через пів року після операції при УЗД підтверджено факт вагітності в правій геміполовині матки. Вагітність протікала із явищами загрози переривання вагітності в першому триместрі, з приводу чого отримувала комплексну терапію, спрямовану на пролонгування вагітності. В терміні 35-36 тижнів відбулися передчасні пологи шляхом кесарева розтину з приводу дистресу плода, народжено недоношену дівчинку масою 2800 г, довжиною 49 см, з оцінкою за шкалою Апгар 6/7 балів.

Даний клінічний випадок є прикладом пізньої остаточної верифікації діагнозу аномалії розвитку статевих органів, який проявляв себе

дисменореєю та безпліддям. Комплексне операційне та медикаментозне лікування, яке полягало в резекції перегородки піхви, висіченні вогнищ ендометріозу з очередини з подальшим лікуванням ендометріозу, дало змогу досягнути настання бажаної вагітності та народити живу дитину.

Слід зазначити, що у жодної пацієнтки з АРСО та верифікованим хронічним ендометритом після завершення лікування даної патології при повторній аспіраційній біопсії ендометрію та визначенні маркера CD 138 хронічний ендометрит не виявлено.

Впровадження розробленої нами системної моделі діагностики, профілактики порушень та реабілітації репродуктивного здоров'я жінок з аномаліями розвитку статевих органів позначилось не лише на позитивній динаміці стану репродуктивного здоров'я, але й на покращенні якості життя пацієнток усіх вікових категорій та сексуальної функції у жінок репродуктивного віку.

Суттєве покращення якості життя за результатами проведеного анкетування спостерігалось серед дівчат-підлітків, як з обструктивними, так і з необструктивними АРСО. Покращення якості життя пацієнток підліткового віку відбувалося за рахунок обох складових і було більш вираженим за рахунок пацієнток з аномаліями розвитку статевих органів, які порушували відтік менструальної крові ( $p < 0,05$ ). Таким чином, сумарна оцінка SF-12 підвищилась у всіх (26; 100,0 %) підлітків з обструктивними аномаліями розвитку статевих органів (сумарна оцінка  $86,6 \pm 8,1$  балів) і у 6 (60,0 %) дівчаток без порушення відтоку менструальної крові (сумарна оцінка  $89,8 \pm 8,9$  балів). Загалом впроваджені заходи дозволили покращити якість життя 32 (88,9%) пацієнткам підліткового віку.

При цьому слід зазначити, що серед дівчаток-підлітків у 2,2 рази знизилась інтенсивність больового синдрому (середня оцінка болю за шкалою ВАШ склала  $3,9 \pm 0,8$  балів проти  $8,6 \pm 1,9$  балів до початку дослідження,  $p < 0,001$ ).

Покращення якості життя також було відмічено у 89 (75,4 %) пацієнок репродуктивного віку, при цьому середня сумарна оцінка SF-12 була дещо нижчою порівняно з контрольною групою ( $87,3 \pm 8,8$  балів), проте різниця не була достовірною ( $p > 0,05$ ). На фоні покращення якості життя у пацієнок репродуктивного віку достовірно зменшилась інтенсивність дисменореї (середня оцінка болю за шкалою ВАШ склала  $3,8 \pm 1,1$  балів проти  $5,6 \pm 1,9$  балів до початку лікування;  $p < 0,001$ ).

В той же час результати аналізу жіночої сексуальної функції серед пацієнок репродуктивного віку, які на початку дослідження мали сексуальну дисфункцію, показали її відсутність у 16 (61,5 %) з 26 пацієнок (FSFI індекс вищий за 26,55 балів), що підтверджує ефективність впровадженої моделі у пацієнок з аномаліями розвитку статевих органів.

*За матеріалами, які викладені в розділі, опубліковано наступні наукові публікації.*

- Пирогова ВІ, Вереснюк НС. Репродуктивні наслідки гістероскопічної метропластики у пацієнок з вадами розвитку матки та порушенням генеративної функції. *Здоров'я жінчини*. 2014; 9 (95):146-149.

- Пирогова ВІ, Вереснюк НС, Верніковський ІВ. Корекція істміко-цервікальної недостатності у пацієнтки зі звичним невиношуванням. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2014; 1(13): 124-126.

- Вереснюк НС, Пирогова В.І. Ефективність корекції внутрішньоматкової перегородки у пацієнок із невиношуванням вагітності. *Вісник наукових досліджень*. 2016; 1:69-70. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2016.1.6130>.

- Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Корекція дисменореї у пацієнок з аномаліями розвитку статевих органів. *Буковинський медичний вісник*. 2016; 4 (80), Т. 20: 39-42. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XX.4.80.2016.188>.

- Вереснюк Н. Вплив однорогої матки на репродуктивне здоров'я жінки. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна*.

Серія «Медицина». 2019; 38:63-71. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2019-38-08>.

- Пирогова ВІ, Козловський ІВ, Вереснюк НС, Малачинська МЙ. Ефективність застосування різних форм мікронізованого прогестерону під час лікування загрози аборту. *Здоровье женщины*. 2017; 5 (121): 74-77.

- Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Малачинська МЙ. Особливості спеціалізованої допомоги пацієнткам з аномаліями розвитку статевих органів в умовах «хірургії одного дня». *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018; 2 (42): 44-51. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(42\).2018.173083](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(42).2018.173083).

- Veresnyuk N, Pyrohova V, Misiura A, Malachynska M. Unicornuate uterus with functional rudimentary horn: clinical manifestations and diagnostic problems (clinical case). *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2019; 1 (43): С.6-10.

- Veresnyuk N, Pyrohova V, Pinyazhko O. Efficacy of herbal and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of dysmenorrhea in women with congenital uterus anomalies and analysis of treatment cost. *Світ медицини та біології*. 2019; 4 (70):35-39. DOI: 10.26724/2079-8334-2019-4-70-35-39.

- Reznichenko H, Henyk N, Maliuk V, Khyzhnyak T, Tynna Y, Filipiuk I, Veresniuk N, Zubrytska L, Quintens J, Richir K, Gerasymov S. Oral Intake of Lactobacilli Can Be Helpful in Symptomatic Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Study. *J Low Genit Tract Dis*. 2020; 24(3):284-289. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000518.

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Збереження репродуктивного здоров'я є пріоритетним напрямком сучасної світової системи охорони здоров'я, яка трансформується з хвороба-орієнтованого до персоніфікованого підходу до пацієнта і передбачає попередження та раннє виявлення захворювань (Hood L., 2012; Flores M. et al., 2013; Alonso S.G. et al., 2019; Huang Q. et al., 2020; Sagner M. et al., 2020).

В структурі гінекологічної патології в останні роки спостерігається тенденція до зростання частоти аномалій розвитку жіночих статевих органів (Адамян Л.В. і співавт., 2015; Ludwin A. et al., 2019; Reyes-Munoz E. et al., 2019). Поширеність аномалій розвитку статевих органів у жіночій популяції коливається від 0,5 % до 6,7 % (Saravolos S.H. et al., 2008; Chan Y.Y. et al., 2011; Reyes-Muñoz E. et al., 2019; Passos IMPE et al., 2020), однак серед пацієнок з репродуктивними порушеннями частота даної патології є значно вищою і сягає 16,7 % – 24,6 % (Вдовиченко Ю.П. і співавт., 2012; Saravolos S.H. et al., 2008; Sugiura-Ogasawara M. Et al., 2013; Galamb A. et al., 2015; Acien P. et al., 2016; Aranke M. et al., 2018). Водночас аномалії розвитку статевих органів здебільшого діагностуються пізно, після з розвитку репродуктивних порушень, ускладнень вагітності (Ludvin A. et al., 2018; Nishu D.S. et al., 2019; Alonso Pacheco L. et al., 2020; Petrini A. et al., 2020). Різноманітність варіантів аномалій розвитку жіночих статевих органів зумовлює варіабельність клінічних проявів і репродуктивних наслідків, включно з неможливістю вести статеве життя та реалізувати репродуктивну функцію і негативним впливом на якість життя пацієнок (Ганчар Е.П. і співавт., 2012; Запорожан В.М. і співавт., 2016; Кругляк Д.А. і співавт., 2018; Сольський С.Я., 2018; Capello S. et al., 2018; Биктурова Т.С. і співавт., 2019; Akhtar M.A., 2020; Freytag D. et al., 2020). Однак в літературі практично відсутні публікації, які стосуються вивчення якості життя пацієнок з аномаліями розвитку статевих органів. До сьогоднішнього дня остаточно не



з'ясованими залишаються причини вроджених аномалій розвитку статевих органів, ведеться дискусія щодо класифікаційних систем даної патології, відсутні загальноприйняті підходи до «активного» та «пасивного» виявлення аномалій розвитку статевих органів, починаючи з підліткового віку.

Недостатньо вивчені клінічні особливості перебігу захворювання при різних варіантах вад розвитку внутрішніх статевих органів, характер порушень репродуктивної та сексуальної функції, частота і спектр супутніх захворювань, аномалій розвитку інших органів та систем. Незважаючи на вдосконалення методів візуалізації в гінекології, послідовність та черговість їх використання остаточно не визначена, а процес верифікації аномалій розвитку жіночих статевих органів все ще залишається складним і довготривалим процесом (Адамян Л.В. і співавт., 2009; Демидов В.Н., 2016; Заболотін А.В., 2018; Казанцева Е.В. і співавт., 2020; Coelman A.D. et al., 2018; Ahmed M., 2020). Зазначене зумовлює необґрунтовані ургентні оперативні втручання в пубертатному та/або ранньому репродуктивному віці або ж репродуктивні невдачі та розвиток гінекологічної патології (Адамян Л.В. і співавт., 215; Burnett M. et al., 2017; Christiansen M.E. et al., 2017; Kapchuk K., 2018; Di Spiezio Sardo A. et al., 2020).

Раннє виявлення, оптимізація методів обстеження, розробка алгоритму диференційної діагностики аномалій розвитку статевих органів дасть змогу удосконалити профілактичні та лікувально-реабілітаційні заходів, сприятиме зменшенню рівня гінекологічної захворюваності, зниженню частоти акушерських та перинатальних ускладнень, покращенню фізичного та психологічного стану пацієток, якості їх життя. Вище зазначене стало передумовою планування даного наукового дослідження, спрямованого на вирішення важливої наукової проблеми сучасної гінекології.

Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану НДР Львівського національного медичного університету імені Данила

Галицького, є фрагментом планових НДР кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти:

«Вивчення стану репродуктивного здоров'я жінок Львівсько-Волинського регіону і розробка заходів для корекції виявлених порушень» (№ державної реєстрації 0114U004779, термін виконання 2014–2016);

«Розробка системи індивідуально-групового супроводу жінок з гінекологічною та акушерською патологією і коморбідними станами для реабілітації репродуктивного здоров'я і збереження якості життя у різні вікові періоди» (№ державної реєстрації 0117U001075, терміни виконання 2017–2019 рр.);

«Вивчення впливу патогенетичних чинників порушень репродуктивної системи на розвиток акушерської та гінекологічної патології, наукове обґрунтування удосконалення методів їх корекції, профілактики і лікування» (№ державної реєстрації 0120U002140, терміни виконання 2020-2022).

**Мета дослідження** – покращення репродуктивного здоров'я та якості життя жінок з аномаліями розвитку статевих органів шляхом обґрунтування, розробки та апробації системної моделі діагностично-лікувальних і профілактично-реабілітаційних заходів на основі вивчення клініко-параклінічних взаємозв'язків репродуктивних порушень та аномалій розвитку.

Для досягнення мети було поставлено наступні **завдання**:

1. Провести ретроспективний аналіз стану репродуктивного здоров'я жінок з аномаліями розвитку статевих органів та існуючої системи організації діагностично-лікувальних заходів.

2. Дослідити структуру аномалій розвитку статевих органів у жінок Львівсько-Волинського регіону.

3. Вивчити клініко-параклінічні особливості репродуктивного здоров'я жінок із аномаліями розвитку статевих органів у віковому аспекті.

4. Провести оцінку вагомості ультразвукових, інструментальних та інших методів візуалізації в диференційній діагностиці аномалій розвитку статевих органів.

5. Вивчити морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрію у пацієток з аномаліями розвитку репродуктивних органів та порушеннями генеративної функції.

6. Вивчити особливості мікробіому піхви у пацієток з аномаліями розвитку статевих органів та порушеннями репродуктивного здоров'я.

7. Дослідити гормональний гомеостаз жінок із вродженими аномаліями розвитку статевих органів.

8. Вивчити якість життя жінок з аномаліями розвитку жіночих статевих органів у віковому аспекті.

9. Обґрунтувати системну модель діагностики, лікування, профілактики порушень та реабілітації репродуктивного здоров'я жінок з аномаліями розвитку статевих органів.

10. Впровадити та оцінити ефективність розробленої моделі надання лікувально-профілактичної допомоги жінкам з аномаліями розвитку статевих органів.

*Об'єкт дослідження* – репродуктивне здоров'я жінок з аномаліями розвитку репродуктивної системи.

*Предмет дослідження* – епідеміологія та чинники ризику аномалій розвитку статевих органів, порушення репродуктивного здоров'я, імуногістохімічні маркери хронічного ендометриту, експресії рецепторів естрогенів і прогестерон в ендометрії, якість життя жінок, реабілітація репродуктивного здоров'я, результати впровадження системної моделі профілактики порушень і реабілітації репродуктивного здоров'я жінок з аномаліями розвитку жіночих статевих органів.

*Методи дослідження:* анкетні, клінічні, імунохімічні, імуноферментні, бактеріоскопічні, молекулярно-біологічні, імуногістохімічні, медико-

генетичні, ультрасонографічні, рентгенологічні, ендоскопічні, математично-статистичні.

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань відповідно до дизайну дослідження робота виконувалась у чотири етапи.

На першому етапі для ретроспективної оцінки існуючих у клінічній практиці діагностично-лікувальних підходів було опрацьовано медичну документацію 124 жінок репродуктивного віку і дівчат-підлітків із верифікованими аномаліями розвитку статевих органів за 2010-2014 рр. Відповідно до типу аномалій розвитку статевих органів (обструктивна або необструктивна аномалія) ретроспективна когорта була розподілена на дві групи. У I-Р групу увійшли 39 пацієток із обструктивними аномаліями розвитку статевих органів, у II-Р групу – 85 жінок з необструктивними аномаліями розвитку статевих органів.

На другому етапі проведено когортне проспективне дослідження з проведенням гінекологічного та 2D ультразвукового обстеження 1900 дівчат-підлітків 14-18 років і жінок репродуктивного віку з порушеннями менструальної та репродуктивної функції (больовий синдром, дисменорея, порушення менструального циклу, безпліддя, невиношування вагітності, ускладнення вагітності і пологів) з прицільним пошуком аномалій розвитку репродуктивних органів.

Після підписання інформованої згоди 154 пацієтки з виявленою при скринінговому ультразвуковому обстеженні підозрою на наявність аномалій розвитку статевих органів (АРСО) і 50 жінок без гінекологічної та супутньої соматичної патології склали основну досліджувану когорту (204 пацієтки), ведення і обстеження яких здійснювалось на III етапі проспективного відкритого контрольованого дослідження. В основній когорті за віковою приналежністю проведено розподіл пацієток на клінічні групи: у I групу увійшло 36 дівчат-підлітків із АРСО, II групу склали 84 жінки раннього репродуктивного віку із АРСО, в III групу були віднесені 34 пацієтки

пізнього репродуктивного віку. Контрольну групу склали 50 жінок без гінекологічної та супутньої соматичної патології в анамнезі і на момент включення у дослідження.

Обстеження пацієнок основної когорти включало застосування комплексу методів візуалізації (3D-УЗД, гістероскопія, гістеросальпінгографія, лапароскопія, магнітно-резонансна томографія), вивчення гормонального гомеостазу, стану мікробіоти статевих органів, якості життя пацієнок. Тракування результатів обстежень для верифікації діагнозу проводили відповідно до класифікації аномалій розвитку жіночих статевих органів ESHRE/ESGE (2013) [254]. Обстеження проводилось відповідно до розробленого диференційованого діагностичного алгоритму з урахуванням вікової приналежності пацієнок та ведення статевого життя.

Четвертий етап передбачав обґрунтування, впровадження та оцінку ефективності системної моделі діагностично-лікувальних та профілактично-реабілітаційних заходів для попередження репродуктивних порушень у жінок із APCO та покращення якості життя даної верстви жінок з акцентом на максимально ранньому обстеженні дівчат-підлітків (при затримці статевого дозрівання) на основі впровадження скринінгових діагностичних технологій (2D УЗД органів малого тазу та нирок), спадковості реалізації високоспеціалізованих лікувально-реабілітаційних заходів на амбулаторному та стаціонарному етапах надання допомоги з дотриманням принципу консиліарності за наявності аномалій інших органів і систем; максимально ранньому початку етіологічно і патогенетично обґрунтованих лікувально-відновлювальних заходів з проведенням обґрунтованого хірургічного втручання з пріоритетністю сучасних малоінвазивних технологій та «хірургії одного дня» за можливості; індивідуальному та мультидисциплінарному підході до пацієнтки (залежно від віку, типу аномалії, супутньої гінекологічної (урологічної) патології та реалізації репродуктивної функції); динамічному контролю ефективності реабілітаційних заходів з орієнтованістю

на пацієнтку з залученням пацієнтки і її близьких до процесу прийняття рішень щодо здоров'я і благополуччя та орієнтацією на якість життя пацієнток.

Лікувально-реабілітаційні схеми підбиралась для жінок сформованих підгруп диференційовано в залежності від віку, виду аномалії розвитку статевих органів, поєднання аномалій розвитку, супутньої патології. Тривалість лікувально-реабілітаційних заходів визначалась індивідуально та передбачала проведення за показаннями антибактеріальної, гормональної, метаболічної, знеболюючої терапії, фітотерапії тощо.

Ефективність оцінювали за швидкістю верифікації аномалії розвитку статевої і сечостатевої систем; зменшенням частоти дисменореї, больового синдрому, порушень менструальної функції впродовж періоду спостереження; частотою настання вагітності у жінок аномаліями розвитку статевих органів і безпліддям, зменшенням частоти акушерських та перинатальних ускладнень, покращенням якості життя.

Ретроспективний аналіз показав, що для первинного звернення пацієнток з верифікованими в наступному аномаліями розвитку статевих органів характерні як різноманітність причин звернення, так і фахівців першого звернення. Тільки у 53,9 % випадків пацієнтки з обструктивними аномаліями розвитку статевих органів звертались до профільних фахівців (гінеколога і дитячого гінеколога), тоді як звернення до непрофільних фахівців районного і міського рівнів склали 48,7 % і 51,3 % випадків відповідно. Як показав подальший аналіз, недостатня обізнаність з клінічними проявами обструктивних аномалій розвитку статевих органів суміжних фахівців первинного рівня спеціалізованої допомоги була однією з причин пізньої достовірної верифікації обструктивних аномалій розвитку статевих органів і проведення необґрунтованих хірургічних втручань що час від появи перших скарг до встановлення обґрунтованого діагнозу обструктивних аномалій розвитку статевих органів коливається в середньому

від  $6,6 \pm 1,8$  місяців для обструктивних аномалій розвитку статевих органів до  $36,1 \pm 8,9$  місяців для необструктивних аномалій розвитку ( $p < 0,05$ ). Наслідком пізньої діагностики обструктивних аномалій розвитку статевих органів є розвиток скупчення крові не тільки у піхві, але й у верхніх відділах генітального тракту, що є причиною розвитку гострого больового синдрому і зумовлює необґрунтовані операційні втручання. Відтермінування верифікації діагнозу призводить до розвитку гематометри (30,8 %), гематосальпінксу (20,5 %), гемоперитонеуму (12,8 %) з розвитком клінічної картини гострого живота. Тільки у 35,9 % випадків обструктивних аномалій розвитку статевих органів діагностика гематокольпосу була проведена вчасно, до трьох місяців з моменту появи циклічного болю внизу живота. Основними методами діагностики АРСО у пацієток ретроспективної когорти були 2D УЗД (86,3 %), ГСГ – (23,4 %), тоді як МРТ було проведено тільки у 9,7% випадках.

Ретроспективний аналіз засвідчив, що серед наслідків вагітностей переважає висока частота самовільного переривання вагітності з переважанням пізніх викиднів (30,8 %) порівняно з ранніми (15,4 %) ( $p = 0,016$ ). Високою була частота передчасних пологів (45,4 %), при цьому тільки у 23,8 % жінок, які народжували, діагноз аномалії розвитку статевих органів був встановлений до вагітності. Зазначене зумовлювало високий відсоток розроджень операцією кесарева розтину (40,9 %).

За даними ретроспективного аналізу найбільш поширеною аномалією розвитку статевих органів серед пацієток з обструктивними аномаліями розвитку були атрезія гімену (41,0 %) і поперечна перегородка піхви (25,6 %), серед необструктивних аномалій – внутрішньоматкова перегородка в комбінації з перегородкою шийки матки та піхви чи без неї (45,9 %).

У 33,3 % пацієток з обструктивними аномаліями розвитку мали місце повторні операції, при цьому перше оперативне втручання проводилось в ургентному порядку з приводу симптоматики гострого живота –

діагностична лапароскопія, лапаротомія з приводу «гострого живота» без корекції аномалії розвитку статевих органів.

Таким чином, проведений ретроспективний аналіз засвідчив відсутність активного виявлення АРСО, що особливо наглядно простежується у підлітковому віці. Діагностика вродженої патології репродуктивних органів відбувається із затримкою навіть за наявності скарг на відсутність менструації, нез'ясований больовий синдром або є знахідкою при оперативному розродженні, проведенні вишкрібання стінок порожнини матки при ранніх і пізніх втратах вагітності, або при поглибленому обстеженні пацієток з приводу безпліддя, невиношування вагітності. Безсистемне обстеження пацієток, відсутність узгодженої тактики ведення пацієток при підозрі на АРСО, використання різної термінології та класифікації, брак комунікації між фахівцями різних спеціальностей веде до пізньої верифікації діагнозу, повторних оперативних втручань. Особливу групу складають жінки з обструктивними та складними АРСО, оскільки неадекватний менеджмент може мати довгострокові наслідки для репродуктивного, психологічного та сексуального здоров'я. Залучення мультидисциплінарної команди до передопераційного ведення, хірургічного втручання та післяопераційної реабілітації має бути невід'ємною складовою успішного менеджменту пацієток із аномаліями розвитку статевих органів.

Отримані при проведенні ретроспективного аналізу дані стали підставою для обґрунтування та запровадження системи активного скринінгу аномалій розвитку статевих органів у дівчат-підлітків та жінок репродуктивного віку.

Активний скринінг аномалій розвитку статевих органів був проведений у 1900 пацієток, серед яких були обстежені 281 (14,8 %) дівчина-підліток віком 14 – 18 років, 475 (25,0 %) молодих жінок віком 19 – 24 роки, 490 (25,8 %) жінок віком 25 – 30 років, 467 (24,6 %) жінок віком 31 – 37 років і 187 (9,8 %) – віком 38-43 роки з порушеннями менструальної та репродуктивної



функції (больовий синдром, дисменорея, порушення менструального циклу, безпліддя, невиношування вагітності, ускладнення вагітності і пологів) з прицільним пошуком аномалій розвитку репродуктивних органів.

Первинний скринінг за даними гінекологічного та 2D ультразвукового обстеження показав, що частота аномалій розвитку статевих органів складає 9,4 %, серед них – атрезія гімена та поперечна перегородка піхви (12,3 %), перегородка матки (44,1 %), дворога матка (22,3 %), однорога матка (17,9 %), аплазія піхви та матки (синдром Майєра-Рокітанського-Кюстера-Хаузера) (2,8 %), аплазія піхви при функціонуючій матці (0,6 %).

Повна верифікація виявлених аномалій розвитку статевих органів згідно класифікації ESHRE/ESGE та розробка адекватного плану лікувально-реабілітаційних вимагала проведення комплексного обстеження, що було проведено у 154 пацієток основної когорти. У 118 жінок раннього і пізнього репродуктивного віку встановлення типу аномалій розвитку статевих органів проведилось з використанням комплексу методів, що включав гінекологічне дослідження, 2D УЗД, гістросальпінгографію, 3D УЗД, гістєро-, лапароскопію (118 пацієток), МРТ. У пацієток підліткового віку комплекс методів передбачав проведення тільки гінекологічне дослідження (огляд зовнішніх статевих органів, ректоабдомінальне обстеження), 2D УЗД, МРТ. Оцінка інформативності різних методів обстеження в діагностиці АРСО базувалась на визначенні діагностичної точності (Т), чутливості (Ч) та специфічності (С) методу. Прогностичність позитивного результату (ППР) та прогностичність негативного результату (ПНР) були оцінені у всій групі пацієнтів і розраховані для окремих АРСО. Узгодженість між інструментальними методами дослідження та гістєро-, лапароскопією була оцінена за допомогою лінійнозваженого індексу каппа Коєна. При проведенні верифікації аномалій розвитку статевих чутливість 2D УЗД склала 68,6%, ГСГ – 83,1% ( $p=0,0046$ ).

Найбільш чутливим методом (98,3%) в діагностиці АРСО виявилось трансвагінальне 3D УЗД ( $p < 0,0001$  порівняно з 2D УЗД та ГСГ).

При гістероскопії/лапароскопії у жінок репродуктивного віку були верифіковані аномалії розвитку матки: дисморфічна матка (клас U1) 0,8%; перегородка матки (клас U2) 55,9%; двоорога матка (клас U3) 23,7%; одноорога матка (клас U4) 17,8%; апластична матка (клас U5) 1,7 % випадок. У 12,7 % випадках було діагностовано цервікальні та вагінальні аномалії розвитку: подвоєна «нормальна» шийка (підклас C2) 86,7 0%, аплазія шийки (підклас C4) 13,3 %, поздовжня перегородка піхви без обструкції (підклас V1) 86,7 %, аплазія піхви (підклас V4) 6,7 %.

Чутливість ГСГ для двоорогої матки була дещо вищою порівняно з 2D УЗД і склала 92,8%, специфічність – 64,4%, точність – 71,2%, ППР – 31,%, ПНР – 92,3% з індексом каппа Коена 0,419. Високою була відповідність між даними ГСГ та ГС/ЛС для одноорогої матки (індекс каппа Коена 0,815).

Доведено, що найбільш інформативним методом для диференційної діагностики аномалій розвитку матки є 3D УЗД з чутливістю 97,0%, специфічністю 98,1%, точністю 97,5%, ППР 98,5%, ПНР 96,2% з індексом каппа Коена 0,949.

У 22,2 % дівчат-підлітків виявлено поєднання аномалій органів репродуктивної та сечовидільної системи, при цьому вірогідна диференціація типу аномалії розвитку статевих органів у 52,8 % випадків була можлива тільки при проведенні МРТ малого тазу та черевної порожнини.

Ізольоване порушення будови одного органу (матки або шийки, або піхви) було виявлено у 81,8 % пацієток, складні (комплексні) аномалії з залученням кількох органів – у 18,2 % випадків, при цьому встановлено, що у підлітків достовірно частіше, порівняно з пацієтками раннього та пізнього репродуктивного віку, мають місце комплексні АРСО.

Пошук ймовірних причин розвитку аномалій статевих органів у дівчат-підлітків показав що у 22,2 % випадків мав місце ймовірний вплив

провокуючого фактора у ранні терміни вагітності: рентгенівське опромінення (25,0 %), прийом протипоказаних під час вагітності лікарських засобів до з'ясування факту настання вагітності (37,5 %), вірусна інфекція (25,0 %), загострення хронічного пієлонефриту (12,5 %), загроза переривання вагітності (25,0 %).

Для більшості пацієток з АРСО, які менструювали, характерною була різного ступеня важкості дисменорея (73,0 %), яка починалася в підлітковому віці, і поступово прогресувала, однак дисменорея як першопричина звернення до гінеколога мала місце лише у 27,8 % випадках, решта пацієток сприймали болючі менструації як нормальне явище. Середня оцінка болю за шкалою ВАШ серед дівчат-підлітків складала  $8,6 \pm 1,9$  балів, у пацієток раннього репродуктивного віку –  $6,1 \pm 2,4$  бали, пізнього репродуктивного віку –  $5,4 \pm 1,8$  балів. Таким чином, відносний ризик дисменореї за наявності аномалій розвитку жіночих статевих органів складає ВР 4,1; 95 ДІ: 2,2-7,6, NNT 1,8.

У пацієток основної когорти, які мали в анамнезі вагітність, невиношування до 22 тижня гестації мало місце у 47,5 % випадків при 12,0% в контролі ( $p < 0,00001$ ), передчасні пологи – у 50,0 % при 9,8 % у контролі ( $p < 0,00001$ ), а частота розродження операцією кесарева розтину складала 36,1 % при 14,8 % у контролі ( $p < 0,00001$ ).

Ведучими скаргами при зверненні пацієток з АРСО були відсутність менструацій (18,8 %), порушення менструального циклу (29,2 %), больовий синдром (30,5 %), дисменорея (60,4 %), безпліддя (31,4 %), невиношування вагітності (47,5 %).

Комплексне обстеження пацієток основної когорти дозволило верифікувати аномалії розвитку репродуктивних органів відповідно класифікації ESHRE/ESGE: U0C0V3 (атрезія гімена, поперечна перегородка піхви) – 12,3 %; U0C4V4 (нормальна матка, цервікальна аплазія, аплазія піхви) – 0,6 %; U1bC0V0 (дисморфічна матка) – 0,6 %; U2aC0V0

(перегородка матки часткова) – 39,6 %; U2bC0V0 (перегородка матки повна) – 5,2 %; U3aC0V0 (дворога матка часткова) – 7,8 %; U3cC0V0 (дворога матка з перегородкою) – 1,9 %; U3aC0V3 (дворога матка часткова, поперечна перегородка піхви) – 1,9 %; U3bC2V1 (повна дворога матка, подвоєна «нормальна» шийка, поздовжня перегородка піхви без обструкції) – 10,4 %; U3bC2V2 (повна дворога матка, подвоєна «нормальна» шийка, поздовжня перегородка піхви з обструкцією) – 1,3 %; U4aC0V0 (однорога матка з рудиментарною порожниною рудиментарного рогу) – 8,4 %; U4bC0V0 (однорога матка без рудиментарної порожнини / рудиментарного рогу) – 5,8 %; U5bC4V4 (аплазія піхви та матки або синдром Майєра-Рокитанського-Кюстера-Хаузера) – 3,2 %; U5aC4V0 (апластична матка з рудиментарною порожниною, аплазія шийки, нормальна піхва) – 0,6 %.

Оцінка чутливості, специфічності, точності та прогностичного значення різних методів візуалізації аномалій розвитку статевих органів показала, що чутливість 2D УЗД в діагностиці аномалій розвитку статевих органів складає 68,6 %, ГСГ – 83,1 % ( $p=0,0046$ ), 3D УЗД – 98,3 % ( $p<0,0001$  порівняно з 2D УЗД та ГСГ), МРТ – 95,8 %.

Для візуалізації перегородки матки чутливість 2D УЗД склала 68,2 %, специфічність – 90,4 %, точність – 78,0 %, ППР – 45,3 %, ПНР – 69,1 %. Відмічена середня узгодженість даного методу з результатами гістеро-, лапароскопії (індекс каппа Коена 0,567); чутливість гістросальпінгографії для перегородки матки склала 77,3 %, специфічність – 86,5 %, точність – 81,4 %, ППР – 53,1 %, ПНР – 75,0 %; узгодженість даних гістросальпінгографії з результатами гістеро-, лапароскопії була вище середнього (індекс каппа Коена 0,628). Доведено високу інформативність 3D УЗД в диференційній діагностиці різних типів аномалій розвитку матки.

Для діагностики перегородки матки (клас U2), чутливість 3D УЗД склала 97,0 %, специфічність – 98,1 %, точність 97,5 %, ППР 98,5 %, ПНР 96,2 % з індексом каппа Коена 0,949.

Для дворогої, дисморфічної, однорогої та апластичної матки чутливість, специфічність, точність, ППР та ПНР склали 100 % з індексом каппа Коена 1,000, що свідчить про високу узгодженість між даними гістеро-, лапароскопії та 3D УЗД.

Обструктивні аномалії розвитку жіночих статевих органів через порушення відтоку менструальної крові спричиняють яскраву клінічну симптоматику із вираженим больовим синдромом, що є основною причиною звернення до лікаря, і суттєво погіршують якість життя пацієнок. Відповідно обструктивні аномалії ускладнились розвитком гематокольпосу – 24 (15,6 % по відношенню до всіх пацієнок основної когорти, 61,5 % по відношенню до пацієнок із обструктивними АРСО); гематометри – 6 (3,9 % по відношенню до всіх пацієнок основної когорти, 15,4 % по відношенню до пацієнок із обструктивними АРСО); гематосальпінксу – 4 (2,6 % по відношенню до всіх пацієнок основної когорти, 10,3 % по відношенню до пацієнок із обструктивними АРСО); гемоперитонеуму – 2 (1,3 % по відношенню до всіх пацієнок основної когорти, 5,1 % по відношенню до пацієнок із обструктивними АРСО).

Як супутню патологію у пацієнок основної когорти було діагностовано генітальний ендометріоз (23,4 %), гідросальпінкс (10,2 %) та патологію ендометрію.

При аналізі гормонального статусу жінок основної когорти з аномаліями розвитку репродуктивних органів не встановлено статистично значимих змін рівнів ФСГ, ЛГ, естрадіолу, пролактину, тестостерону у сироватці крові, що підтверджує дані інших авторів відносно заперечення ролі гормональних розладів у розвитку порушень репродуктивної функції з різноманітними клінічними проявами (АМК, безпліддя, дисменорея) [3, 4, 51, 171].

Водночас показники рівня прогестерону у сироватці крові 66,7 % дівчат-підлітків і 52,8 % жінок пізнього репродуктивного віку відповідали

недостатності лютеїнової фази, що може бути однією з причин невиношування вагітності у жінок III групи, а у дівчат-підлітків відобразити період встановлення функціонування гіпоталамо-гіпофізарної-яєчникової вісі.

При зверненні на обстеження скарги на наявність патологічних виділень, свербіж, печію зі сторони зовнішніх статевих органів пацієнтки основної когорти не висловлювали. Нормоценоз піхви був виявлений у 83,3 % жінок, у 16,9 % було діагностовано бактеріальний вагіноз, у 5,95 % – аеробний вагініт.

При проведенні ПЛР було встановлено, що у жінок з анаеробним дисбіозом кількісно переважали *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium spp.* в діагностичному титрі, тоді як при аеробному вагініті переважали *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *E. coli*.

Обстеження жінок репродуктивного віку основної когорти методом ПЛР на наявність інфекцій, які передаються статевим шляхом, показало значну частоту безсимптомного виділення вірусу простого герпесу II типу з цервікального каналу (22,0 %), дозволило діагностувати хламідійне (5,9 %) та трихомонадне інфікування (6,8 %), з приводу чого проводилось відповідне етіотропне лікування з контролем вилікованості. Отримані дані свідчать про необхідність включення обстеження на ПСШ і стан мікробіоти піхви в комплекс діагностичних заходів для попередження ускладнень як при проведенні діагностичних інвазивних маніпуляцій, так і перед виконанням хірургічного лікування.

Морфологічне дослідження біоптатів ендометрію підтвердило патологію ендометрію: поліпи тіла матки (19,8 %), гіперплазію ендометрію без атипії (4,3 %), невідповідність ендометрію фазі менструального циклу (3,4 %), хронічний ендометрит (підтверджений імуногістохімічно) (33,1 %). За морфологічною будовою переважали залозисті (65,2 %) та залозисто-

фіброзні поліпи (26,1%), значно рідше зустрічались фіброзні поліпи (8,7 %). У 92,2 % пацієток основної когорти гістологічно було підтверджено морфологічну відповідність структури ендометрію дню менструального циклу.

У 100 % пацієток з матковою перегородкою встановлено високу експресію рецепторів до естрогену, як в стромі, так і в залозах ендометрію. В той же час висока експресія рецепторів до прогестерону у клітинах залозистого епітелію та стромі ендометрію спостерігалась тільки у 83,3 % випадках, а в 16,6 % – помірна експресія рецепторів до прогестерону.

Дослідження структури маткової перегородки з використанням трихромного забарвлення за Масоном для кращої диференціації м'язових та колагенових волокон показало, що в її структурі переважають колагенові волокна зі збільшенням ближче до основи кількості м'язових волокон.

Однією з причин поширеності больового синдрому у жінок основної когорти з аномаліями розвитку статевих органів міг бути аденоміоз, виявлений у 61,5 % при патоморфологічному дослідженні видалених рудиментарних рогів.

Аномалії розвитку статевих органів негативно впливають на якість життя пацієток не залежно від вікової категорії. Встановлено, що якість життя у пацієток підліткового віку з обструктивними аномаліями розвитку статевих органів була нижчою, порівняно з пацієтками з необструктивними аномаліями розвитку статевих органів цієї ж вікової категорії як за рахунок фізичної, так і за рахунок ментальної складової (SF-фізична –  $41,7 \pm 5,5$  та  $45,9 \pm 5,1$  балів відповідно ( $p=0,0413$ ), SF-ментальна –  $36,2 \pm 5,8$  і  $41,1 \pm 6,1$  балів відповідно ( $p=0,0326$ )). Достовірно гіршою порівняно з контрольною групою була якість життя у пацієток раннього репродуктивного віку, як за рахунок фізичного, так і за рахунок ментального компоненту (сумарна оцінка SF-12:  $84,9 \pm 9,5$  проти  $89,8 \pm 8,9$  балів,  $p=0,0037$ ; SF-фізична  $44,1 \pm 6,4$  проти  $46,6 \pm 6,9$  балів,  $p=0,0355$ ; SF-ментальна  $40,8 \pm 5,9$  проти  $43,2 \pm 6,9$  балів,  $p=0,0345$ ).

Аномалії розвитку статевих органів негативно впливають на сексуальну функцію жінки, загальний бал індексу FSFI у пацієнок репродуктивного віку був достовірно нижчим, порівняно з пацієнтками контрольної групи ( $p < 0,001$ ). Сексуальну дисфункцію за рахунок зниження показників бажання, збудження та диспареунії виявлено у 22,6% пацієнок другої та у 20,6% пацієнок третьої групи.

Отримані результати дозволили обґрунтувати систему модель діагностично-лікувальних і профілактично-реабілітаційних заходів для відновлення репродуктивної функції та покращання якості життя жінок з аномаліями розвитку статевих органів. *Хірургічний блок* включав диференційовану корекцію аномалії розвитку статевих органів та лікування супутньої органічної гінекологічної патології; *медикаментозний блок* був спрямований на лікування ендометріозу, хронічного ендометриту, дисменореї, больового синдрому тощо; *консультативний* – включав консультації суміжних спеціалістів за потреби (дитячий гінеколог, дитячий хірург, уролог, психолог).

Вибір хірургічної тактики залежав від типу аномалії розвитку статевих органів, оскільки далеко не в усіх випадках можливе / доцільне проведення хірургічного лікування маткової аномалії (U1b, U4b, U3, U5b).

Кінцеві точки ефективності (end-points) включали швидкість верифікації аномалії розвитку статевої і сечовидільної систем; відсутність дисменореї, больового синдрому, порушень менструальної функції впродовж одного року спостереження; настання вагітності у жінок з аномаліями розвитку статевих органів і безпліддям, зменшення частоти акушерських та перинатальних ускладнень, покращення якості життя.

Запропонована модель допомоги жінкам з аномаліями розвитку статевих органів з використанням 3D УЗД дозволяє суттєво скоротити час верифікації аномалії розвитку статевих органів у пацієнок репродуктивного віку з  $36,1 \pm 8,9$  місяців до  $3,2 \pm 0,9$  місяців ( $p < 0,00001$ ).



Частота дисменореї (вторинна точка ефективності) у пацієнок основної когорти після реалізації комплексу заходів запропонованої моделі склала 19 (12,3 %) випадків при 93 (60,4 %) випадках до включення у дослідження (редукція частоти дисменореї на 48,1 % ( $p < 0,00001$ ), частота больового синдрому знизилась з 47 (30,5 %) випадків до 4 (2,6 %). При цьому швидка редукція больового синдрому спостерігалась переважно у пацієнок підліткового та раннього репродуктивного віку.

Нормалізації менструального циклу досягнуто у 32 (88,9 %) пацієнок підліткового віку та 112 (94,9 %) пацієнок репродуктивного віку (виключення склали 5 випадків синдрому Майєра-Рокітанського-Кюстера).

Третинною точкою ефективності було настання вагітності у жінок аномаліями розвитку статевих органів і безпліддям, зменшення частоти акушерських та перинатальних ускладнень.

Середній час спостереження за пацієнтками репродуктивного віку з аномаліями розвитку статевих органів, яким проводилась диференційована хірургічно-медикаментозна терапія, склав  $26,7 \pm 9,8$  місяців. За час спостереження вагітність настала у 58 (49,6 %) зі 117 пацієнок другої і третьої груп репродуктивного віку, які жили статевим життям. При перерахунку на 92 жінок, які планували вагітність в період проведення спостереження, частота настання вагітності склала 63,0 %.

На особливу увагу заслуговував перебіг 42 вагітностей у пацієнок, які завагітніли після проведення гістероскопічної метропластики. Серед 37 пацієнок із безпліддям завагітніли в період спостереження 17 (45,95 %) жінок.

Аналіз частоти настання вагітності залежно від типу аномалії розвитку статевих органів показав, що серед 19 пацієнок з матковою перегородкою і безпліддям після проведення метропластики завагітніли 10 (52,6 %) жінок, серед 13 пацієнок з дворогою маткою та безпліддям завагітніли 5 (38,5 %), серед 5 пацієнок з однорогою маткою та безпліддям – 2 (40,0 %).

Самостійно завагітніло 39 (92,9 %) пацієнок, у 3 (7,1 %) пацієнок вагітність настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Перебіг і наслідки вагітностей у жінок з матковою перегородкою після хірургічної корекції достовірно покращились. Частота доношування вагітності до терміну 37-40 тижнів зросла у 4,0 рази ( $p < 0,00001$ ), у 1,8 разів зменшилась частота передчасних пологів, вірогідно знизилась втрата вагітності до 22 тижнів гестації, хоча загроза переривання вагітності і мала місце у 14 (33,3 %) пацієнок.

Покращення якості життя відмічено у 75,4 % пацієнок репродуктивного віку, на загал впроваджені заходи дозволили покращити якість життя 88,9% пацієнткам підліткового віку, знизити частоту сексуальної дисфункції (відсутність у 61,5 %), що підтверджує ефективність впровадженої моделі у пацієнок з аномаліями розвитку статевих органів.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення наукової проблеми сучасної гінекології, що полягає у теоретичному узагальненні результатів вивчення патогенетичних механізмів і чинників, які сприяють розвитку репродуктивних порушень (больовий синдром, дисменорея, порушення менструального циклу, безпліддя, невиношування вагітності, ускладнення вагітності і пологів) у жінок із аномаліями розвитку статевих органів і обґрунтуванні на цій основі системної моделі діагностичних, лікувальних і профілактично-реабілітаційних заходів для відновлення репродуктивної функції та покращання якості життя даного контингенту жінок.

1. За даними ретроспективного аналізу встановлено, що час від появи перших скарг до встановлення діагнозу обструктивних аномалій розвитку статевих органів коливається в середньому від  $6,6 \pm 1,8$  місяців до  $36,1 \pm 8,9$  місяців для необструктивних аномалій розвитку, а пізня діагностика обструктивних аномалій розвитку статевих органів зумовлює розвиток гематометри (30,8 %), гематосальпінксу (20,5 %), гемоперитонеуму (12,8 %) з клінічною картиною гострого живота. Серед наслідків вагітностей у жінок з аномаліями розвитку статевих органів переважали передчасні пологи (45,4 %), самовільні пізні (30,8 %) і ранні викидні (15,4 %) при високій частоті кесарева розтину (40,9 %).

2. Встановлено, що частота аномалій розвитку статевих органів, виявлена при активному скринінгу, складає 9,4 %; серед яких атрезія гімена та поперечна перегородка піхви (12,3 %), перегородка матки (44,1 %), двоорога матка (22,3 %), одноорога матка (17,9 %), аплазія піхви та матки (синдром Майєра-Рокітанського-Кюстера-Хаузера) (2,8 %), аплазія піхви при функціонуючій матці (0,6 %).

3. Встановлено, що найбільш поширеними серед аномалій розвитку статевих органів є аномалії розвитку матки (87,0 %), а поєднання аномалій

розвитку статевих органів з аномаліями сечовидільної системи має місце у 18,8% випадків.

4. Доведено, що комплексна верифікація аномалій розвитку статевих органів з використанням 3D-сонографії дозволяє визначити тип аномалій відповідно класифікації з ESHRE/ESGE: U0C0V3 (атрезія гімена, поперечна перегородка піхви) – 12,3 %, U0C4V4 (нормальна матка, цервікальна аплазія, аплазія піхви) – 0,6 %, U1bC0V0 (дисморфічна матка) – 0,6 %, U2aC0V0 (перегородка матки часткова) – 39,6 %, U2bC0V0 (перегородка матки повна) – 5,2%, U3aC0V0 (дворога матка часткова) – 7,8 %, U3cC0V0 (дворога матка з перегородкою) – 1,9 %, U3aC0V3 (дворога матка часткова, поперечна перегородка піхви) – 1,9 %, U3bC2V1 (повна дворога матка, подвоєна «нормальна» шийка, поздовжня перегородка піхви без обструкції) – 10,4 %, U3bC2V2 (повна дворога матка, подвоєна «нормальна» шийка, поздовжня перегородка піхви з обструкцією) – 1,3 %, U4aC0V0 (однорога матка з рудиментарною порожниною рудиментарного рогу) – 8,4 %, U4bC0V0 (однорога матка без рудиментарної порожнини / рудиментарного рогу) – 5,8 %, U5bC4V4 (аплазія піхви та матки або синдром Майєра-Рокитанського-Кюстера) – 3,2 %, U5aC4V0 (апластична матка з рудиментарною порожниною, аплазія шийки, нормальна піхва) – 0,6 %.

5. Визначено чутливість, специфічність, точність та прогностичне значення методів візуалізації аномалій розвитку статевих органів: чутливість 2D УЗД складає 68,6 %, гістеросальпінгографії – 83,1 %, 3D УЗД – 98,3 %, МРТ – 95,8 %. Доведено високу інформативність 3D УЗД для диференційної діагностики різних типів аномалій розвитку матки: для перегородки матки (клас U2) чутливість 97,0 %, специфічність 98,1 %, точність 97,5 %, ППР 98,5 %, ПНР 96,2 % з індексом каппа Коена 0,949; для дворогої, дисморфічної, однорогої та апластичної матки – чутливість, специфічність, точність, ППР та ПНР становлять 100 % з індексом каппа Коена 1,000.

6. Встановлено відсутність гормонального дисбалансу у жінок з аномаліями розвитку статевих органів. Не встановлено статистично значимих змін рівнів ФСГ, ЛГ, естрадіолу, пролактину при виявленому значному розкиді показників рівня прогестерону у 66,7 % дівчат-підлітків і 52,8 % пацієток пізнього репродуктивного віку, які відповідали недостатності лютеїнової фази, що може бути одним з факторів невиношування вагітності у жінок після 35 років, а у дівчат-підлітків відображати період встановлення функціонування репродуктивної системи.

7. Доведено, що за відсутності скарг на наявність патологічних виділень, свербіж, печію зі сторони зовнішніх статевих органів при комплексному обстеженні у 16,9 % жінок з аномаліями розвитку статевих органів діагностовано бактеріальний вагіноз, у 5,95 % – аеробний вагініт, хламідійне (5,9 %) і трихомонадне інфікування (6,8 %), виявлено безсимптомне виділення вірусу простого герпесу II типу з цервікального каналу (22,0 %), що свідчить про необхідність включення обстеження на ПСШ і стан мікробіоти піхви в комплекс діагностичних заходів у жінок з аномаліями розвитку статевих органів.

8. Доведено, що у жінок з аномаліями розвитку статевих органів виявляються генітальний ендометріоз (23,4 %), гідросальпінкси (10,2 %), хронічний ендометрит (33,1 %), патологія ендометрію (27,6 %): поліпи ендометрію (19,8 %), неатипова гіперплазія ендометрію (4,3 %), невідповідність ендометрію фазі менструального циклу (3,4 %).

9. Встановлено, що у 100% пацієток з матковою перегородкою виявляється висока експресію рецепторів до естрогенів, як в стромі, так і в залозах ендометрію, при цьому висока експресія рецепторів до прогестерону у клітинах залозистого епітелію та стромі ендометрію спостерігається тільки у 83,3 % випадках. В структурі маткової перегородки переважають колагенові волокна зі збільшенням ближче до основи кількості м'язових

волокон, а у 61,5 % у видалених рудиментарних рогах при морфологічному дослідженні виявляється аденоміоз.

10. Доведено негативний вплив аномалій розвитку статевих органів на якість життя та сексуальну функцію пацієток не залежно від вікової категорії. Якість життя у пацієток підліткового віку з обструктивними аномаліями розвитку статевих органів була нижчою, порівняно з пацієтками з необструктивними аномаліями розвитку статевих органів цієї ж вікової категорії як за рахунок фізичної, так і за рахунок ментальної складової (SF-фізична –  $41,7 \pm 5,5$  та  $45,9 \pm 5,1$  балів відповідно ( $p=0,0413$ ), SF-ментальна –  $36,2 \pm 5,8$  і  $41,1 \pm 6,1$  балів відповідно ( $p=0,0326$ )). Достовірно гіршою порівняно з контрольною групою є якість життя у пацієток раннього репродуктивного віку, як за рахунок фізичного, так і за рахунок ментального компоненту (сумарна оцінка SF-12:  $84,9 \pm 9,5$  проти  $89,8 \pm 8,9$  балів,  $p=0,0037$ ; SF-фізична  $44,1 \pm 6,4$  проти  $46,6 \pm 6,9$  балів,  $p=0,0355$ ; SF-ментальна  $40,8 \pm 5,9$  проти  $43,2 \pm 6,9$  балів,  $p=0,0345$ ). Загальний бал індексу FSFI у пацієток з аномаліями розвитку статевих органів був достовірно нижчим, порівняно з пацієтками контрольної групи – сексуальну дисфункцію за рахунок зниження показників бажання, збудження та диспареунії виявлено у 22,6 % жінок раннього репродуктивного віку та у 20,6 % – пізнього репродуктивного віку.

11. Запропонована системна модель допомоги жінкам з аномаліями розвитку статевих органів з використанням 3D УЗД дозволила скоротити час верифікації аномалії розвитку статевих органів у пацієток репродуктивного віку з  $36,1 \pm 8,9$  місяців до  $3,2 \pm 0,9$  місяців порівняно з рутинною практикою ( $p < 0,00001$ ); знизити частоту дисменореї з 60,4 % до 12,3 %, больового синдрому з 30,5 % до 2,6 %, досягти нормалізації менструального циклу у 88,9 % дівчат-підлітків та 94,9 % пацієток репродуктивного віку, покращення якості життя у 75,4 % пацієток репродуктивного віку та 88,9 % дівчат-підлітків, усунути сексуальну дисфункцію у 61,5 % жінок. За час

спостереження ( $26,7 \pm 9,8$  місяців) завагітніли 49,6 % зі 117 пацієнок репродуктивного віку, які жили статевим життям, що в перерахунку на жінок, які планували вагітність, склало 63,0 %. Частота вагітності у жінок із безпліддям склала 45,95 %. Частота доношування вагітності до терміну 37-40 тижнів зросла у 4,0 рази, у 1,8 разів зменшилась частота передчасних пологів, вірогідно знизилась втрата вагітності до 22 тижнів гестації (4,6 %) при 47,5 % у рутинній практиці.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою раннього виявлення аномалій розвитку статевих органів до планового медичного огляду дівчат-підлітків 14-15 років бажано включити консультування гінеколога дитячого та підліткового віку та проведення ультразвукового обстеження органів малого тазу.

2. Системна модель менеджменту аномалій розвитку статевих органів має передбачати:

- максимально раннє обстеження дівчат-підлітків (при затримці статевого дозрівання) на основі впровадження скринінгових діагностичних технологій (2D УЗД органів малого тазу та нирок);

- деталізацію виду аномалій розвитку статевих органів на основі класифікації ESHRE/ESGE (2013) з використанням трансвагінального 3D УЗД, гістери-лапароскопії, МРТ;

- спадковість реалізації високоспеціалізованих лікувально-реабілітаційних заходів на амбулаторному та стаціонарному етапах надання допомоги з дотриманням принципу консилярності за наявності аномалій інших органів і систем;

- максимально ранній початок етіологічно і патогенетично обґрунтованих лікувально-відновлювальних заходів з проведенням обґрунтованого хірургічного втручання з пріоритетністю сучасних малоінвазивних технологій та «хірургії одного дня» за можливості;

- персоніфікований та мультидисциплінарний підхід до ведення пацієток з аномаліями розвитку статевих органів з урахуванням віку, типу аномалії, супутньої гінекологічної (урологічної) патології та реалізації репродуктивної функції;

- динамічний контроль ефективності реабілітаційних заходів;
- орієнтацію на якість життя пацієнтки;



• лікувально-реабілітаційні заходи, що включають проведення за показаннями антибактеріальної, гормональної, метаболічної, знеболюючої терапії, фітотерапії, персоніфікованої прегравідарної підготовки тощо.

3. У пацієток з однорогою маткою та рудиментарним рогом з рудиментарною порожниною в ньому (U4aC0V0) рекомендується видалення рудиментарного рогу з метою усунення дисменореї та можливості настання ектопічної вагітності в рудиментарному розі.

4. Жінкам з матковою перегородкою (U2a/bC0V0) показана гістероскопічна метропластика, особливо у пацієток з репродуктивними втратами в анамнезі та безпліддям. Для контролю ефективності проведеної метропластики необхідно проведення 3D УЗД через місяць після оперативного втручання в другу фазу менструального циклу.

5. За наявності поздовжньої перегородки піхви з обструкцією (V2) чи поперечної перегородки піхви (V3) у дівчат-підлітків показане проведення резекції перегородки піхви гістероскопічним доступом зі збереженням цілісності гімену, при наявності поздовжньої перегородки піхви без обструкції (V1) та безпліддям показано проведення гістероскопічної резекції перегородки піхви.

6. Пацієнткам з невиношуванням вагітності в анамнезі та аномаліями розвитку жіночих статевих органів показано визначення маркера хронічного ендометриту CD 138 в біоптаті ендометрію з метою вчасного лікування даної патології.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авраменко НВ, Барковський ДЄ. Аномалії розвитку статевих органів в дівчинок і методи їх корекції. Вісник проблем біології і медицини. 2018; 1(142): 16-20.
2. Адамян ЛВ, Курило ЛФ, Глыбина ТМ. и др. Аномалии развития женских половых органов: новый взгляд на эмбриоморфогенез. Проблемы репродукции. 2009; 4: 10–19.
3. Адамян ЛВ, Курило ЛФ, Окулов АБ, Степанян АА. Систематизация нозологических форм аномалий женских половых органов. Проблемы репродукции. 2010; 3: 10–14.
4. Адамян ЛВ, Сибирская ЕВ, Арсланян КН, Журавлева СА, Смаль ТА. Патология развития матки и влагалища у девочек и девушек с нарушением оттока менструальной крови. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015; 4: 36-40.
5. Акушерство та гінекологія: національне керівництво. Т.4: Оперативна гінекологія. За ред. Запорожана ВМ. К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 928 с.
6. Андреева МВ, Линченко НА, Шевцова ЕП. Исход беременности и родов при аномалиях развития половых органов. Акушерство и гинекология. 2020; 7: 166-169.<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.7.166-169>.
7. Антипкін ЮГ. Репродуктивне здоров'я жінок як важлива складова покращення демографічної ситуації в Україні. Журн. АМН України. 2007; 13(3): 476-485.
8. Антонова ИВ. Анализ частоты и структуры пороков развития органов мочевой и половой системы у новорожденных детей г. Омска. Педиатрия. 2010; 89(3): 135-7.

9. Афонин АА, Лазарева КИ, Амелина СС. Выявление факторов риска врожденных пороков развития у детей Ростовской области по данным мониторинга. Педиатрия. 2010; 89(6): 140-3.

10. Баггиш МС, Карам ММ. Атлас анатомии таза и гинекологической хирургии / пер. с англ; под ред. Л.В. Адамян. Лондон: Elsevier Ltd, 2009. 1184 с.

11. Батырова ЗК, Уварова ЕВ, Кумыкова ЗХ, Чупрынин ВД, Кругляк ДА. Синдром Херлина–Вернера–Вундерлиха. Почему важна своевременная диагностика? Акушерство и гинекология. 2020; 1: 178-83.

12. Беженарь ВФ, Кузьмин АВ, Цыпурдеева АА, Цуладзе ЛК, Андреева ВЮ. Новые возможности создания искусственного влагалища при лапароскопически ассистированной операции (первый опыт). Журнал акушерства и женских болезней. 2012; 61(2): 12-20.

13. Беженарь ВФ, Ярнова ЕА, Трофимова ТН. МРТ-диагностика аномалии мюллерова протока. Лучевая диагностика и терапия. 2012; 1 (3): 99-103.

14. Бекеладзе ГМ, Эсетов МА, Гусейнова ЭМ. Ультразвуковая диагностика аномалий развития матки при трехмерном сканировании / Тезисы VI съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (18-21 октября 2011 г., Москва). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011; 4: 60.

15. Бережков ДВ, Москвичева МГ, Литвиненко ИВ. Современные возможности ультразвукового исследования в акушерстве и гинекологии в частной медицинской клинике. Медицинская визуализация. 2015; 3: 114-22.

16. Биктурова ТС, Ибраева АП, Мустафина СК, Умирзакова МК. Особенности течения и исхода беременности у женщин с аномалиями развития матки. Вестник науки. 2019; 1(1): 175-83.

17. Бобкова МВ, Пучко ТК, Адамян ЛВ. Репродуктивная функция у женщин с пороками развития матки и влагалища. Проблемы репродукции. 2018; 24(2): 42-53.
18. Богданова ЕА. Практическая гинекология молодых. М.: Медицинская книга. 2011. 268 с. ISBN: 978-5-91894-008-2.
19. Бойко ВІ, Воліна-Стахорна ЮС. Профілактика невиношування вагітності у жінок з вродженими аномаліями розвитку матки. Здоровье женщины. 2017; 7: 93-5.
20. Варганян ЭА, Заргарова АЭ, Шестаков ГС, Нечаев ВС. Разработка структурно-функциональной модели мониторинга состояния репродуктивного здоровья женщин с диагнозом привычное невынашивание. Социальные аспекты здоровья населения. 2018; 64(6): 10.
21. Васильев АЮ, Малый АЮ, Серов НС. Анализ данных лучевых методов исследования на основе принципов доказательной медицины: учебное пособие. ГЭОТАР-Медиа; 2008. 32с.
22. Вдовиченко ЮП, Садовой АП. Особенности клинической диагностики аномалий матки и влагалища. Здоровье женщины. 2012; 10: 95-7.
23. Вдовиченко ЮП, Тітенко ТМ. Оптимізація медико-соціальної допомоги зі збереження репродуктивного здоров'я дівчаток-підлітків. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2006; 3: 96–7.
24. Вереснюк НС. Вплив однорогої матки на репродуктивне здоров'я жінки. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2019; 38: 63-71. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2019-38-08>.
25. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Профілактика репродуктивних порушень у жінок з аномаліями розвитку статевих органів. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія

«Медицина». 2020; 40: 99-107. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2020-40-12>.

26. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Гістероскопія в діагностиці та лікуванні аномалій розвитку матки у пацієнок з невиношуванням вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019; 9(1): 35-41. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.5>.

27. Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Малачинська МЙ. Особливості диференційної діагностики аномалій розвитку матки. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2017; 1(39): 8-12.

28. Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Малачинська МЙ. Особливості спеціалізованої допомоги пацієнткам з аномаліями розвитку статевих органів в умовах «хірургії одного дня». В: Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2018; 2 (42): 44-51.

29. Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Наконечний АЙ. Синдром Херліна-Вернера-Вундерліха – діагностично-лікувальні підходи. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020; 10(3): 53-8. DOI: [10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.8](https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.8).

30. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Ефективність корекції внутрішньоматкової перегородки у пацієнок із невиношуванням вагітності. Вісник наукових досліджень. 2016; 1: 69-70. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2016.1.6130>

31. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Корекція дисменореї у пацієнок з аномаліями розвитку статевих органів. Буковинський медичний вісник. 2016; 20 (4): 39-42. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XX.4.80.2016.188>

32. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Порухення репродуктивного здоров'я у пацієнок з аномаліями розвитку статевих органів. Здоров'я жінчини. 2020; 7(153): 51-5.

33. Вереснюк НС. Оцінка доцільності використання ультразвукового сканування в діагностиці маткових аномалій. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2016; 20(1/1): 104-7.

34. Вереснюк НС. Порівняльна оцінка методів візуалізації аномалій розвитку матки. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016; 17(7): 48-50. DOI:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.5

35. Вереснюк НС. Роль магнітно-резонансної томографії в діагностиці аномалій розвитку статевих органів у жінок. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017; 21(1): 326-9.

36. Веропотвелян ПМ. Оперативна гістероскопія в поєднанні з ехографією в діагностиці внутрішньоматкової патології. Акушерство та гінекологія. 2005; 2: 87-90.

37. Вовк ИБ, Гаврилова ИВ. Реконструктивно-пластические операции при аномалиях развития внутренних половых органов у девочек. Репродуктивное здоровье женщины. 2005; 1: 214-6.

38. Ганчар ЕП, Кузьмич ИИ, Дембовская СВ, Лискович ВА. Анализ течения беременности и родов у женщин с пороками развития матки и частоты врожденных пороков развития у их детей. Репродуктивное здоровье. Восточная европа. 2012; 23(5): 265-8.

39. Гилязутдинова ЗШ, Тухватуллина ЛМ. Невынашивание беременности при анатомических и функциональных нарушениях репродуктивной системы. Казань: Медицинская литература; 2008. 239 с.

40. Гладун ОМ, редактор. Населення України. Демографічний вимір якості життя: кол. моногр.; НАН України, Ін-т демографії та соціальних досліджень імені М.В. Птухи. Київ; 2019. 396с.

41. Гладчук ІЗ, Назаренко ОЯ. Трансвагінальна гідролароскопія та діагностична лапароскопія у субфертильних пацієнток – порівнювальний аналіз. Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. 2010; 14(1): 23-7.

42. Гойда НГ. Стан репродуктивного здоров'я населення України на межі тисячоліть. Журн. практ. лікаря. 2007; 5: 2-6.

43. Голота ВЯ, Диндар ОА. Своєчасні пологи при аномаліях розвитку внутрішніх статевих органів. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2004; 3: 119-22.

44. Готьє МС, Уварова ЕВ, Солониченко ВГ, Буралкина НА, Кумыкова ЗХ. Клинический случай порока развития матки и влагалища у пациентки с синдромом Фрейзера. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014; 5: 30-37.

45. Грищенко ОВ, Сторчак АВ, Грищенко НГ. Новые возможности пренатальной диагностики пола плода. Здоровье женщины. 2012; 3: 29-32.

46. Данелян СЖ, Гогичаев ТК, Гуляева НМ, Джобава ЭМ, Доброхотова ЮЭ. Клинический случай внематочной беременности 21-22 недель гестации в рудиментарном роге матки. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 6(3): 56-9.

47. Данилов АЮ, Коган ЕА, Гашенко ВО. Внутриматочная перегородка: современный взгляд на патогенез и диагностику порока развития матки (обзор литературы). Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2010; 5: 19-30.

48. Демидов ВН, Краснова КГ. Возможности эхографии в диагностике пороков развития матки, шейки матки и влагалища. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015; 5: 44-50.

49. Демидов ВН. Добавочный (третий) рог матки и его ультразвуковая диагностика. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2019; 1: 87-92.

50. Демидов ВН. Ультразвуковая диагностика пороков развития матки и влагалища. Клиническая визуальная диагностика: М.:Триада-Х, 2016: 120с.

51. Дерішов СВ. Репродуктивна функція у жінок з вадами розвитку матки. Вісник морської медицини. 2004; 1: 91-6.

52. Дідюк ЛН, Кротенко Р О, Кругляк Н С. Патологія Мюлерових протоків у жінок, що бажають завагітніти. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2017; 3: 45–48.

53. Доровских ВА, Быстрицкая ТС, Коколина ВФ, Путинцева ОГ, Киселева ТГ, Лысяк ДС. Тазовые боли у девочек и девушек-подростков. Российский вестник акушера-гинеколога. 2006; 6(5): 69-76.

54. Есипова ИА, Арютин ДГ. Место трехмерного ультразвукового исследования в диагностике аномалий мюллеровских протоков. Вестник российского государственного медицинского университета. 2014; 2: 27-8.

55. Єнікєєва ВМ, Семенюк ЮС, Кващенко БС. Оперативне лікування аплазій піхви при синдромі Рокитанського-Кюстнера-Хаушера. Репродуктивное здоровье женщины. 2005; 1: 241-4.

56. Жилка НЯ, Іркіна Т, Тешенко В. Стан репродуктивного здоров'я в Україні. К., 2011. 68с.

57. Заболотин АВ. Аномалии развития половых органов и мочевыделительной системы в пубертатном и репродуктивном периодах: клиника, диагностика. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2013. Вип. 22, кн. 5(ч.1): 237–42.

58. Заболотін АВ. Діагностика та ендоскопічне лікування аномалій розвитку матки. Здоровье женщины. 2018; 8: 94-7.

59. Заболотін АВ. Порівняльні аспекти клінічних проявів аномалій матки і піхви. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2013. Вип. 22, кн. 5 (ч. 2): 205–212.

60. Зайцев ИА, Кириенко ВТ, Заплотная АА. Исследование качества жизни, связанного со здоровьем современной взгляд на проблему (обзор литературы). Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2010; 11(2): 274-8.

61. Запорожан ВН, Гладчук ВИ, Маричереда ВГ, Рожковская НН. Изменения обмена коллагена в ткани внутриматочной перегородки у



женщин, страдаючих привычним невынашиванием. Репродуктивная эндокринология. 2016; 4: 32-5.

62. Запорожан ВМ, Руденко ІВ. Природжені вади розвитку з позицій епігенетики. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2009; 71(1): 92–96.

63. Зверко ВЛ, Бут-Гусаим ЛС, Белуга МВ, Биркос ВА, Белуга ВБ, Ляхнович НА, Санько АК. Редкий случай двойни с расположением одного плода в рудиментарном роге матки. Журнал гродненского государственного медицинского университета. 2010; 32(4): 102-3.

64. Ибрагимов РР, Пасман НМ. Аномалии развития матки: частота встречаемости и их структура при бесплодии (по данным ультразвуковой диагностики). Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: биология, клиническая медицина. 2007; 5(3): 16-8.

65. Имангулова АВ, Журавлева ВИ. Причины привычного невынашивания беременности. В: Два сердца как одно: сборн. Пермь, 2015. С. 46-53.

66. Иргашева СУ. Факторы риска и прогнозирование задержки полового развития у девочек. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2008; 1: 29-33.

67. Исмаилова ФК. Врожденные аномалии матки как причина стерильности. Молодой ученый. 2017; 1481(2): 16-8.

68. Казанцева ЕВ, Шелаева ЕВ, Русина ЕИ. Дифференциальная диагностика перегородки матки: проблемы и пути решения. Журнал акушерства и женских болезней. 2020; 69(5): 5-12.

69. Камінський ВВ. [та ін.]. Збереження репродуктивного здоров'я жінки – основа формування здорової нації. Здоров'я України. 2008; 9: 58-59.

70. Каштальян МА, Гладчук ІЗ, Каштальян ММ, Тимчук ОБ. Лапароскопічні технології в лікуванні аплазії піхви. Проблеми військової охорони здоров'я. 2012; 34(1): 426-9.

71. Кирикова ЕВ, Хайруллин РМ, Модникова ВИ, Попов ВВ. Клинико-социальный портрет женщин с маточной формой бесплодия. Современные проблемы науки и образования. 2018; 3: 30.

72. Кирпатовский ИД, Уварова ЕВ, Адамян ЛВ, Угрюмова ЛЮ. Дифференцированный алгоритм выбора методов кольпопоза. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2008; 5: 31-9.

73. Козаченко ИФ, Аракелян АС, Фархат КН, Адамян ЛВ. Клинический случай эктопической беременности в рудиментарном роге матки (описание случая). Проблемы репродукции. 2016; 22(3): 129-35.

74. Коколина В.Ф. Гинекология детского возраста. – М.: Медпрактика-М, 2009. 267 с.

75. Корнацкая АГ, Вовк ИБ, Горбань НЕ, Ракша ИИ. Гистероскопия в диагностике гиперпролиферативных процессов эндометрия. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018; 2: 52-57.

76. Корнацька АГ, Вовк ІБ, Трохимович ОВ. Порівняльна оцінка ефективності медикаментозного та хірургічного менеджменту ранніх репродуктивних втрат. Здоровье женщины. 2018. 2: 39-40.

77. Косимова ФО, Ходжамуродова ДА, Аминова ФБ, Ибрагимова ФИ. Структура маточного и цервикального фактора бесплодия у женщин раннего и активного репродуктивного возраста. Вестник волгоградского государственного медицинского университета. 2018; 67 (3): 81-4.

78. Костюков КВ, Подуровская ЮЛ, Кучеров ЮИ, Гус АИ. Пренатальная диагностика синдрома обструкции одного из удвоенных влагалищ в сочетании с ипсилатеральной аномалией почки. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011; 3: 78-83.

79. Кругляк ДА, Буралкина НА, Ипатов МВ, Батырова ЗК, Уварова ЕВ. Аплазия влагалища и матки (синдром Майера-Рокитанского-Кюстнера-Хаузера): этиология, патогенетические аспекты и теории формирования порока (обзор литературы). Гинекология. 2018; 20(2): 64-6.

80. Крутова ВА, Коваленко ЯА, Чуприненко ЛМ, Ордокова АА. и др. Роль иммуногистохимического исследования в оценке состояния прегравидарного эндометрия у пациенток в программе экстракорпорального оплодотворения. Сеченовский вестник. 2017; 4(30): 35-41.

81. Крутова ВА, Наумова НВ, Котлова ТА, Тулендинова АИ, Асланян ИС. Алгоритм диагностики и лечения девочек с врожденными пороками развития органов репродуктивной системы. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2015; 1: 30-36.

82. Кулаков ВИ, Уварова ЕВ, редакторы. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. М.: Триада-Х; 2004. 136 с.

83. Курило ЛФ, Макиян ЗН. Морфогенез половых желез и аномалии их развития (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия. 2010; 4:14–22.

84. Кухарчик ЮВ, Гречко АА, Кухарчик ИВ, Гарелик ТМ. Аномалии развития матки: течение беременности и родов. Актуальные проблемы медицины: материалы конференции / ред. В. А. Снежицкий. Гомель, 2018. С. 439-42.

85. Кучер Е. Невынашивание беременности. Современный взгляд на проблему. 3 турботою про жінк. 2014; 7: 8-12.

86. Лазебникова СВ, Болотова НВ, Морозов ДА. Синдром Рокитанского-Майера-Кюстера-Хаузера в сочетании с полным удвоением обеих почек (клиническое наблюдение). Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2008; 2: 27-31.

87. Ланг ТА, Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина; 2011. 480с.

88. Левенець СО, Перевозчиков ВВ, Начьотова ТА. [та ін.]. Становлення менструальної функції, частота та чинники ризику її порушень у сучасних дівчат-підлітків. Здоровье женщины. 2009; 8(44): 220–222.

89. Локшин ВН, Валиев РК, Карибаева ШК, Карибаева КД, Сатбаева ЭБ, Соколенко ЕГ, Абдикаримова РБ, Лежебокова ЭА. Внутриматочная патология у пациенток с бесплодием. Проблемы репродукции. 2018; 24 (4): 28-32.

90. Лупояд ВС, Бородай ИС, Аралов ОН. Привычное невынашивание беременности: современный взгляд на старую проблему. Міжнародний медичний журнал. 2017; 17 (68): 54–60.

91. Лысяк ДС. Врожденные аномалии развития матки и влагалища: учебное пособие. Благовещенск; 2017. 80с.

92. Лысяк ДС. Эффективность лечения и реабилитации пациенток с врожденными аномалиями развития матки и влагалища. Доктор.ру. 2012; 69(1): 10-13.

93. Макиян ЗН. Варианты оперативного лечения при аномалиях женских половых органов. АГ-инфо (журнал российской ассоциации акушеров-гинекологов). 2011; 1: 32-43.

94. Малачинська М, Вереснюк Н. Вплив мікробіому на репродуктивну функцію жінки. Здоровье женщины. 2020; 5-6: 38-42.

95. Малыгина ГБ, Репалова ЕЮ, Паначева НМ. Беременность в аномальной матке: "парадоксы" ранних сроков. Вестник российского университета дружбы народов. Серия: медицина. 2011; 55: 85-91.

96. Мартыш НС. Применение эхографии в диагностике аномалий развития внутренних половых органов у девочек. Акушерство и гинекология. 2011; 7: 89-93.

97. Мехедко ВВ. Профілактика післяопераційних ускладнень у жінок після піхвових реконструктивно-пластичних операцій: автореф. дис ... канд. мед. наук. Київ, 2007. 20с.

98. Миpович ЕД, Петренко СА, Егорова МА, Талалаенко ЮА, Чурикова НА. Роды после хирургического лечения артерио-венозной аномалии матки. Университетская клиника. 2017; 25 (4-1): 131-5.

99. Мирошникова НА, Быченко ВГ, Адамян ЛВ, Козлова АВ, Макиян ЗН. Применение функциональной магнитно-резонансной томографии в гинекологии. Акушерство и гинекология. 2017; 5: 16-22.

100. Михеева НГ, Михалевич СИ, Якутовская СЛ, Марковская ТВ. Репродуктивная функция у женщин с врожденными аномалиями развития матки и влагалища. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2010; 5: 19-30.

101. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (акушерство, гинекология и перинатология). Пересмотр X. ВОЗ. Женева; 2004. 268 с.

102. Моїсеєнко РО, Мокрецов СС, Дудіна ОО, Кризина НП. Репродуктивне здоров'я населення України як основний критерій ефективності соціально-економічної політики держави. Україна. Здоров'я нації. 2012; 2 (22): 86-91

103. Можейко ЛФ, Рубахова НН. Современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и лечение дисбиоза влагалища. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2015; 2: 8–13.

104. Москаленко ВФ, редактор. Біостатистика: підручник. К.: Книга плюс; 2009. 184с.

105. Николаев ВВ, Бажанова ДА, Шаряфетдинова ФА. Метод комбинированной вагинопластики при аплазии матки и влагалища. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2001; 2: 30-32.

106. Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп»; 2007. 320с.

107. Озерская ИА, редактор. Эхография в гинекологии. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Издательский дом Видар-М; 2013. 564с. Глава 1. Методики ультразвукового обследования малого таза у женщин. С.15-32.

108. Окулов АБ, Магомедов МП, Поддубный ИВ. Синдром Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера у девочек, его варианты. Органосохраняющая тактика лечения. Андрология и генитальная хирургия. 2007; 4: 45–53.

109. Панфилова ЕА, Долина ТМ, Девятовская АГ, Андрияничева ЕН, Гажонова ВЕ. Случай диагностики редкого врожденного порока развития матки. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2009; 3: 77-9.

110. Пирогова ВІ, Вереснюк НС, Верніковський ІВ. Корекція істміко-цервікальної недостатності у пацієнтки зі звичним невиношуванням. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2014; 1(13): 124-6.

111. Пирогова ВІ, Вереснюк НС. Діагностична та оперативна гістероскопія: Навчальний посібник – Львів: 2012. 112с.

112. Пирогова ВІ, Вереснюк НС. Репродуктивні наслідки гістероскопічної метропластики у пацієнток з вадами розвитку матки та порушенням генеративної функції. Здоровье женщины. 2014; 9 (95): 146-9.

113. Пирогова ВІ, Козловський ІВ, Вереснюк НС, Малачинська МЙ. Ефективність застосування різних форм мікронізованого прогестерону під час лікування загрози аборту. Здоровье женщины. 2017; 5 (121): 42-5.

114. Писклаков АВ, Баринов СВ, Павленко НИ. Возможности сохранения перспектив репродукции у девочек-подростков при дисгенезии шейки матки. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016; 1: 19-24.

115. Пітько ВА, Ткачов ОІ, Логінова ОО. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінки з аномаліями розвитку піхви / Матеріали міжнародного конгресу «Репродуктивне здоров'я молоді головний демографічний резерв країни». Здоровье женщины. 2009; 8: 179-80.

116. Подольский ВВ, Вовк ИБ, Корнацкая АГ. Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин в Украине. *Здоровье женщины*. 2010; 4: 121-6.

117. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2013–2014 роки. Київ: ЦМС МОЗ України, 2015. 328с.

118. Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні: Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011, м. Київ [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://akusherstvo.ltd.ua/files/417.pdf>.

119. Проняєв ДВ, Хмара ТВ. Передумови виникнення порушень морфогенезу жіночих статевих органів. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2013; 8(3): 162-7.

120. Проняєв ДВ. Атипова топографія внутрішніх жіночих статевих органів у плодів людини. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2013; 12(2): 83-5.

121. Проняєв ДВ. Варіанти будови матки у плодів. *Буковинський медичний вісник*. 2014; 2(70): 242-4.

122. Проняєв ДВ. Дворога матка. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2014; 13(2): 218-21.

123. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва. 2002. 132с.

124. Руммени ЭЙ, Раймер П, Хайндель В. Магнитно-резонансная томография тела; пер. с англ. под общ. ред. докт. мед. наук, проф. Г.Г.Кармазановского. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2017. 847с.: ил. Unterweger M, Kubik-Huch RA. Женский таз. С. 456-483.

125. Садовой АП. Особенности течения беременности в зависимости от типа аномалии развития матки. *Здоровье женщины*. 2014; 5: 100-101.

126. Сазонова МО. Профілактика перинатальної патології у жінок з аномаліями розвитку матки. *Здоровье женщины*. 2016; 5: 87-90.

127. Саркисов СЭ, Демидов АВ. Эхография при беременности в рудиментарном роге матки. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2009; 1: 9-16.

128. Сарпоненко ДІ, Криворучко АУ, Груденко ЛО. Вроджені вади розвитку матки – проблема сучасності. Шляхи подолання. Здоровье женщины. 2016; 2: 101–102.

129. Сафронов ОВ, Брюхина ЕВ, Ищенко ЛС, Сафронова ЛЕ, Мшак-Манукян ГН. Современные классификационные системы и методологические подходы в диагностике аномалий развития матки. Акушерство и гинекология. 2019; 3: 18-24.

130. Сольський СЯ, Жеребак НМ, Коврига ПМ. Вагітність при аномалії розвитку матки (клінічний випадок). Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2018; 4(1): 72-74.

131. Статистичні дані 2019 р. Центр медичної статистики МОЗ України [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://medstat.gov.ua>.

132. Статистичні дані 2020 р. Центр медичної статистики МОЗ України [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://medstat.gov.ua>.

133. Статистична інформація 2020-21 рр. Державна служба статистики України [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua>.

134. Стрижаков АН, Давыдов АИ. Оперативная гистероскопия при пороках развития матки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015; 14(3): 66-71.

135. Строкин КН, Чемезов СВ. Полное удвоение матки и влагалища. Оренбургский медицинский вестник. 2017; V(2): 37-8.

136. Танько ОП, Самойлова МВ, Гайворонская СИ, Выговская ЛИ. Коррекция болевого синдрома у женщин с аномалиями развития матки. Здоровье женщины. 2012; 7: 139-41.

137. Татарчук ТФ, Гаврилова ИВ, Бачинская ИВ. Особенности проведения пластической операции при аплазии влагалища и



функционирующей матке. Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. 2013; III(4): 151-2.

138. Тучкіна ІО, Вигівська ЛА, Мальцев ГВ та ін. Аномалії розвитку жіночих статевих органів: метод. вказ. для лікарів-інтернів, лікарів акушерів-гінекологів, дитячих гінекологів, педіатрів, сімейних лікарів. Харків: ХНМУ; 2014. 60с.

139. Уварова ЕВ, Кумыкова ЗХ, Латыпова НХ. Роль анатомо-физиологических особенностей влагалища и шейки матки у девочек-подростков в развитии воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2008; 1: 34-44.

140. Уварова ЕВ, Тарусин ДИ. Пособие по обследованию состояния репродуктивной системы детей и подростков. М.: Триада-Х, 2009. 232 с.

141. Фархат КН, Адамян ЛВ. Аномалии развития матки и влагалища в сочетании с эндометриозом: тактика ведения и хирургическая коррекция. Акушерство и гинекология. 2016; 5: 96-102. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.5.96-102>

142. Хачкурзов СГ. УЗИ в гинекологии. Симптоматика. Диагностические трудности и ошибки. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. 661 с.

143. Хащенко ЕП, Уварова ЕВ, Баранова АВ. Качество жизни во взаимосвязи с сексуальным здоровьем женщин с гинекологическими заболеваниями. Научная дискуссия: вопросы педагогики и психологии. 2017; 1: 133–141.

144. Хмара ТВ, Грицуляк БВ, Проняев ДВ, Марчук ОФ, Заморський П, Марчук ФД, Візнюк ВВ. Ембріогенез сечово-статевих органів. Чернівці: БДМУ, 2019. 256 с.

145. Худоярова ДР, Негмаджанов ББ. Диагностика и тактика ведения больных с пороками развития половых органов. Андрология и генитальная хирургия. 2005; 1: 20-22.

146. Чабан ОС. Якість життя пацієнта з позицій медичної психології. Мистецтво лікування. 2008; 5(51): 40-43.
147. Черных ВБ, Курило ЛФ. Синдром персистенции мюллеровых протоков: современное состояние проблемы. Медицинская генетика. 2003; 2( 3): 98–105.
148. Шарма НА. Особливості допоміжних репродуктивних технологій у пацієнок з мюллеровими аномаліями. Здоровье женщины. 2010; 8: 182-5.
149. Шиянова СВ. Тактика допоміжних репродуктивних технологій у жінок з вродженими аномаліями розвитку матки. Здоровье женщины. 2017; 8: 96-8.
150. Юзько ОМ. Репродуктивне здоров'я жінки: медико-соціальні аспекти. Слово о здоровье. 2016; 6: 6-10.
151. Яцык СП, Глыбина ТМ, Тин ИФ, Поддубный ИВ. Сочетанные пороки развития мочеполовой системы у девочек. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016; 1: 25-31.
152. Abrao MS, Muzii L, Marana R. Anatomical causes of female infertility and their management. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013 Dec; 123 Suppl 2: S18-24. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.09.008. Epub 2013 Sep 11. PMID: 24119894.
153. Acién P, Acién M, Sánchez-Ferrer M. Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification. *Hum Reprod.* 2004 Oct; 19(10): 2377-84. doi: 10.1093/humrep/deh423.
154. Acien P, Acien M. Unilateral renal agenesis and female genital tract pathologies. *Acta Obstetr. Gynecol. Scand.* 2010; 89(11): 1424-31. doi: 10.3109/00016349.2010.512067.
155. Acién P, Acién M. Diagnostic imaging and cataloguing of female genital malformations. *Insights Imaging.* 2016 Oct;7(5): 713-26.
156. Acien P, Acien M. The history of female genital tract malformation classifications and proposal of an updated system. *Human reproduction update.* 2011; 17(5): 693-705. doi: 10.1093/humupd/dmr021.

157. Acién P, Acién M. The presentation and management of complex female genital malformations. *Hum Reprod Update*. 2016 Jan-Feb; 22(1): 48-69. doi: 10.1093/humupd/dmv048.

158. ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. *Obstet Gynecol*. 2018; 132(6): e249–e258. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002978>.

159. Agostini A, Collette E, Provansal M, Estrade J, Blanc B, Gamberre M. Good practice and accuracy of office hysteroscopy and endometrial biopsy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008; 37(8): S343–8. [https://doi.org/10.1016/S0368-2315\(08\)74774-4](https://doi.org/10.1016/S0368-2315(08)74774-4).

160. Aher GS, Gavali UG, Kulkarni M. Uterine Didelphys with Cervical Incompetence. *International Journal of Medical Research and Health Sciences*. 2013; 2: 281-283. doi: <https://doi.org/10.5958/j.2319-5886.2.2.012>.

161. Ahmed M. Abdelmagied, Ahmed M. Abbas, Dina M. Habib et al. Misdiagnosed septate uterus in women scheduled for in-vitro-fertilization (IVF): a 5-year cohort study. *Fertility and Sterility*. 2020; 114(3): E220.

162. Akhtar MA, Saravelos SH, Li TC, Jayaprakasan K. Reproductive Implications and Management of Congenital Uterine Anomalies. *BJOG*. 2020 Apr; 127(5): e1-e13. doi: 10.1111/1471-0528.15968.

163. Aksoy AN, Gözükarı I, Kabil Kucur S. Evaluation of the efficacy of Fructus agni casti in women with severe primary dysmenorrhea: a prospective comparative Doppler study. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(3): 779-84.

164. Alonso Pacheco L, Ata B, Bettocchi S, Campo R, Carugno J. [et al.]. Septate uterus and reproductive outcomes: let's get serious about this. *Hum Reprod*. 2020 Nov 1; 35(11): 2627-2629. doi: 10.1093/humrep/deaa230.

165. Alonso Pacheco L, Laganà AS, Garzon S, Pérez Garrido A, Flores Gornés A, Ghezzi F. Hysteroscopic outpatient metroplasty for T-shaped uterus in women with reproductive failure: Results from a large prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Dec; 243: 173-8.

166. Alonso Pacheco L, Laganà AS, Ghezzi F, Haimovich S, Azumendi Gómez P, Carugno J. Subtypes of T-shaped uterus. *Fertil Steril*. 2019 Aug; 112(2): 399-400.
167. Alonso SG, de la Torre Díez I, Zapirain BG. Predictive, Personalized, Preventive and Participatory (4P) Medicine Applied to Telemedicine and eHealth in the Literature. *J Med Syst*. 2019 Apr 12; 43(5): 140. doi: 10.1007/s10916-019-1279-4.
168. Anderson T, Walls M, Canelo R. Day case surgery guidelines. *Surgery*. 2017; 35(2): 85-91.
169. Aniuliene R, Aniulis P. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome and stress urinary incontinence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015; 194: 233-5.
170. Appelbaum H, et al. Congenital Mullerian anomalies. (S. Pfeifer, Ed.) AG, Switzerland: Springer; 2016. P.13-32.
171. Aranke M, Nguyen KL, Wagner RD, Kauffman RP. Haematometrocolpos and acute pelvic pain associated with cyclic uterine bleeding: OHVIRA syndrome. *BMJ Case Rep*. 2018: bcr2017223348.
172. Aswani Y. Embryogenesis of vagina and embryopathogenesis of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. *Indian J Radiol Imaging*. 2016; 26(3): 417-8.
173. Bahrami A, Avan A, Sadeghnia HR, Esmaeili H, Tayefi M, Ghasemi F, et al. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. *Gynecol Endocrinol* 2018; 34: 659–63.
174. Bailey A.P., Jaslow C.R., Kutteh W.H. Minimally invasive surgical options for congenital and acquired uterine factors associated with recurrent pregnancy loss. *Womens Health (Lond.)*. 2015; 11(2): 161-7. <https://dx.doi.org/10.2217/whe.14.81>.
175. Barakat AJ. Association of unilateral renal agenesis and genital anomalies. *Case Rep Clin Pract Rev*. 2002; 3: 57–60.

176. Behr SC, Courtier JL, Qayyum A. Imaging of müllerian duct anomalies. *Radiographics*. 2012; 32 (6): 233-50.

177. Berger A., Batzler F., Lev-Toaff A., Berry-Roberts C. Diagnostic imaging modalities for Mullerian anomalies: the case for a new gold standard. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2014; 21(3): 335-45. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2013.10.014>.

178. Bhagavath B, Ellie G, Griffiths KM, Winter T, Alur-Gupta S, Richardson C, Lindheim SR. Uterine Malformations: An Update of Diagnosis, Management, and Outcomes. *Obstet Gynecol Surv.* 2017 Jun; 72(6): 377-92.

179. Bhoil R, Ahluwalia A, Chauhan N. Herlyn Werner Wunderlich Syndrome with Hematocolpos: An Unusual Case Report of Full Diagnostic Approach and Treatment. *Int J Fertil Steril.* 2016; 10(1): 136-40.

180. Blancafort C, Graupera B, Pascual MÀ, Hereter L, Browne JL, Cusidó MT. Diagnosis and laparoscopic management of a rudimentary horn pregnancy: Role of three-dimensional ultrasound. *J Clin Ultrasound.* 2017; 45(2): 112-5.

181. Bocca SM, Alfred Z, Abuhamad AZ. 3-Dimensional Sonography to Assess Uterine Anomalies. *J Ultrasound Med.* 2013; 13(1): 1-6.

182. Boivin J, Takefman J, Braverman A. The fertility quality of life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties. *Human Reproduction.* 2011; 26(8): 2084 - 91.

183. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, Broekmans FJ, D'Hooghe TM, Bongers MY, Mol BWJ. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Dec 5; 12(12): CD009461.

184. Boubess I, Mahd Yi, Ramsiss H. Endometrial carcinoma located in the right septate uterus cavity: a case report. *Pan Afr Med J.* 2015; 22: 272.

185. Boza A, Akin OD, Oguz SY, Misirlioglu S, Urman B. Surgical correction of T-shaped uteri in women with reproductive failure: Long term

anatomical and reproductive outcomes. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019 Jan; 48(1): 39-44.

186. Braun P, Grau FV, Pons RM, Enguix DP. Is hysterosalpingography able to diagnose all uterine malformations correctly? A retrospective study. *Eur J Radiol.* 2005 Feb; 53(2): 274-9. doi: 10.1016/j.ejrad.2004.04.004. PMID: 15664292.

187. Brucker SY, Rall K, Campo R, Oppelt P, Isaacson K. Treatment of congenital malformations. *Semin Reprod Med.* 2011; 29(2): 101–12.

188. Burger NB, Brölmann HA, Einarsson JI, Langebrekke A, Huirne JA. Effectiveness of abdominal cerclage placed via laparotomy or laparoscopy: systematic review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011 Nov-Dec; 18(6): 696-704. doi: 10.1016/j.jmig.2011.07.009.

189. Burnett M, Lemyre M. No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2017; 39(7): 585-95.

190. Capmas P, Pourcelot AG, Giral E, Fedida D, Fernandez H. Office hysteroscopy: a report of 2402 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45(5): 445–50. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.02.007>.

191. Cappello S, Piccolo E, Cucinelli F, Casadei L, Piccione E, Salerno MG. Successful preterm pregnancy in a rare variation of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018; 18(1): 498.

192. Caserta D, Mallozzi M, Meldolesi C, Bianchi P, Moscarini M. Pregnancy in a unicornuate uterus: a case report. *J Med Case Rep.* 2014; 8: 130. doi: 10.1186/1752-1947-8-130.

193. Castrillon D.H. Development and Maldevelopment of the Female Reproductive System. In: Zheng W., Fadare O., Quick C., Shen D., Guo D. (eds) *Gynecologic and Obstetric Pathology*, 2019. Volume 1. Springer, Singapore. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-3016-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-13-3016-2_1).

194. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 38(4): 371-82.
195. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011; 17: 761-71.
196. Chandler TM, Machan LS, Cooperberg PL, Harris AC, Chang SD. Mullerian duct anomalies: from diagnosis to intervention. *Br J Radiol*. 2009 Dec; 82(984): 1034-42.
197. Chen N, Zhu L, Lang JH. [Genes in the development of female genital tract]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2013 Dec; 35(6): 689-93. [Chinese].
198. Christiansen ME, Detti L. Clinically Relevant Female Genital Tract Anomalies. *Clin Obstet Gynecol*. 2017 Mar; 60(1): 18-26. doi: 10.1097/GRF.0000000000000258.
199. Coelho Neto MA, Ludwin A, Petraglia F, Martins WP. Definitions, prevalence, clinical implications and treatment of T-shaped uterus: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Sep 8. doi: 10.1002/uog.23108. Online ahead of print.
200. Coleman AD, Arbuckle JL. Advanced Imaging for the Diagnosis and Treatment of Coexistent Renal and Müllerian Abnormalities. *Curr Urol Rep*. 2018 Sep 6; 19(11): 89.
201. Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 728: Mullerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. *Obstet Gynecol*. 2018; 131(1): e35-42.
202. Corroenne R, Legendre G, May-Panloup P, El Hachem H, Dreux C, Jeanneteau P, et al. Surgical treatment of septate uterus in cases of primary

infertility and before assisted reproductive technologies. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018 Nov; 47(9): 413-8. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.08.005.

203. Cunha GR, Robboy SJ, Kurita T, Isaacson D, Shen J, Cao M, Baskin LS. Development of the human female reproductive tract. *Differentiation.* 2018 Sep-Oct; 103: 46-65. doi: 10.1016/j.diff.2018.09.001.

204. Daoub A, Drake TM. Congenital abnormalities of the urogenital tract: the clue is in the cord? *BMJ Case Rep.* 2014; 2: bcr2014208172. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25465462>.

205. Dawood MY, Khan-Dawood FS. Clinical efficacy and differential inhibition of menstrual fluid prostaglandin F<sub>2</sub>alpha in arandomized, double-blind, crossover treatment with placebo, acetaminophen, and ibuprofen in primary dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 31-5.

206. De Franciscis P, Riemma G, Schiattarella A, Cobellis L, Colacurci N, Vitale SG et al. Impact of Hysteroscopic Metroplasty on Reproductive Outcomes of Women with a Dysmorphic Uterus and Recurrent Miscarriages: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020 Sep; 49(7): 101763. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101763.

207. Deffarges JV, Haddad B, Musset R, Paniel BJ. Uterovaginal anastomosis in women with uterine cervix atresia: long term follow up and reproductive performance. *Hum Reprod.* 2001; 16: 1772–5.

208. Deffieux X, Gauthier T, Menager N, Legendre G, Agostini A, Pierre F, French College of Gynaecologists and Obstetricians. Hysteroscopy: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 178: 114–22. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.04.026>.

209. Deligeoroglou E, Iavazzo C, Sofoudis C, Kalampokas T, Creatsas G. Management of hematocolpos in adolescents with transverse vaginal septum. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 285(4): 1083–7.



210. Devi Wold AS, Pham N, Arici A. Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2006 Feb; 24(1): 25-32. doi: 10.1055/s-2006-931798. PMID: 16418975.

211. Dhar H. Ruptured rudimentary horn at 22 weeks. *Niger Med J.* 2012 Jul-Sep; 53(3): 175–7.

212. Di Spiezio Sardo A, Campo R, Gordts S, Spinelli M, Cosimato C, Tanos V, Brucker S, Li TC, Gergolet M, De Angelis C, Gianaroli L, Grimbizis G. The comprehensiveness of the ESHRE/ESGE classification of female genital tract congenital anomalies: a systematic review of cases not classified by the AFS system. *Hum Reprod.* 2015 May; 30(5): 1046-58. doi: 10.1093/humrep/dev061.

213. Di Spiezio Sardo A, Campo R, Zizolfi B, Santangelo F, Meier Furst R, Di Cesare C, Bettocchi S, Vitagliano A, Ombelet W. Long-Term Reproductive Outcomes after Hysteroscopic Treatment of Dysmorphic Uteri in Women with Reproductive Failure: An European Multicenter Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020 Mar-Apr; 27(3): 755-62. doi: 10.1016/j.jmig.2019.05.011.

214. Di Spiezio Sardo A, Florio P, Nazzaro G, Spinelli M, Paladini D, Di Carlo C, Nappi C. Hysteroscopic outpatient metroplasty to expand dysmorphic uteri (HOME-DU technique): a pilot study. *Reprod Biomed Online.* 2015 Feb; 30(2): 166-74.

215. Di Spiezio Sardo A, Taylor A, Tsirkas P, Mastrogamvrakis G, Sharma M, Magos A. Hysteroscopy: a technique for all? Analysis of 5,000 outpatient hysteroscopies. *Fertil Steril.* 2008; 89(2): 438–43. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.02.056>.

216. Dias JL, Jogo R. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: pre- and post-surgical MRI and US findings. *Abdom Imaging.* 2015; 40(7): 2667-82.

217. Dietrich JE, Millar DM, Quint EH. Non-obstructive müllerian anomalies. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014; 27(6): 386-95.

218. Dietrich JE, Millar DM, Quint EH. Obstructive reproductive tract anomalies. *J Pediatric Adolesc Gynecol.* 2014; 27: 396-402.

219. Dietrich JE. The female reproductive tract: congenital concerns. *Horm Metab Res.* 2015 May; 47(5): 329-34. doi: 10.1002/uog.23108.

220. Donnez J, editor. *Atlas of Operative Laparoscopy and Hysteroscopy (Encyclopedia of Visual Medicine Series)*. 3rd Edition. CRC Press; 2007. 592p.

221. Ducellier-Azzola G, Lecointre L, Hummel M, Pontvianne M, Garbin O. Hysteroscopic enlargement metroplasty for T-shaped uterus: 24 years' experience at the Strasbourg Medico-Surgical and Obstetrical Centre (CMCO). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Jul; 226: 30-34.

222. Dwyer Peter L, editor. *Atlas of Urogynecological Endoscopy*. 1st edition. CRC Press; 2007. 188p.

223. Edmonds DK. Congenital malformations of the genital tract and their management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003; 17(1): 19-40.

224. Ekici AB, Strissel PL, Oppelt PG. HOXA10 and HOXA13 sequence variations in human female genital malformations including congenital absence of the uterus and vagina. *GENE.* 2013; 518: 267-72.

225. El Hachem H, Crepaux V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2017; 9: 331-45.

226. Elsokkary M, Elshourbagy M, Labib K, Mamdouh A, El-Shahawy Y, Nossair WS, et al. Assessment of hysteroscopic role in management of women with recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(11): 1494-504.

227. Faramarzi M, Salmalian H. Association of psychologic and nonpsychologic factors with primary dysmenorrhea. *Iran Red Crescent Med J.* 2014; 16(8): e16307.

228. Fedele L, Bianchi S, Frontino G. Septums and synechiae: approaches to surgical correction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006 Dec; 49(4): 767-88. doi: 10.1097/01.grf.0000211948.36465.a6. PMID: 17082672.

229. Fedele L, Motta F, Frontino G, Restelli E, Bianchi S. Double uterus with obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis: pelvic anatomic variants in 87 cases. *Hum Reprod.* 2013; 28: 1580-3.

230. Fernandez H, Garbin O, Castaigne V, Gervaise A, Levailant JM. Surgical approach to and reproductive outcome after surgical correction of a T-shaped uterus. *Hum Reprod.* 2011 Jul; 26(7): 1730-4. doi: 10.1093/humrep/der056.

231. Ferro J, Labarta E, Sanz C, Montoya P, Remohi J. Reproductive outcomes after hysteroscopic metroplasty for women with dysmorphic uterus and recurrent implantation failure. *Facts Views Vis Obgyn.* 2018 Jun; 10(2): 63-8.

232. Flores M, Glusman G, Brogaard K, Price ND, Hood L. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Per Med.* 2013; 10(6): 565-576. doi:10.2217/pme.13.57

233. Fox NS, Roman AS, Saltzman DH, Klauser CK, Rebarber A. Twin pregnancy in patients with a uterine anomaly. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Mar; 27(4): 360-4.

234. Fox NS, Roman AS, Stern EM, Gerber RS, Saltzman DH, Rebarber A. Type of congenital uterine anomaly and adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Jun; 27(9): 949-53. doi: 10.3109/14767058.2013.847082.

235. Freytag D, Mettler L, Maass N, Günther V, Alkatout I. Uterine anomalies and endometriosis. *Minerva Med.* 2020 Feb; 111(1): 33-49.

236. Fukunaga T, Fujii S, Inoue C, et al. The spectrum of imaging appearances of müllerian duct anomalies: Focus on MR imaging. *Jpn J Radiol.* 2017; 35(12): 697-706. <https://doi.org/10.1007/s11604-017-0681-4>.

237. Galamb A, Pethő B, Fekete D. Uterine anomalies in women with recurrent pregnancy loss. *Orv. Hetil.* 2015; 156(27): 1081-4.

238. Garbin O, Ziane A, Castaigne V, Rongièrès C. Les sections de cloisons et les plasties d'agrandissement ont-elles réellement un impact obstétrical? [Do

hysteroscopic metroplasties really improve really reproductive outcome?]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006 Sep; 34(9): 813-8. [French].

239. Garzon S, Laganà AS, Di Spiezio Sardo A, Alonso Pacheco L, Haimovich S, Carugno J et al. Hysteroscopic Metroplasty for T-Shaped Uterus: A Systematic Review and Meta-analysis of Reproductive Outcomes. *Obstet Gynecol Surv*. 2020 Jul; 75(7): 431-44.

240. Gassner I, Geley TE. Ultrasound of female genital anomalies. *Eur Radiol* 2004;14(Suppl. 4): L107-22. (Europ.Congr.of Radiol., Vienna, Austria, 05.09.2004).

241. Gezginç K, Yazici F, Karatayli R, Acar A. A new technique for the treatment of transverse vaginal septum by Foley catheter. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011; 24(5): 322–5. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2011.04.003>.

242. Ghi T, Casadio P, Kuleva M, Perrone AM, Savelli L, Giunchi S, Meriggiola MC, Gubbini G, Pilu G, Pelusi C, Pelusi G. Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. *Fertil Steril*. 2009 Aug; 92(2): 808-13. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.05.086. Epub 2008 Aug 9. PMID: 18692833.

243. Gholoum S, Puligandla PS, Hui T, Su W, Quiros E, Laberge JM. Management and outcome of patients with combined vaginal septum, bifid uterus, and ipsilateral renal agenesis (Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome). *J Pediatr Surg*. 2006; 41: 987-92.

244. Gordts S, Verhoeven HC, Campo R, Brosens I. Atlas of Transvaginal Endoscopy. CRC Press; 2007. 123p.

245. Gordts S. New developments in reproductive surgery. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2013; 27(3): 431-40. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2012.11.004>.

246. Goryaeva M, Sykes MC, Lau B, West S. Unusual association between cardiac, skeletal, urogenital and renal abnormalities. *BMJ Case Rep*. 2016; 8: bcr2016215281. doi: 10.1136/bcr2016215281.

247. Gould SW, Epelman M. Magnetic Resonance Imaging of Developmental Anomalies of the Uterus and the Vagina in Pediatric Patients. *Semin Ultrasound CT MR*. 2015 Aug; 36(4): 332-47.

248. Grandi G, Ferrari S, Xholli A, Cannoletta M, Palma F, Romani C et al. Prevalence of menstrual pain in young women: what is dysmenorrhea? *J Pain Res* 2012; 5: 169–74.

249. Graupera B, Pascual MA, Hereter L, Browne JL, Úbeda B, Rodríguez I et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound compared with magnetic resonance imaging in diagnosis of Mullerian duct anomalies using ESHRE-ESGE consensus on the classification of congenital anomalies of the female genital tract. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 46(5): 616-22. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.14825>.

250. Grimbizis G, Ertan S, Di Spiezio Sardo A, Campo R. No need for septum incision: really? *Facts Views Vis Obgyn*. 2020 Oct 8; 12(3):153-4.

251. Grimbizis GF, Campo R, Tarlatzis BS, Gordts S, editors. *Female Genital Tract Congenital Malformations: Classification, Diagnosis and Management*. London: Springer. 2015. 318p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-5146-3>.

252. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update*. 2001; 7: 161–4.

253. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker SY, De Angelis C, Gergolet M, et al. Reply: are the ESHRE/ESGE criteria of female genital anomalies for diagnosis of septate uterus appropriate? *Hum Reprod*. 2014 Apr; 29(4): 868-9.

254. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod*. 2013; 28(8): 232-44.

255. Guducu N, Gonenc G, Isci H, Yigiter AB, Dunder I. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome--timely diagnosis is important to preserve fertility. *J Pediatr Adol Gynecol* 2012; 25: e111-2.

256. Han TT, Chen J, Wang S, Zhu L. Vaginal atresia and cervical agenesis combined with asymmetric septate uterus: A case report of a new genital malformation and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jan; 97(3): e9674.

257. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1135: 185–95.

258. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(Suppl 11): S240-52.

259. Haydardedeoğlu B, Doğan Durdağ G, Şimşek S, Çağlar Aytaç P, Çok T, Bulgan Kılıçdağ E. Reproductive outcomes of office hysteroscopic metroplasty in women with unexplained infertility with dysmorphic uterus. *Turk J Obstet Gynecol*. 2018 Sep; 15(3): 135-40.

260. Heinonen PK. Complete septate uterus with longitudinal vaginal septum. *Fertil Steril*. 2006 Mar;85(3):700-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.08.039.

261. Heinonen PK. Distribution of female genital tract anomalies in two classifications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Nov; 206: 141-6.

262. Heinonen PK. Twin pregnancy in the congenital malformed uterus. *J Obstet Gynaecol*. 2016; 36(5): 571-3.

263. Hollett-Caines J, Vilos GA, Abu-Rafea B, Ahmad R. Fertility and pregnancy outcomes following hysteroscopic septum division. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006 Feb; 28(2): 156-9. doi: 10.1016/s1701-2163(16)32069-2.

264. Hua M, Odibo AO, Longman RE, Macones GA, Roehl KA, Cahill AG. Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Dec; 205(6): 558.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.022.

265. Huang Q, Fang Q, Hu Z. A P4 Medicine Perspective of Gut Microbiota and Prediabetes: Systems Analysis and Personalized Intervention. *J Transl Int Med*. 2020; 8(3): 119-130. Published 2020 Sep 25. doi:10.2478/jtim-2020-0020.

266. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update*. 2015; 21(6): 762-78.

267. Ilyas M, Khan I, Saldanha C. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome – a rare genitourinary anomaly in females: a series of four cases. *Polish Journal of Radiology*. 2018; 83: 306-10.

268. Jacquinet A, Millar D, Lehman A. Etiologies of uterine malformations. *Am J Med Genet*. 2016; 170(8): 2141-72. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37775>

269. Jaslow CR. Uterine factors. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014 Mar; 41(1): 57-86.

270. Jayaprakasan K, Chan YY, Sur S, Deb S, Clewes JS, Raine-Fenning NJ. Prevalence of uterine anomalies and their impact on early pregnancy in women conceiving after assisted reproduction treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Jun; 37(6): 727-32.

271. Jegannathan D, Indiran V. Magnetic resonance imaging of classified and unclassified Müllerian duct anomalies: Comparison of the American Society for Reproductive Medicine and the European Society of Human Reproduction and Embryology classifications. *SA J Radiol*. 2018 Apr; 22(1): 12-59.

272. Johary J, Xue M, Xu B, Xu D, Aili A. Use of hysteroscope for vaginoscopy or hysteroscopy in adolescents for the diagnosis and therapeutic management of gynecologic disorders: a systematic review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015; 28(1): 29–37. <https://doi.org/10.1016/j.jpog.2014.02.014>.

273. Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev.* 2014; 36: 104-13.

274. Jung EJ, Cho MH, Kim DH, et al. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: An unusual presentation with pyocolpos. *Obstet Gynecol Sci.* 2017; 60(4): 374-7.

275. Junqueira BL, Allen LM, Spitzer RF, Lucco KL, Babyn PS, Doria AS. Müllerian duct anomalies and mimics in children and adolescents: correlative intraoperative assessment with clinical imaging. *Radiographics.* 2009 Jul-Aug; 29(4): 1085-103. doi: 10.1148/rg.294085737.

276. Jurkovic D, Geipel A, Gruboeck K, Jauniaux E, Natucci M, Campbell S. Three-dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies: a comparison with hysterosalpingography and two-dimensional sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 Apr; 5(4): 233-7. doi: 10.1046/j.1469-0705.1995.05040233.x. PMID: 7600203.

277. Kapczuk K, Friebe Z, Iwaniec K, Kędzia W. Obstructive Müllerian Anomalies in Menstruating Adolescent Girls: A Report of 22 Cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018; 31(3): 252-7. doi: 10.1016/j.jpag.2017.09.013.

278. Khati NJ, Frazier AA, Brindle KA. The unicornuate uterus and its variants: clinical presentation, imaging findings, and associated complications. *J Ultrasound Med.* 2012 Feb; 31(2): 319-31.

279. Kiechl-Kohlendorfer U, Geley Th, Maurer K. Uterus didelphys with unilateral vaginal atresia: multicystic dysplastic kidney is the precursor of "renal agenesis" and the key to early diagnosis of this genital anomaly. *Pediatric Radiol.* 2011; 41( 9): 1112-6.

280. Killeen OG, Kelehan P, Reardon W. Double vagina with sex reversal, congenital diaphragmatic hernia, pulmonary and cardiac malformations – another case of Meacham syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2002; 11(1): 25-8.

281. King AL, Pixton S, Lanzarone V. Uterine didelphys with dicavitary twin gestation: A case report. *Case Rep Womens Health.* 2020 Apr 3; 27: e00199.



282. Kisu I, Tanaka K, Banno K. Repair of congenital 'disconnected uterus': a new female genital anomaly. *Hum Reprod.* 2015; 30(1): 46-8.
283. Knez J, Saridoga n E, Van Den Bosch T, Mavrellos D, Ambler G, Jurkovic D. ESHRE/ESGE female genital tract anomalies classification system – the potential impact of discarding arcuate uterus on clinical practice. *Hum Reprod.* 2018 Apr; 33(4): 600-6. doi: 10.1093/humrep/dey043.
284. Kougioumtsidou A, Mikos T, Grimbizis GF, Karavida A, Theodoridis TD, Sotiriadis A et al. Three-dimensional ultrasound in the diagnosis and the classification of congenital uterine anomalies using the ESHRE/ESGE classification: a diagnostic accuracy study. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Mar; 299(3): 779-89. doi: 10.1007/s00404-019-05050-x.
285. Kowalik CR, Goddijn M, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, de Kruif JH, Mol BW, Heineman MJ. Metroplasty versus expectant management for women with recurrent miscarriage and a septate uterus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jun 15; 6: CD008576.
286. Kriplani A, Kachhawa G, Awasthi D, Kulshrestha V. Laparoscopic-assisted uterovaginal anastomosis in congenital atresia of uterine cervix: follow-up study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012 Jul-Aug; 19(4): 477-84. doi: 10.1016/j.jmig.2012.03.017.
287. Kupesic S. Clinical implications of sonographic detection of uterine anomalies for reproductive outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18(4): 387-400. <https://doi.org/10.1046/j.0960-7692.2001.00539.x>.
288. Lee H, Choi TY, Myung CS, Lee JA, Lee MS. Herbal medicine (Shaofu Zhuyu decoction) for treating primary dysmenorrhea: A systematic review of randomized clinical trials. *Maturitas* 2016; 86: 64-73.
289. Lee JM. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: a mini-review. *Child Kidney Dis* 2018; 22(1): 12-6.
290. Lekovich J, Pfeifer SM. Cervical agenesis. In: Pfeifer SM, editor. *Congenital Mullerian anomalies*. New York: Springer; 2016. P.55–62.

291. Lekovich J, Stewart J, Anderson S, Niemasik E, Pereira N, Chasen S. Placental malperfusion as a possible mechanism of preterm birth in patients with Müllerian anomalies. *J Perinat Med*. 2017 Jan 1; 45(1): 45-9.
292. Li X, Ouyang Y, Yi Y, Lin G, Lu G, Gong F. Pregnancy outcomes of women with a congenital unicornuate uterus after IVF-embryo transfer. *Reprod Biomed Online*. 2017; 35(5): 583-91.
293. Li X, Peng P, Liu X, Chen W, Liu J, Yang J, Bian X. The pregnancy outcomes of patients with rudimentary uterine horn: A 30-year experience. *PLoS One*. 2019; 14(1): e0210788.
294. Li XQ, Qian HJ, Zhang XY, et al. Analysis of the reproductive outcomes and the size of the unicornuate uterus measured by magnetic resonance imaging and their relationship. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 299(5): 1321-30.
295. Li Y, Phelps A, Zapala MA, MacKenzie JD, MacKenzie TC, Courtier J. Magnetic resonance imaging of Müllerian duct anomalies in children. *Pediatr Radiol*. 2016 May; 46(6): 796-805. doi: 10.1007/s00247-016-3583-1.
296. Lin PC. Reproductive outcomes in women with uterine anomalies. *J Womens Health (Larchmt)*. 2004 Jan-Feb; 13(1): 33-9.
297. Louden ED, Awonuga AO, Gago LA. Rare Müllerian Anomaly: Complete Septate Uterus with Simultaneous Longitudinal and Transverse Vaginal Septa. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015; 28( 6): e189-91.
298. Lovelace D. Congenital Uterine Anomalies and Uterine Rupture. *J Midwifery Womens Health*. 2016 Jul; 61(4): 501-6. doi: 10.1111/jmwh.12423.
299. Ludwin A, Coelho Neto MA, Ludwin I, Nastri CO, Costa W, Acién M, et al. Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): diagnostic criteria for T-shaped uterus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Jun; 55 (6): 815-29. doi: 10.1002/uog.20845.
300. Ludwin A, Lindheim SR, Bhagavath B, Martins WP, Ludwin I. Longitudinal vaginal septum: a proposed classification and surgical management. *Fertil Steril*. 2020 Oct; 114(4): 899-901. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.014.

301. Ludwin A, Lindheim SR. T-shaped uterus and subtle uterine variances: a need for reliable criteria. *Fertil Steril*. 2019 Aug; 112(2): 248-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.024.

302. Ludwin A, Ludwin I, Banas T, Knafel A, Miedzyblocki M, Basta A. Diagnostic accuracy of sonohysterography, hysterosalpingography and diagnostic hysteroscopy in diagnosis of arcuate, septate and bicornuate uterus. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 Mar; 37(3): 178-86. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01304.x.

303. Ludwin A, Ludwin I, Coelho Neto MA, Nastri CO, Bhagavath B, Lindheim SR, Martins WP. Septate uterus according to ESHRE/ESGE, ASRM and CUME definitions: association with infertility and miscarriage, cost and warnings for women and healthcare systems. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Dec; 54(6): 800-14. doi: 10.1002/uog.20291.

304. Ludwin A, Ludwin I, Kudla M, Kottner J. Reliability of the European Society of Human Reproduction and Embryology/European Society for Gynaecological Endoscopy and American Society for Reproductive Medicine classification systems for congenital uterine anomalies detected using three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril*. 2015 Sep; 104(3): 688-97.e8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.019.

305. Ludwin A, Ludwin I, Kudla M, Pitynski K, Banas T, Jach R, Knafel A. Diagnostic accuracy of three-dimensional sonohysterography compared with office hysteroscopy and its interrater/intrarater agreement in uterine cavity assessment after hysteroscopic metroplasty. *Fertil Steril*. 2014 May; 101(5): 1392-9.

306. Ludwin A, Ludwin I. Comparison of the ESHRE-ESGE and ASRM classifications of Müllerian duct anomalies in everyday practice. *Hum Reprod*. 2015 Mar; 30(3): 569-80. doi: 10.1093/humrep/deu344.

307. Ludwin A, Pfeifer SM. Reproductive surgery for müllerian anomalies: a review of progress in the last decade. *Fertil Steril*. 2019 Sep; 112(3): 408-16. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.07.005.

308. Ludwin A., Martins W.P., Nastri C.O., Ludwin I., Coelho Neto M.A., Leitão V.M. et al. Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): better criteria for distinguishing between normal, arcuate and septate uterus? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 51(1): 101-9. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.18923>.

309. Ludwin A., Pitynski K., Ludwin I., Banas T., Knafel A. Two- and three-dimensional ultrasonography and sonohysterography versus hysteroscopy with laparoscopy in the differential diagnosis of septate, bicornuate, and arcuate uteri. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2013; 20(1): 90-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2012.09.011>.

310. Ma W, Li Y, Wang M. Associations of Polymorphisms in WNT9B and PBX1 with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome in Chinese Han. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0130202. URL: [https // www/ ncbi.nlm.nih.gov / pubmed / 26075712](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26075712).

311. Maciel C, Bharwani N, Kubik-Huch RA, Manganaro L, Otero-Garcia M, Nougaret S, Alt CD, Cunha TM, Forstner R. MRI of female genital tract congenital anomalies: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Eur Radiol.* 2020 Aug; 30(8): 4272-4283. doi: 10.1007/s00330-020-06750-8.

312. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD001751.

313. Marrakchi A, Gharbi M, Kadiri A. Gonadal dysgenesis associated with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a case report. *Ann Endocrinol.* 2004; 65(5): 466-8.

314. Mastrolia SA, Baumfeld Y, Hershkovitz R, Loverro G, Di Naro E, Yohai D, et al. Bicornuate uterus is an independent risk factor for cervical os insufficiency: A retrospective population based cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30(22): 2705-10.

315. Medina SC, Aguirre FJ, Montecinos GJ. Revisión pictográfica de las anomalías de los conductos de Müller por resonancia magnética. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2015; 80: 181-90.
316. Meston CM. Validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in Women with Female Orgasmic Disorder and in Women with Hypoactive Sexual Desire Disorder. *J Sex Marital Ther*. 2003; 29(1): 39–46.
317. Mittal R. Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome. *J Obstet Gynaecol India*. 2016; 66(2): 128-30.
318. Mohamed MA, Abdel Rahman MY. Frequency and types of uterine anomalies during caesarean section. *J Obstet Gynaecol*. 2019 Feb; 39(2): 147-50.
319. Mollo A, De Franciscis P, Colacurci N, Cobellis L, Perino A, Venezia R, Alviggi C, De Placido G. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. *Fertil Steril*. 2009 Jun; 91(6):2628-31. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.011.
320. Morcel K, Guerrier D, Watrin T. The Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome: Clinical description and genetics. *J Gynecol Obstetr Biol Reprod*. 2008; 37(6): 539-46.
321. Nakhal RS, Wood D, Creighton SM. The role of examination under anesthesia (EUA) and vaginoscopy in pediatric and adolescent gynecology: a retrospective review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012; 25(1): 64–6. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2011.08.005>.
322. Nappi C, Di Spiezio Sardo A. State-of-the-art Hysteroscopic Approaches to Pathologies of the Genital Tract. Endo-Press, 2014. 306p.
323. Nezhat C, editor. Nezhat's history of endoscopy: a historical analysis of endoscopy's Ascension since antiquity. 1st ed. Endo Press; 2011. p. 22–48.
324. Nezhat CH., editor. Endometriosis in Adolescents. Springer, Cham; 2020. 766p.
325. Niknejadi M, Akhbari F, Niknejad F, Khalili G, Shiva M. Comparison of two dimensional and live three dimensional ultrasounds for the diagnosis of

septated uterus. *Iran J Reprod Med.* 2014 Aug; 12(8): 547-54. doi: 10.1136/hrt.2011.223974.

326. Niknejadi M, Haghghi H, Ahmadi F, Niknejad F, Chehrazi M, Vosough A, et al. Diagnostic Accuracy of Transvaginal Sonography in the Detection of Uterine Abnormalities in Infertile Women. *Iran J Radiol* 2012; 9: 139-144. DOI:10.5812/iranradiol.8063.

327. Nishu DS, Uddin MM, Akter K, Akter S, Sarmin M, Begum S. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome presenting with dysmenorrhea: a case report. *J Med Case Rep.* 2019; 13(1): 323. doi: 10.1186/s13256-019-2258-6.

328. Nouri K., Ott J., Huber J., Fischer E., Stogbauer L., Tempfer C. Reproductive outcome after hysteroscopic septoplasty in patients with septate uterus-a retrospective cohort study and systematic review of the literature. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2010; 8: 52. <https://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-8-52>.

329. Nur Azurah AG, Sancu L, Moore E, Grover S. The quality of life of adolescents with menstrual problems. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013 Apr; 26(2): 102-8. doi: 10.1016/j.jpag.2012.11.004.

330. Olpin JD, Moeni A, Willmore RJ, Heilbrun ME. MR Imaging of Müllerian Fusion Anomalies. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2017 Aug; 25(3): 563-75. doi: 10.1016/j.mric.2017.03.008.

331. Oppelt P, von Have M, Paulsen M. Female genital malformations and their associated abnormalities. *Fertil Steril.* 2007; 87(2): 335-42.

332. Oppelt P, Strissel PL, Kellermann A. DNA sequence variations of the entire anti-Müllerian hormone (AMH) gene promoter and AMH protein expression in patients with the Mayer-Rokitanski-Kuster-Hauser syndrome. *Human Reproduction.* 2005; 20(1): 149-57.

333. Otterbach F, Schmidt D. Ektopes Gewebe des weiblichen Genitaltraktes [Ectopic tissue of the female genital tract]. *Pathologe.* 2018 Sep; 39(5): 424-30.[Deutsch].

334. Pabuccu R, Pabuccu EG, Gomel V. Reproductive outcomes of patients with T-Shaped and septate uterus following metroplasty: an observational study. *Facts Views Vis Obgyn*. 2020 Mar 27; 11(4): 317-21.
335. Pados G, Tsolakidis D, Athanatos D, Almaloglou K, Nikolaidis N, Tarlatzis B. Reproductive and obstetric outcome after laparoscopic excision of functional, non-communicating broadly attached rudimentary horn: a case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Nov; 182: 33-7.
336. Pajkrt E, Petersen OB, Chitty LS. Fetal genital anomalies: an aid to diagnosis. *Prenat Diagn*. 2008 May; 28(5): 389-98. doi: 10.1002/pd.1979.
337. Paradisi R, Barzanti R, Fabbri R. The techniques and outcomes of hysteroscopic metroplasty. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014 Aug; 26(4): 295-301.
338. Paradisi R, Barzanti R, Natali F, et al. Hysteroscopic metroplasty: reproductive outcome in relation to septum size. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2014 Mar; 289(3): 671-676. DOI: 10.1007/s00404-013-3003-9.
339. Passos IMPE, Britto RL. Diagnosis and treatment of müllerian malformations. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020 Mar; 59(2): 183-188. doi: 10.1016/j.tjog.2020.01.003.
340. Patel V, Gomez-Lobo V. Obstructive anomalies of the gynecologic tract. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016 Oct; 28(5): 339-44.
341. Petric A, Stefanovic M, Vukomanovic P. Acute abdomen in a patient with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Vojnosanitetski pregled*. 2008; 65(9): 706-9.
342. Petrini A, Pasternak M, Pfeifer SM. Obstructed Mullerian Anomalies and Endometriosis in the Adolescent. In: Nezhat CH. (eds). *Endometriosis in Adolescents*. Springer, Cham; 2020. pp.273-287. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-52984-0\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-030-52984-0_12).
343. Pfeifer SM, editor. *Congenital Mullerian Anomalies*. New York: Springer, Inc.; 2016. 147p. doi: 10.1007/978-3-319-27231-3.

344. Philbois O, Guye E, Richard O. Role of laparoscopy in vaginal malformation - an experience in 22 children. *Surg Endoscop Intervent Techniques*. 2003; 18(1): 87-91.

345. Poncelet C, Aissaoui F. Malformations utérines et reproduction [Uterine malformations and reproduction]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2007 Sep; 35(9): 821-5. [French].

346. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012; 98(5): 1103–11.

347. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Uterine septum: a guideline. *Fertil Steril*. 2016 Sep 1; 106(3): 530-40.

348. Prior M, Richardson A, Asif S, Polanski L, Parris-Larkin M, Chandler J et al. Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51(1): 110-7. doi: 10.1002/uog.18935.

349. Proctor JA, Haney AF. Recurrent first trimester pregnancy loss is associated with uterine septum but not with bicornuate uterus. *Fertil Steril*. 2003 Nov; 80(5): 1212-5. doi: 10.1016/s0015-0282(03)01169-5.

350. Proniaiev DV, Marchuk FD, Khmara TV. Anatomy of the internal female genital organs in 7-month-old human fetuses. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2011; 10(2): 18-20.

351. Quemby DJ, Stocker ME. Day surgery development and practice: key factors for a successful pathway. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2014; 14(6): 256–61.

352. Rackow BW, Arici A. Reproductive performance of women with müllerian anomalies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007 Jun; 19(3): 229-37. doi: 10.1097/GCO.ob013.



353. Raju R, Abuzeid OM, Bolonduro O, Akinpeloye A, Ashraf M, Abuzeid MI. Herlyn Werner Wunderlich Syndrome: Varying Presentations. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22(6S): S153. doi: 10.1016/j.jmig.2015.08.567.

354. Raz N., Haimovich S. (2020) The Role of Hysteroscopy in Adolescent Gynecologic Evaluation and Treatment. In: Nezhat C.H. (eds) *Endometriosis in Adolescents*. Springer, Cham; 2020. pp.613-626. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-52984-0\\_37](https://doi.org/10.1007/978-3-030-52984-0_37).

355. Reichman D, Laufer MR, Robinson BK. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. *Fertil Steril.* 2009 May; 91(5): 1886-94.

356. Resnick B, Parker R. Simplified scoring and psychometrics of the revised 12-item Short-Form Health Survey. *Outcomes Manag Nurs Pract* 2001; 5(4): 161–6.

357. Reyes-Muñoz E, Vitale SG, Alvarado-Rosales D, Iyune-Cojab E, Vitagliano A, Lohmeyer FM, Guevara-Gómez YP, Villarreal-Barranca A, Romo-Yañez J, Montoya-Estrada A, Morales-Hernández FV, Aguayo-González P. Müllerian Anomalies Prevalence Diagnosed by Hysteroscopy and Laparoscopy in Mexican Infertile Women: Results from a Cohort Study. *Diagnostics (Basel).* 2019 Oct 17; 9(4): 149. doi: 10.3390/diagnostics9040149.

358. Reznichenko H, Henyk N, Maliuk V, Khyzhnyak T, Tynna Y, Filipiuk I, Veresniuk N et al. Oral Intake of Lactobacilli Can Be Helpful in Symptomatic Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Study. *J Low Genit Tract Dis.* 2020; 24(3): 284-9. DOI:10.1097/LGT.0000000000000518.

359. Ridout AE, Ibeto LA, Ross GN, Cook JR, Sykes L, David AL et al. Cervical length and quantitative fetal fibronectin in the prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic women with congenital uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Oct; 221(4): 341. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.032.

360. Rikken JF, Kowalik CR, Emanuel MH, Mol BW, Van der Veen F, van Wely M, Goddijn M. Septum resection for women of reproductive age with a septate uterus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 17; 1(1): CD008576.

361. Rikken JFW, Verhorstert KWJ, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Kuchenbecker W et al. Septum resection in women with a septate uterus: a cohort study. *Hum Reprod.* 2020 Jul 1; 35(7): 1578-88. doi:10.1093/humrep/dez284.

362. Robbins J.B., Broadwell C., Chow L.C., Parry J.P., Sadowski E.A. Müllerian duct anomalies: embryological development, classification, and MRI assessment. *J. Magn. Reson Imaging.* 2015; 41(1): 1-12. <https://dx.doi.org/10.1002/jmri.24771>.

363. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, Ferguson D, D'Agostino R Jr. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2000; 26(2): 191-208.

364. Ruoff G, Lema M. Strategies in pain management: new and potential indications for COX-2 specific inhibitors. *J Pain Symptom Manag.* 2003; 25: 21–31.

365. Rusda M, Umara A, Rambe AYM. Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome with Hematocolpos Symptom. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019; 7(16): 2679-81.

366. Sabry ASA, Fadl SA, Szmigielski W, Alobaidely A, Ahmed SSH, Sherif H, Yousef R, Mahfouz A. Diagnostic value of three-dimensional saline infusion sonohysterography in the evaluation of the uterus and uterine cavity lesions. *Pol J Radiol.* 2018 Nov 30; 83: e482-e490.

367. Sagner M, McNeil A, Puska P, Auffray C, Price ND, Hood L, Lavie CJ, Han ZG, Chen Z, Brahmachari SK, McEwen BS, Soares MB, Balling R, Epel E, Arena R. The P4 Health Spectrum - A Predictive, Preventive, Personalized and Participatory Continuum for Promoting Healthspan. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017 Mar-Apr; 59(5): 506-521. doi: 10.1016/j.pcad.2016.08.002.

368. Salim R, Jurkovic D. Assessing congenital uterine anomalies: The role of three-dimensional ultrasonography. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; 18(1): 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2003.09.001>.

369. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod.* 2003 Jan; 18(1): 162-6. doi: 10.1093/humrep/deg030.

370. Salim R, Woelfer B, Backos M, Regan L, Jurkovic D. Reproducibility of three-dimensional ultrasound diagnosis of congenital uterine anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Jun; 21(6): 578-82.

371. Sánchez-Ferrer ML, Prieto-Sanchez MT, Sánchez Del Campo F. Variations in clinical presentation of unicornuate uterus with non-communicating rudimentary horn (class IIB of the American Fertility Society classification). *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018; 57(1): 110-14.

372. Sánchez-Santiuste M, Ríos M, Calles L, Cuesta R, Engels V, Pereira A, Pérez-Medina T. Dysmorphic Uteri: Obstetric Results after Hysteroscopic Office Metroplasty in Infertile and Recurrent Pregnancy Loss Patients. A Prospective Observational Study. *J Clin Med.* 2020 Sep 4; 9(9): 2857. doi: 10.3390/jcm9092857.

373. Sanfilippo JS, Peticca K. Uterus Didelphys: Diagnosis, Treatment, and Impact on Fertility and Reproduction. In: Pfeifer SM, editor. *Congenital Müllerian Anomalies: Diagnosis and Management*, Springer International Publishing, Cham. 2016. pp. 105-109. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-27231-3\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-27231-3_9)

374. Santos XM, Krishnamurthy R, Bercaw-Pratt JL. The Utility of Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging versus Surgery for the Characterization of Mullerian Anomalies in the Pediatric and Adolescent Population. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012; 25: 181-4. (66th Annual Meeting of ASRM, Denver, oct. 23-27, 2010).

375. Santos XM, Dietrich JE. Obstructed hemivagina with ipsilateral renal anomaly. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016; 29(1): 7-10.

376. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum. Reprod. Update.* 2008; 14: 415-9.

377. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. The pattern of pregnancy loss in women with congenital uterine anomalies and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online.* 2010 Mar; 20(3): 416-22. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.11.021.

378. Saridogan E, Salman M, Direk LS, Alchami A. Reproductive Performance Following Hysteroscopic Surgery for Uterine Septum: Results from a Single Surgeon Data. *J Clin Med.* 2021; 10(1): 130. Published 2021 Jan 2. doi:10.3390/jcm10010130.

379. Schöller D, Hölting M, Stefanescu D, Burow H, Schönfisch B, Rall K, et al. Female genital tract congenital malformations and the applicability of the ESHRE/ESGE classification: a systematic retrospective analysis of 920 patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Jun; 297(6): 1473-81.

380. Shah Hosseini Z, Amin GH, Salehi Sormaghi MH, Danesh MM, Abedian K. Double blind study of anti-primary dysmenorrhea effects of Vitagnus. *J Mazendaran Univ Med Sci.* 2005; 15: 15-21.

381. Shulman LP. Müllerian anomalies. *Clin Obstet Gynecol.* 2008 Jun; 51(2): 214-22. doi: 10.1097/GRF.0b013e31816feba0.

382. Siam S, Soliman BS. Combined laparoscopy and hysteroscopy for the detection of female genital system anomalies results of 3,811 infertile women. *J Reprod Med.* 2014 Nov-Dec; 59(11-12): 542-6.

383. Smith NA, Laufer MR. Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome: management and follow-up. *Fertil Steril.* 2007; 87(4): 918–22.

384. Sordia-Hernández LH, Rosales-Tristan E, Vazquez-Mendez J, Merino M, Iglesias JL, Garza-Leal JG, Morales A. Effectiveness of misoprostol for office hysteroscopy without anesthesia in infertile patients. *Fertil Steril.* 2011; 95(2): 759–61. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.1066>.

385. Sparac V, Kupesic S, Ilijas M, Zodan T, Kurjak Histologic architecture and vascularization of hysteroscopically excised intrauterine septa. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2001; 8: 111–6.
386. Stanheiser J, et al. Mullerian agenesis: diagnosis, treatment, and future fertility. In: *Congenital Mullerian Anomalies.* Pfeifer SM. (Ed). New York, New York: Springer, Inc.; 2016.
387. Strawbridge LC, Crouch NS, Cutner AS, Creighton SM. Obstructive mullerian anomalies and modern laparoscopic management. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2007; 20(3): 195-200.
388. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Mizutani E. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. *Semin. Reprod. Med.* 2011; 29 (6): 514-21.
389. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Müllerian anomalies and recurrent miscarriage. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013; 25(4):293-8.
390. Şükür YE, Yakıştıran B, Özmen B, Sönmezer M, Berker B, Atabekoğlu C. Hysteroscopic Corrections for Complete Septate and T-Shaped Uteri Have Similar Surgical and Reproductive Outcome. *Reprod Sci.* 2018 Dec; 25(12): 1649-54. doi: 10.1177/1933719118756774.
391. Takami M, Aoki S, Kurasawa K, Okuda M, Takahashi T, Hirahara F. A classification of congenital uterine anomalies predicting pregnancy outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 Jul; 93(7): 691-7.
392. Taylor E., Gome L.V. The uterus and fertility. *Fertil. Steril.* 2008; 89(1): 1-16. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.09.069>.
393. Taylor HS. The role of HOX genes in human implantation. *Hum Reprod Update.* 2000; 6: 75–9.
394. Tekani H., Karthik G. Unicornuate uterus with a functional non-communicating horn in a Parous Woman. *J Obstet Gynaecol India.* 2016 Dec; 66(Suppl 2): 604-6.

395. Thellier E, Levailant JM, Pourcelot AG, Houllier M, Fernandez H, Capmas P. Are 3D ultrasound and office hysteroscopy useful for the assessment of uterine cavity after late foetal loss? *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018; 47(5): 183-6.
396. Theodoridis TD, Pappas PD, Grimbizis GF. Surgical management of congenital uterine anomalies (including indications and surgical techniques). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019 Aug; 59: 66-76.
397. Tomažević T, Ban-Frangež H, Virant-Klun I, Verdenik I, Požlep B, Vrtačnik-Bokal E. Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online*. 2010 Nov; 21(5): 700-5. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.06.028. Epub 2010 Jun 25. PMID: 20864409.
398. Tong J, Zhu L, Lang J. Clinical characteristics of 70 patients with Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 121: 173-5.
399. Tridenti G, Vezzani C. Dysmenorrhea. In: *Good Practice in Pediatric and Adolescent Gynecology*. Fulghesu AM. Springer: Switzerland AG, 2018; Vol.5: pp. 77-97.
400. Troiano RN. Magnetic resonance imaging of mullerian duct anomalies of the uterus. *Topics in magnetic resonance imaging: TMRI*. 2003; 14(4): 269-79.
401. Turocy JM, Rackow BW. Uterine factor in recurrent pregnancy loss. *Semin Perinatol*. 2019 Mar; 43(2): 74-9. doi:10.1053/j.semperi.2018.12.003.
402. Uyar E, Usal D, Selam B, Cincik M, Bagis T. IVF outcomes after hysteroscopic metroplasty in patients with T- shaped uterus. *Fertil Res Pract*. 2019 Dec 4; 5: 15.
403. Vagedesa J, Fazelia A, Boeningb A, Helmerta E, Bergerd B, Martin D. Efficacy of rhythmical massage in comparison to heart rate variability biofeedback in patients with dysmenorrhea. A randomized, controlled trial. *Complement Ther Med* 2019; 42: 438–44.
404. Valle RF, Ekpo GE. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013; 20(1): 22–42.

405. Vaz SA, Dotters-Katz SK, Kuller JA. Diagnosis and Management of Congenital Uterine Anomalies in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2017 Mar; 72(3): 194-201.

406. Venetis C.A., Papadopoulos S.P., Campo R., Gordts S., Tarlatzis B.C., Grimbizis G.F. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod. Biomed. Online.* 2014; 29(6): 665-83. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.09.006>.

407. Veresnyuk N, Pyrohova V, Misiura A, Malachynska M. Unicornuate uterus with functional rudimentary horn: clinical manifestations and diagnostic problems (clinical case). В: Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2019; 1(43): 6-10.

408. Veresnyuk N, Pyrohova V, Pinyazhko O. Efficacy of herbal and nonsteroid antiinflammatory drugs in the therapy of dysmenorrhea in women with congenital uterus anomalies and analysis of treatment cost. *Світ медицини та біології.* 2019; 4(70): 35-9. DOI: 10.26724/2079-8334-2019-4-70-35-39.

409. Veresnyuk N. Challenges of differential diagnosis of congenital uterine malformations. *International Academy Journal «Web of scholar».* 2019; 1(8):28-31. DOI: [doi.org/10.31435/rsglobal\\_wos/31082019/6653](https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/31082019/6653).

410. Viart L, Peltier J, Forzini T. Persistent Müllerian ducts syndrome: one case of late hypofertility. *Morphologie.* 2015; 99: 23-8.

411. Vigoureux S, Fernandez H, Capmas P. Assessment of Abdominal Ultrasound Guidance in Hysteroscopic Metroplasty. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016; 23(1): 78-83.

412. Wang GH, Zhu L, Liu AM, Xu T, Lang JH. Clinical Characteristics of Patients Who Underwent Surgery for Genital Tract Malformations at Peking Union Medical College Hospital across 31 Years. *Chin Med J (Engl).* 2016 Oct 20; 129(20): 2441-4.

413. Wang JH, Xu KH, Lin J, Chen XZ. Hysteroscopic septum resection of complete septate uterus with cervical duplication, sparing the double cervix in

patients with recurrent spontaneous abortions or infertility. *Fertil Steril*. 2009; 91(6): 2643-9.

414. Ware, John E., Susan D. Keller, Mark Kosinski. SF-12: How to score the SF-12 physical and mental health summary scales. Health Institute, New England Medical Center, 1995.

415. Westland R, Kurvers RA, van Wijk JA, Schreuder MF. Risk factors for renal injury in children with a solitary functioning kidney. *Pediatrics* 2013; 131: e478-85.

416. Wu TH, Wu TT, Ng YY, et al. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome consisting of uterine didelphys, obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis in a newborn. *Pediatr Neonatol*. 2012; 53: 68-71.

417. Yang L-D, Zhang C, Yang L, Wu Y-z, Zhou Q-m. Congenital atresia of uterine isthmus: successful diagnosis and end-to-end anastomosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015; 28: 113–7.

418. Yassaee F, Mostafae L. The role of cervical cerclage in pregnancy outcome in women with uterine anomaly. *J Reprod Infertil*. 2011 Oct; 12(4):277-9.

419. Yilmaz A, Yildiz AE, Fitoz S. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: Sonographic and magnetic resonance (MR) imaging findings of this rare urogenital anomaly. *Pol J Radiol*. 2017; 82: 216-9.

420. Yoo RE, Cho JY, Kim SY, Kim SH. Magnetic resonance evaluation of Müllerian remnants in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Korean J Radiol*. 2013; 14(2): 233-239. <https://doi.org/10.3348/kjr.2013.14.2.233>.

421. Yoo RE, Cho JY, Kim SY, Kim SH. A systematic approach to the magnetic resonance imaging-based differential diagnosis of congenital Müllerian duct anomalies and their mimics. *Abdom Imaging*. 2015; 40(1): 192-206.

422. Zafarani F, Ahmadi F, Shahrzad G. Hysterosalpingographic features of cervical abnormalities: acquired structural anomalies. *Br J Radiol*. 2015 Aug; 88(1052): 20150045. doi: 10.1259/bjr.



423. Zahradnik HP, Groth BK. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. *Contraception* 2010; 81(3): 185–96.

424. Zhang E, Zhang Y, Fang L. Combined hysterolaparoscopy for the diagnosis of female infertility: a retrospective study of 132 patients in China. *Mater Sociomed.* 2014; 26(3): 156-7.

425. Zhu L, Chen N, Tong JL, Wang W, Zhang L, Lang JH. New Classification of Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome. *Chin Med J.* 2015; 128(2): 222-5.

426. Żyła MM, Wilczyński J, Nowakowska-Głąb A, Maniecka-Bryła I, Nowakowska D. Pregnancy and Delivery in Women with Uterine Malformations. *Adv Clin Exp Med.* 2015 Sep-Oct; 24(5): 873-9.

## ДОДАТКИ

## ДОДАТОК А

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:*

1. Пирогова ВІ, Вереснюк НС. Репродуктивні наслідки гістероскопічної метропластики у пацієнок з вадами розвитку матки та порушенням генеративної функції. *Здоров'є жінчини*. 2014; 9 (95): 146-149.
2. Пирогова ВІ, Вереснюк НС, Верніковський ІВ. Корекція істміко-цервікальної недостатності у пацієнтки зі звичним невиношуванням. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2014; 1(13): 124-126.
3. Вереснюк НС. Порівняльна оцінка методів візуалізації аномалій розвитку матки. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016; 1(17): 48-50. DOI:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.5
4. Вереснюк НС, Пирогова В.І. Ефективність корекції внутрішньоматкової перегородки у пацієнок із невиношуванням вагітності. *Вісник наукових досліджень*. 2016; 1: 69-70. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2016.1.6130>
5. Вереснюк НС. Оцінка доцільності використання ультразвукового сканування в діагностиці маткових аномалій. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2016; 1/1 (20): 104-107.
6. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Корекція дисменореї у пацієнок з аномаліями розвитку статевих органів. *Буковинський медичний вісник*. 2016; 4 (80), Т. 20: 39-42. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XX.4.80.2016.188>
7. Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Малачинська МЙ. Особливості диференційної діагностики аномалій розвитку матки. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2017; 1(39): 8-12.

8. Вереснюк НС. Роль магнітно-резонансної томографії в діагностиці аномалій розвитку статевих органів у жінок. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017; №1, Ч.2 (Т.21): 326-329.

9. Пирогова ВІ, Козловський ІВ, Вереснюк НС, Малачинська МЙ. Ефективність застосування різних форм мікронізованого прогестерону під час лікування загрози аборту. Здоровье женщины. 2017; 5 (121): 74-77.

10. Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Малачинська МЙ. Особливості спеціалізованої допомоги пацієнткам з аномаліями розвитку статевих органів в умовах «хірургії одного дня». Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2018; 2 (42): 44-51. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(42\).2018.173083](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(42).2018.173083).

11. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Гістероскопія в діагностиці та лікуванні аномалій розвитку матки у пацієток з невиношуванням вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019; 1(31): 35-41. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.5>.

12. Veresnyuk N. Challenges of differential diagnosis of congenital uterine malformations. International Academy Journal «Web of scholar». 2019; 8(38): 28-31. DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_wos/31082019/6653](https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/31082019/6653).

13. Veresnyuk N, Pyrohova V, Misiura A, Malachynska M. Unicornuate uterus with functional rudimentary horn: clinical manifestations and diagnostic problems (clinical case). Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2019; 1 (43): 6-10.

14. Вереснюк Н. Вплив однорогої матки на репродуктивне здоров'я жінки. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2019; 38: 63-71. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2019-38-08>.

15. Veresnyuk N, Pyrohova V, Pinyazhko O. Efficacy of herbal and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of dysmenorrhea in women

with congenital uterus anomalies and analysis of treatment cost. Світ медицини та біології. 2019; 4 (70): 35-39. DOI: 10.26724/2079-8334-2019-4-70-35-39

16. Reznichenko H, Henyk N, Maliuk V, Khyzhnyak T, Tynna Y, Filipiuk I, Veresniuk N, Zubrytska L, Quintens J, Richir K, Gerasymov S. Oral Intake of Lactobacilli Can Be Helpful in Symptomatic Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Study. J Low Genit Tract Dis. 2020; 24(3): 284-289. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000518.

17. Малачинська М, Вереснюк Н. Вплив мікробіому на репродуктивну функцію жінки. Здоровье женщины. 2020; 5-6 (151-152): 38-42.

18. Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Наконечний АЙ. Синдром Херліна-Вернера-Вундерліха – діагностично-лікувальні підходи. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020; Том 10, 3(37): 53-58. DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.8.

19. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Порушення репродуктивного здоров'я у пацієток з аномаліями розвитку статевих органів. Здоровье женщины. 2020; 7(153): 51-55.

20. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Профілактика репродуктивних порушень у жінок з аномаліями розвитку статевих органів. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2020; 40: 99-107. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2020-40-12>.

***Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:***

21. Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Малачинська МЙ. Порушення репродуктивного здоров'я у пацієток з аномаліями розвитку матки. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Гармонія гормонів – основа здоров'я жінки», 15-16 травня 2014, Київ. Репродуктивна ендокринологія. 2014; 2(16): 116.

22. Вереснюк НС. Роль гістроскопії в оптимізації діагностики та лікування вад розвитку матки у жінок із безпліддям та звиклим

невиношуванням. Матеріали міжнародної конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології», 7-9 травня 2013, Судак. Таврический медико-биологический вестник. 2013; 6 (2), 2 (62): 232-233

23. Veresnyuk N, Pyrohova V, Vernikovskyy I. Reproductive outcome after hysteroscopic treatment of uterine septum. Abstracts of the 23-rd Annual congress of the ESGE. 24<sup>th</sup> – 27<sup>th</sup> September 2014. Brussel, Belgium. Gynecol Surg. 2014; 11 (Suppl 1): S1-S358.

24. Pyrohova V, Veresnyuk N. Comparison of two dimensional and three dimensional ultrasonography in differential diagnosis of septate and bicornuate uterus. Abstracts for pre-selection for the RECOOP Annual Scientific Review CMJ April issue in 2016. RECOOP, 2015: 48.

25. Pyrohova V, Veresnyuk N. The effectiveness of hysteroscopic metroplasty in patients with septate uterus. Abstracts for pre-selection for the RECOOP Annual Scientific Review CMJ April issue in 2016. RECOOP, 2015: 49.

26. Piniashko O, Zaliska O, Vons B, Pyrohova V, Malachynska M, Veresnyuk N. Assessing real consumption of medications for fertility treatments in Ukraine. Value in health. 2016; 19 (7). ISPOR 19th Annual European Congress Research Abstracts. Vienna, Austria, October 29 – November 2 2016. Vienna, 2016: 405. DOI: 10.1016/J.JVAL.2016.09.341.

27. Piniashko O, Zaliska O, Pyrohova V, Malachynska M, Vernikovskyy I, Veresnyuk N. Analysis of real-world database: endometriosis treatment practice in Ukraine. Value in health. 2016; 19 (3). ISPOR 21-st Annual International Meeting Research Abstracts. Washington, USA, May 21-25 2016. Washington, 2016: 176. DOI: 10.1016/J.JVAL.2016.03.1434.

28. Piniashko O, Zaliska O, Pyrohova V, Malachynska M, Veresnyuk N, Van Doeveren N. Real-life evidence in the treatment of gynecological diseases in Ukraine: use in decision making. Value in health. 2016; 19 (3). ISPOR 21-st Annual international meeting research abstracts. Washington, USA, May 21-25 2016. Washington, 2016: 176. DOI: 10.1016/J.JVAL.2016.03.1432.

29. Вереснюк НС. Особливості діагностики аномалій розвитку статевих органів у жінок репродуктивного віку. Тези науково-практичної конференції: “Репродуктивне здоров’я жінки в реаліях сучасного світу”, Львів, 4-6 квітня 2017. Львів, 2017: 46-47.

30. Veresnyuk N, Pyrohova V, Malachynska M, Piniashko O. Comparative evaluation of the efficacy of herbal and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of dysmenorrhea in women with female reproductive tract congenital anomalies. *Value in Health*, 2017; 20 (9). ISPOR 6<sup>th</sup> Latin America conference abstracts, San Paolo, Brazil, 15-17 September 2017, San Paolo, 2017: 922. DOI: 10.1016/J.JVAL.2017.08.3109

31. Veresnyuk N, Pyrohova V, Malachynska M. Role of hysteroscopy in evaluation of intrauterine pathology. The 25<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI) Abstracts. Vienna, Austria, 30 November - 2 December 2017, Vienna, 2017: 150.

32. Вереснюк НС. Роль гістероскопії в діагностиці та лікуванні аномалій розвитку матки. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети». Чернівці, 21-22 лютого 2019. Чернівці, 2019: 32-34.

33. Вереснюк НС. Клінічне значення гістросальпінгографії в діагностиці аномалій розвитку статевих органів. Тези науково-практичної конференції: “Проблеми репродуктивного здоров’я сім’ї”, Львів, 9-11 квітня 2019. Львів, 2019: 50-51.

34. Veresnyuk N, Pyrohova V, Misiura A, Malachynska M. Unicornuate uterus with functional rudimentary horn: diagnostic problems. The 27<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI) Abstracts. Paris, France, 21-23 November 2019. Paris, 2019: 166. DOI: <https://doi.org/10.26226/morressier.5d89e64be90a0c423845cd72>.

***Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:***

35. Пирогова ВІ, Вереснюк НС, Шурпяк СО, Малачинська МЙ. Профілактика запальних ускладнень під час проведення амбулаторної хірургічної гістероскопії. Здоров'я України. 2014; 4(16): 38-39.

36. Пирогова ВІ, Вереснюк НС. Діагностична та оперативна гістероскопія: навчальний посібник. Львів: «Простір-М»; 2012. 112с.

37. Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Малачинська МЙ. Спосіб діагностики аномалій розвитку матки. Патент на корисну модель №114515 від 10.03.2017р. Заявка u 2016 0958 від 16.09.2016. Опубліковано 10.03.2017. Бюлетень №5.

38. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Спосіб лікування неповної маткової перегородки. Патент на корисну модель №118808 від 28.08.2017р. Заявка u 2017 02557 від 20.03.2017. Опубліковано 28.08.2017. Бюлетень №16.

## Додаток Б

## ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на науково-практичних конференціях та конгресах:

– Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Гармонія гормонів – основа здоров'я жінки» (Київ, 15-16 травня 2014) (доповідь «Порушення репродуктивного здоров'я у пацієнток з аномаліями розвитку матки», тези);

– 23<sup>rd</sup> Annual Congress ESGE (Brussel, Belgium, 24<sup>th</sup> – 27<sup>th</sup> September 2014) (доповідь «*Reproductive outcome after hysteroscopic treatment of uterine septum*», тези);

– 24<sup>th</sup> Annual Congress ESGE (Budapest, Hungary, 7<sup>th</sup> -10<sup>th</sup> October 2015) (доповідь «*One problem – three decision, which one is the best?*»);

– «ISPOR 19<sup>th</sup> Annual European Congress Research» (Vienna, Austria, October 29 - November 2 2016) (доповідь «*Assessing real consumption of medications for fertility treatments in Ukraine*», тези);

– «ISPOR 21<sup>st</sup> Annual International Meeting» (Washington, USA, May 21-25, 2016) (доповідь «*Analysis of real-world database: endometriosis treatment practice in Ukraine*», тези; доповідь «*Real-life evidence in the treatment of gynecological diseases in Ukraine: use in decision making*», тези);

– Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 3-4 березня 2016) (доповідь «*Менеджмент пацієнток з аномаліями розвитку матки та невиношуванням вагітності*»);

– XIV з'їзді акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (Київ, 22-23 вересня 2016) (доповідь «*Репродуктивні наслідки хірургічної корекції аномалій розвитку жіночих статевих органів*»);



- Симпозіумі з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу» (Львів, 6 квітня 2017) (доповідь «Особливості ведення жінок репродуктивного віку з аномаліями розвитку статевих органів», тези);
- «ISPOR 6<sup>th</sup> Latin America conference» (San Paolo, Brazil, 15-17 September 2017) (доповідь «Comparative evaluation of the efficacy of herbal and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of dysmenorrhea in women with female reproductive tract congenital anomalies», тези);
- 25<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI)» (Vienna, Austria, November 30 - December 2, 2017) (доповідь «Role of hysteroscopy in evaluation of intrauterine pathology», тези);
- Global Congress on Hysteroscopy (Barcelona, Spain, 3<sup>rd</sup> – 5<sup>th</sup> May 2017) (доповідь «Hysteroscopy in diagnosis of intrauterine pathology in infertility women», доповідь «Efficacy of hysteroscopic metroplasty in women with recurrent pregnancy loss»);
- Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 11-12 травня 2017) (доповідь «Аномалії розвитку матки та репродуктивна функція»);
- Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (Одеса, 21-22 вересня 2017) (доповідь «Гістероскопія в діагностиці та корекції аномалій розвитку статевих органів», доповідь «Репродуктивні та перинатальні аспекти аномалій розвитку сечостатевих органів»);
- Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (Київ, 20-21 вересня 2018) (доповідь «Досвід диференційної діагностики та оперативного лікування рудиментарних утворень та аномалій розвитку матки»);

– Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети» (Чернівці, 21-22 лютого 2019) (доповідь «*Діагностично-лікувальні можливості гістероскопії у пацієнток з аномаліями розвитку матки та невиношуванням вагітності*», тези);

– Науково-практичній конференції «Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї» (Львів, 11 квітня 2019) (доповідь «*Післяпологовий менеджмент пацієнток з аномаліями розвитку статевих органів*»);

– 27<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI) (Paris, France, November 21-23, 2019) (доповідь «*Unicornuate uterus with functional rudimentary horn: diagnostic problems*», тези);

– Global Congress on Hysteroscopy (Barcelona, Spain, 30<sup>th</sup> April – 3<sup>rd</sup> May 2019) (доповідь «*Value of hysteroscopy in the treatment of congenital uterine anomalies*»);

– 28<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI)» (Berlin, Germany, 19-20 November 2020) (доповідь «*Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome – features of diagnosis and treatment*»);

– 4-му Міжнародному Конгресі «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід в безперервному професійному розвитку лікарів» (Київ, 16-18 квітня 2021) (доповідь «*Оцінка ефективності профілактики репродуктивних порушень у жінок з аномаліями розвитку статевих органів*»);

– розширеному міжкафедральному засіданні кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького (Львів, 6 травня 2021).