

Міністерство охорони здоров'я України
Харківська медична академія післядипломної освіти
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОЗУБ МАКСИМ МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 618.31-072.1-007.274-084

ДИСЕРТАЦІЯ

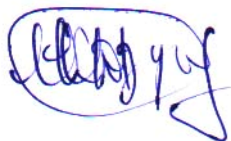
**ВІДНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК, ЯКІ
ПЕРЕНЕСЛИ ОПЕРАТИВНІ ВТРУЧАННЯ З ПРИВОДУ ТРУБНОЇ
ВАГІТНОСТІ: КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ**

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



М. М. Козуб

Науковий консультант: Вдовиченко Юрій Петрович, член-кореспондент
НАМН України, доктор медичних наук, професор

Харків - 2020

АНОТАЦІЯ

Козуб М. М. «Відновлення репродуктивного здоров'я жінок, які перенесли оперативні втручання з приводу трубної вагітності». - На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». - Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, 2020; Київська національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, 2020.

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

Для визначення в експерименті особливостей впливу діатермічного, радіохвильового та розрізу скальпелем, протиспайкових препаратів, біотехнологічного препарату плаценти було залучено 196 статевозрілих самок щурів лінії Вістар, у яких було модельовано оперовану маткову трубу.

Для обґрунтування застосування біотехнологічного препарату плаценти щодо відновлення функції репродуктивних органів у післяопераційному періоді у жінок із трубною вагітністю (ТВ) було проведено експериментальне дослідження на 90 мишах лінії BALB/c шляхом моделювання передчасної недостатності яєчників (ПНЯ) та наступним відновленням їх функції в наслідок застосування у них біотехнологічного препарату.

При виконанні клінічної частини дисертаційної роботи проведена оцінка ефективності інтраопераційного застосування радіохвильової енергії, загальноприйнятого методу профілактики розвитку спайкового процесу, поліетиленоксиду (PEO) з натрійкарбоксиметилцелюлозою (СМС), гіалуронату натрію, стрептокінази та стрептодорнази, біотехнологічного препарату та комплексу фізіотерапевтичних реабілітаційних заходів — у післяопераційний період

у 458 пацієнок із ТВ, яких було розподілено на три однорідні клінічні групи: другу – 152 пацієнтки, лікування яких проведено із застосуванням радіохвильової туботомії, ушиванням маткової труби монокрилом 4.0, інтраопераційним введенням РЕО з СМС, стрептокінази та стрептодорнази та фізіотерапевтичної методики реабілітації у післяопераційний період; третю – 154 пацієнтки, лікування яких проведено із застосуванням радіохвильової туботомії, ушиванням маткової труби монокрилом 4.0, інтраопераційним введенням РЕО з СМС, введенням біотехнологічного препарату, стрептокінази та стрептодорнази і фізіотерапевтичної методики реабілітації у післяопераційний період; та четверту — 152 пацієнтки, лікування яких проведено із застосуванням радіохвильової туботомії, ушиванням маткової труби монокрилом 4.0, інтраопераційним введенням гіалуронату натрію, стрептокінази та стрептодорнази, введення біотехнологічного препарату і фізіотерапевтичної методики реабілітації у післяопераційний період. Клінічну (контрольну) групу 1 становили 60 практично здорових пацієнок. Всім пацієнткам другої-четвертої клінічних груп, що не завагітніли через 1,5 роки після закінчення реабілітаційних заходів, застосовано ДРТ та через 6 місяців проведено вивчення катамнестичних даних у всіх 458 пацієнок. Одержані результати настання маткової та повторної трубної вагітності порівнювались з відповідними показниками практично здорових пацієнок першої клінічної (контрольної) групи. Крім того, проведено порівняння частоти настання маткової та повторної трубної вагітності, ступеня зниження виразності спайкового процесу серед пацієнтів другої-четвертої клінічних груп до та після застосування ДРТ.

Під час вивчення катамнестичних даних пацієнок 2 клінічної групи було встановлено: результати лапароскопічного лікування та реабілітації мали позитивний ефект у 86 (56,6%) ($p < 0,05$) випадків. Маткова вагітність настала у 67 (44,1%) ($p < 0,05$), а повторна позаматкова у 19 (12,5%) ($p < 0,05$) хворих. Під час вивчення результатів лапароскопічного лікування та реабілітації пацієнок 3 клінічної групи одержано позитивний ефект у 99

(64,3 %) ($p > 0,05$) хворих. Маткова вагітність настала у 88 (57,1 %) ($p > 0,05$), а повторна позаматкова у 11 (7,1 %) ($p < 0,05$) пацієнток.

Під час вивчення результатів лапароскопічного лікування пацієнток 4 клінічної групи позитивний ефект одержано у 98 (64,5 %) ($p > 0,05$) хворих. Маткова вагітність настала у 88 (57,9 %) ($p > 0,05$), а повторна позаматкова у 10 (6,6 %) ($p > 0,05$) пацієнток.

Пацієнтки з відсутністю ефекту від лапароскопічного лікування, а саме 66 пацієнток 2 клінічної групи, 55 пацієнток 3 клінічної групи та 54 пацієнтки 4 клінічної групи були направлені на допоміжні репродуктивні технології. Загалом ефективність настання вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток 2 клінічної групи склала 9,9 %, у пацієнток 3 клінічної групи — 16,2 %, у пацієнток 4 клінічної групи — 15,8 %. При цьому маткова вагітність настала у 7,9 % пацієнток 2 клінічної групи, 14,9 % пацієнток 3 клінічної групи та 14,5 % пацієнток 4 клінічної групи. Повторна трубна вагітність виявилась у 2 % пацієнток 2 клінічної групи, 1,3 % пацієнток 3 та 4 клінічних груп.

Таким чином, застосування всіх зазначених методик лікування в пацієнток 2, 3 та 4 клінічних груп дало змогу відновити репродуктивну функцію у 66,4%, 81,8% та 82,9 %, відповідно. Маткова вагітність настала у 52 % пацієнток 2 клінічної групи, 74 % пацієнток 3 клінічної групи, 75,7 % пацієнток 4 клінічної групи. Повторна трубна вагітність настала у 14,5 % пацієнток 2 клінічної групи, 7,8 % пацієнток 3 клінічної групи та 7,2 % пацієнток 4 клінічної групи. Під час вивчення впливу розроблених і застосованих у пацієнток 2, 3, 4 клінічних груп методик лікування на частоту розвитку повторного спайкового процесу нами встановлено, що застосування в пацієнток 2 клінічної групи радіохвильової енергії, РЕО з СМС, супозиторіїв зі стрептодорназою та стрептокіназою знизило частоту розвитку спайкового процесу у 1,6 рази; застосування в пацієнток 3 клінічної групи радіохвильової енергії, РЕО з СМС, супозиторіїв зі стрептодорназою та стрептокіназою, біотехнологічного препарату знизило частоту розвитку

спайкового процесу у 2,1 рази, а застосування в пацієнок 4 клінічної групи радіохвильової енергії, РЕО з СМС інтраопераційно, супозиторіїв зі стрептодорназою та стрептокіназою, біотехнологічного препарату знизило частоту розвитку спайкового процесу у 2,3 рази.

На підставі отриманих результатів експериментальних і клінічних досліджень, статистичної обробки одержаних результатів порівняно з відповідними показниками контрольних груп ми дійшли таких висновків:

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

Застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводів самок щурів та використання загальноприйнятого методу профілактики спайкоутворення викликає розвиток у післяопераційний період спайкового процесу I та II ст. у більшості тварин, знижує втричі частоту розвитку спайкового процесу III ст. та призводить до відсутності розвитку спайкового процесу IV ст. порівняно з використанням діатермічної енергії, однак достовірно ($p < 0,05$) знижує фертильність щурів в 1,8 рази порівняно з відповідним показником контрольної групи.

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

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

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

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

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

Застосування лапароскопічної радіохвильової туботомії, інтраопераційного використання гіалуронату натрію, біотехнологічного препарату,

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

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

Інтраопераційне використання гіалуроната натрію та біотехнологічного препарату, стрептокінази зі стрептодорназою, фізіотерапевтичної реабілітації призвело до достовірного збільшення в 1,4 рази ($p < 0,05$) частоти настання маткової вагітності у порівнянні з відповідним показником пацієнок, у яких був використаний тільки РЕО з СМС, стрептокіназа зі стрептодорназою, фізіотерапевтична реабілітація, та до достовірного збільшення у 1,15 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з відповідним показником у пацієнок, і яких застосовували РЕО з СМС, біотехнологічний препарат, стрептокіназу зі стрептодорназою та фізіотерапевтичну реабілітацію. При цьому при порів-

нянні показників настання трубної вагітності відмічене достовірне його зниження у 2,0 рази при використанні гіалуроната натрію, біотехнологічного препарату, стрептокінази зі стрептодорназою, фізіотерапевтичної реабілітації порівняно з відповідним показником у пацієток після застосування РЕО з СМС, стрептокінази зі стрептодорназою та фізіотерапевтичної реабілітації ($p < 0,05$) та недостовірне зниження у 1,5 рази у порівнянні з відповідним показником у пацієток після застосування РЕО з СМС, біотехнологічного препарату, стрептокінази зі стрептодорназою та фізіотерапевтичної реабілітації ($p > 0,05$).

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

У пацієток, що не відновили репродуктивну функцію через 1,5 роки після завершення проведення першого етапу лікування, застосування допоміжних репродуктивних технологій сприяло настанню маткової вагітності у 64,9–75,7% пацієток, які пройшли обидва етапи лікування.

Таким чином, наукова новизна полягає у тому, що на підставі проведених експериментальних досліджень на самках щурів лінії Вістар зі створення моделі оперованої маткової труби визначений ступінь спайкоутворення та деструкції стінки маткової труби при застосуванні під час оперативного втручання розрізу скальпеля, діатермічної та радіохвильової енергії.

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

Проаналізовано ступінь виникнення трубно-перитонеального безпліддя в післяопераційному періоді у пацієнок з трубною вагітністю. Встановлено, що найефективнішим методом профілактики розвитку спайкового процесу є застосування лапароскопічної радіохвильової туботомії з інтраопераційним введенням РЕО з СМС та гіалуронату натрію, а також використанням у післяопераційному періоді стрептокінази із стрептодорназою та біотехнологічного препарату

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

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

SUMMARY

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

Thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.01 – Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, 2020; Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, 2020.

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

To achieve the goals and objectives set in the dissertation, we modeled the operated fallopian tube, adhesion process that occurs under the influence of diathermic, radio wave energies and scalpel incision in 196 Wistar rats' females.

To substantiate the use of placental biotechnological drug to restore reproductive function in the postoperative period in women with tubal pregnancy (TP), an experimental study was performed on 90 BALB/c-line mice by modeling premature ovarian insufficiency (POI) and subsequent recovery of their function due to use in them biotechnological drug.

During the clinical part of the thesis the effectiveness of intraoperative use of radiowave energy, conventional method of adhesions prevention, PEO with CMC, sodium hyaluronate, streptokinase and streptodornase, biotechnological drug and a set of physiotherapy was studied in 458 patients with tubal pregnancy. The patients were divided into 3 homogeneous clinical groups. The second group consisted of 152 patients, who were treated with radiofrequency salpingotomy, suturing of the fallopian tube with monocryline 4.0, intraoperative injection of PEO with CMC, streptokinase and streptodornase and physiotherapy techniques in the postoperative period. The third — 154 patients treated with radiofrequency salpingotomy, suturing of the fallopian tube with monocryline 4.0, intraoperative injection of PEO with CMC, biotechnological drug injections, streptokinase and streptodornase and physiotherapeutic methods of rehabilitation in the postoperative period. The fourth one — 152 patients treated with radiofrequency salpingotomy, suturing of the fallopian tube with monocryl 4.0, intraoperative use of sodium hyaluronate, streptokinase and streptodornase, biotechnological drug injection and physiotherapeutic methods of rehabilitation in the postoperative period. The first (control) group included 60 almost healthy patients. All patients of the second-fourth clinical groups who did not become pregnant 1.5 years after the end of rehabilitation measures received ART and, after 6 months, the follow-up data was studied in all 458 patients. The obtained results of uterine and repeated tubal pregnancies were compared with the corresponding indicators of practically healthy patients of the first clinical (control) group. In addition, a comparison of the frequency of uterine and recurrent tubal pregnancies, the degree of reduction in the severity of the adhesion process among patients of the second-fourth clinical groups before and after ART use.

During the study of follow-up data of 2 clinical group patients, it was found that the results of laparoscopic treatment and rehabilitation had a positive effect in 86 (56.6%) ($p < 0.05$) cases. Uterine pregnancy occurred in 67 (44.1%) ($p < 0.05$), and recurrent ectopic pregnancy in 19 (12.5%) patients ($p < 0.05$).

During the study of laparoscopic treatment and rehabilitation results of 3 clinical group patients, a positive effect was obtained in 99 (64.3%) patients ($p > 0.05$). Uterine pregnancy occurred in 88 (57.1%) ($p > 0.05$) and recurrent ectopic pregnancy in 11 (7.1%) patients ($p < 0.05$).

During the study of the results of laparoscopic treatment of 4 clinical group patients, a positive effect was obtained in 98 (64.5%) patients ($p > 0.05$). Uterine pregnancy occurred in 88 (57.9%) ($p > 0.05$), and repeated ectopic pregnancy in 10 (6.6%) patients.

Patients with no effect from laparoscopic treatment (66 patients from 2 clinical group, 55 — from 3, 54 patients — from 4) were referred for assisted reproductive technologies. In general, the efficiency of pregnancy after the use of assisted reproductive technologies in 2 clinical group patients was 9.9%, in patients of clinical group 3 — 16.2%, in patients of clinical group 4 — 15.8%. At the same time, uterine pregnancy occurred in 7.9% of patients of clinical group 2, 14.9% of patients of clinical group 3 and 14.5% of patients of clinical group 4. Repeated tubal pregnancy was found in 2% of patients of 2 clinical group, 1.3% of patients of clinical groups 3 and 4.

Thus, the use of all these treatments in patients of 2, 3 and 4 clinical groups allowed to restore reproductive function in 66.4%, 81.8% and 82.9%, respectively. Uterine pregnancy occurred in 52% of patients of 2 clinical group, 74% of patients of 3 clinical group and 75.7% of patients of clinical group 4. Repeated tubal pregnancy occurred in 14.5% of patients of 2 clinical group, 7.8% of patients of clinical group 3 and 7.2% of patients of clinical group 4. In effectiveness studying of developed treatment methods that were applied in patients from 2, 3, 4 clinical groups on the incidence of recurrent adhesion, we found that the use in the

2 clinical group patients of radiowave energy, PEO with CMC, suppositories with streptodornase and streptokinase reduced the incidence of adhesion process by 1.6 times; the use in patients of the 3rd clinical group of radiowave energy, PEO with CMC, suppositories with streptodornase and streptokinase, biotechnological drug reduced the incidence of adhesions by 2.1 times; and the use in patients of the 4th clinical group of radiowave energy, PEO with CMC intraoperatively, suppositories with streptodornase and streptokinase, biotech drug reduced the incidence of adhesions by 2.3 times.

Based on the obtained results of experimental and clinical studies, statistical processing of the obtained results in comparison with the corresponding indicators of the control groups, we came to the following conclusions:

Use of diathermic energy for fallopian tubes of female rats opening and use of conventional methods of adhesions prevention leads to the development of III and IV degrees of severity adhesions in the postoperative period, histological failure of fallopian tubes and probable ($p < 0.05$) reduction of embryos number by 5.3 times compared with the corresponding indicator in the control group of rats.

The use of radio wave energy for oviducts of female rats opening and the use of conventional methods of adhesion prevention in most cases causes the development of adhesion process I and II degree of severity in the postoperative period, reduces the frequency of III degree of severity adhesion process by three times and leads to no development of IV degree adhesion process compared to the use of diathermic energy, but significantly ($p < 0.05$) reduces the fertility of rats by 1.8 times compared with the corresponding control group.

The use of radiowave energy for oviducts of female rats opening and the use of anti-adhesion barrier PEO with CMC led to only I degree of severity adhesion process development in 42.9% and to no development of adhesion process II and III degrees compared to the conventional method of adhesion prevention, also it led to almost complete restoration of fallopian tubes walls in operated rats. The number of fetuses in female rats of this group probably ($p > 0.05$) did not differ from the corresponding indicators in the control group of animals.

The use of radiowave energy for fallopian tubes of female rats opening and the use of anti-adhesion barrier PEO with CMC together with the biotechnological drug led to only I degree adhesion process development in 35.7% of animals, which was 1.2 times less than isolated use of PEO with CMC. A complete restoration of the morphological oviduct walls structure of experimental rats was observed. The number of fetuses in female rats of this group probably ($p>0.05$) did not differ from the corresponding indicators in the control group of animals.

The use of biotechnological drug in mice with a model of premature ovarian failure contributed to the restoration of morphological structure of the uterus, partial restoration of ovarian structure with the appearance of follicle-like structures in 4 weeks, in 5 weeks - restoration of sexual function in 70% of mice and in 8 weeks - 80% of mice.

The use of laparoscopic radiowave salpingotomy, intraoperative use of PEO with CMC, streptodornase with streptokinase and physiotherapy (complex 1) in patients with tubal pregnancy resulted in uterine pregnancy in 44.1%, which is likely ($p<0.05$) 1.7 times less, and re-occurrence of ectopic pregnancy — in 12.5% of patients which is unlikely ($p>0.05$) 1.9 times more than in the control group of women.

The use of laparoscopic radiowave salpingotomy, intraoperative use of PEO with CMC, biotechnological drug, streptokinase with streptodornase and physiotherapy (complex 2) in patients with tubal pregnancy led to the onset of uterine pregnancy in 48.1%, which probably ($p<0.05$) is 1.6 times less, as well as the onset of repeated tubal pregnancy — in 9.7% of patients, which is unlikely ($p>0.05$) 1.4 times more than the corresponding indicators of women in the control group.

The use of laparoscopic radiowave salpingotomy, intraoperative use of sodium hyaluronate, biotechnological drug, streptokinase with streptodornase and physiotherapy (complex 3) in patients with tubal pregnancy resulted in a uterine pregnancy in 61.2% ($p<0.05$) which is 1.2 times less, as well as the onset of repeated tubal pregnancy in 5.9% of patients, which unlikely ($p>0.05$) is 1.1 times less than the corresponding indicators of women in the control group.

The adhesion process two months after the application of complex 1 was detected in 62 (40.8%) patients, which was 1.6 times less ($p<0.05$) compared with its rate detected intraoperatively in 102 (67.1 %) of patients. The adhesion process two months after the application of complex 2 was detected in 48 (31.2%) patients, which was 2.1 times less ($p<0.05$) compared to its intraoperative rate — 103 (66.9%) cases. The adhesion process two months after the application of complex 3 was detected in 40 (40.8%) patients, which was 2.3 times less ($p<0.05$) compared to its rate detected intraoperatively — 102 (67.1 %). Intraoperative use of PEO with CMC and biotechnological drug in the postoperative period reduces the incidence of postoperative adhesion by 2.1 times ($p<0.05$), and the use of sodium hyaluronate and biotechnological drug in the respective periods reduces the incidence of adhesions by 2.3 times ($p<0.05$) compared with the same indicator in patients in whom the anti-adhesive barrier of REO with SMS, streptokinase and streptodornase and physiotherapeutic rehabilitation was used.

Intraoperative use of sodium hyaluronate and biotechnological drug, streptokinase with streptodornase, physiotherapy rehabilitation led to a significant increase (by 1.4 times ($p<0.05$)) in the incidence of uterine pregnancy compared with patients with only REO with SMS, streptokinase with streptodornase, physiotherapeutic rehabilitation, and to a significant increase by 1.15 times ($p<0.05$) compared with the corresponding figure in patients who received REO with SMS, biotechnological drug, streptokinase with streptodornase and physiotherapy rehabilitation. At the same time, when comparing the rates of tubal pregnancy, a significant reduction by 2.0 times was observed when using sodium hyaluronate, a biotechnological drug, streptokinase with streptodornase, physiotherapeutic rehabilitation compared with the corresponding figure in patients after REO with SMS, streptokinase with streptodornase. and physiotherapeutic rehabilitation ($p<0.05$) and an insignificant decrease by 1.5 times compared to the corresponding rate in patients after REO with SMS, biotechnological drug, streptokinase with streptodornase and physiotherapeutic rehabilitation ($p>0.05$).

The use of complex 1 in the treatment of patients led to the onset of uterine pregnancy in 55.3% of patients ($p < 0.05$) and tubal pregnancy — in 14.5% ($p > 0.05$), in the use of complex 2 — in 64.9 % ($p > 0.05$) and 11.0% ($p > 0.05$), after complex 3 - in 75.7% ($p > 0.05$) and 7.2% ($p > 0.05$) of patients respectively (compared to the corresponding indicators of women in the control group).

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

Thus, the scientific novelty is that based on experimental studies on female Wistar rats with model of the operated fallopian tube the degree of adhesion and destruction of the fallopian tube wall when used during surgery incision of the scalpel, diathermy and radiowave energy was determined.

The influence of various anti-adhesion agents and first applied biotechnological placental drug on functional capacity of the operated fallopian tube restoration was determined. According to the results of the study, the influence of a biotechnological drug on the restoration of the morphological and functional state of the reproductive organs of mice with a model of ovarian failure syndrome was proved for the first time.

The degree of occurrence of tubal-peritoneal infertility in the postoperative period in patients with tubal pregnancy was analyzed. It was established that the most effective method of adhesions prevention is the use of laparoscopic radiowave salpingotomy with intraoperative administration of REO with SMS and sodium hyaluronate, as well as the use of streptokinase with streptodornase and biotechnological drug in the postoperative period.

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

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

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Козуб ММ, Козуб НИ, Кандиба ЛІ, Недоступ ЛІ, Кучеріна НС. Репродуктивна ендокхірургія. Одеський мед. журнал. 2003; 3(77): 102–4 (*Особисто здобувачем проведено ретроспективний аналіз історій хвороби, виконано статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку*).

2. Козуб ММ, Козуб МІ. Оптимізація методики реабілітації репродуктивної функції у хворих на позаматкову вагітність. Актуальні питання педіатрії, акушерства і гінекології. 2009; 1: 125–7 (*Здобувачем самостійно проведено аналіз літературних даних, проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку результатів лабораторних досліджень, підготовку статті до друку*).

3. Козуб ММ, Козуб МІ, Кучеріна НС, Риженко ЮВ, Недоступ ЛІ. Ендоскопія в лікуванні гострих гінекологічних захворювань. Таврический медико-биологический вестник. 2009; 145(ч. III): 125–8 (*Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, обґрунтовано висновки, підготовлено текст статті до друку*).

4. Козуб МН, Козуб НИ. Первый опыт использования радиоволновой энергии при лечении гинекологических больных. Міжнародний медичний журнал. 2010; 2(62): 41–4 (*Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, сформулював висновки, написав основні розділи статті*).

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

6. Козуб ММ, Козуб НИ, Риженко ЮВ. Злуковий процес як чинник виникнення трубно – перитонеального безпліддя і трубної вагітності. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2011; 1: 41–3 (*Здобувач*

особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).

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

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

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

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

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

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

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

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

15. Козуб ММ, Скибіна БП, Козуб НІ, Прокопюк ВЮ. Реалии и перспективы использования клеточной и тканевой терапии в лечении преждевременной недостаточности яичников. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Вип. 1(39). Рівне; 2017, с. 70-76 (*Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті*).

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

17. Kozub MM, Prokopyuk VY, Skibina KP, Prokopiuk OV, Kozub NI. Comparison of various tissue and cell therapy approaches when restoring ovarian, hepatic and kidney's function after chemotherapy-induced ovarian failure.

Experimental oncology. 2017; 3: 181–6 (*Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті*).

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

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

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

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

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

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

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

24. Козуб М.М., Козуб М.І., Гирман Л.І., Сокол М.П. Шляхи підвищення рівня засвоєння знань та практичних навичок курсантів на курсах

тематичного удосконалення «Ендоскопія в гінекології». Сучасна післядипломна освіта: досягнення, проблеми, перспективи: матеріали навчально-наукової конференції / під ред. О.М. Хвисяюка, М.І. Хвисяюка, В.Г. Марченко. Харків: «Оберіг», 2013. с. 122–123 (тези).

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

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

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

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

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

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

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

Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	26
ВСТУП	27
Розділ 1. АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ТРУБНОЇ ВАГІТНОСТІ	36
1.1 Сучасний погляд на етіологію та патогенез, клініку та діагностику позаматкової вагітності	36
1.2 Сучасні методи лікування трубної вагітності та реабілітації репродуктивної функції у післяопераційний період	56
1.3 Стан репродуктивної функції пацієнок із трубною вагітністю в анамнезі	69
1.4 Особливості застосування допоміжних репродуктивних технологій для лікування безпліддя в пацієнок із видаленими матковими трубами внаслідок трубної вагітності.....	71
Розділ 2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ ПОЗАМАТКОВОЇ ВАГІТНОСТІ ТА ДОЦІЛЬНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ СПАЙКОВОГО ПРОЦЕСУ.....	73
2.1 Результати експериментальних досліджень на самках щурів лінії Вістар.....	76
2.2 Експериментальне дослідження на мишах лінії BALB/c.....	102
Розділ 3 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	121
3.1 Характеристика клінічних груп дослідження.....	121
3.1.1 Характеристика соматичного, гінекологічного анамнезу та загального огляду жінок 1 (контрольної) групи.....	134
3.1.2 Характеристика соматичного, гінекологічного анамнезу та загального огляду жінок 2 групи.....	140
3.1.3 Характеристика соматичного, гінекологічного анамнезу та загального огляду жінок 3 клінічної групи.....	153

	25
3.1.4	Характеристика соматичного, гінекологічного анамнезу та загального огляду жінок 4 групи..... 165
3.2.	Методи клінічних та інструментальних досліджень 177
3.3	Методи лікування пацієток із трубною вагітністю..... 185
3.4	Методи допоміжних репродуктивних технологій для лікування пацієток із відсутністю ефекту від застосування лапароскопічних методик лікування трубної вагітності..... 191
3.5	Статистична обробка отриманих результатів..... 194
Розділ 4	РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄТОК ІЗ ТРУБНОЮ ВАГІТНІСТЮ..... 195
4.1	Результати лікування пацієток 2 клінічної групи з трубною вагітністю при застосуванні радіохвильової методики туботомії під час лапароскопії, РЕО з СМС із метою профілактики спайкоутворення та фізіотерапевтичних методик реабілітації у післяопераційний період..... 195
4.2	Результати лікування пацієток 3 клінічної групи з ТВ при застосуванні радіохвильової методики туботомії під час лапароскопії, РЕО з СМС із метою профілактики спайкоутворення, фізіотерапевтичних методик реабілітації та біотехнологічного препарату у післяопераційний період..... 198
4.3	Результати лікування пацієток 4 клінічної групи з трубною вагітністю при застосуванні радіохвильової методики туботомії під час лапароскопії, гіалуронату натрію із метою профілактики спайкоутворення, фізіотерапевтичних методик реабілітації та біотехнологічного препарату в післяопераційний період..... 201
4.4	Сумарні результати лікування хворих 2-4 клінічних груп... 203
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ..... 212
	ВИСНОВКИ 234
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 238
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 239
	ДОДАТКИ..... 284

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

аГнРГ	—	агоністи гонадотропін рилізінг гормону
антГнРГ	—	антагоністи гонадотропін рилізінг гормону
АФК	—	активні форми кисню
БП	—	Біотехнологічний препарат
ВМК	—	внутрішньоматковий контрацептив
ГСГ	—	гістросальпінгографія
ДРТ	—	допоміжні репродуктивні технології
ЕКЗ	—	екстракорпоральне запліднення
ЕПЛ	—	екстракт плаценти людини
ЕФР	—	епідермальний фактор росту
КДК	—	кольорове доплерівське картирування
МРТ	—	магнітно-резонансна томографія
МСГ	—	метросальпінгографія
НОР	—	низький оваріальний резерв
ОС	—	оксидативний стрес
ПВ	—	позаматкова вагітність
ПЕ	—	перенесення ембріона
ПНЯ	—	передчасна недостатність яєчників
ПОЛ	—	перекисне окислення ліпідів
РЕО з СМС	—	поліетиленоксид із карбоксиметилцелюлозою
СПКЯ	—	синдром полікістозних яєчників
СЕФР	—	судинно-ендотеліальний фактор росту
ТВ	—	трубна вагітність
ТКСЦС	—	тест контакту сперми та цервікального слизу
ТФР	—	трансформуючий фактор росту
УЗД	—	ультразвукове дослідження
ФНП	—	фактор некрозу пухлини
ХГЛ	—	хоріонічний гонадотропін людини
ЦС	—	цервікальний слиз
ЦТ	—	цитотрофобласт

ВСТУП

Актуальність теми. Частота позаматкової вагітності в Європі становить 0,2-2,4% від усіх вагітностей, а в Україні — 15,4 на 1 000 вагітностей, а співвідношення маткової та ектопічної вагітності становить 1:100 [15, 155, 241].

Трубна вагітність (ТВ) становить 93,0–98,5% у структурі позаматкової вагітності. Місцями імплантації плідного яйця у матковій трубі є ампула (73%), перешийок (13%), фімбріальний відділ (12%) та інтерстиціальна ділянка маткової труби (3%). Співвідношення трубної вагітності у правій і лівій трубі — 6:5. Шийкова вагітність зустрічається у 10,7%, черевна — у 0,8-1,1%, яєчникова — у 0,8% випадків [10, 155, 246, 369].

Факторами ризику розвитку трубної вагітності є: наявність попередніх тазових запальних захворювань, викликаних специфічними інфекціями в анамнезі, наявність ускладнень попередніх вагітностей та пологів, попередні реконструктивно-пластичні операції на маткових трубах, лапаротомні втручання органах малого тазу — виконання міомектомії, адгезіолілізу, екстреність попередньої операції, дренажування черевної порожнини, попередня позаматкова вагітність, безпліддя в анамнезі, використання допоміжних репродуктивних технологій, внутрішньоматкової системи з метою контрацепції, зовнішній генітальний ендометріоз, внутрішньочеревні аномалії та куріння [21, 22, 156, 197, 357].

Спайковий процес без інтраопераційного застосування протиспайкових засобів після лапаротомного лікування трубної вагітності розвивається у 94–100%, а після лапароскопічного — у 75–81% пацієток [92, 142], що є причиною настання повторної трубної вагітності у 7–27% жінок [278].

Проведені експериментальні дослідження, які довели, що радіохвильова енергія як сучасний метод фізичного впливу на тканини, котрий характеризується ранньою регенеративною репарацією, мінімальним коагуляційним некрозом, має великі перспективи застосування в ендоскопічній реконструктивній гінекології [67].

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

Все вищевикладене обумовлює актуальність обраної теми дослідження.

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

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

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

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

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

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

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

5. В умовах експерименту на самках мишей лінії BALB/c із моделлю передчасної недостатності яєчників дослідити та порівняти ступінь відновлення функціональної повноцінності репродуктивних органів після

впливу на них біотехнологічного препарату шляхом вивчення гістологічної структури репродуктивних органів, статеві та генеративної функції тварин.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Теоретичні положення та практичні рекомендації роботи включено в цикл лекцій і практичних занять із акушерства та гінекології для лікарів-

інтернів та слухачів післядипломної освіти Харківської медичної академії післядипломної освіти, Дніпропетровської медичної академії післядипломної освіти, Харківського національного медичного університету.

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

Роботу виконано на кафедрі акушерства та гінекології № 2 (завідувач кафедри — доктор медичних наук, професор М. І. Козуб) Харківської медичної академії післядипломної освіти (в.о. ректора — доктор медичних наук, професор О. І. Сердюк), на клінічних базах: КУОЗ «Спеціалізований міський клінічний пологовий будинок № 5 м. Харкова» (головний лікар — доктор медичних наук, професор М. І. Козуб), КЗОЗ «Харківський обласний клінічний перинатальний центр» (головний лікар — доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України Н. М. Пасієшвілі), КУОЗ «Міський клінічний пологовий будинок № 2 імені М. Х. Гельферіха» (головний лікар — заслужений лікар України Н. П. Герцен), ДЗ «Прикарпатський центр репродуктивної людини» МОЗ України, м. Івано-Франківськ (директор —

кандидат медичних наук, доцент, заслужений лікар України І. С. Головчак.). Лабораторні дослідження проведено в лабораторії ТОВ «Інститут біореабілітації» (директор — кандидат медичних наук Граматюк С.М.). Морфологічні дослідження проведено на кафедрі патологічної анатомії (завідувач кафедри — д-р мед. наук, професор В. Д. Марковський) Харківського Національного медичного університету (ректор — доктор медичних наук, професор В. А. Капустник). Експериментальні дослідження на тваринах проведено у віварії ПКіК НАН України (директор — доктор медичних наук, професор, академік НАН України А. М. Гольцев, завідувач віварію — Л. А. Боцунова).

Усім учасникам цієї роботи дисертант висловлює щирі подяку.

Апробація наукової роботи. Апробація роботи проведена на між-кафедральній нараді профільних кафедр: акушерства, гінекології та онкологічної гінекології, акушерства, гінекології та перинатології, акушерства і гінекології №2 Харківської медичної академії післядипломної освіти, акушерства, гінекології і дитячої гінекології, патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського Національного медичного університету. Основні положення роботи повідомлено та обговорено на XI з'їзді ВУЛТ (м. Київ, 2011), науково-практичній конференціях молодих вчених з міжнародною участю «Медицина XXI століття» (Харків, 29 листопада 2012), навчально-науковій конференції «Сучасна післядипломна освіта: досягнення, проблеми, перспективи» (м. Харків, 2013), ESGE 23rd Annual Congress (24–27th September 2014, Brussels), ESGE 24th Annual Congress (7–10th October 2015, Budapest), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства» (м. Тернопіль, 2015), Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології та дитячої гінекології» (м. Харків, 2015), XIII з'їзді онкологів та радіологів України (м. Київ, 2016), 24th International medical student's conference (Krakow, 14–16th April, 2016), International Scientific Conference «Normal and cancer stem cells: discovery, diagnosis and therapy» (Kyiv, 2017), ESGE 27th Annual Congress (7–10th October 2018, Vienna).

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

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 293 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, аналізу сучасного стану проблеми відновлення репродуктивного здоров'я жінок, які перенесли оперативні втручання з приводу трубної вагітності, розділу «Матеріали і методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 380 посилань (112 — кирилицею, 268 — латиницею), 2 додатків. Роботу проілюстровано 51 таблицею, 48 рисунками.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ТРУБНОЇ ВАГІТНОСТІ

Під позаматковою вагітністю (ПВ) мають на увазі вагітність, у разі якої імплантація заплідненої яйцеклітини відбулася поза порожниною матки.

Класифікація позаматкової вагітності за МКХ-10:

O00 Абдомінальна (черевна) вагітність.

O00.1 Трубна вагітність.

O00 Вагітність у матковій трубі.

Розрив маткової труби внаслідок вагітності.

Трубний аборт.

O00.2 Яєчникова вагітність.

O00.8 Інші форми позаматкової вагітності.

Шийкова.

Комбінована.

У розі матки.

Внутрішньозв'язкова.

У брижі матки.

O00.9 Позаматкова вагітність не уточнена.

За перебігом позаматковагітність може бути:

прогресуюча;

порушена (трубний аборт, розрив маткової труби);

завмерла.

1.1 Сучасний погляд на етіологію та патогенез, клініку та діагностику позаматкової вагітності

Гострі гінекологічні захворювання складають до 20–26 % загальної кількості хворих гінекологічного стаціонару, а пацієнтки з ектопічною

вагітністю складають 25-47 %, тримаючи першість серед госпіталізованих жінок ургентно [117].

У структурі ендоскопічних втручань 13,7 % складають операції за екстреними показаннями, а серед них — 68,1 % із приводу ПВ, у зв'язку з чим ПВ нині є серйозною проблемою гінекології [1].

Частота позаматкової вагітності в Україні складає 15,4 на 1 000 вагітностей, у Великобританії становить 11,1 / 1000 вагітностей, Норвегії — 14,9 / 1000, Австралії — 16,2 / 1000 та США — 6,4 / 1000. Частота позаматкової вагітності починаючи з 1994 року, а також загальний показник позаматкової вагітності та смертності від них (0,35 / 1000 позаматкових вагітностей 2003–2005 рр.) були великими як в Україні, так і у Великобританії. До недавнього часу в більшості епідеміологічних досліджень не вдалося розрізнити позаматкову вагітність у жінок, які не застосовували контрацепцію (репродуктивна втрата), і жінок, які застосовували контрацепцію (контрацептивна втрата).

Збільшення частоти хламідійної інфекції, куріння та використання допоміжних репродуктивних технологій, можливо, сприяло непропорційному збільшенню позаматкової вагітності як репродуктивної втрати. Широке використання спеціалізованих засобів оцінки ранньої вагітності та неінвазивних алгоритмів діагностики, ймовірно, сприяло зростанню темпів діагностики позаматкової вагітності [263].

Ектопічна вагітність загалом спостерігається в 1,3-2,4% випадків від усіх вагітностей, при цьому ембріон зазвичай імплантується в матковій трубі [155, 241, 299, 335, 345]. Частота позаматкової вагітності після екстракорпорального запліднення вища, ніж після спонтанного зачаття та складає 1,5-2,1% у пацієток, що перенесли IVF [298]. Причина підвищеного ризику розвитку ЕВ при цьому не зрозуміла. Товщина ендометрію >12 мм до перенесення ембріона та кількість переносимих ембріонів являються захисними факторами проти виникнення ЕВ [277]. Наведені випадки співіснування ектопічної вагітності та трубної лейоміоми [233].

Захворюваність на гетеротопічну вагітність різко зросла до 1 на 3900 вагітностей при застосуванні внутрішньоматкової інсемінації, допоміжних репродуктивних технологій або індукції овуляції порівняно з 1 на 30000 спонтанного зачаття [240, 362]. Відома внутрішньоутробна вагітність може бути помилково заспокійливою та затримати діагностику потенційно небезпечної для життя одночасної позаматкової вагітності. У пацієнтів з тазовим болем підкреслюється важливість виключення діагнозу гетеротопічної вагітності після викидня, що раніше відбувся, або виключення поєднаної маткової вагітності з анембріонією та трубної вагітності [125, 347]. Тим часом, двостороння трубна вагітність зустрічається у 1 з кожних 200 000 спонтанних вагітностей [194, 366].

Деякі позаматкові вагітності розсмоктуються мимовільно, але інші продовжують рости і можуть призвести до розриву труби. Ризики вищі у жінок, які палять або мають пошкодження маткових труб внаслідок тазових інфекцій, операцій або попередньої ектопічної вагітності. Внутрішньоматкова система (ВМС) не збільшує абсолютний ризик позаматкової вагітності, проте вагітність, яка настає при застосуванні ВМС, швидше за все, позаматкова, ніж внутрішньоматкова.

Із ранньою діагностикою та кращим доступом до допомоги смертність, пов'язана з позаматковою вагітністю, значно знизилася в розвинених країнах. Тепер стурбованість перейшла до питань збереження майбутніх перспектив фертильності. Однак існує невизначеність стосовно того, який варіант лікування є кращим: близько 15% до 40% позаматкових вагітностей можуть бути придатними для нехірургічного лікування — очікувальна тактика або терапія метотрексатом [237]. Спостережні дослідження свідчать про те, що очікувальне ведення непорушених позаматкових вагітностей у відібраних жінок, які мають клінічну стабільність, може призвести до подібних подальших показників внутрішньоматкової вагітності, як і у пацієнтів, проведених із хірургічним втручанням, але проведених досліджень не вистачає. Метотрексат здається настільки ж ефективним, як сальпінготомія з

точки зору подальших показників внутрішньоматкової або позаматкової вагітності у жінок з невеликими за розміром непорушеними трубними вагітностями [316]. Не вистачає клінічно важливих результатів від рандомізованих контрольованих досліджень (РКТ) щодо метотрексату порівняно з сальпінгектомією. Невідомо, чи переважає одне хірургічне втручання (сальпінготомія чи сальпінгектомія) над іншим щодо майбутніх перспектив фертильності. Один з РКТ, який порівнював сальпінгектомію та сальпінготомію, виявив схожі показники подальшої внутрішньоутробної вагітності у жінок із позаматковою вагітністю, що бажають майбутньої фертильності, та зі здоровою контралатеральною матковою трубою. Жінкам з непорушеною позаматковою вагітністю, де є здорова контралатеральна фаллопієва труба, може бути запропонована сальпінготомія або сальпінгектомія. На практиці на вибір хірургічного варіанту впливають хірургічний досвід та власні репродуктивні наміри жінки. Крім того, на практиці сальпінготомії, як правило, віддається перевага за сальпінгектомію, якщо контралатеральна маткова труба змінена, оскільки кумулятивна внутрішньоматкова вагітність вища, ніж після сальпінгектомії у цієї групи пацієнтів. Сальпінготомія за допомогою лапароскопії або лапаротомії здається однаково ефективною з точки зору подальших показників внутрішньоматкової вагітності. Однак сальпінготомія за допомогою лапароскопії призводить до менших ускладнень та скорочення часу відновлення порівняно з сальпінгектомією за допомогою лапаротомії, але також може бути меншою ймовірність видалення всієї трофобластичної тканини. Лапароскопічно сальпінготомія може виконуватись із попередньою деваскуляризацією висхідної гілки маткової артерії [263, 331].

ПВ настає як перша з вагітностей у 50–80 % пацієток, фізіологічні пологи в анамнезі мають місце лише в 4,4% , аборти — у 3,5 % , завмерлі вагітності — у 16 % пацієток із ПВ [18, 77].

Показник материнської смертності в разі позаматкової вагітності складає 4–10 % від загальної кількості материнських смертей, що зумовлене

пізнім звертанням пацієток по медичну допомогу, а також ростом частоти розриву маткових труб, який в середньому складає 14,7%, але може досягати 80–100 % за термінів гестації 8–10 тиж та більше [111, 126, 239, 245, 310, 336, 339]. Особливо високі ризики материнської смертності при великих термінах ектопічної вагітності, яка діагностується із запізненням за наявності даних, що приводять до помилкової діагностичної тактики, а саме наявності попередньої трубної стерилізації, проведеної раніше тотальної гістеректомії, але без придатків матки [226, 276]. При невиконанні алгоритму огляду всієї черевної порожнини під час лапароскопії можуть залишатись без уваги навіть випадки черевної вагітності [216]. Співвідносний ризик летального результату в разі ПВ у 10 разів вище, ніж у разі пологів, і в 50 разів — ніж під час штучного аборту [72, 162].

Трубна вагітність (ТВ) становить 86,6–98,5 % у структурі ПВ [10, 155, 241, 281, 299]. За перебігом ТВ може бути: порушеною (трубний аборт, розрив маткової труби), завмерлою. В Пакистані частота розриву маткової труби досягає 91,25%, при цьому значно частіше зустрічається у жінок у віці 26 років. Більше розривів маткових труб виявлено у пацієнтів із низьким паритетом, у яких частота розриву труби становила до 100% і зменшувалась до 78,6% із збільшенням паритету до чотирьох пологів. Крім того, зазначається, що збільшення терміну гестації з 8 до 10 тижнів спричинило збільшення частоти розриву маткових труб з 80 до 100% відповідно [328]. Подвійна ТВ трапляється з частотою 1:20000 вагітностей у спонтанному циклі, при такому її настанні вона локалізується як в одній так і в обидвих маткових трубах, іноді не супроводжується розривом стінки труби навіть за титру ХГЛ більше за 10000 МО/мл [113, 141, 199, 206]. Після проведення екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) найчастішою локалізацією плідного яйця в матковій трубі є його розташування в інтерстиціальному й істмічному відділі маткової труби, а також у культі маткової труби і шийці матки. Можливим є одночасне настання маткової і трубної вагітності [171, 177, 200, 204, 219, 315, 378], розвиток міхурового занеску в разі ТВ [150, 283] та навіть

настання трубної вагітності після раніше проведеної екстирпації матки без її придаків [8, 184].

Співвідношення позаматкових трубних вагітностей у правій і лівій трубі — 6 : 5. Вагітність у інтрамуральній частині маткової труби становить 2–4 %, істмічній частині — 12–13,4 %, ампулярній — в 78–83,6 %, фібріальній — 3–5 % випадків. Хоча найпоширенішим місцем позаматкової імплантації є фаллопієва труба, однак 10% позаматкових вагітностей імплантуються у шийці матки, яєчнику, міометрію, інтерстиціальній частині маткової труби, черевній порожни, широкій матковій зв'язці або в рубці після кесаревого розтину [165, 375]. Шийкова вагітність спостерігається в 0,1–0,4 %, черевна — 0,1–1,009 %, яєчникова — 0,4–1,3 % та інтралігаментарна в 0,1 % випадків [264, 370, 377]. Повторна ТВ настає у 7–27 % пацієток, які мали в анамнезі першу ТВ. Після сальпінгектомії повторна ТВ спостерігається у 9,2 % пацієток, після консервативного лікування ТВ повторна ПВ спостерігається у 14,5 % жінок у тій самій трубі й у 12,7 % жінок у контрлатеральній [80].

За даними літератури, етіологія позаматкової вагітності з'ясована недостатньо, а виявити можливу причину ектопічної вагітності вдається менш ніж у 50 % пацієток [263]. Слід зазначити, що жоден чинник окремо не може зумовлювати настання ПВ, і, як правило є поєднання кількох причин. Мультифакторність ВБ підтверджується виявленням одночасно кількох факторів ризику в однієї пацієнтки. Позаматкова вагітність, що виникає внаслідок репродуктивної або контрацептивної втрати, повинна розглядатися як окремі суб'єкти з різною етіологією, факторами ризику та репродуктивними результатами. Основними факторами ризику позаматкової вагітності з репродуктивною втратою є: попередня позаматкова вагітність, попередні тазові запальні захворювання, попередні тазові та операції на маткових трубах, безпліддя, куріння та використання допоміжних репродуктивних технологій. Основним фактором ризику позаматкової вагітності контрацептивної втрати є внутрішньоматкова система (ВМС). ВМС не

збільшують абсолютний ризик позаматкової вагітності, але вагітність, що настає при ВМС, швидше за все, позаматкова, ніж внутрішньоутробна. Інші фактори ризику позаматкової вагітності включають попередній спонтанний викидень, ендометріоз, внутрішньочеревні аномалії та попередній внутрішньоутробний вплив діетилстильбестролу. Однак менше половини діагностованих позаматкових вагітностей пов'язані з факторами ризику [134, 197, 263, 357].

Основною функцією маткової труби є транзит гамет і зародка — тому ефективний транспорт яйцеклітини, сперматозоїдів та ембріонів — це визначальний момент успішної спонтанної маткової вагітності. Слизова оболонка маткової труби утворена одношаровим призматичним епітелієм, у якому розрізняють секреторні та миготливі клітини. Секреторні виробляють слиз, глікопротеїди, електроліти, простагландини, фактори росту. Війчастий епітелій фалопієвої труби має до 1 млрд од. на 1 см² і забезпечує струм рідини зі швидкістю 70–100 мкм/с. Як циліогенез, так і рухова активність війок є гормонозалежними процесами і визначаються кількістю рецепторів до статевих стероїдів в епітеліоциті [3, 12, 152].

Транспортна функція маткових труб тісно пов'язана з гормональним статусом організму жінки. У регуляції репродуктивної функції маткових труб беруть участь ендокринні, аутокринні та паракринні механізми. Війчастий секреторний епітелій слизової оболонки, гладком'язова тканина стінки труби та її судини, а також ендотелій містять епідермальний фактор росту (ЕФР), трансформуючий фактор росту (ТФР- α), а також ЕФР/ТФР- α рецептори. Співвідношенню ЕФР/ТФР- α відводиться роль потенційного регулятора руху війок епітелію, їх секреції, перистальтики, кровообігу яйцепроводу та проліферації епітеліальних клітин. Стимуляція рецепторів ЕФР і ЕФР/ТФР- α в матковій трубі жінки здійснюється під впливом естрогенів і простагландинів, дисбаланс яких негативно впливає на функціонування маткових труб. Високі концентрації прогестерону інгібують рухливість війок, у зв'язку з чим призначення препаратів прогестерону в ранні терміни

вагітності може призвести до розвитку ектопічної вагітності [4]. Деякі автори саме порушенням циліарного транспорту бластоцисти відводять головну роль у патогенезі ТВ. Існує складний алгоритм м'язової активності міосальпінкса, що забезпечує транспорт бластоцисти, і саме порушенню скоротливої активності маткових труб унаслідок різних причин належить чільне місце у виникненні ТВ [172, 180]. Серед причин, що викликають порушення функціонування маткових труб і появу ТВ, головне значення мають: перенесені запальні захворювання матки та придатків, рубцево-спайкові зміни органів малого таза внаслідок перенесених раніше операцій, пельвіо-перитоніту, абортів, порушення гормональної функції яєчників, генітальний інфантилізм, тривале використання внутрішньоматкових контрацептивів (ВМК), використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) під час лікування безпліддя [99, 126, 218, 243, 299, 312]. Однією з гіпотез виникнення ТВ є зниження скорочувальності матки під час преовуляторної фази порівняно з нормою [311].

Інфекція в порожнині малого таза підвищує шанс розвитку ектопічної вагітності від 1,5 до 6,8 разу і є причиною ТВ у 40–52 % пацієток [222, 291]. У 67,5–76 % жінок із ПВ в анамнезі були різні запальні гінекологічні захворювання, а саме: запальні процеси матки — у 25,4 %, придатків матки — у 35,4 %, кольпіти — у 36,8 % пацієток переважно хламідійної, гонококової та трихомонадної етіології. У 57,9 % випадків у разі запальних захворювань жіночих статевих органів виявляється поєднана мікрофлора, а саме: уреоплазмоз у поєднанні з мікоплазмозом — 21,1 %, уреоплазмоз із хламідіозом — у 18,4 % пацієток [4, 18, 79, 299, 323]. Сальпінгіт хламідійної та анаеробної етіології виявляється у п'ятої частини жінок із ТВ, як правило, хронічний, супроводжується вираженими анатомічними змінами й у подальшому може сприяти виникненню органічної патології маткових труб у вигляді її рубцево-запальних змін, які створюють механічну перешкоду для просування ембріонального комплексу до матки, виникнення дистрофічних змін в ендосальпінксі (в епітеліоцитах і в'ійчастому епітелії), призводячи до

збільшення адгезивного компонента взаємодії плодового яйця зі слизовою оболонкою за рахунок підвищення вмісту інтегрину $\beta 1$ в епітеліальних клітинах [342]. Цитокіни в період гострого запалення визначають процес злипання війок, загибель і десквамацію епітеліоцитів. Активовані В клітини індукують запалення в матковій трубці людини, що призводить до виникнення трубної вагітності [367]. Окрім цього, запальний процес часто поширюється на м'язову і серозну оболонку та спричиняє ураження нервово-м'язових елементів, тим самим посилюючи порушення скоротної функції маткових труб і підвищуючи ризик розвитку ТВ [77, 126, 173, 356]. Інфекції, що викликають формування тубо-оваріального абсцесу, призводять до виникнення ТВ у 11 % жінок репродуктивного віку [75].

Будь-які перенесені раніше оперативні втручання на органах малого таза є чинником ризику розвитку ектопічної вагітності. Після сальпінго-оваріолізису ТВ розвивається у 5,0–6,1 % випадків, після фімбріопластики — у 12 %, після неосальпінгостомії — 25–27 % випадків, можливе виникнення трубної вагітності в куксі раніше видаленої маткової труби [126, 291]. Ризик розвитку ектопічної вагітності після хірургічної стерилізації досягає 60% щодо всіх виниклих вагітностей і збільшується, якщо на момент стерилізації вік пацієнтки був понад 30 років. Наявність в анамнезі перенесеної апендектомії у 7 разів підвищує ризик розвитку ПВ, а наявність пухлини матки і яєчників, що має перебіг на тлі дисбалансу рівня естрогенів, прогестерону, негативно впливає на скоротну функцію маткових труб, що може бути причиною розвитку ПВ [26, 74, 300].

Питома вага пацієнток з ектопічною вагітністю і наявністю абортів в анамнезі становить не менше 65–80 %. Із них мимовільні аборти відзначаються у 15 % жінок [4].

Структурно-функціональна неповноцінність жовтого тіла як наслідок перенесених запальних захворювань придатків матки виявляється в 35 % випадків і є другим за частотою етіологічним чинником виникнення ектопічної вагітності. Попередня структурна патологія маткової труби та

гіпоплазія жовтого тіла можуть виступати як самостійний етіологічний чинник, але й часто поєднуються між собою, відповідно, у 35,7; 23,7 та 31,5 % випадків [79].

Генітальний інфантилізм, за якого спостерігається подовження маткових труб, порушення їх перистальтики у зв'язку з гіпофункцією яєчників, може стати причиною розвитку ПВ (Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»).

Ендометриоз може бути причиною розвитку ПВ у зв'язку з наявністю перешкоди для просування бластоцисти в матковій трубі, порушенням перистальтики маткових труб за наявності спайкового процесу у 70 % пацієнток, підвищеного рівня простагландинів, а також позитивним таксисом бластоцисти до ендометріюїдної тканини [12, 27].

Тривале використання ВМК та застосування оральних контрацептивів призводить до підвищення частоти настання ПВ у 20 разів, реєстрації показника її розвитку на рівні 3–4 % [26, 298]. Застосування прогестерон-вивільняючих ВМК також призводить до зростання ризику ектопічної вагітності та аномалій плацентації, що настають у 3 рази частіше, ніж під час використання звичайних ВМК, а використання оральних контрацептивів знижує ризик її розвитку [114], проте J. I. Abu, у разі настання вагітності на тлі прийому оральних контрацептивів зазначив у 5 разів більший ризик ектопічної вагітності [113]. Застосування гормональних контрацептивів, що містять прогестагени, призводить до збільшення частоти настання ПВ до 2 %, що викликано зміною скоротної активності маткових труб [70, 183]. Використання бар'єрних методів контрацепції має протективний вплив щодо виникнення ПВ, оскільки частота її настання знижується до 0,35–0,4 [240]. Використання екстрених методів контрацепції, що містять левоноргестрел також призводять до виникнення трубної вагітності, при цьому частота запальних змін та фіброзу маткових труб у даної когорти пацієнтів менша за показника у загальній когорті пацієнток із трубною вагітністю [152].

Наявність безпліддя в анамнезі збільшує ризик розвитку ектопічної вагітності в 2,0–2,5 разу. Кількість жінок з ектопічною вагітністю та безпліддям в анамнезі не перевищує 16–18 % [70]. Первинне безпліддя трапляється у 4 %, а вторинне — у 12 % пацієток з ектопічною вагітністю [4].

Застосування індукторів овуляції (кломіфену, гонадотропінів, агоністів гонадотропінів) призводить до збільшення частоти настання ПВ до 10 %, а в разі синдрому гіперстимуляції яєчників ризик ПВ зростає в 3 рази [76, 161].

Можливий розвиток ектопічної вагітності в жінок із доброякісними пухлинами геніталій [227], а також після виконання перев'язки маткових труб (PDS 31).

Частота розвитку ектопічної вагітності після лікування безпліддя методом ЕКЗ становить 2,0–12,4% [78, 84, 149, 251], при цьому у частини пацієток виникає гетеротопічна вагітність [292]. Після проведення екстракорпорального запліднення найчастішою локалізацією плідного яйця в матковій трубі є його розташування в інтерстиціальному й істмічному відділі маткової труби [171, 204, 315, 378].

Частіше спостерігається розвиток ектопічної вагітності після ЕКЗ та трансферу ембріона в пацієток із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) [360, 374].

Виникнення ектопічної вагітності пов'язують також з інтегрином (integrin). Інтегрин — глікопротеїд димерної структури, який сприяє зв'язку між цитоплазмою та міжклітинною матриксною системою. Інтегрин сприяє пенетрації голівки сперматозоїда в ооцит, викликає секрецію живильної субстанції у слизовій оболонці маткової труби й у фіналі визначає формування «імплантаційного вікна» в ендометрії. Пенетрація заплідненої яйцеклітини в децидуальну оболонку й формування трофобласту виникає під дією інтегрину [371].

За даними J. Y. Xu et al. (2014), у пацієток із ПВ трапляються генетичні мутації [368].

M. Rabreau et al. вважають, що виникненню ПВ сприяє порушення вмісту HLA-G в цитотрофобласті [318].

Автори довели, що на можливість імплантації плідного яйця в нетиповому місці впливає інгібітор плазміногену (PAI-1), який контролює протеоліз у материнських тканинах під час інвазії трофобласту [318], а також під впливом β -ХГЛ знижується активність ольфактомедіну-1, який відповідає за імплантацію, що при затримці проходження плідного яйця у матковій трубці сприяє настанню трубної вагітності [333].

Паління, за даними ВООЗ, збільшує ризик розвитку ПВ на 2,2–4 %. Зазначений зв'язок виявляється в разі вичурювання понад 15–20 сигарет на день [77, 326].

У патогенезі ектопічної вагітності важливу роль відіграють: антифосфоліпідні антитіла [91], вміст муцину та муцину-1 (MUC1) в епітеліальних тканинах [24], наявність у пацієток ОС [3, 214], порушення метилювання ДНК у фалопієвих трубах [360], порушення в ензимах і рецепторах калікреїн-кінінової системи [136, 301], активність наявних у мембранах клітин матриксних металопротеїназ мембранного типу MMP-1, MMP-2 та їх інгібітора TIMP-2 [242, 261, 294], кількість і структура макрофагів, Т-клітин і В-клітин у місцях трубної імплантації. Ці клітини відсутні в слизовій оболонці труби, що сприяє глибшій інвазії трофобласту в трубу [82].

J. Nakayama (2003) виділила унікальний для людини комплекс протеїнів, що індукують адгезію трофобласта та апікальних клітин ендометрія, що складається з trophinin, tastin, bystin, активність яких ініціюється високою концентрацією хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), продукованого бластоцистою [294]. Вікно імплантації в матковій трубці збігається з імплантаційним вікном у матці. У разі порушення транспорту ембріона, який розвивається, по матковій трубці можливе локальне збільшення концентрації ХГЛ, яке, у свою чергу, активізує опосередковану trophinin адгезію бластоцисти до ендосальпінкса [4].

Останнім часом у вивченні патогенезу ПВ велику увагу звертають на особливості процесу імплантації. Недостатність децидуалізації у разі ТВ становить одну з причин цитотрофобластичної інвазії нестримного характеру з основ якірних ворсин у м'язовий шар стінки труби і прилеглих артерій [12].

Вважають, що імплантація здійснюється клітинами трофобласта. Ключовим процесом на ранній стадії вагітності, який визначає імплантацію і в подальшому плацентацию, є цитотрофобластична інвазія. У разі маткової і позаматкової вагітності вони однакові. Незалежно від місця імплантації цитотрофобластична інвазія поєднана з подоланням базальної мембрани й екстрацелюлярного матриксу в тканинах, що оточують плодове яйце. Це здійснюється завдяки матриксним металопротеїназам (ММП), які виробляють багатоядерні симпласти. На думку низки вчених, в інвазії цитотрофобласту (ЦТ) людини головну роль відіграє ММП-9, водночас продукція й активація цього ферменту корелює з інвазивною активністю клітин ЦТ. Установлено, що в разі ТВ у позаворсинчатому ЦТ якірних ворсин, в інтерстиціальному ЦТ і в ЦТ щіткових острівців наявна експресія мРНК ММП-2, імовірного активатора ММП мембранного типу 1 і субстрату ММП-2 — колагену IV типу. Відомо також, що крім ММП-2, до ранніх етапів ектопічного впровадження плодового яйця також причетні ММП-1 та тканинний інгібітор ММП-2 (TIMP-2) [262, 294].

Інвазивна поведінка ЦТ — не лише результат його здатності секретувати ММП. Його активність специфічно пригнічується тканинними інгібіторами металопротеїназ (TIMP), чим забезпечується механізм обмеження інвазії ЦТ у материнську децидуальну оболонку [176].

Інгібітори металопротеїназ експресуються в децидуальній оболонці, стимулюючи процеси децидуалізації. Автори довели, що TIMP 1-4 можуть інгібувати ферментативну активність металопротеїназ у позаклітинному просторі. В ендометрії протягом менструального циклу синтезуються TIMP 1-2. У низці досліджень засвідчено, що TIMP 1-4 мають здатність інгібувати

ферментативну активність металопротеїназ у позаклітинному просторі. Інгібітори розрізняються за їх специфічною дією на ММП. Так, TIMP-1 інгібує ММП-9 [294].

Останнім часом у літературі значна увага приділяється запрограмованій загибелі клітин — апоптозу, за участю якого здійснюється імплантація, децидуальна трансформація ендометрія й ембріональний розвиток. Агресивні властивості позаворсинчатого ЦТ, який проникає до м'язового шару стінки труби і призводить до її розриву, можуть бути значною мірою пов'язані з порушенням регуляції апоптозу. У регулюванні апоптозу одним із центральних контролюючих генів є *bcl-2*, дія якого полягає в захисті клітин від апоптозу. У дослідженні E. Kucera et al. (2010) із використанням імуногістохімічного методу з подальшим кількісним аналізом було встановлено вірогідне підвищення рівня *bcl-2* у синцитіотрофобласті у випадках ТБ, яка завершилася розривом стінки труби. У разі ТВ на відміну від маткової вагітності ознаки апоптозу виявляються головним чином у ворсинах [261, 262, 294].

За даними T. Krishnan et al. у 70 % випадків розриву труби під час гістологічного дослідження спостерігалася глибока інвазія трофобласта в стінку маткової труби, тоді як у разі трубного аборту це відбувалося лише у 8 % випадків. Leukemia inhibitory factor (LIF) також відіграє роль у інвазії плодового яйця [260].

У разі ампулярної локалізації ТВ можлива імплантація плодового яйця в складку ендосальпінксу. У цьому випадку ріст ворсин хоріона може бути спрямований у бік просвіту труби, що через 4–8 тиж. після нідації супроводжується порушенням внутрішньої капсули плодovмістища. Це призводить до невеликої або помірної кровотечі. Антиперистальтичні рухи труб можуть поступово виганяти плодове яйце, що відшарувалося, в черевну порожнину — відбувається трубний аборт [4].

Таким чином, аналіз літератури наочно переконує, що ектопічну вагітність доцільно розглядати як поліетіологічне захворювання, формування

якого не можна пояснити якою-небудь однією концепцією. Роль окремих чинників у генезі ектопічної імплантації і далі є суперечливою і/або неоднозначною, а в низці спостережень залишається неуточненою. Більше того, патогенетичні механізми деяких чинників остаточно не встановлені і значною мірою є гіпотетичними.

У клінічній практиці діагноз підозри на прогресуючу ТВ ставиться набагато частіше, ніж це відбувається насправді, через виражений поліморфізм клінічних симптомів. Якщо ТВ порушується в дуже ранньому терміні, то менструація не затримується. У разі прогресуючої ектопічної вагітності клініка захворювання практично відсутня. Єдиний симптом — затримка менструації. Нині в структурі ектопічної вагітності превалюють завершений або неповний трубний аборт, які становлять до 60 % усіх випадків. На думку деяких авторів, від 68 до 77 % ектопічних вагітностей завершуються без будь-якого втручання [4].

У разі трубного абортів у пацієнок спостерігаються незначні мажучі виділення зі статевих шляхів, іноді після короткочасної затримки менструації; повторні переймоподібні болі внизу живота; одностороннє потовщення маткової труби; сплюснення, вкорочення або випинання заднього піхвового склепіння; поступальний розвиток анемії; наявність короткочасної втрати свідомості в анамнезі. Клінічна картина порушеної ТВ характеризується наявністю гострого болю в животі, який супроводжується втратою свідомості, загальною слабкістю, прогресуючим погіршенням самопочуття. Розрив маткової труби при наявності в ній вагітності може бути спровокований проведенням МСГ без попереднього тесту на вагітність [275]. При цьому, спонтанна гетеротопічна вагітність, ускладнена навіть масивною внутрішньочеревинною кровотечею може протікати з нормальним серцевим ритмом, що ілюструє концепцію відносної брадикардії [196].

Клінічна картина непорушеної ПВ характеризується наявністю м'якого пухлиноподібного утворення в ділянці придатків, відсутності даних про наявність запального процесу, позитивною біологічною реакцією на вагітність, ціанозом слизової піхви, розм'якшенням шийки матки.

Основні симптоми у жінок із ТВ: біль при зміщенні шийки матки — у 30–32 % пацієток, біль під час пальпації придатків матки — у 50–70 % хворих, симптоми подразнення очеревини — у 31–41 % жінок. Аменорея спостерігається у 76 % пацієток, кров'янисті виділення зі статевих шляхів — у 38–91 %. У 3 % жінок із ПВ симптоми відсутні. Об'ємне утворення в ділянці придатків матки виявляється у 18–26 % випадків [4, 155].

Перед операцією жінки перебувають у стані важкого психічного стресу, відчують сильну тривогу та переживають страх утрати репродуктивної функції. Зміни психоемоційного статусу, які виникають у пацієток під час лікування в стаціонарі з приводу ПВ, як правило, супроводжуються надлишковим утворенням катехоламінів і призводять до активації глікогенолізу в м'язах і печінці, і, як наслідок, до підвищення глікемії, прискореного споживання кисню, накопичення молочної кислоти в м'язах, розвитку гіпоксії тканин, що, у свою чергу зумовлює надмірне утворення вільних радикалів. Збільшене утворення вільних радикалів у організмі та пов'язане з цим посилення процесів пероксидації ліпідів супроводжується низкою порушень у властивості біологічних мембран і функціонуванні клітин.

Таким чином, процеси, що відбуваються в організмі під дією пошкоджуючих чинників, які складають основу хірургічного стресу, одночасно ведуть до посилення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), що в кінцевому підсумку може призводити до повної втрати мембраною її бар'єрної функції та загибелі клітини. До того ж ТВ супроводжується активацією вільнорадикального окиснення, що зумовлене зміною концентрації гормонів, відносною кисневою недостатністю, що ще більшою мірою посилюється у зв'язку з хірургічним утручанням [214, 236]. У пацієток із ТВ, які перенесли запальні захворювання придатків матки в анамнезі, може спостерігатися лейкоцитоз в аналізах крові [350].

Частота діагностичних помилок під час постановки діагнозу ПВ становить 2,1–24 % [14, 132].

Система обстеження пацієток із підозрою на ПВ і непорушених гемодинамічних показниках включає 4 етапи обстеження [195].

Перший етап — клініко-анатомічне обстеження;

Другий етап — трансвагінальне та трансабдомінальне ультразвукове сканування, 3D ультразвукове сканування піхвовим датчиком, доплерометричне обстеження, а іноді й МРТ дослідження, особливо у випадках багатоплідної трубної вагітності або нетипової локалізації ектопічної вагітності. Трансвагінальне ультразвукове сканування — обов'язковий етап у комплексі діагностичних методів. Патогномонічні ультразвукові критерії ТВ включають такі ознаки: збільшення матки за відсутності органічних змін міометрію або маткової вагітності, негомогенна ехоструктура та підвищений рівень звукопоглинання в проекції придатків, виявлення ізольованого від яєчників утворення, наявність вільної рідини в заглибленнях малого таза, кісти жовтого тіла (у кожної 6 хворої). Найбільш поширеними ультразвуковими ознаками трубної вагітності є «комок» і «бублик» та додаткова доплерометрична – «кільце вогню». Хоча їх не можна вважати остаточними ознаками ЕВ, але їх позитивне прогностичне значення дуже високе (> 95%). Жінки з такими даними УЗД та КДК мають дуже високий ризик виникнення ТВ та їх слід лікувати відповідно протоколу позаматкова вагітність [103, 293, 239, 297, 352]. Триламінарна картина ендометрію також має високий рівень прогностичної цінності для прогнозування позаматкової вагітності у жінок із вагітністю невідомої локалізації. Зміни в ендометріальній структурі, особливо перехід триламінного в однорідний малюнок - явище, про яке не повідомлялося в попередніх дослідженнях [191, 373]. Під час МРТ дослідження в пацієток із ТВ виявляються характерні ознаки, а саме: GS-подібні структури з появою «трьох кілець» на зображеннях з T²-звішених зображеннях, наявністю твердих компонентів у мішку, розширенням маткової труби гематосальпінксом та посиленням стінки маткової труби [268, 288, 317, 332, 338]. Діагностика позаматкової вагітності в сучасних умовах проводиться за допомогою доплерівської

ультрасонографії. Наявність перитрофобластичного кроповплину низько-резистентного зразка із високою швидкістю визначається як специфічна ознака для трофобластичної тканини. Під час проведення доплерометрії у пацієнок із ТВ виявляється різниця показників периферичного опору в правій та лівій маткових артеріях більше ніж на 40% та в яєчникових артеріях більше ніж на 50% і може бути раннім прогностичним критерієм [76, 94, 324, 330].

Другий етап обстеження вважається завершеним, якщо:

- a) у порожнині матки виявлене плідне яйце (маткова вагітність);
- b) реєстрація плідного яйця в ділянці придатків матки (прогресуюча ТВ);
- c) ідентифіковані вірогідні ознаки порушення маткової вагітності — поява в порожнині матки «порожнього» плідного яйця з деформованими контурами або множинними структурами неправильної форми зі зниженою ехощільністю та різним хвильовим опором, який характерний для елементів хоріона;
- d) поява ознак перитубарної гематоми — утворення неправильної форми з неоднорідною структурою, яке розташоване збоку від матки або виповнюючого поглиблення малого таза;
- e) у разі виявлення непрямих ознак ектопічної вагітності (утворення в ділянці придатків матки і/або відсутність маткової вагітності) проводять тестування β -одиниці ХГЛ, прогестерону та, додатково, Ig G до *Chlamidia trachomatis* та мікро-РНК в сироватці крові. Рівень β -ХГЛ за ектопічної вагітності нижче, ніж у разі такого самого строку фізіологічної вагітності. Титр β -ХГЛ нижче 1500–2000 МО/л та його падіння може бути показанням для вичікувальної тактики ведення. Зростання вмісту β -ХГЛ у сироватці крові на 35–53 % за 48 год та відсутність локалізації плоду в порожнині матки може свідчити про наявність ПВ [131, 161, 250, 252, 289, 332, 354, 365];
- f) отримання під час «візуального» кульдоцентеза темної крові, яка не згортається (внутрішньочеревна кровотеча) [205].

Статистичний аналіз показав, що рівень β -ХГЛ більший за 1750–1815 МО/мл є важливим фактором ризику розриву маткової труби та може служити прогностичним критерієм можливості лікування ТВ метотрексатом та вибору лікувальної тактики. Так, при діаметрі ТВ < 2 см розрив маткової труби зазвичай не відбувається [361].

Радіоімунологічний аналіз визначення β -ХГЛ дає змогу кількісно визначити ХГЛ і вільну β -субодиницю ХГЛ. Чутливість РІА в разі ектопічної вагітності коливається в межах 98–100 %. Хибнонегативні результати РІА складають 2 %. Різновидом РІА є імунорадіометричний аналіз, який має більш високу чутливість (від 0,01нг/моль), що створює можливість виявити ХГЛ у сироватці крові на 9 добу, а в сечі — на 13 добу вагітності. Для діагностики ТВ проводиться також визначення фактора ранньої вагітності — специфічної для вагітності субстанції, що з'являється в крові та сечі через 24–48 год після запліднення. Фактору ранньої вагітності належить роль передачі імуноагресивного ефекту ХГЛ і плацентарного лактогену [140, 178, 192, 230, 265, 377].

Третій етап обстеження в разі підозри на ектопічну вагітність залежить від результатів попередніх досліджень:

а) якщо дані свідчать про порушення маткової вагітності або патологічну трансформацію слизової матки, проводять гістероскопію з біопсією ендометрія та подальшим гістологічним дослідженням, під час виконання якого виявляються морфологічні зміни структури I–III ст. зворотного розвитку ендометрія після порушеної вагітності — поява клубків спіральних артерій, атипова трансформація маткового епітелію (феномен Аріас–Стелли) та «світлих залоз» Овербека (III ст.). Феномен Аріас–Стелли може спостерігатися також у разі застосування гормональних контрацептивів, стимуляторів овуляції (кломіфену), при хоріонепітеліомі, міхуровому занеску, а також у осередках ендометріозу різної локалізації [175, 306]. Якщо за результатами 3 етапу обстеження не встановлюється діагноз, то переходять до 4 етапу обстеження.

На четвертому етапі проводять діагностичну лапароскопію, показаннями до виконання якої є такі ознаки:

а) висновок гістологічного аналізу зіскрібка з порожнини матки (поява децидуальних клітин, «світлих» клітин Овербека, ідентифікація феномена Аріас–Стелли та клубків спіральних артерій із гіалінізованими стінками);

б) збільшення титру β -ХГЛ у сироватці плазми крові вище 6 мМО/л [9, 306]. Застосування лапароскопії для діагностики ТВ дає змогу своєчасно поставити діагноз, однак при гістологічній верифікації можливе як підтвердження наявності ворсин хоріона в матковій трубі, так і наявність хронічного сальпінгіту без верифікації ворсин хоріона – псевдотрубна вагітність [113, 187, 235].

Альтернативним маркером ранньої діагностики ПВ є визначення вмісту креатини-фосфатази у сироватці крові хворих, двометаболітна модель, що складається з лактату та ацетату або модель метаболітів D-глюкоза, піруват, ацетоацетат [202, 351]. У лікувальних закладах із відсутністю лапароскопічного та гістероскопічного обладнання кульдоцетнез не втратив своєї діагностичної цінності для постановки діагнозу порушеної ТВ, в тому числі з вивченням та порівнянням рівнів СА-125, хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), прогестерону, фактор росту судинного ендотелію та креатинкінази у перитонеальній рідині та сироватці крові, ІІ-6 та ІІ-8 [337, 379].

Такий комплексний підхід до діагностики ТВ скорочує час обстеження хворих і створює можливість запобігти непотрібним оперативним втручанням.

Під час бактеріологічного обстеження вмісту маткових труб у 45–80 % жінок із ТВ виявляються антихламідійні антитіла й антитіла до гонококів, а також позитивна експресія до β -катеніну [272].

Диференційний діагноз проводиться з:

запальними захворюваннями придатків;

перекрученням ніжки кісти;

з апендицитом.

1.2 Сучасні методи лікування позаматкової вагітності та реабілітації репродуктивної функції пацієнток у післяопераційному періоді

У частини пацієнток з ТВ можлива успішна очікувальна тактика ведення в середньому протягом 19 діб за умов стабільного зниження рівня β ХГЛ у сироватці крові [213, 282, 235]. Можливим ускладненням очікувальної тактики ведення пацієнток з ТВ є неочікуваний розрив маткової труби [167].

У 14,5 – 27,3 % хворих проводиться терапія метотрексатом, у 78,4% пацієнток – хірургічне лікування, в тому числі у 49 - 65,4 % жінок виконується сальпінгектомія, у 13,0 – 29,4 % — сальпінгостомія з видаленням плідного яйця [100, 137, 151, 180, 232, 270, 343]. Існує значна різниця в тактиці лікування позаматкової вагітності. В умовах страхової медицини у США частка сальпінгостомії при лікуванні ТВ зменшилась із 17,0 до 7,0% в останні роки, тоді як показник сальпінгектомія збільшилася з 69,3 до 80,9% [182]. Розбіжності лікування пацієнток із ТВ у США пов'язані також із расовою приналежністю. Серед тих, хто переніс операцію, пацієнти з афроамериканської та латиноамериканської раси мали меншу ймовірність перенести хірургічну операцію з причини ТВ, ніж білі жінки та реципієнти. Незастраховані жінки рідше піддаються сальпінгостомії, ніж комерційно застраховані пацієнтки [232].

При подальшому довоготривалому спостереженні спонтанна внутрішньоутробна вагітність склала 62,9% у жінок з вибраною очікувальною тактикою, 58,4% у пацієнток із системною терапією метотрексатом та 68,7% у жінок з хірургічним її лікуванням [169].

Методи консервативного лікування ТВ складають застосування переважно метотрексату, хоча запропоновані й інші препарати, що наведені нижче [145, 146, 210, 235, 295, 335].

Умови для проведення консервативного лікування: наявність неповної ТВ, відсутність захворювань нирок, печінки та системи кровотворення, постійний контроль клінічних і біохімічних показників крові, сечі, визначення β -ХГЛ у крові до та упродовж лікування.

У 1956 р. був уперше застосований для лікування трофобластичної хвороби метотрексат (аналог фолієвої кислоти, що пригнічує біосинтез тиміну й пурину, необхідних для синтезу ДНК). Лікування метотрексатом викликає резорбцію плідного яйця або трубний аборт. Він руйнує трофобласт без ушкодження слизової оболонки маткової труби, тому її прохідність після такого лікування зберігається. Доведено, що в подальшому цей препарат не призводить до вроджених аномалій у плода. В 1982 р. К. Tanaka et al. опублікували дані про успішне лікування інтерстерстиціальної вагітності в жінки, яка не народжувала [344].

Лапароскопічне введення 12,5 мг метотрексату в маткову трубу вперше запропонував М. Ransky et al. у 1989 р. Уведення метотрексату в дозі 10–50 мг (у середньому 25 мг) шляхом трансцервікальної катетеризації вперше запропонували F. Risques et al. у 1992 р. Нині оптимальною дозою метотрексату вважається 50 мг/м² площі тіла жінки, яка в середньому дорівнює 1,6 м². Основний критерій ефективності проведеної терапії метотрексатом та іншими препаратами — зміна вмісту β-ХГЛ у сироватці крові. Успішним лікування метотрексатом вважається в разі зниження на 15 % вмісту ХГЛ між 4–7 добою або 11–14 добою після другого введення. Успішність лікування за однократного введення метотрексату 62,9–64,2 %, а за багаторазового введення — 71,9 % та залежить від вмісту ХГЛ. Лікування метотрексатом рекомендовано у разі вмісту ХГЛ у сироватці крові <1500 МО/л та можливе навіть із використанням однодозового протоколу. При рівні ХГЛ >1500 МО/л та нижче 3711 МО/л лікування метотрексатом проводиться тільки у мультидозовому режимі, а при наростанні рівня ХГЛ на фоні терапії метотрексатом або наявності кардинальної активності ембріону рекомендоване лапароскопічне лікування [116, 120, 130, 163, 245, 287, 293, 302, 371]. Показання для введення метотрексату: прогресуюча вагітність, особливо інтерстиціальна; профілактика й лікування персистуючої ТВ після консервативних лапароскопічних операцій, введення препарату до

лапараскопічного лікування (перехід прогресуючої вагітності в трубний аборт) [159, 269, 346, 354].

Протипоказаннями для введення метотрексату є: тромбоцитопенія менше за $100 \times 10^9/\text{л}$, лейкопенія, порушення згортання крові, захворювання печінки та нирок, діаметр плідного яйця понад 3,5 см, кількість крові в дугласовому просторі більше 100 мл.

Методики введення метотрексату: системне (пероральне, парентеральне), локальне (в разі лапароскопії, гістероскопії, під контролем УЗД, трансцервікально, сумісне (системне та локальне). Пероральний прийом метотрексату в дозі від 0,3–1 мг/кг маси призначають на 4–5 добу. У дозі 0,4 мг/кг маси він не має побічних ефектів. Для отримання максимального всмоктування препарату добову дозу приймають за 1 год до їжі або через 2 год після. Одноразова ін'єкція метотрексату розраховується за формулою $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ площі тіла жінки. Середньостатистична площа тіла жінки складає $1,6 \text{ м}^2$ [299]. Локальне введення препарату в плідне яйце під контролем трансвагінальної ехографії вперше запропонували W. Feichtinger і P. Kempeter у 1987 р. Деякі автори пропонують уводити метотрексат через порожнину матки в м'яз маткового кута з боку ТВ або шляхом пункції через заднє зклепіння піхви, безпосередньо в трубу, в місце розташування плідного яйця. Із метою збереження дітородної функції у жінок із ПВ використовується комплексна терапія з використанням метотрексату та лейковорину (сумарна доза метотрексату 200–300 мг). Ускладнення після введення метотрексату та їх профілактика: гематологічні (лейкопенія, тромбопенія), шлунково-кишкові (ентерит, стоматит, діарея), печінкові (збільшення трансаміназ, жовтяниця).

При підвищенні трансаміназ призначають гепатопротектори, при лейко-тромбоцитопенії — цитроворум-фактор та лейкоген [166].

У 13,8–21 % випадків лікування ектопічної вагітності метотрексатом відзначаються негативні результати. У разі клінічних ознак персистенції трофобласта та появи крові в дугласовому просторі показана лапароскопія [135, 158, 295, 296, 299, 309].

Інші препарати для лікування ТВ. Простагландини E2 і F2 α переривають перебіг ТВ шляхом посилення скоротної активності маткової труби. Під контролем лапароскопа в маткову трубу вводять 2,25 мг ПГЕ2 або 5 мг ПГФ2 α , а іноді локальне введення поєднується зі внутрішньом'язовим введенням протягом 3 діб у дозі 500 мкг ПГЕ2.

Гіперосмолярний розчин глюкози (59 %, 10–20 мл), уведений під час лапароскопії в плідне яйце, викликає його загибель, але іноді розвивається гнійний абсцес. Міфепристон — антипрогестероновий стероїд, який діє на рівні гестагенових рецепторів, призначають у разі затримки менструації до 49 діб по 400–500 мг на добу протягом 4–8 діб, введення 2–3 мл 15–20 % розчину хлористого калію в ембріон викликає асистолію та загибель плода. Уведення можливе під контролем УЗД або лапароскопії [209]. При гетеротопічній вагітності також можливе введення розчину KCl під контролем УЗД в ембріон із позитивною кардіальною активністю, при знаходженні його у матковій трубі [266]. При резистентності до метотрексату також можливе застосування актиноміцину Д в дозі 2 г однократно внутрішньовенно [123, 344].

Після завмирання ПВ для лізису девіталізованої тканини без порушення стінки маткової труби в просвіт плідного яйця вводиться від 1 до 8 мл стерильного розчину «проземази» з протеолітичною активністю 60 ОД/мл, а також можна вводити піхвові тампони на боці ПВ із 15 % розчином димексиду, лідазою 64 ОД, ністатіном 0,5 г, або клотримазолом 0,1 г з антибіотиком, зважаючи на мікрофлору, або 0,25 г метронідазолу. Тампони вводять щоденно № 10 на 2–3 год. Окрім цього, хворим призначається ультразвук на ділянку придатків після другої ін'єкції метотрексату, а також вітаміни, рослинні адаптогени, гепатопротектори [11, 15].

Використання метотрексату призводить до виліковування ТВ у 80–95,7 % випадків. Застосування міфепристону виліковує ТВ у 63,1–70,1 % випадків [163, 176, 185, 299, 309].

Лікування позаматкової вагітності метотрексатом ефективно для збереження прохідності труб, що відновлюється в 50–75 % випадків, а подальша вагітність настає у 62,9–65,3 % пацієнток. Рівні хоріонічного гонадотропіну людини $\beta < 1745$ mIU/ml, схема лікування метотрексатом (разова або багаторазові дози) та розмір позаматкової вагітності менше 33,5 мм є значущими прогностичними ознаками подальшого відновлення прохідності маткових труб [189]. Жінкам, які отримували лікування метотрексатом, рекомендується контрацепція протягом не менше 3 міс. у зв'язку з його негативним впливом на фолікулярний апарат яєчників [304]. Частота розриву маткової труби під час лікування ТВ метотрексатом спостерігається в 14,7 % випадків. Частота розвитку повторної ТВ після лікування метотрексатом першої ТВ складає 4,2 % [309].

Показаннями до припинення консервативної терапії та застосування оперативного методу лікування є: погіршення загального стану хворої, виникнення болю внизу живота, симптомів внутрішньої кровотечі, прогресування ПВ, переривання ТВ за типом трубного аборт, збільшення або відсутність змін концентрації β -ХГЛ у сироватці крові. Пацієнткам, у яких консервативне лікування ТВ було неуспішним, а саме відбулося переривання вагітності за типом трубного аборт, виявлення в черевній порожнині вільної рідини за даними УЗД, прогресування ТВ — необхідно проводити оперативне лікування [47].

Під час хірургічного лікування пацієнток із ТВ у 70,6 % хворих виконується сальпінгектомія і у 29,4 % — сальпінготомія [9, 244, 261, 355]. Для пацієнтів, оперованих з приводу трубної вагітності зі здоровою контрлатеральною трубою, наступна фертильність після сальпінгектомії та сальпінготомії у довгостроковій перспективі є подібною. Перспективи фертильності не поліпшаються при виконанні сальпінготомії порівняно з сальпінгектомією [274, 364]. Наявність в анамнезі безпліддя та відсутність попередніх хірургічних втручань на органах малого тазу та черевної порожнини суттєво асоціювались із нижчим рівнем позаматкової вагітності [372].

Альтернативним методом хірургічного лікування трубної вагітності є введення 96% етанолу в плідне яйце під контролем ультразвуку [138].

При виявленні гетеротопічної вагітності з метою мінімізувати частоту переривання внутрішньоматкової вагітності показане раннє хірургічне лапароскопічне втручання, що призводить до найкращого рівня живонароджуваності [209, 268].

На даний час більшість оперативних втручань — 53,3 % з приводу ТВ проводяться лапароскопічно [250]. Деякі автори використовують лапароскопічно-асистовану надлобкову сальпінгектомію «Кая техніку» [243]. Показаннями для видалення маткової труби є: небажання пацієнтки мати вагітність у майбутньому, виражені анатомічні зміни маткової труби та супутній спайковий процес III–IV ст., пластичні операції на маткових трубах із приводу трубно-перитонеальної безплідності в анамнезі, попередня ТВ, повторна вагітність у трубі, яка раніше піддавалася консервативній операції з приводу ТВ, ТВ в інтрамуральній частині маткової труби [355]. За наявності ТВ в інтрамуральній частині труби можливе використання для її видалення спеціальних щипців [307]. Можливим альтернативним методом хірургічного лікування трубної позаматкової вагітності у гемодинамічно стабільних жінок визнано проведення втручання через задню кольпотомію [280].

Після проведення сальпінгектомії з приводу трубної вагітності виникає порушення функції яєчників за рахунок ішемії та наступного реперфузійного їх пошкодження — через 1 і 3 міс. У разі проведення УЗД і ЦДК відзначається зниження перфузії яєчника, «збіднений» судинний малюнок, переважно венозний кровотік. Нормальний менструальний цикл відновлюється в 68 % пацієнток після тубектомії, а вагітність настає у 20–42,5 % пацієнток. Через місяць після сальпінгектомії визначається зниження кількості вторинних фолікулів, збільшення кількості атретичних фолікулів, зниження проліферації та посилення апоптозу у фолікулярному епітелії фолікулів, які ростуть, на боці оперативного втручання порівняно з контролем [110, 127, 305].

Жінки, яким видалені обидві маткові труби, страждають на синдром недостатності яєчників із розвитком тяжкої депресії [32, 225].

Показаннями до проведення органозберігаючих утручань із застосуванням лапароскопії є: відсутність дітей, відсутність другої маткової труби, видаленої під час попередньої операції з приводу ектопічної вагітності, бажання жінки зберегти репродуктивну функцію, неповноцінність другої труби, яку було виявлено під час операції за допомогою хромосальпінгоскопії з розчином метиленового синього, наявність першої ТВ. Відносні протипоказання для органозберігаючих утручань під час лапароскопії: геморагічний шок I–II ст., інтерстиціальна локалізація ПВ, локалізація плідного яйця в додатковому розі матки, попередня ТВ, розрив стінки маткової труби [9, 306]. Під час проведення органозберігаючих операцій у разі трубної вагітності В. Л. Кожанов та співавт. (2004) рекомендують виконувати органозберігаючі операції з використанням методики «витискання плодового яйця» за рекомендацією Р. М. Савельєвої (2000). Однак витискання плідного яйця з маткової труби широко не використовується в ендокірургії ТВ, оскільки за даними М. Брюа (Франція) в разі такої операції у 17 % випадків хірургічні втручання не мають задовільних результатів [118, 190]. Більшість авторів віддають перевагу проведенню лапароскопічної лінійної сальпінготомії з виконанням розрізу стінки маткової труби монополярним електродом або ультразвуковим скальпелем, у деяких випадках із попередньою коагуляцією стінки маткової труби аргоноплазмовим потоком із розтином її стінки мікроножицями з подальшою вакуум-аспірацією плодового яйця, проведенням пластики маткових труб з ушиванням країв розрізу маткової труби вікриловими швами або без нього або коагуляцією країв розрізу біполярним коагулятором. Можливість проведення лапароскопічної лінійної сальпінготомії становить 94,5 % [98]. Лапароскопічна туботомія з видаленням плідного яйця є досконалішим методом лікування, що забезпечує не лише значніший відсоток відновлення репродуктивної функції жінок із ТВ, а й дає змогу зберегти кровотік у

яєчнику [321]. Після ушивання дефекту маткової труби вікриловими швами прохідність маткової труби через 3–5 міс. виявлялася в 78 % пацієток [7]. Використання після виконання лінійної сальпінготомії біполярної коагуляції ложа плодового яйця і країв маткової труби сприяє зменшенню післяопераційних ускладнень — менш вираженого розвитку післяопераційного спайкового процесу [10]. Одним із методів лікування прогресуючої ТВ є проведення роботизованої сегментарної резекції з наскрізним реанастомозом [310]. Прохідність маткових труб після проведення зазначених лапароскопічних органозберігаючих операцій відновлюється в 80–93 % випадків, а вагітність настає у 34–63,64 % хворих [181, 310].

Після лапароскопічної сальпінготомії із видаленням плідного яйця з труби маткова вагітність настає у 43,8–68,7 % пацієток, а після роботизованої сегментарної резекції із накладанням анастомозу — у 63,64 % пацієток. Водночас повторна ТВ настає у 3–13,16 % [163, 212, 224, 234, 299, 310]. Дослідженнями К. Kuroda et al. (2009) не визначено вірогідної відмінності в настанні маткової і повторної ТВ залежно від обсягу оперативного втручання в разі ТВ [153]. Вагітність настає після оперативного лікування ТВ через 18–24 тиж. [173]. Після проведеної операції з приводу ПВ у жінок відмічається зміна психічного статусу, працездатність відновлюється лише у 81,0–85,8 % жінок [32, 160, 236, 327].

Персистенція хоріона спостерігається в 5–20 % випадків після консервативно-пластичних операцій, що потребує проведення привентивної терапії метотрексатом [348]. Групу ризику персистенції хоріона складають пацієтки з ТВ, у яких: розміри гематосальпінксу більше 3 см, вміст прогестерону в крові понад 35 нмоль/л, щоденний приріст β -ХГЛ у післяопераційному періоді вище 100 мМО/мл або більше 40 % порівняно з попередньою добою, а також коли під час операції виникає сумнів повного видалення хоріона [208]. Персистенція хоріона трапляється в 1,8 % пацієток після сальпінгектомії, у 9,8 % пацієток після сальпінготомії та у 8,3–20 % жінок у разі накладання трубного анастомозу [271, 310].

Для лікування персистенції хоріона або персистенції ПВ можливе одноразове чи багаторазове введення метотрексату всім пацієнткам: локальною ін'єкцією після хірургічного втручання та внутрішньом'язову в ранньому післяопераційному періоді з розрахунку 50 мг/м² поверхні тіла жінки [207, 249, 287].

Спайковий процес після консервативно-медичного лікування ТВ розвивається у 76,32 %, після лапаротомічних операцій з приводу ТВ під час повторної лапароскопії виявляється у 94–100 %, а після лапароскопічних — у 81 % пацієнток [142], що є причиною повторної ТВ у 7–27 % хворих [31, 220]. Ступінь спайкового процесу може бути оцінений за шкалою Hulka, класифікацією Американського товариства фертильності, класифікації Hull & Rutherford [173]. Під час повторної лапароскопії спайковий процес I ст. виявляється у 26,1 %, II ст. — у 32,2 %, III ст. — у 35,1 %, IV ст. — у 0 % пацієнток зазнали лапароскопічного лікування [221].

Етіологічними чинниками утворення спайок у післяопераційному періоді в пацієнток із ТВ є: екстреність оперативного втручання, наявність крові в черевній порожнині, використання карбоксиперитонеума під час лапароскопічного втручання, механічний, хімічний, фізичний, інфекційний вплив на очеревину. Травмуючий вплив перелічених чинників призводить до ішемії очеревини, що сприяє зниженню місцевої фібринолітичної активності тканини (інгібування фібінолізу інгібіторами активатора плазміногену PAI-1, PAI-2, які утворюються в разі хірургічної травми) із подальшою запальною реакцією й ендотеліальною дисфункцією [88, 144]. Тривале посттравматичне запалення призводить до розвитку тривалої гіпоксії, що посилює пошкодження регенеруючих тканин унаслідок гідролізу фосфоліпідного шару очеревини. Продукти розпаду потенціюють виділення ростового фактора (TGF-beta), що інгібує активність колагенази, локального фібринолізу та росту мезотеліальних клітин, стимулюючи цим проліферацію і синтез колагену та фібробластів [81]. У разі зниження фібринолітичної активності

очеревини зрощення між органами черевної порожнини персистують і за рахунок накопичення в них фібробластів та проростання капілярів переходять у фіброзні сполучнотканинні спайки [2].

Тканинними відповідями на пошкодження очеревини є включення каскадного механізму запалення, регенерації і фіброзу, спрямованих на ремезотелізацію дефекту. Вирішального значення щодо протизапального і регенераторного процесів набуває система локальної клітинної регуляції (цитокіни ІЛ-10, ФНП, СЭФР, які регулюють функціональну активність фібробластів, є клітинами-едгекторами під час утворення сполучнотканинних спайок [86, 314].

Окрім цього, розвиток спайкового процесу в разі ТВ зумовлений активністю N-ацетилтрансферази, наявністю гіперестрогенемії, яка є тригером ангиогенезу і сприяє процесам спайкоутворення [21, 23, 81, 97].

В основі патогенезу формування перитонеальних спайок лежить процес утворення фібринового матриксу, який служить основою для їх утворення. Фібриновий матрикс є білою, липкою речовиною, що складається з лейкоцитів, еритроцитів, ендотелію, опасистих клітин, продуктів розпаду клітин. Формування матриксу проходить у кілька етапів. Спочатку фібриноген вступає в реакцію з тромбіном, унаслідок чого утворюється фібрин-мономер, який далі полімеризується. Потім фібрин-полімер реагує з фібрин-стабілізуючим фактором (XII фактор згортання крові) за наявності іонів кальцію, стає нерозчинним, зв'язується з білками, зокрема фібронектином і низкою амінокислот. Унаслідок цього формується гемподібний матрикс із фібрину, який утворює каркас для формування перитонеальних спайок. До основних чинників гемостазу, які беруть участь у процесі спайкоутворення та пов'язані з тромбофіліями належать: фібриноген (FBC), другий фактор згортання (F II), п'ятий фактор згортання крові (FV), інгібітор активатора плазміногену першого типу (PAI-1), сьомий фактор згортання крові (F VII), тринадцятий фактор згортання крові (F XIII) [102, 314].

Пропотівання серозно-геморагічного ексудату через пошкоджену поверхню очеревини, коагуляція білкових комплексів із переходом фібриногену у фібрин вже через 10 хв викликає формування фібринової мережі, яка повністю формується протягом 2 год, а за 3 год травмована серозна поверхня злипається з прилеглими тканинами. На завершальній стадії проліферації відбувається відмежування серозної поверхні від вільної черевної порожнини макрофагами та лімфоцитами. Макрофагальні біологічно активні речовини стимулюють розмноження фіброblastів і активують ангиогенез. Однією з основних умов нормальної регенерації очеревини є збереження фібринолітичної активності мезотелію, унаслідок чого протягом 24–72 год відбувається лізис фібринових зрощень [81].

Зважаючи на все зазначене, патогенез утворення фібринового матриксу та спайок подано на рис. 1.1.

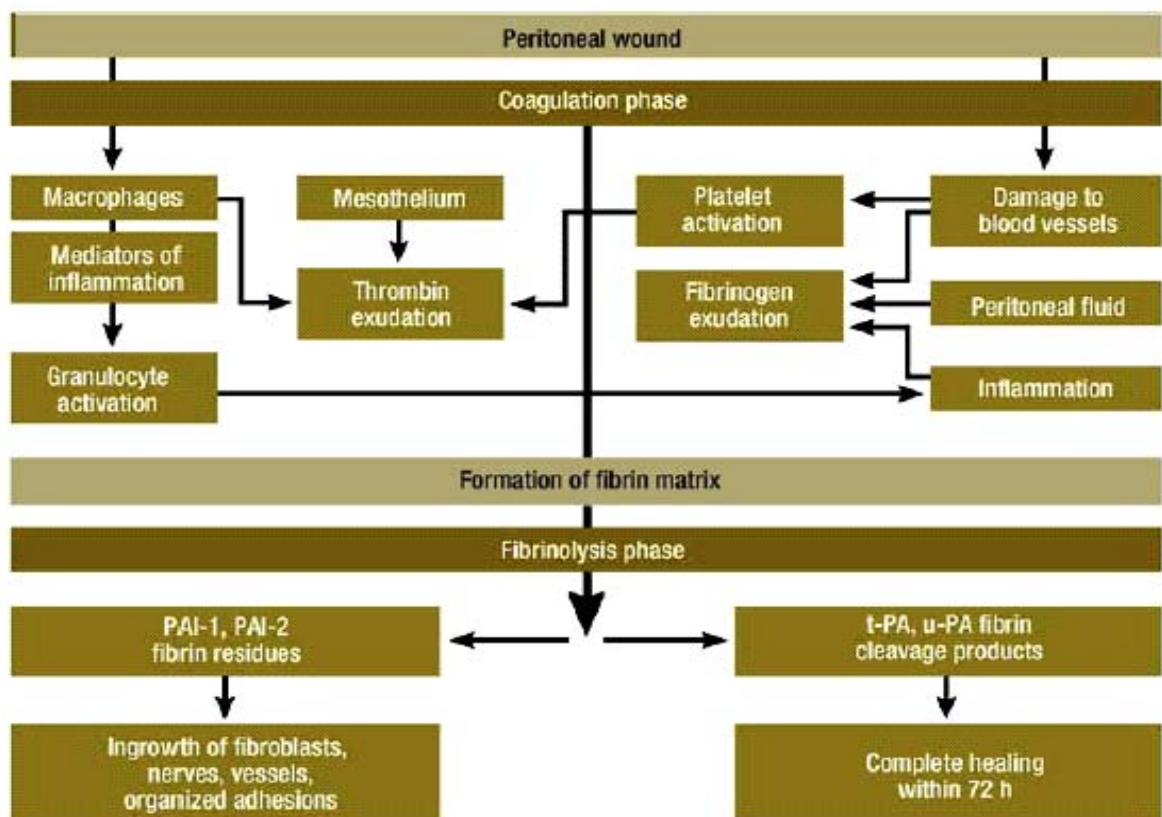


Рис. 1.1. Чинники формування фібринового матриксу та спайок

(за D. Brüggmann et al., 2010)

Чинниками ризику спайкоутворення до виникнення ТВ є: попередній лапаротомний доступ, виконання міомектомії, адгезіолізису під час попереднього оперативного втручання, екстреність попередньої операції, дренажування черевної порожнини, наявність специфічних інфекцій в анамнезі, наявність ускладнень попередніх вагітностей та пологів [22].

Пацієнтки, які перенесли гінекологічні операції, в 35 % випадків звертаються до лікарів із приводу симптомів післяопераційного спайкового процесу, а 1,9 % протягом 10 років спайкова хвороба ускладнюється кишковою непрохідністю [88].

Специфічність УЗД ознак спайкового процесу в разі I–II ст. його виразності становить 37,3 %, а при III–IV ст. — 84–97,7 %. Чутливість УЗД за поширених форм спайкового процесу — 74,5 % [22]. Діагностична лапароскопія, що виконувалася для діагностики спайкового процесу, може викликати утворення спайок, тому КТ і МРТ діагностика спайок стає все поширенішою [201].

Протиспайкові засоби використовуються в 22–38,4 % пацієнток із метою профілактики їх розвитку в клінічній практиці [259]. Застосування різноманітних протиспайкових бар'єрів для профілактики спайкового процесу інтраопераційно без впливу на решту ланок патогенезу їх утворення не забезпечує 100 % протиспайкового ефекту, а зменшує частоту розвитку післяопераційного спайкового процесу до 31,3–40 % та сприяє відновленню репродуктивної функції у 50–55,5 % пацієнток із ТВ, серед них у 51–55,5 % пацієнток після сальпінгектомії, у 50,9 % пацієнток після сальпінготомії та 40,3 % пацієнток після трубного анастомозу [90, 105, 148, 164, 166, 223, 319], у зв'язку з чим у 44,5–49 % пацієнток репродуктивна функція може бути відновлена лише з використанням ДРТ, ефективність яких не перевищує 30 % [109].

Одним з ускладнень у післяопераційному періоді є персистенція хоріона, частота якої становить у разі сальпінгектомії 1,8 %, за сальпін-

гостомії — 9,8 %, а в разі трубного анастомозу — 8,3 % та виникнення повторної ТВ, яка розвивається у 8,1 % пацієток після сальпінгектомії, у 6,3 % пацієток після сальпінгостомії і 16,7 % — після трубного анастомозу [271].

Підвищенню ефективності лікування жінок із ТВ сприяють застосування разом із переліченими противоспайковими засобами дистрептази, лазеротерапії, нестероїдних протизапальних засобів, комбінованих оральних контрацептивів, що сприяє відновленню репродуктивної функції у 62,1–67,5 % пацієток і зниження частоти настання повторної ТВ до 6,67–10,2 % [80, 83, 92, 99].

Підвищення ефективності органозберігаючих операцій та зниженню частоти повторної ТВ може сприяти проведення в перші 3 міс. після органозберігаючих операцій повторного лапароскопічного втручання, що сприяє настанню маткової вагітності в післяопераційному періоді у 63,1 % пацієток проти 48,6 %, яким не проводилося повторне лапароскопічне втручання і зниження рецидиву повторної ТВ до 6,3 та 16,2 %, відповідно [273, 248].

Приблизно у 5% випадків немає гістологічного підтвердження сонографічно діагностованої та хірургічно підтвердженої позаматкової вагітності, що робить це відносно поширеним результатом після хірургічного лікування трубної вагітності.

Клініцисти повинні пам'ятати про це, коли консультують жінок із трубною вагітністю, які збираються перенести операцію, включати цей ризик у процес згоди та планувати післяхірургічне спостереження за цими пацієтками, вважаючи той факт, що 11% таких пацієток вимагали проведення повторної хірургічної процедури, оскільки позаматкова вагітність була пропущена при первинній операції і не закінчилася. Пацієнти з негативною гістологією мали нижчий середній термін гестації, меншу за розмірами позаматкову вагітність і нижчий рівень хоріонічного гонадо-

тропіну в сироватці крові. Відносний ризик негативної гістології був значно вищим при солідній позаматковій вагітності на УЗД та при консервативній хірургії трубної вагітності [187].

Надалі в післяопераційному періоді необхідне проведення комплексної реабілітаційної терапії, спрямованої на корекцію гормонального стану, нормалізацію інфекційного індексу, контрацепцію, нормалізацію скоротної функції оперованої маткової труби, що сприяє підвищенню ефективності лікування, зниженню рівня розвитку повторної трубної вагітності [80].

Фізіотерапевтичні процедури слід починати на першу добу після операції. У період реабілітації насамперед призначають змінне магнітне поле низької частоти, струми надтональної частоти, електростимуляцію маткових труб, електрофорез із цинком, лідазою, ультразвук у імпульсному режимі, лазеротерапію [5].

1.3 Стан репродуктивної функції пацієнок, які перенесли поза-маткову вагітність

За вираженістю порушення стану яєчників після оперативного лікування ТВ прямо корелюють величина крововтрати, тривалість захворювання та вік пацієнтки.

Найбільші зміни відбуваються в яєчнику на боці видаленої маткової труби.

Порушення кровотоку в колатеральному яєчнику є вторинними. Нормальний менструальний цикл відновлюється у 68 % хворих, що перенесли однобічну тубектомію і 85 % пацієнок, які перенесли консервативно-оперативне втручання на маткових трубах [127, 305].

До особливо агресивних чинників належать оперативні втручання на яєчниках [33]. Одним із патогенетичних механізмів розвитку передчасної

недостатності яєчників (ПНЯ) у пацієток із ТВ після оперативного видалення труб вважають наявність ОС [214].

Незважаючи на застосування сучасних лапароскопічних методик лікування, протиспайкових препаратів, фізіотерапевтичних методик реабілітації пацієток із ТВ у 17–50 % із них розвивається трубно-перитонеальне безпліддя, що потребує застосування для відновлення репродуктивної функції ДРТ. Середній часовий проміжок до настання спонтанної вагітності становить 11,5 міс., а через 24 міс. збільшується ризик повторної ектопічної вагітності [234].

За даними A. Gervais et al. (2004), повторна ТВ через 1 рік розвинулася в 15,4 %, а через 2 роки — у 23,7 % пацієток. Повторна ТВ настає у 7–27 % жінок, що мали в анамнезі першу ТВ [4].

Після сальпінгектомії повторна ТВ спостерігається у 9,2 % пацієток, після консервативного лікування ТВ повторна ТВ спостерігається в 14,5 % хворих у тій самій трубі й у 12,7 % жінок у контрлатеральній. У 64,3 % пацієнтів що перенесли лапароскопічне лікування трубної вагітності у культі маткової труби, які спробували зачаття, настала внутрішньоматкова вагітність протягом періоду спостереження; з них у 77,8 % призвели до живонародження. Був один випадок розриву матки при одноплідній вагітності на 20 тижні, що призвело до смерті плода. У 16,7% вагітність закінчилась спонтанними абортами в першому триместрі [340].

Рівень народжуваності після терапії метотрексатом дорівнює 56,6%, а після хірургічного лікування становив 47,61%. Суттєвих відмінностей у негативних наслідках вагітності серед двох груп, таких як позаматкова вагітність, викидень і недоношена вагітність не виявлено [169, 376].

Жінки, яким видалені обидві маткові труби, страждають після операції на тяжку депресію та потребують психотерапевтичної допомоги [32]. Але на думку K. Kuroda et al. (2009), немає відмінності в розвитку повторної ТВ залежно від видалення або збереження маткової труби. Зниженню рецидиву

повторною ТВ до 6,3 % сприяє проведення повторної лапароскопії у перші 3 міс. після оперативного втручання [273].

Тестування прохідності маткових труб є важливою частиною оцінки відновлення їх транспортної функції після органозберігаючого втручання. Традиційно гістеросальпінгографія (HSG) була першим кроком для оцінки прохідності маткових труб.

Однак протягом останнього десятиліття була введена гістеросальпінго-контрастна сонографія (HyCoSy), щоб уникнути радіаційного опромінення, і гістеросальпінго-пінна сонографія (HyFoSy) була розроблена як безпечна і менш болюча альтернатива [186].

1.4 Особливості застосування допоміжних репродуктивних технологій для лікування безпліддя в пацієнок із видаленими матковими трубами внаслідок трубної вагітності

Трубна вагітність часто лікується хірургічним шляхом: сальпінготомія або сальпінгектомія. Висказується стурбованість деяких авторів щодо ризику порушення судинного та нервового постачання яєчника після сальпінгектомії.

Залишається дискусійним чи зменшується реакція яєчників на контрольовану стимуляцію яєчників для запліднення *in vitro* (ЕКЗ) після сальпінгектомії порівняно із сальпінготомією серед жінок, які перенесли ЕКЗ після хірургічного лікування трубної вагітності.

На думку D. Goswami et al. (2015), серед жінок, які перенесли ЕКЗ після операцій з приводу трубної вагітності, реакція яєчників не залежала від хірургічних методів втручання.

Результати досліджень різних авторів не підтверджують теорію про те, що сальпінгектомія, порівняно з сальпінготомією, погіршує резерв яєчників, вимірний як кількість ооцитів, отриманих під час подальшого лікування ЕКЗ [303].

Репродуктивна функція пацієнок із видаленими матковими трубами з приводу ТВ може бути відновлена з використанням ДРТ, ефективність яких не перевищує 30 % через наявність у пацієнок із видаленими матковими трубами синдрому недостатності яєчників [109]. Проте застосування в програмах ДРТ біотехнологічного препарату підвищує їх ефективність у 1,6 рази [17].

РОЗДІЛ 2

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ ПОЗАМАТКОВОЇ ВАГІТНОСТІ ТА ДОЦІЛЬНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ СПАЙКОВОГО ПРОЦЕСУ ТА ВІДНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ

Експериментальну частину дисертаційної роботи проведено на 196 статевозрілих самках щурів лінії Вістар віком 5 міс. та 90 самках мишей лінії BALB/c у віці 3 міс (табл. 2.1).

Дослідження на щурах лінії Вістар проведені для моделювання впливу діатермічного, радіохвильового та хірургічного розрізу скальпелем маткових труб у пацієток з ТВ під час лапароскопічного їх лікування та виникнення спайкового процесу у післяопераційний період із застосуванням для його інтраопераційної профілактики загальноприйнятих методів, РЕО з СМС. В експерименті на самках щурів лінії Вістар також модельовано вплив біотехнологічного препарату щодо регенерації тканин маткових труб жінок з ТВ після їх оперативного лікування методом туботомії з видаленням плідного яйця. Проводилось вивчення дії біотехнологічного препарату на відновлення гістологічної структури маткових рогів вищевказаних піддослідних тварин. Проведено оцінку сукупного впливу усіх зазначених засобів на подальшу реалізацію репродуктивної функції щурів у післяопераційний період.

Дослідження на мишах лінії BALB/c проведені для експериментального обґрунтування застосування біотехнологічного препарату у жінок із ТВ для відновлення функції репродуктивних органів у післяопераційний період шляхом моделювання передчасної недостатності яєчників у піддослідних мишей та наступним відновленням їх функції в наслідок застосування у них біотехнологічного препарату (табл. 2.2).

Таблиця 2.1

Дизайн експериментального дослідження на щурах лінії Вістар

Групи тварин (щури лінії Вістар, віком 5 місяців, вагою 250 грам)					
Група 1: 42 щури	Група 2: 42 щури	Група 3: 28 щурів	Група 4: 28 щурів	Група 5: 42 щури	Контроль 14 щурів
Виконувана експериментальна процедура при лапаротомії					
Розкриваємо один ріг матки діатермічною енергією до порожнини, зашиваємо монокрилом 4-0 у 28 самок з 42	Розкриваємо один ріг матки рідіохвильовою енергією до порожнини, зашиваємо монокрилом 4-0 у 28 самок з 42	Розкриваємо один ріг матки рідіохвильовою енергією до порожнини, зашиваємо монокрилом 4-0 у всіх 28 самок	Розкриваємо один ріг матки рідіохвильовою енергією до порожнини, зашиваємо монокрилом 4-0 у всіх 28 самок	Розкриваємо один ріг матки скальпелем до порожнини, зашиваємо монокрилом 4-0 у всіх 28 самок	Оперативні втручання не проводилися
Профілактика спайок					
Дексаметазон + фіз. розчин	Дексаметазон + фіз. розчин	гель РЕО з СМС	гель РЕО з СМС	Дексаметазон + фіз. розчин	
Додаткові заходи для стимуляції репарації					
			БП в/м ч-з день № 3		
Виведення з експерименту - 14 самок з 1, 2 і 5 груп - 0-а доба.					
Вивчаємо: 1. Ступінь пошкодження країв яйцевода (макроскопічно) 2. Гістозрізи країв розрізу яйцевода (мікроскопічно) Проводимо порівняння зрізів в залежності від методики міотомії					
Виведення з експерименту - 14 самок з 1, 2, 3, 4 і 5 групи - 7-а доба.					
Вивчаємо: 1. Ступінь спайкового процесу у черевній порожнині щурів за Минбаєвим (макроскопічно) 2. Гістозрізи рубцевої тканини яйцевода (мікроскопічно) Проводимо порівняння зі зрізами здорової м'язової тканини яйцеводів щурів Порівняння зрізів в залежності від методики міотомії та вичення впливу впливу ушивання					
Парування по 14 самок щурів з усіх груп на 18-ту добу					
Виведення з експерименту на 18 добу після спарювання					
Вивчаємо: 1. Кількість вагітностей пропорційно матковим рогам - інтактний, оперований 2. Кількість жовтих тіл пропорційно матковим рогам - інтактна, оперована сторона. Аналіз відмінностей після застосування БП 3. Оцінку стану рубця яйцевода макро- і мікроскопічно					

Дизайн експериментального дослідження на мишах лінії BALB/c

Групи тварин (миши лінії BALB/c віком 6 міс, вагою 20 грам)		
Група 1: 30 мишей із моделлю ПНЯ без лікування	Група 2: 30 мишей із моделлю ПНЯ і лікуванням шляхом введення біотехнологічного препарату	Група 3: 30 інтактних мишей
Моделювання ПНЯ: циклофосфамід 200 мг/кг + 20 мг/кг бусульфан – внутришньоочеревинно: 1 та 2 група		
	Початок лікування – через 14 діб - самки 2 групи БП по 0,01 мл 1 раз на добу упродовж 5 днів	
<p>Досліджували у всіх групах:</p> <ul style="list-style-type: none"> • динаміку зміни ваги тварин; • функцію яєчників методом вагінальної цитології; • статеву функцію - підраховуючи кількість вагінальних пробок за умов утримування з інтактними самцями лінії BALB/c, віку 6 міс. у співвідношенні 1:3. 		
Виведення з експерименту – по 15 самок з 1, 2, 3 груп – через 4 тижні.		
<p>Вивчаємо:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гістозрізи препаратів органів статевої системи – яєчників та маток; • фертильну функцію тварин. 		
Виведення з експерименту – по 15 самок з 1, 2, 3 груп – через 12 тижнів.		
<p>Вивчаємо:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гістозрізи препаратів органів статевої системи – яєчників та маток; • фертильну функцію тварин. 		

2.1 Експериментальне дослідження на самках щурів лінії Вістар

Для експериментальних досліджень залучено 196 статевозрілих самок щурів лінії Вістар віком 5 міс. та середньою вагою 230 г. Усі тварини було розділено на 6 досліджуваних груп: по 42 щури у 1-й, 2-й та 5-й групах, по 28 щурів у 3 – 4 групах, 6 (контрольну) групу склали 14 щурів, яким не проводили оперативні втручання. У 182 тварин 1 – 5 груп було модельовано оперовану маткову трубу.

Експериментальні дослідження на 182 щурах лінії Вістар проведені за наступним алгоритмом:

1. створення в експерименті моделі оперованої маткової труби в жінок за рахунок розтину маткових рогів 182 тварин із різними методиками міотомії, а саме – діатермічною енергією частотою 250–400 КГц (42 самки щурів) – у 1 групі тварин; радіохвильовою енергією частотою 3,8–4,0 МГц (98 самок щурів) – у 2 групі з 42 тварин, 3 групі з 28 тварин та 4 групі з 28 тварин ; хірургічного розрізу скальпелем – у 42 самок щурів 5 групи;
2. макроскопічна та мікроскопічна оцінка ступеню пошкодження країв яйцевода після впливу вищезазначених методів розтину маткових рогів після виведення з експерименту на 0 добу - в день оперативного втручання: 14 самок 1 групи, 14 самок 2 групи, 14 самок 5 групи;
3. макроскопічний аналіз ступіню спайкового процесу у черевній порожнині щурів за Минбаєвим та мікроскопічна оцінка гістозрізів рубцевої тканини яйцеводів щурів після виведення з експерименту по 14 самок з 1, 2, 3, 4 і 5 груп – на 7-у добу;
4. вивчення ефективності загальноприйнятого методу профілактики розвитку спайкового процесу та ушивання яйцеводів монокрилом 4-0 на подальшу репродуктивну функцію щурів лінії Вістар у післяопераційний період;
5. вивчення впливу радіохвильової енергії у поєднанні з інтраопераційним використанням протиспайкового засобу – РЕО з

- СМС, у сполученні із застосуванням БП на відновлення гістологічної структури маткових рогів;
6. порівняння отриманих результатів у 1 – 5 групах щурів із застосуванням різних методик розрізу маткових рогів, застосованих різних методів профілактики спайкоутворення та БП у післяопераційний період за наступними параметрами: ступінь розвитку спайкового процесу в черевній порожнині тварин та відновлення гістологічної структури маткових рогів;
 7. настання вагітності у самок щурів 1 – 5 груп порівнювалось із відповідними показниками у щурів 6 (контрольної) групи.

Експерименти на тваринах були проведені відповідно до Загальних принципів експериментів на тваринах, схвалених V конгресом з біоетики (м. Київ, 2013) і погодженими з положенням Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (м. Страсбург, 1986), що погоджено з комітетом з біоетики Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (протокол № 2 від 03.06.2013).

Перед початком експерименту тварини проходили акліматизацію в умовах кімнати для проведення випробувань упродовж 7 діб. Протягом експерименту тварини перебували при природньому освітленні, одержували стандартне для цього виду тварин харчування за питного режиму *ad libitum*. Утримання тварин відповідало чинним правилам щодо пристроїв, обладнання й утримання віваріїв.

Оперативні втручання на тваринах проводилися в умовах операційної віварію ЦНДЛ ХМАПО із дотриманням правил асептики й антисептики під адекватним знеболенням та з проведенням антибіотикопрфілактики шляхом введення цефтріаксону 0,06 г в/м.

У 1 групі з 42 щурів для розрізу маткових рогів застосовували діатермічну енергію потужністю 20 Вт. Після цього з експерименту вивели відразу після закінчення експерименту 14 самок щурів із подальшим

гістологічним дослідженням стану маткових рогів. У 28 самок щурів 1 групи проведено ушивання місця розрізу маткових рогів монокрилом 4-0 для досягнення гемостазу. Профілактику розвитку спайкового процесу у 28 щурів 1 групи проводили із застосуванням гідроперітонеуму – у черевну порожнину вводили 3 мл 0,9% NaCl із 0,1 мг дексаметазону (загально-прийнятий метод).

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

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

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

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

На 7 добу після втручання з експерименту виведено 70 тварин (по 14 щурів з 1, 2, 3, 4 та 5 груп) із вивченням розвитку в них спайкового процесу за класифікацією Минбаєва (табл. 2.3) та гістологічних змін у яйцеводах [74].

Надалі проведено спарювання 84 щурів (по 14 щурів 1 – 6 груп) зі статевозрілими самцями та виведення всіх тварин з експерименту на 18 добу після спарювання з вивченням особливостей настання у них вагітності.

Таблиця 2.3

Шкала оцінки спайкового процесу в черевній порожнині та довкола статевих органів лабораторних тварин (О.А. Минбаєв, 1992)

Ступінь	Спайки
0	Відсутність
I	Поодинокі, тонкі, які легко видалити (без напруження мезосальпінксу або мезооваріуму)
II	Численні, тонкі, локалізовані в ділянці післяопераційної рани, які легко видалити
III	Численні, товсті, локалізовані в межах органа, який оперувався. Видаляються з малим напруженням мезосальпінксу або мезооваріуму
IV	Численні, товсті, поширені за межі малого таза (петлі кишечника, сальник, стінки таза та сечового міхура). Під час їх видалення настає напруження або ушкодження очеревини, або стінки органа чи мезосальпінксу

До того ж у разі лапаротомії на 7 добу яєчники, маткові роги, прилеглі тканини, наявні спайки у щурів 1, 2 та 5 груп вилучалися з черевної порожнини. Проводилася фіксація матеріалу в 10 % нейтральному формаліні, заливання у парафіно-воскову суміш. Готувалися зрізи товщиною 5–6 мкм, які забарвлювалися гематоксилін-еозином та пікрофуксином (за Ван Гізоном).

Під час проведення втручань у щурів лінії Вістар з метою знеболювання самкам у хвостову вену вводився 5% розчин кетаміну гідрохлориду по 0,2 мл (із розрахунку 2 мг на кілограм ваги), що забезпечувало знеболювальний та снодійний ефект.

Розріз правих маткових рогів щурів 1 групи виконувався діатермоелектрохірургічною енергією (300-400 кГц) у режимі «чистого різання» потужністю 20 Вт за допомогою електрохірургічного апарату «Азимут» (Росія) та голчастого електроду виробництва Ellman (США). Під тілом дослідної тварини розміщували зворотну пластину. Матковий ріг фіксувався хірургічним пінцетом. Голчастий кінець електроду наближали впритул до маткового рогу, активували режим «чистого різання» при потужності 20 Вт за допомогою ножної педалі та виконували лінійний розріз довжиною близько 1 см, методику подано на рис. 2.1.



Рис. 2.1 Електрохірургічний розріз маткового рогу у щурів 1 групи.

Профілактику спайок проводили розчином дексаметазону 0,1 мг, фіз. розчином 3 мл внутрішньочеревинно, гнійно-септичних ускладнень - цефтріаксон 0,06 г в/м.

Під час виконання розрізу електрокоагулятором спостерігали виражену коагуляцію тканин, частково з карбонізацією, а також виворот м'язових

шарів маткових рогів назовні, з кровотечею, що тривала у 7 (50%) з 14 щурів до ушивання країв розрізу монокрилом.

Вигляд розрізаних за допомогою діатермічної енергії та ушитих монокрилом 4-0 маткових рогів подано на рис. 2.2 – 2.3.



Рис. 2.2. Вигляд маткового рогу щурів розрізаного за допомогою діатермічної енергії (1 група).

Як видно з рис. 2.1 - 2.3, при застосуванні для розрізу маткового рогу діатермічної енергії у режимі «чистого різання» електрохірургічного апарату «Азимут» (Росія) потужністю 20 Вт у щурів 1 групи спостерігався виражений некроз країв маткового рогу з виворотом його м'язової стінки, що був помітний і після ушивання трьома монокриловими лігатурами.

Розріз правих маткових рогів щурів 2, 3, 4 груп виконувався радіохвильовою енергією у режимі «чистого різання» потужністю 20 Вт за допомогою апарату «Надія 120 РХ» (Україна). Розріз маткового рогу

проводили аналогічним голчастим електродом виробництва Ellman (США), довжина розрізу – 1 см. Під тілом дослідної тварини розміщували зворотну пластину.

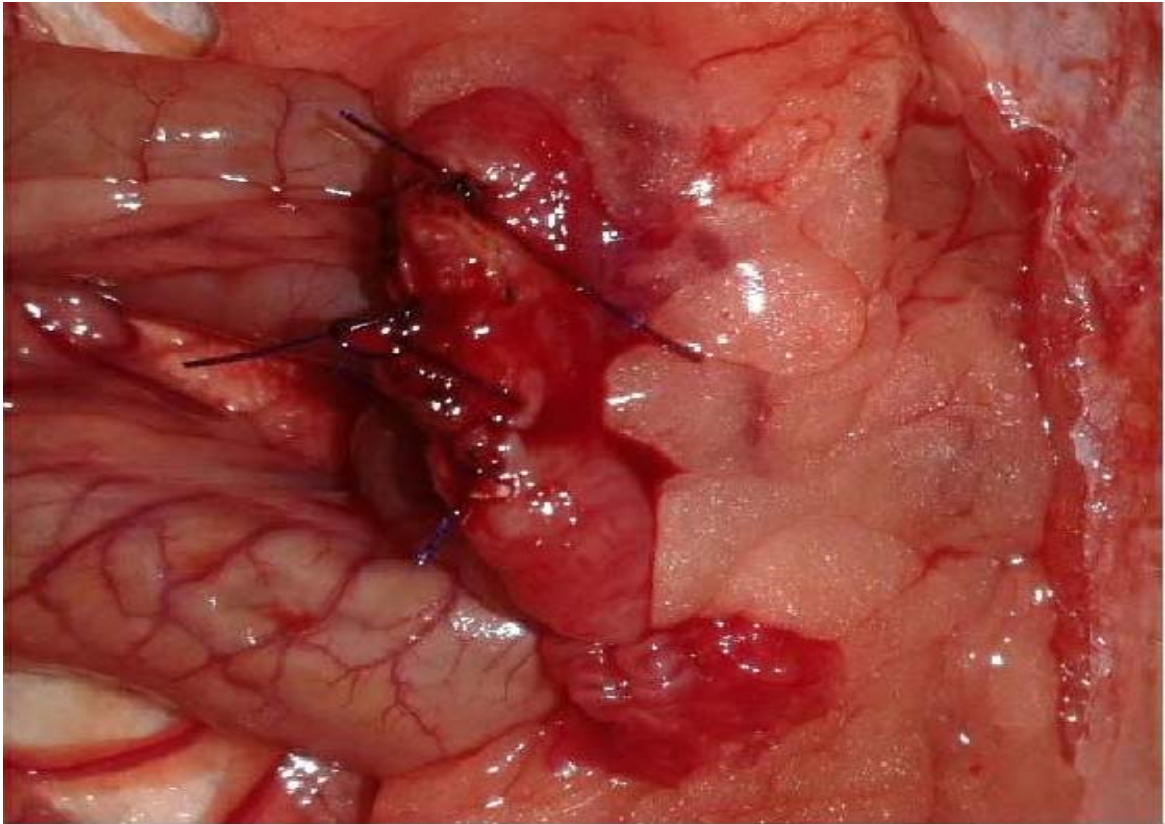


Рис. 2.3. Вигляд розрізаного за допомогою діатермічної енергії та ушитого монокрилом 4-0 маткового рогу щурів 1 групи.

Методику радіохвильового розрізу маткового рогу та вигляд розрізаних за допомогою радіохвильової енергії та ушитих монокрилом 4-0 маткових рогів подано на рис. 2.4 – 2.6. Під час виконання розрізу радіохвильовою енергією спостерігали мало виражену коагуляцію тканин маткового рогу, малопомітну карбонізацію та відсутність вивертання м'язових шарів розрізу назовні. У 4 (28,6%) з 14 випадків мала місце помірна кровотеча з країв, що тривала до ушивання крав розрізу монокрилом.

Як видно з рис. 2.5 та 2.6, після розрізу правого маткового рогу радіохвильовою енергією у щурів 2–4 груп спостерігався рівномірний розріз тканин із малопомітною карбонізацією країв та відсутнім виворотом назовні м'язового шару маткового рогу. Самкам щурів 2 групи після закінчення оперативного втручання в черевну порожнину вводили 0,9 % NaCl 3,0 мл із

0,1 мг дексаметазону для профілактики спайок внутрішньочеревинно, для профілактики гнійно-септичних ускладнень - цефтріаксон 0,06 г в/м.



Рис. 2.4. Радіохвильовий розріз маткового рогу щурів 2, 3, 4 груп.

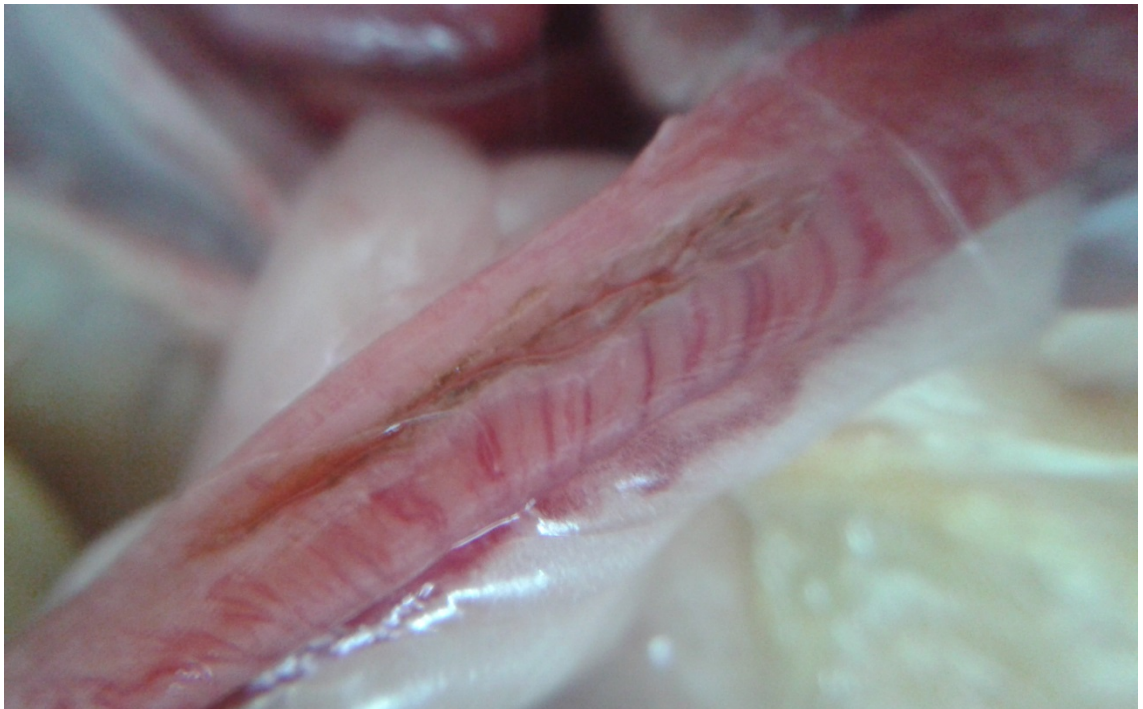


Рис. 2.5. Радіохвильовий розріз маткового рогу щурів 2 - 4 груп.

Самкам щурів 3 та 4 груп по закінченню оперативного втручання у черевну порожнину з метою профілактики злук вводили протиспайковий препарат РЕО з СМС 3,0, що наведено на рис. 2.7.



Рис. 2.6. Ушивання монокрилом після радіохвильового розрізу маткового рогу щурів 2 - 4 груп



Рис. 2.7. Введення протиспайкового препарат РЕО з СМС в черевну порожнину щурів

Для профілактики гнійно-септичних ускладнень – цефтріаксон 0,06 г в/м.

Щури 4 групи додатково до введення РЕО з СМС в черевну порожнину отримували ін'єкції БП № 5 у післяопераційний період для стимулювання регенерації тканин маткових рогів.

У 5 групі тварин проводилося хірургічний розріз маткового рогу скальпелем та його гемостаз шляхом накладання монокрилових швів і профілактикою розвитку спайкового процесу за загальноприйнятою методикою - в черевну порожнину вводили 0,9 % NaCl 3,0 мл із 0,1 мг дексаметазону для профілактики спайок внутрішньочеревинно, Для профілактики гнійно-септичних ускладнень - цефтріаксон 0,06 г в/м.

Як видно з рис. 2.8 – 2.9, при застосуванні для розрізу маткового рогу хірургічного скальпелю у щурів 5 групи спостерігався помірний діастаз країв маткового рогу з незначним виворотом його м'язової стінки та виражена кровотеча з країв розрізу у 100% тварин, що мала місце у 10 (71,4%) з 14 щурів навіть після ушивання трьома монокриловими лігатурами.

На 7 добу післяопераційного періоду 84 самки щурів 1 – 6 груп (по 14 тварин з кожної групи) спарювалися зі статевозрілими самцями щурів лінії Вістар.

Після видалення органів черевної порожнини щурів 1–5 груп на 7 добу по закінченню створення моделі проводили оцінку спайкового процесу за шкалою Минбаєва. Враховуючи наявність на 1 добу після втручання виражених змін яйцеводів у 1 та 5 групах піддослідних тварин нами в подальшому не проводилися гістологічні дослідження стану яйцеводів у даних групах.

Проводилося гістологічне дослідження маткових рогів щурів лінії Вістар 2-4 груп. Для морфологічних досліджень застосовували мікроскопи XSP-139BP (Японія), CS01-200 Digital Microscope (Китай) із програмним забезпеченням CoolingTeach.

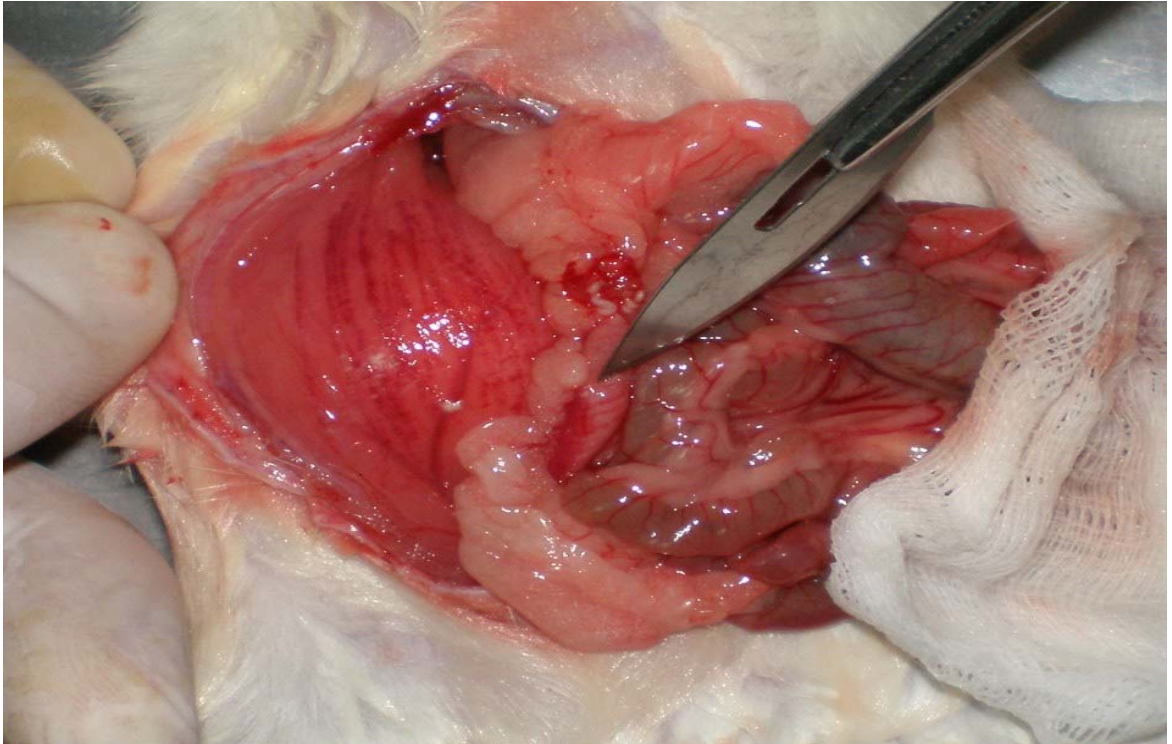


Рис. 2.8. Розріз маткового рогу щурів 5 групи скальпелем

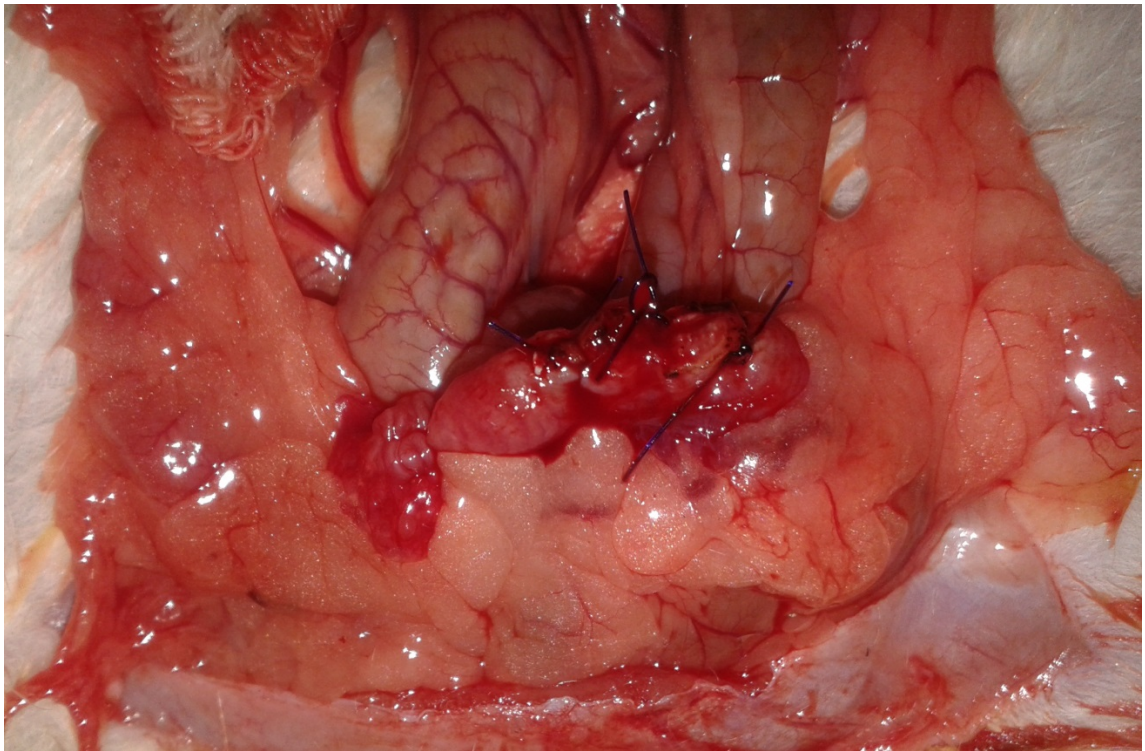


Рис. 2.9. Гемостаз накладанням монокрилових швів щурів 5 групи

Гістологічне дослідження проводили у відділі патоморфології ЦНДЛ кафедри патологічної анатомії ХНМУ та ІПКіК НАН України.

Через 18 діб після спарювання 84 самки (по 14 самок з кожної з 1- 6 груп) виведено з експерименту шляхом проведення зсуву шийних хребців після настання глибокого сну внаслідок внутрішньовенного каліпсолового наркозу.

При лапаротомії підраховували кількість плодів, місць імплантації в кожному розі матки.

Показники настання вагітності та кількості жовтих тіл у щурів 6 (групи) були контролем для відповідних показників самок щурів 1–5 груп.

Результати експерименту. Усі 196 статевозрілих самок щурів лінії Вістар було розділено на 6 досліджуваних груп: по 42 тварини у 1-й, 2-й та 5-й групах, по 28 щурів у 3-й та 4-й групах, 6 (контрольну) групу склали 14 щурів, яким не проводили оперативні втручання. У 182 тварин 1 – 5 груп було модельовано оперовану маткову трубу.

Для оцінки впливу діатермічної, радіохвильової енергії та хірургічного розрізу на стан маткових рогів щурів відразу після експерименту виведено 14 щурів 1 групи, 14 щурів 2 групи та 14 щурів 5 групи з вилученням у них оперованих маткових рогів та подальшим гістологічним

дослідженням впливу на їх яйцеводи діатермічної, радіохвильової енергії та скалпелю.

Результати гістологічних досліджень стану маткових рогів самок щурів 1-5 груп виведених відразу після експерименту надано на рис. 2.10, 2.11, 2.12, 2.13.

При гістологічному дослідженні яйцеводів щурів 1 групи спостерігалось порушення цілісності тканин, краї розтину були потовщені за рахунок коагуляції, яка пошкодила тканини яйцеводів на глибину 50–100 мкм, що вбачаємо на рис. 2.10, 2.11.



Рис. 2.10. Пошкодження тканин яйцеводу щурів 1 групи після застосування для його розтину діатермічної енергії

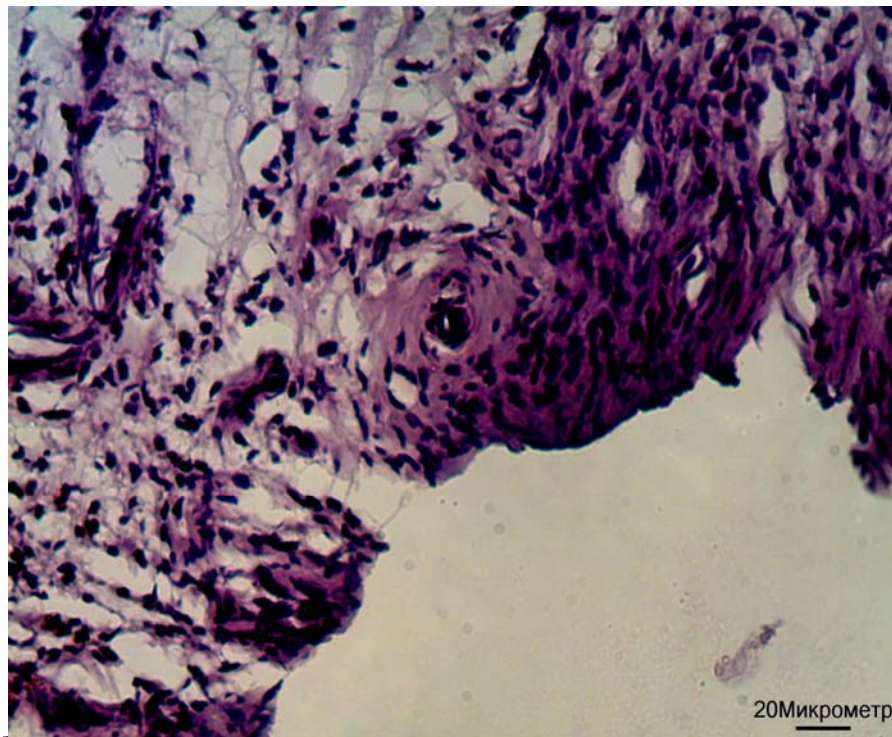


Рис. 2.11. Пошкодження тканин яйцеводу щурів 1 групи після застосування для його розтину діатермічної енергії

При застосуванні при розтині яйцеводів щурів 2, 3, 4 груп радіохвильової енергії відразу після її впливу виявлялися гістологічні зміни, наведені на рис. 2.12., 2.13.



Рис. 2.12. Гістологічна картина стінки яйцеводу щурів 2, 3, 4 групи відразу після впливу радіохвильової енергії

Як видно з рис. 2.12. і 2.13, застосування радіохвильової енергії при розтині яйцеводів самок щурів 2, 3 та 4 групи викликало розвиток зони коагуляції на глибину 10–20 мкм, що у 5 разів менше, ніж під час застосування діатермічної енергії у самок щурів 1 групи.

Розривів і деформації яйцеводів після впливу радіохвильової енергії не спостерігалось.

При гістологічному дослідженні маткових рогів самок щурів 5 групи, у яких використовували скалпел для розтину яйцеводів наведені на рис.2.14 та 2.15.

Як видно з рис. 2.15, після застосування хірургічного методу розтину яйцеводу у щурів 5 групи розвинувся дефект стінки яйцеводу.

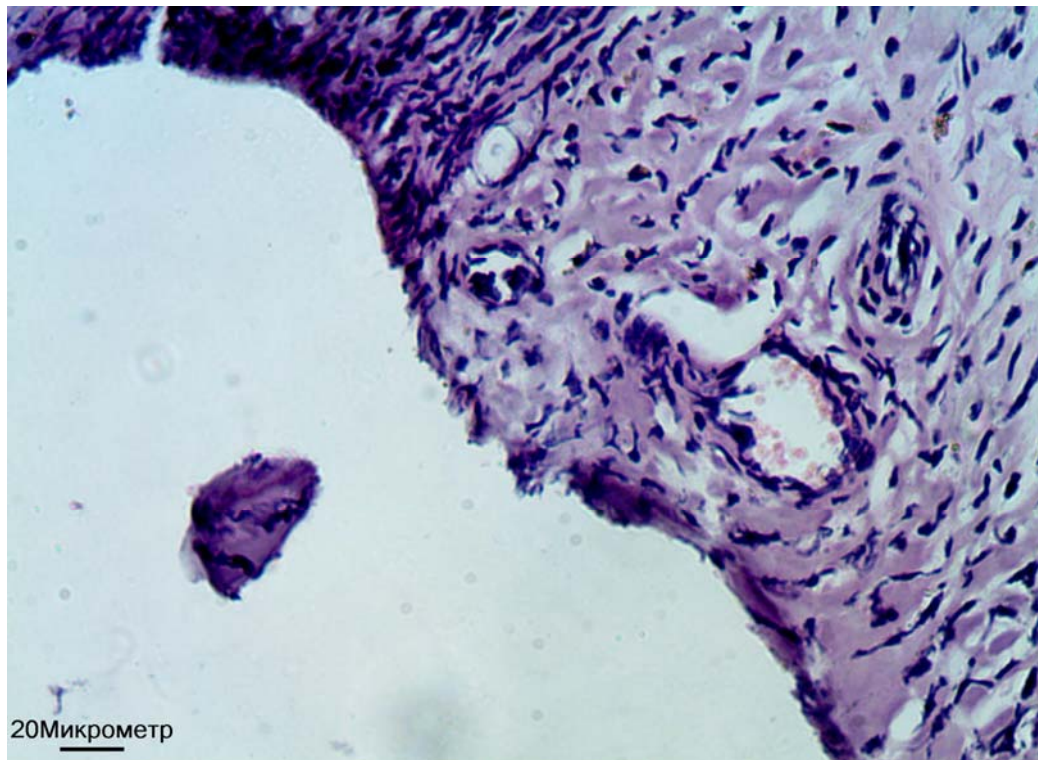


Рис. 2.13. Гістологічна картина стінки яйцеводу щурів 2, 3, 4 групи відразу після впливу радіохвильової енергії.

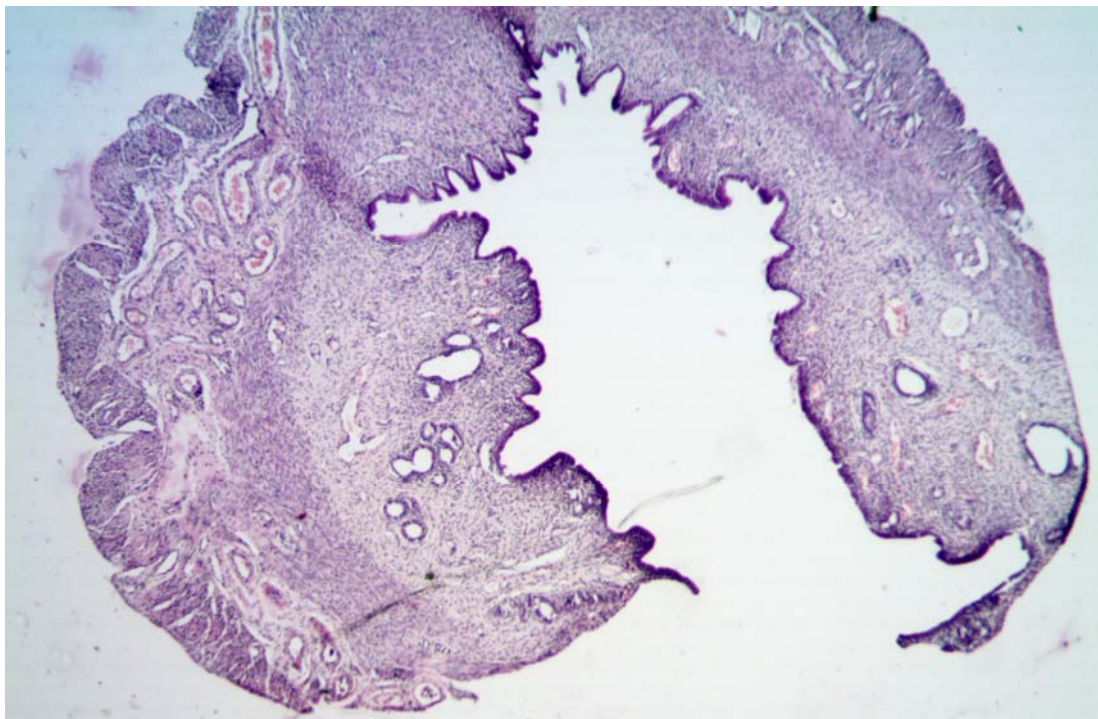


Рис. 2.14. Гістологічна структура яйцеводу після хірургічного пошкодження яйцеводу та накладання на нього монокрилових швів у щурів 5 групи

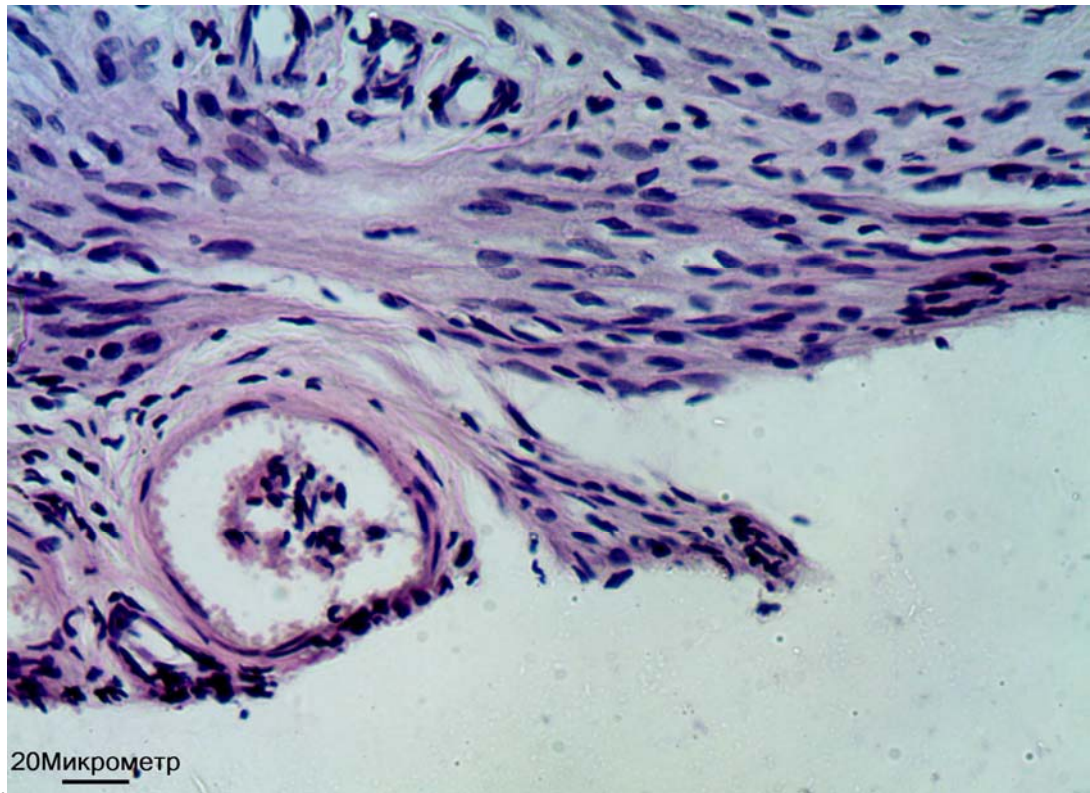


Рис. 2.15. Гістологічна структура яйцеводу щурів 5 групи після хірургічного пошкодження яйцеводу. На місці розтину яйцеводу спостерігаються частини травмованих тканин.

Для оцінки впливу діатермічної, радіохвильової енергії та хірургічного розтину, загальноприйнятої методики профілактики розвитку спайкового процесу, протиспайкового гелю РЕО з СМС та БП на настання у тварин спайкового процесу різного ступеня вираженості з оцінкою за шкалою О. А. Минбаєва (1998) проводили порівняння макроскопічної картини органів черевної порожнини після виведення 70 самок щурів 1 – 5 груп (по 14 самок щурів з кожної групи).

При розтині 14 самок щурів 1 групи на 7 добу після оперативного втручання нами одержані дані, які подано на рис. 2.16.

Як видно з рис. 2.16, у черевній порожнині самок щурів 1 групи спостерігається виражений спайковий процес — ріг матки спаяний із черевною стінкою, кишечником, який у місці розташування спайок звужений, а вище — роздутий, що може трактуватися як часткова кишкова

непрохідність. По краю конгломерату видні фрагменти монокрилу, що можна трактувати як спайковий процес IV ст.



Рис. 2.16. Макроскопічна картина органів черевної порожнини щурів 1 групи при розтині на 7 добу

При розтині 14 самок щурів 2 групи одержано макроскопічну картину, яку подано на рис. 2.17.

Як видно з рис. 2.17 при розтині самок щурів 2 групи виявлено: матка спаяна з кишечником та сальником без звуження просвіту кишечника і явищ його непрохідності. У ділянці яєчника в однієї тварини — кістозні зміни. Виявлені макроскопічні дані можна трактувати як спайковий процес III ст.

При розтині 14 самок щурів 3 групи на 7 добу нами виявлена картина, яку подано на рис. 2.18. Як видно з рис. 2.18, спостерігається підпаяність сальника, що можна трактувати як спайковий процес I ст.

При розтині 14 самок щурів 4 групи на 7 добу нами виявлена картина, подана на рис. 2.19.



Рис. 2.17. Макроскопічна картина органів черевної порожнини щурів 2 групи при лапаротомії на 7 добу



Рис. 2.18. Макроскопічна картина в черевній порожнині самок щурів 3 групи на 7 добу



Рис. 2.19. Стан органів черевної порожнини у щурів 4 групи при розтині на 7 добу

Як видно з рис. 2.19, відмічається поодинокі спайки (I ст. спайкового процесу) з повним загоєнням яйцеводу.

При розтині 14 самок щурів 5 групи нами одержана макроскопічна картина, надана на рис.2.20.

Як видно з рис. 2.20, при розтині самок щурів 5 групи виявлено: матка в більшості випадків спаяна з кишечником та сальником без звуження просвіту кишечника і явищ його непрохідності. Виявлені макроскопічні дані можна трактувати як спайковий процес III ст.

Після узагальнення макроскопічної картини всіх 70 щурів 1-5 груп нами одержані результати щодо ступеню спайкового процесу у черевній порожнині тварин з оцінкою їх за шкалою О.А. Минбаєва, які представлені у табл. 2.4. Як видно з табл. 2.2, у щурів 1 групи з моделлю оперованої маткової труби після застосування при розтині яйцеводів діатермічної енергії потужністю 20 Вт, ушивання яйцеводів монокрилом та застосування загальноприйнятого методу профілактики злук спайковий процес III ст. розвинувся в 42,86 % тварин, а IV ст. – у 57,14 % тварин.

Продовження табл. 2.4

Групи	1 (n = 14)		2 (n = 14)		3 (n = 14)		4 (n = 14)		5 (n = 14)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Підпаювання кишечника	8	57,1	2	14,3	—	—	—	—		
Відсутність візуалізації яєчника	10	71,5	—	—	—	—	—	—		
Часткове «запаювання» яєчника	4	28,6	4	28,6	—	—	—	—	4	28,6
Набряк	4	28,6	6	42,9	—	—	—	—	2	14,3
Геморагічні кісти	4	28,6	6	42,9	—	—	—	—		

Водночас повна відсутність візуалізації яєчника спостерігалася в 71,5 % тварин, наявність конгломератів, підпаювань кишечника в 57,1 % тварин та наявність часткового «запаювання» яєчника, набряку та геморагічних кіст — у 28,6 % щурів. Усі ці виявлені зміни в черевній порожнині тварин 1 групи свідчать про високу травмуючу та спайкоутворюючу дію діатермічної енергії та неефективність загальноприйнятих методик профілактики спайкового процесу.

Застосування при розтині яйцеводів щурів 2 групи радіохвильової енергії потужністю 20 Вт, ушивання яйцеводів монокрилом та загальноприйнятого методу профілактики спайкового процесу призвело до розвитку спайкового процесу I ст. — у 28,6 % щурів, II ст. — у 57,1 % тварин та III ст. — у 14,3 %. Спайковий процес IV ст. не спостерігався, а кількість конгломератів у черевній порожнині щурів знизилася в 4 рази. Виявлені зміни свідчать про менш руйнівний вплив на тканини яйцеводів радіохвильової енергії та її меншу спайкоутворюючу дію.

Застосування радіохвильової енергії, ушивання яйцеводів монокрилом, протиспайкового гелю РЕО з СМС інтраопераційно у щурів 3 групи призвело до відсутності формування спайкового процесу II, III та IV ст., зниження у 1,5 рази формування спайкового процесу I ст. порівняно з 2 групою щурів та відсутністю спайкового процесу у 57,1 % щурів, що свідчить про високу ефективність протиспайкового гелю РЕО з СМС для профілактики розвитку спайкового процесу в післяопераційний період.

Застосування у щурів 4 групи радіохвильової енергії, ушивання яйцеводів монокрилом, протиспайкового гелю РЕО з СМС та БП у післяопераційний період призвело до відсутності формування спайкового процесу у 64,3 % та формування спайкового процесу I ст. у 35,7 % тварин, що у 1,2 рази було менше відповідних показників у щурів 3 групи.

Виконання у щурів 5 групи хірургічного розтину з наступним ушиванням яйцеводів монокрилом та застосуванням загальноприйнятого способу профілактики розвитку спайкового процесу призвели до розвитку спайкового процесу II ступеню у 14,3%, III ступеню у 85,7% тварин, частковому запаюванню яєчника на боці втручання у 28,6%, набряку - у 14,3% випадків.

Отримані результати розвитку спайкового процесу в черевній порожнині тварин 3 та 4 груп вірогідно відрізнялися від показників розвитку спайкового процесу в 1, 2 та 5 групах щурів, що свідчить про найбільшу нешкодуючу та протиспайкоутворюючу дію сумісного використання радіохвильової енергії, протиспайкового гелю РЕО з СМС та БП у післяопераційний період для профілактики розвитку спайкового процесу.

В подальшому проводилися гістологічні дослідження стану маткових рогів у 14 тварин 2, 3 та 4 груп. Для цього маткові роги 14 самок щурів 3 та 14 самок щурів 4 групи вилучалися та після проводки вивчалися мікроскопічно.

Після застосування у 14 самок щурів 2 групи для розтину маткових рогів радіохвильової енергії, гідроперітонеуму із 3 мл 0,9% NaCl та 0,1 мг дексаметазону для профілактики розвитку спайкового процесу нами одержані гістологічні дані наведені на рис. 2.21.

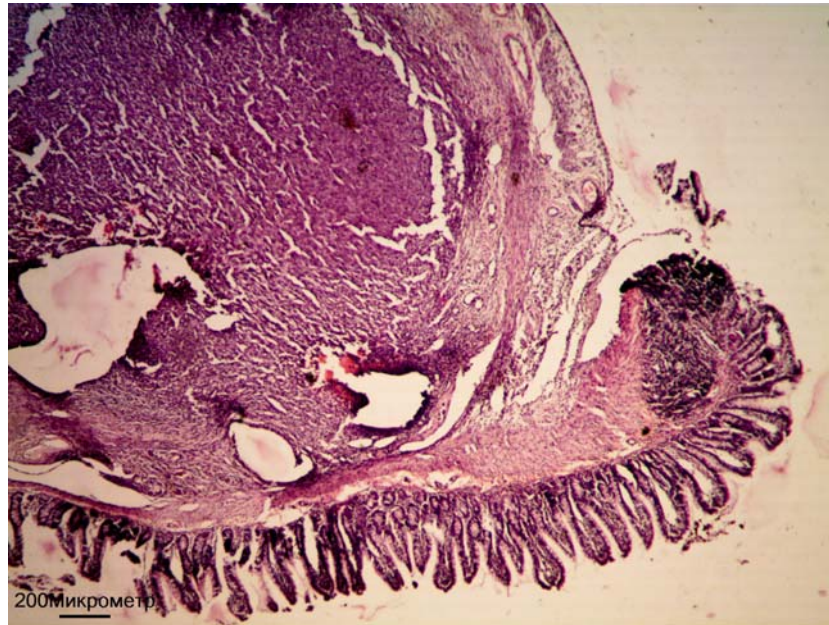


Рис. 2.21 Мікроскопічна картина маткових рогів самок щурів 2 групи після застосування радіохвильової енергії для їх розтину загальноприйнятого методу профілактики розвитку спайкового процесу

Як видно з рис. 2.21, після застосування у 14 самок щурів 2 групи для розтину маткових рогів радіохвильової енергії загальноприйнятого методу профілактики розвитку спайкового процесу спостерігалось часткове відновлення цілісності стінки яйцеводу та у 14,3% випадків його спаювання зі стінкою кишківника.

Після застосування у 14 самок щурів 3 групи для розтину маткових рогів радіохвильової енергії та РЕО з СМС для профілактики розвитку спайкового процесу нами одержані гістологічні дані наведені на рис. 2.22.

Після застосування у 14 самок щурів 4 групи радіохвильової енергії для розтину яйцеводу, РЕО з СМС та БП у післяопераційний період на протязі 5 діб нами спостерігалася гістологічна картина, яку подано на рис. 2.23.

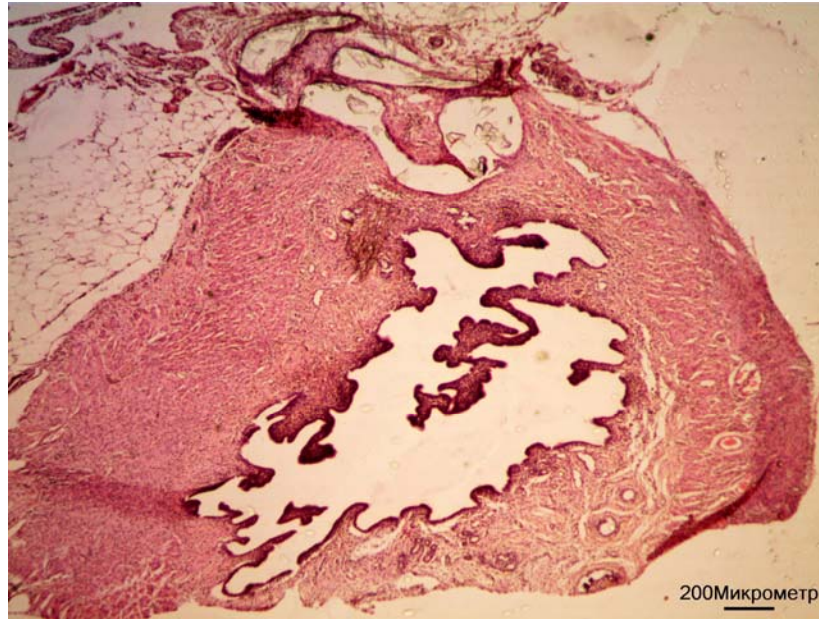


Рис. 2.22 Мікроскопічна картина маткових рогів самок щурів 3 групи після застосування радіохвильової енергії для їх розтину та РЕО з СМС для профілактики розвитку спайкового процесу.

Як видно з даних мікроскопічної картини рис. 2.22 та рис 2.23, після застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводу, РЕО з СМС інтраопераційно та БП у післяопераційний період протягом 6 діб настало повне відновлення стінки яйцеводу щурів 4 групи, а у самок мишей 3 групи – частини стінки яйцеводу.

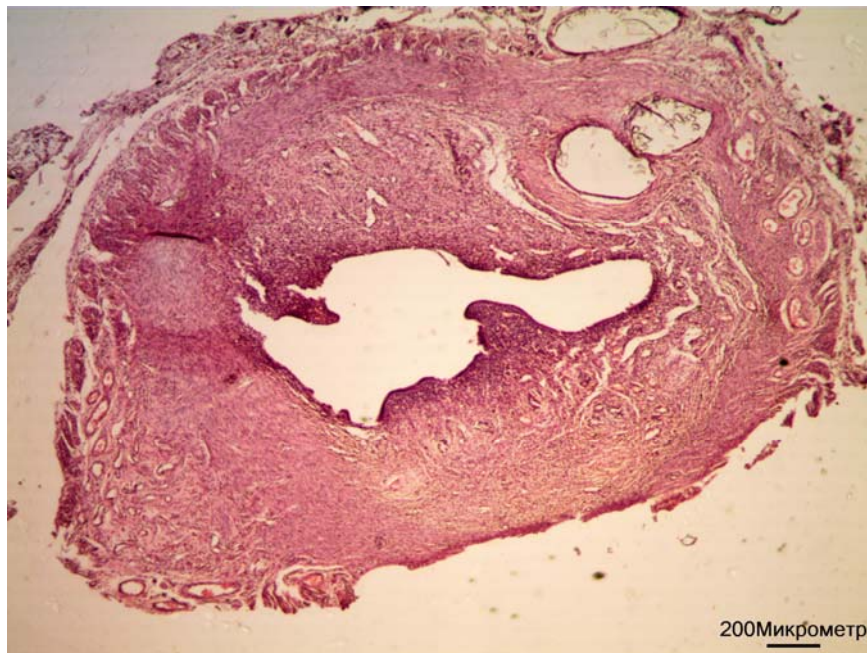


Рис. 2.23. Мікроскопічна картина маткових рогів щурів 4 групи після застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводу, РЕО з СМС інтраопераційно та БП у післяопераційний період.

У подальшому для оцінки впливу різних видів енергій, хірургічного пошкодження яйцеводів, різних протиспайкових препаратів і БП на фертильність щурів нами було проведено спарювання 70 самок щурів лінії Вістар 1–5 груп (по 14 тварин у кожній групі) та 14 самок 6 контрольної групи та виведення 84 тварин 1-6 груп з експерименту на 18 добу після спарювання з вивченням у них кількості ембріонів та жовтих тіл. Одержані результати подано в табл. 2.5.

Таблиця 2.5

Середні статистичні показники кількості плодів та жовтих тіл у піддослідних тварин ($M \pm m$)

Показник	Група					
	1 (n=14)	2 (n=14)	3 (n=14)	4 (n=14)	5 (n=14)	6 (n=14)
Кількість плодів	2,1 ± 0,5*	6,3 ± 1,2*	10,2 ± 1,3	11,0 ± 2,0	6,4 ± 1,3	11,2 ± 2,0
Кількість жовтих тіл	9,2 ± 0,9*	9,9 ± 1,1*	13,0 ± 0,9	13,5 ± 0,8	10,5 ± 0,9	14,2 ± 0,9

Примітка. * – вірогідність різниці з контрольною групою $p < 0,05$.

Як видно з табл. 3.2, застосування для розтину яйцеводів щурів 1 групи діатермічної енергії з подальшим ушиванням їх монокрилом та застосуванням для профілактики загальноприйнятих методик викликало достовірне зниження кількості ембріонів до $2,1 \pm 0,5$, що вірогідно відрізнялася від відповідних показників у щурів 6 контрольної групи.

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

Застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводів щурів 3 групи з подальшим ушиванням їх монокрилом і застосуванням для профілактики спайкового процесу сполучення поліетиленоксиду (PEO) з натрійкарбоксиметилцелюлозою (СМС) викликало достовірне збільшення

у 1,6 рази кількості ембріонів порівняно з їх кількістю у 2 групі щурів та невірогідно було у 1,09 рази менше від відповідних показників у тварин 6 контрольної групи.

Застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводів щурів 4 групи з подальшим ушиванням їх монокрилом і застосуванням для профілактики спайкового препарату РЕО з СМС з БП у післяопераційний період викликало достовірне збільшення у 1,75 рази кількості ембріонів у порівнянні з їх кількістю у тварин 2 групи та недостовірно відрізнялося від відповідних показників у 6 контрольній групі тварин. Застосування скалпелю для розтину яйцеводів, ушивання їх монокрилом та застосування загальноприйнятого методу профілактики розвитку спайкового процесу викликало збільшення частоти розвитку спайкового процесу, що достовірно у 1,75 рази зменшувало кількість ембріонів у порівнянні з відповідними показниками 6 групи щурів.

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

Результат експерименту на самках щурів лінії Вистар

При проведенні експериментальних досліджень на самках щурів лінії Вистар виявлено наступне:

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

2. Застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводів щурів та використання загальноприйнятої методики профілактики розвитку спайкового процесу викликає розвиток у післяопераційний період спайкового

процесу I та II ст. у більшості тварин та зниження у 3 рази частоти розвитку спайкового процесу III ст. і відсутності спайкового процесу IV ст., що підвищує фертильність у 3 рази піддослідних тварин порівняно з відповідним показником у щурів 1 групи, але у 1,8 рази вірогідно менше від відповідних показників у 6 контрольній групі тварин;

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

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

2.2 Експериментальне дослідження на мишах лінії BALB/c

Метою дослідження на 90 мишах лінії BALB/c було експериментальне обґрунтування застосування БП у хворих із ТВ, яким проводиться лікування метотрексатом, органозберігаючи втручання на маткових трубах з подальшим введенням метотрексату або втручання із видаленням маткової труби, що може визивати порушення кровообігу та функціональної повноцінності яєчників у післяопераційний період.

Для експериментального обґрунтування застосування БП у пацієнок із ТВ і вивченням його впливу на стан репродуктивних органів нами створено модель ПНЯ у 60 мишей лінії BALB/c у віці 3 міс.

В експерименті, проведеному у віварії ЦНДЛ ХМАПО, використовували самки мишей лінії BALB/c віком 6 міс., із регулярним естральним циклом, вагою $20,2 \pm 0,4$ г, які були розділені на три групи по 30 у кожній: перша – 30 тварин із моделлю ПНЯ без лікування, друга – 30 тварин з моделлю ПНЯ і лікуванням шляхом введення БП, третя – 30 інтактних тварин.

ПНЯ у 60 тварин моделювали за методом G.Y. Xiao та співавторів (2014), шляхом уведення циклофосфаміду в дозі 200 мг/кг (Baxter Oncology, Німеччина) і бусульфану (Aspen Pharma, Німеччина) у дозі 20 мг/кг [363]. 200 мг циклофосфаміду розводили в 20,0 мл фосфатно-сольового буферу (PBS), додавали 20 мг бусульфану, розведеного в 2 мл диметилсульфоксиду (ДМСО), і вводили внутрішньочеревно по 0,5 мл кожній тварині.

Лікування починали через 2 тиж. після початку хіміотерапії, коли в усіх мишей спостерігалася відсутність естрального циклу. Терапію проводили шляхом внутрішньом'язового введення БП по 0,01 мл 1 раз на добу упродовж 5 днів. Плацентарний матеріал отримували з інформованої згоди жінок після операції кесарів розріз. Для цього плаценту людини, доставлену протягом 3 год після операції кесарів розріз, фрагментували, до однієї частини тканини плаценти додавали дві частини PBS, тричі охолоджували зануренням у рідкий азот і відігрівали на водяній бані при температурі 37 С, центрифугували при 1500 об./хв, відбирали надосад із біотехнологічного препарату. Кріоекстракт заморожували неконтрольовано до мінус 196 градусів / – 196 °С і зберігали в рідкому азоті [16].

Досліджували динаміку зміни ваги тварин. Функцію яєчників тварин досліджували методом вагінальної цитології. Статеву функцію досліджували, підраховуючи кількість вагінальних пробок. Через 4 тиж. після хіміотерапії

по 15 тварин із кожної групи виводили з експерименту, проводили гістологічне дослідження препаратів органів статеві системи – яєчників та маток, проводився аналіз фертильної функції тварин. Через 12 тиж. з експерименту вивели решту 45 тварин 1 – 3 груп, а саме по 15 з кожної.

Упродовж експерименту тварини перебували при природньому освітленні, одержували стандартне харчування *ad libitum*. Для оцінки статевої та репродуктивної функції самок утримували з інтактними самцями лінії BALB/c, віку 6 міс. у співвідношенні 1:3. Утримання тварин відповідало чинним правилам про оснащення й утримання віварію.

Для експериментального обґрунтування застосування БП у пацієток із ТВ та запобігання розвитку у них синдрому ПНЯ, нами створено модель ПНЯ у 60 мишей лінії BALB/c віком 6 міс., із регулярним естральним циклом, вагою $20,2 \pm 0,4$ г., яких поділили на 2 групи по 30 тварин: 1 — група з моделлю передчасної недостатності яєчників без лікування, 2 — група з моделлю передчасної недостатності яєчників та лікуванням БП (по 0,01 г в/м 1 раз на добу протягом 5 діб). 3-ю контрольну групу тварин склали 30 мишей лінії BALB/c у віці 6 міс. із масою $20,2 \pm 0,4$ г., з регулярним естральним циклом без моделі передчасної недостатності яєчників.

У 60 тварин 1-ї та 2-ї груп ПНЯ моделювали за методом G.Y. Xiao та співавторів (2014) шляхом уведення циклофосфаміду в дозі 200 мг/кг (Baxter Oncology, Німеччина) і бусульфану (Aspen Pharma, Німеччина) у дозі 20 мг/кг [363]. 200 мг циклофосфаміду розводили в 20,0 мл фосфатно-сольового буферу (PBS), додавали 20 мг бусульфану, розведеного в 2 мл диметилсульфоксиду (ДМСО), і вводили внутрішньочеревно по 0,5 мл кожній тварині.

Лікування мишей 2-ї групи починали через 2 тижні після початку хіміотерапії, коли в усіх мишей спостерігалася відсутність естрального циклу. Терапію проводили шляхом внутрішньом'язового введення БП по 0,01 мл 1 раз на добу упродовж 5 днів. Плацентарний матеріал отримували

з інформованої згоди жінок після операції кесаріва розтину. Для цього плаценту людини, доставлену протягом 3 год після операції кесарів розтин, фрагментували, до однієї частини тканини плаценти додавали дві частини PBS, тричі охолоджували зануренням у рідкий азот і відігрівали на водяній бані при температурі 37 С, центрифугували при 1500 об./хв, відбирали надосад із біотехнологічним препаратом, який заморожували неконтрольовано до мінус 196 градусів / – 196 °С і зберігали в рідкому азоті [16].

Досліджували динаміку зміни ваги тварин всіх груп. Функцію яєчників тварин всіх груп досліджували методом вагінальної цитології. Статеву функцію досліджували, підраховуючи кількість вагінальних пробок. Через 4 тиж. після хіміотерапії по 15 тварин із кожної групи виводили з експерименту, проводили гістологічне дослідження препаратів органів статеві системи – яєчників та маток, проводився аналіз фертильної функції тварин. Через 12 тиж. з експерименту вивели решту 45 тварин 1 – 3 груп, а саме по 15 з кожної, проводили гістологічне дослідження препаратів органів статеві системи – яєчників та маток, проводився аналіз фертильної функції тварин.

Упродовж експерименту тварини перебували при природньому освітленні, одержували стандартне харчування *ad libitum*. Для оцінки статеві та репродуктивної функції самок утримували з інтактними самцями лінії BALB/c, віку 6 міс. у співвідношенні 1:3. Утримання тварин відповідало чинним правилам про оснащення й утримання віварію.

Експерименти на тваринах були проведені відповідно до Загальних принципів експериментів на тваринах, схвалених V конгресом з біоетики (м. Київ, 2013) і погодженими з положенням Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (м. Страсбург, 1986), що погоджено з комітетом з біоетики Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (протокол № 2 від 03.06.2013).

Результати експерименту на мишах лінії BALB/c.

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

Під час гістологічного дослідження препаратів яєчників мишей з експериментальною моделлю ПНЯ (1 група) через 4 тижні після хіміотерапії в паренхімі цього органу виявлялися різке зменшення кількості первинних і повна відсутність вторинних фолікулів. Виявлено збільшення кількості жовтих тіл і атретичних фолікулів з дегенерацією і наступною атрофією зародкового епітелію. При цьому спостерігалось розростання інтерстиціальної тканини, яка заміщає генеративні структури яєчника. Виявлялася також збільшена кількість фібробластичних клітинних елементів і колагенових волокон, яке свідчить про розростання строми органу (рис. 2.24).

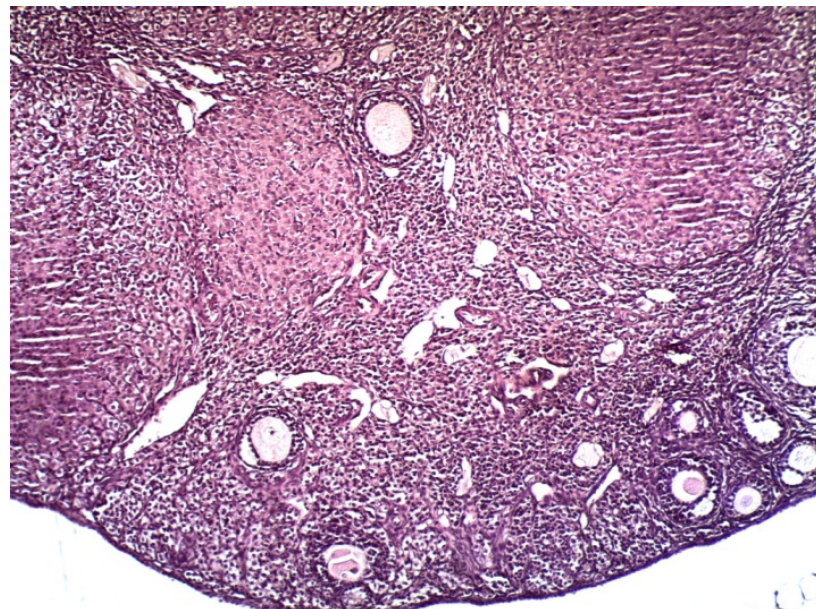


Рис. 2.24. Гістологічний препарат яєчника миші через 4 тижні після хіміотерапії (1 група). Зменшення кількості первинних і повна відсутність вторинних фолікулів; збільшення кількості жовтих тіл і атретичних фолікулів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. $\times 100$.

Морфологічні прояви патологічного процесу в слизовій оболонці **матки**, характерні для спостереження через **4 тижні** після хіміотерапії (**1 група**), стосувалися, в першу чергу, порушень місцевої гемодинаміки. Ці порушення поширювалися також і на міометрій. Кровоносні судини були місцями затромбовані, місцями виявлялася гіпотрофія м'язових волокон міометрія, а також дистрофічні явища у вигляді їх вакуолізації (рис. 2.25).

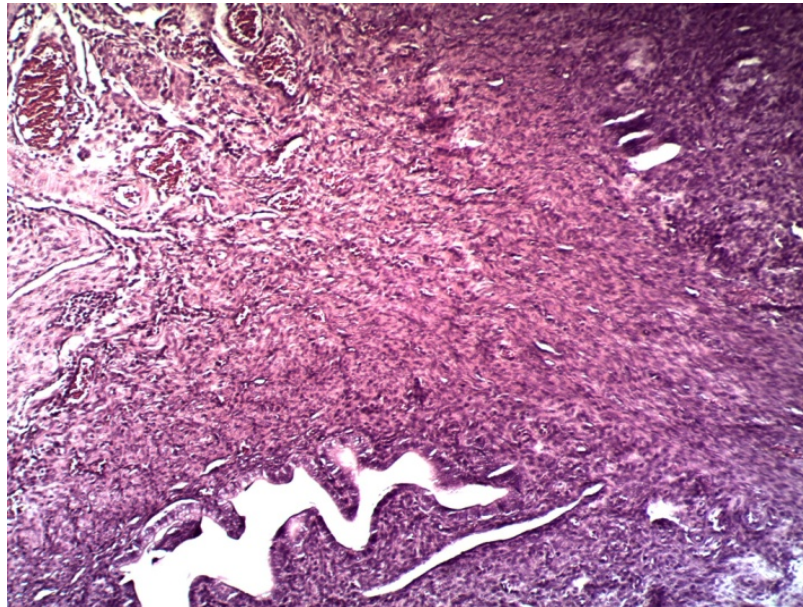


Рис. 2.25. Гістологічний препарат матки миші через 4 тижні після хіміотерапії (1 група). Гіпоплазія і сплющення ендометрія; дифузний розвиток сполучної тканини; частина м'язових волокон розпушена, фрагментована, гіпотрофічно змінена. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. $\times 100$.

В ендометрії виявлялася гіпоплазія і сплющення клітин, а також дифузний розвиток сполучної тканини, групові залози практично не зустрічалися, поодинокі виявлялися рідко і зменшеного діаметра, строма ендометрія, а також міометрій були достовірно стоншені і атрофічні. У глибоких шарах губчастої тканини відзначали парціальний некроз с фрагментацією клітин; скупчення клітин, схожих на макрофаги; затромбовані кровоносні судини з наявністю грубої мережі колагенових волокон в отворах. Тривалий стійкий стаз еритроцитів призводив до припинення кровообігу в цих зонах.

М'язові волокна в цій зоні були вакуолізовані, що свідчило про гіпоксичний стан міометрія. Часто внутрішньоепітеліально зустрічалися макрофаги, лімфоцити, іноді спостерігалися мікрокісти. Була відсутня чітка межа епітелію з підлеглою стромою.

На окремих ділянках слизової оболонки епітеліальні клітини мали палисадний вигляд – їх ядра були розташовані перпендикулярно до основної мембрани. Також відзначалася осередкова проліферація епітелію, «злиття» його з субепітеліальним шаром.

Власна пластинка була з підвищеним клітинним вмістом, ущільнена. Серед клітинних елементів в ній виявлялися нейтрофіли, макрофаги, фібробласти, лімфоцити.

Іноді було видно кістозні утворення. При забарвленні пікрофуксином по Ван Гізон в цих ділянках строми виявлялися більш грубі колагенові волокна, що вказувало на фіброзні зміни ендометрія. Місцями власна пластинка слизової оболонки була набряклого, різко гіперемованою, відзначалися плазмодіapedез, діapedезні крововиливи.

У міометрії частина м'язових волокон була розпушена, фрагментована, гіпотрофічно змінена (див. рис. 2.25). Місцями м'язові волокна були вакуолізовані, сполучнотканинні прошарки розширені, в них була посилена колагенова складова. Кровоносні судини всіх шарів виражено розширені і повнокровні. Простежувалася певна колагенізаціяперівазальної тканини.

При мікроскопічному дослідженні препаратів **яєчників** мишей з експериментальною моделлю ПНЯ (**1 група**) через **12 тижнів** після хіміотерапії в паренхімі яєчників спостерігалася відсутність генеративних структур, а саме фолікулів на всіх стадіях розвитку при збільшенні кількості дегенеруючих жовтих тіл і атретичних фолікулів. Дозріваючі фолікули не визначались. Зустрічалися дрібні кісти, що утворилися з дегенеруючих фолікулів (рис. 2.26).

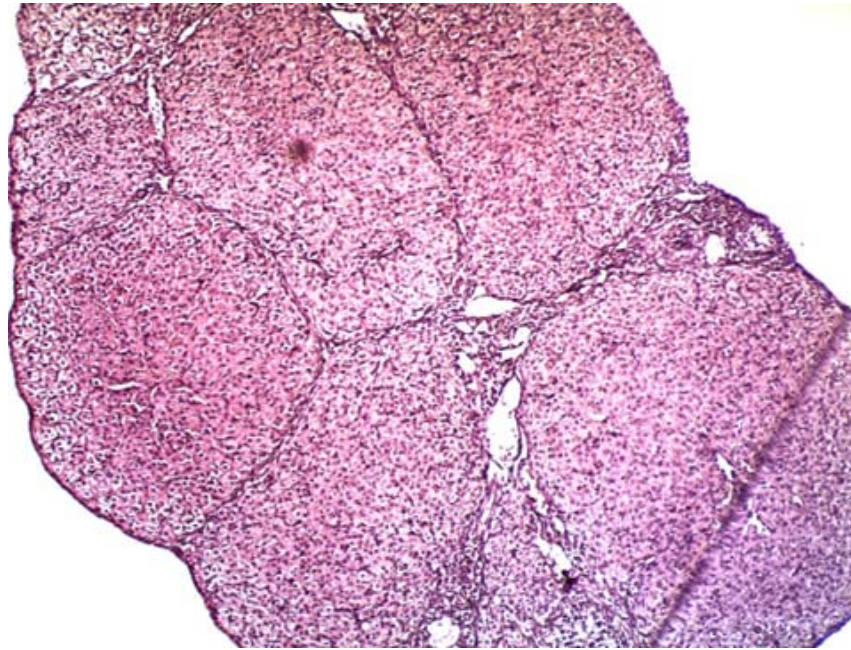


Рис. 2.26 Гістологічний препарат яєчника миші через 12 тижнів після хіміотерапії (1 група). Перероджені жовті тіла і атретичні фолікули. Забарвлення гематоксилином і еозином. Спостерігається гіпертрофія інтерстиціальних клітин. Зб. $\times 100$.

Мікроскопічно через **12 тижнів** після хіміотерапії в **матці** мишей **1 групи** на окремих ділянках слизової оболонки відзначалася не різко виражена гіпотрофія епітелію. В стромі слизової оболонки на одних ділянках було видно чітко розширену, повнокровну субепітеліальну капілярну сітку і розширені, заповнені кров'ю тонкостінні судини в глибоких шарах слизової оболонки (явища парезу і застою крові), на інших – суцільні поля крововиливів, які часто заповнювали всю пластинку слизової оболонки (рис. 2.27). В судинах часто була видна агрегація еритроцитів, в деяких – відділення формених елементів від плазми. Все це можна розцінити, як судинну декомпенсацію. Колагенова складова стромі слизової оболонки була мало змінена. Тампоновані кров'ю судини, крововиливи були і в міометрії (як між окремими невеликими пучками м'язових волокон, так і в розширених сполучнотканинних зонах між різними шарами міометрія).

Всередині глибоких зон (переважно внутрішнього шару міометрія) зазначалося розширення судин і просочування плазми, розростання сполучнотканинних прошарків, а також інфільтрація круглоклітинними елементами. Місцями виявлялися часткове витончення і вакуолізація м'язових волокон, що є ознаками гіпоксії тканини.

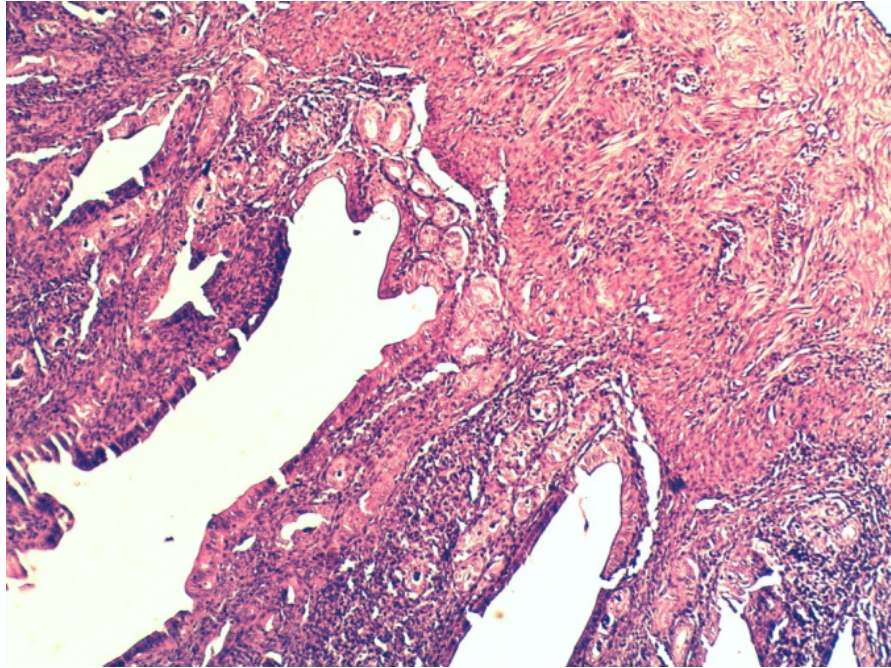


Рис. 2.27. Гістологічний препарат матки миші через 12 тижнів після хіміотерапії (1 група). Розширені, заповнені кров'ю тонкостінні судини в глибоких шарах слизової оболонки (явища парезу і застою крові). Розростання сполучної тканини і інфільтрація круглоклітинними елементами. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. $\times 100$.

Результати гістологічних досліджень репродуктивних органів мишей 2 групи, після лікування біотехнологічним препаратом після хіміотерапії.

При мікроскопічному дослідженні **яєчників** мишей **2 групи**, яких лікували БП, через **4 тижні** після хіміотерапії, в паренхімі органу спостерігався набряк переважно мозкової речовини. Виявлялися регене-

ративні фоллікулоподібні структурні елементи і жовті тіла на різній стадії функціонування (рис. 2.28). При цьому спостерігалися дегенерація зародкового епітелію і гіпертрофія інтерстиціальних клітин.

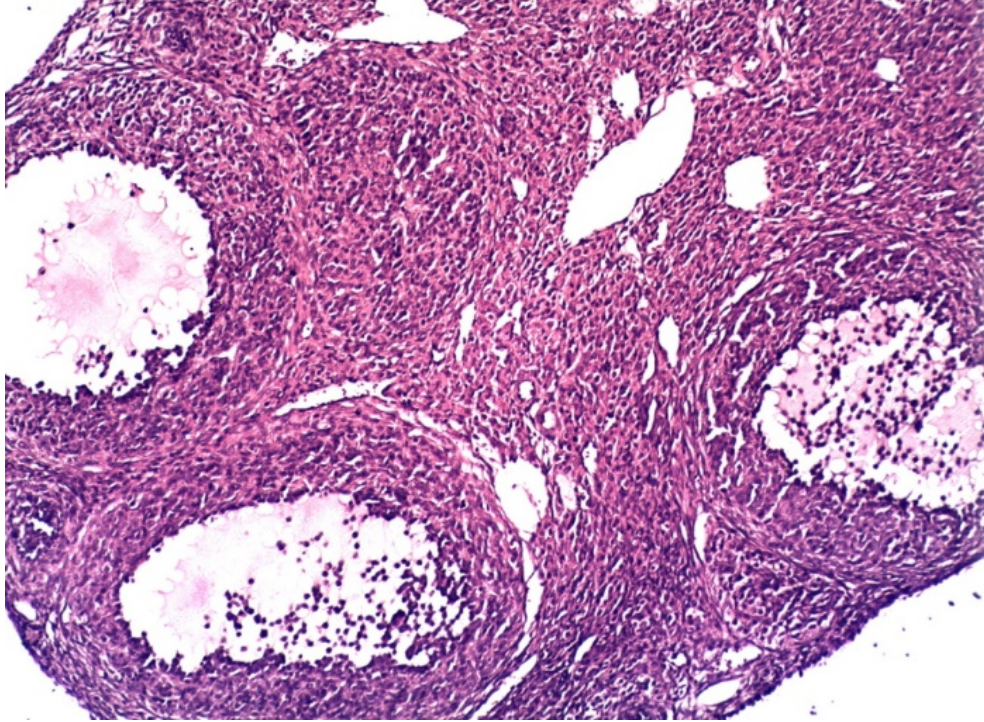


Рис. 2.28. Гістологічний препарат яєчника миші через 4 тижні після хіміотерапії і лікування БП (2 група). набряк переважно мозкової речовини. Фоллікулоподібні структури і жовті тіла. Збарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. $\times 100$.

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

При мікроскопічному дослідженні препаратів **матки** мишей через **4 тижні** після хіміотерапії і лікування із застосуванням БП (**група 2**) було виявлено, що ознаки патології зникають.

Мікроскопічно іноді на поверхні ендометрія і в просвіті деяких маткових залоз, які визначалися у великій кількості, спостерігалися незначні скупчення еозинофільної гомогенної маси (рис. 2.29).

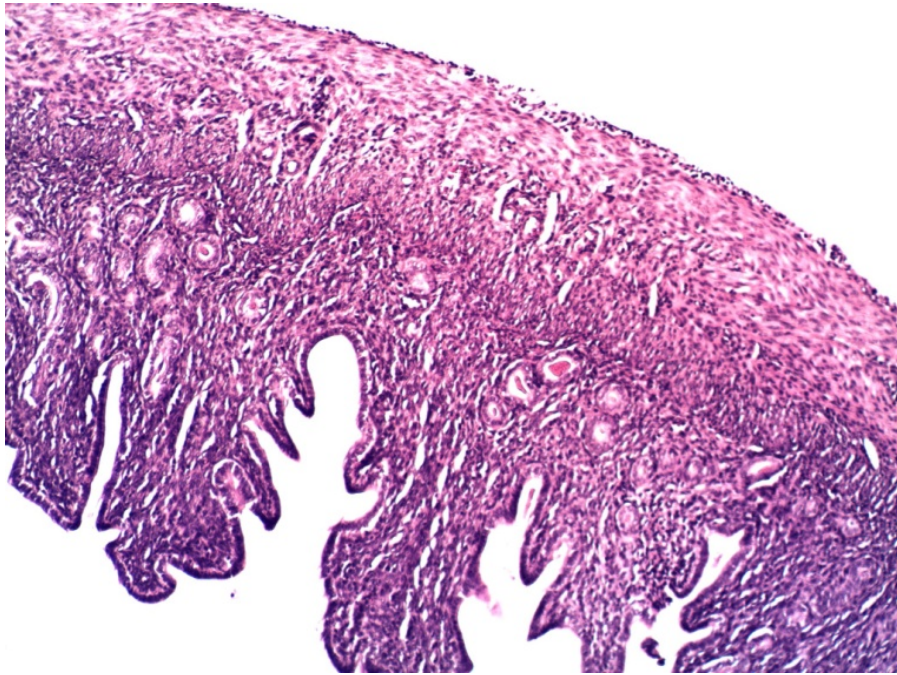


Рис. 2.29. Гістологічний препарат матки миші через 4 тижні після хіміотерапії і лікування БП (2 група). Незначні скупчення еозинофільної гомогенної маси в маткових залозах. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. $\times 100$.

Просвіт залоз був часто розширений. Епітелій, що вистилає поверхню слизової оболонки, і епітелій маткових залоз – високий циліндричний багаторядний – місцями чітко проліферував. Ядра клітин були різної форми: від овальної до витягнутої. Практично скрізь ядра були зміщені до апікального полюсу клітин і нерідко в них спостерігалися фігури мітозу. Цитоплазма цих клітин була просвітленою і слабо забарвлювалася.

При гістологічному дослідженні **яєчників** мишей, яких лікували БП плаценти, через **12 тижнів** після хіміотерапії (**2 група**), було виявлено, що набряк паренхіми яєчника був набагато менший, ніж в попередній термін дослідження. Фібробластів також ставало менше, тобто розростання строми припинялося. Виявлялося часткове відновлення структури яєчника, яке виражалося в тому, що визначалося кілька генеративних елементів, що представляли собою окремі примордіальні, дозріваючі і атретичні фолікули,

а також – жовті тіла, які перебували в фізіологічному співвідношенні (рис. 2.30).

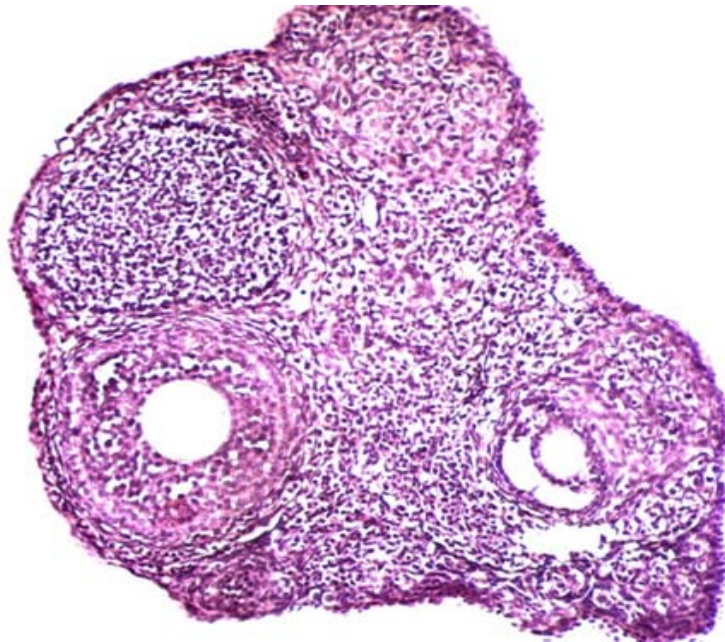


Рис. 2.30. Гістологічний препарат яєчника миші через 12 тижнів після хіміотерапії і лікування БП (2 група). Часткове відновлення структури яєчника. Фоллікулоподібні структури, первинні фоллікули і жовті тіла. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. $\times 100$.

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

Загалом, морфологічна картина матки практично не відрізнялася від такої у здорових самок (рис. 2.31). Мікроскопічно в слизовій оболонці матки більшості самок мишей прояви запалення в стромі і дистрофічні зміни в епітеліальній вистилці практично були відсутні або мали дрібноосередковий характер, судинна мережа була помірно повнокровоною. Місцями зберігалися розширені судини без ознак пошкодження ендотелію, а також спостерігалася помірна вакуолізація міоцитів.

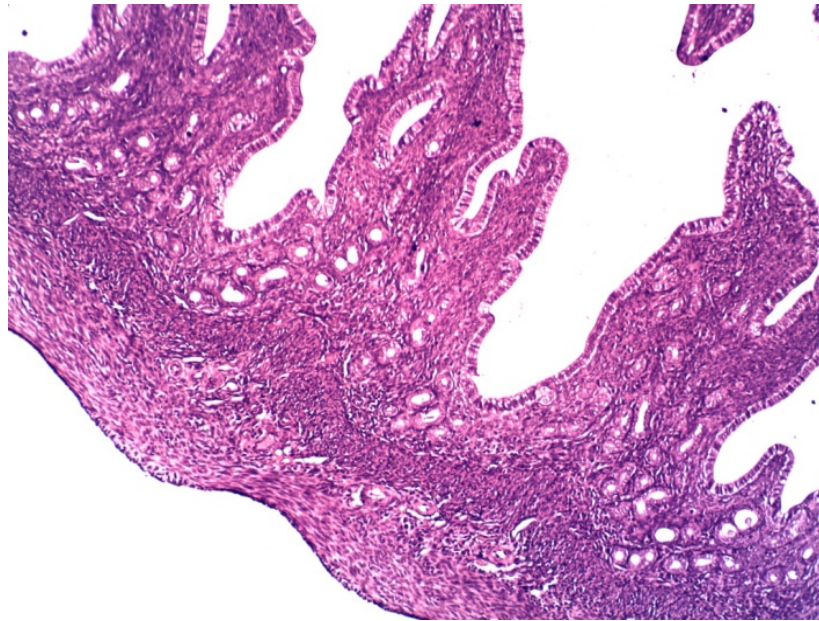


Рис. 2.31. Гістологічний препарат матки миші через 12 тижнів після хіміотерапії і лікування БП (2 група). Нормальна клітинність строми ендометрія. Відсутність дистрофічних змін в епітеліальному вистиланні. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. $\times 100$.

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

Результати гістологічних досліджень репродуктивних органів мишей контрольної 3 групи.

Поверхня яєчника мишей була покрита одношаровим кубічним епітелієм (шар зародкового епітелію), під яким видно дуже тонку сполучно-тканинну пластинку– білкову оболонку. В яєчнику добре розрізнялися коркова і мозкова зони. У корковій зоні було видно різні генеративні структури: примордіальні фолікули (зародкові яйцеклітини, оточені шаром сплоснених клітин); фолікули, оточені одним шаром гранульозних клітин; фолікули, що розвиваються, з різним ступенем зрілості (з двома і більше шарами гранульозних клітин); фолікули на різних стадіях атрезії; функціонуючі жовті тіла; рубці після інволюції жовтих тіл.

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

При мікроскопічному дослідженні в яєчниках контрольних мишей 3 групи зустрічалися всі типові генеративні елементи яєчників на різних стадіях розвитку. Співвідношення генеративних елементів, таких як примордіальні, що ростуть, зрілі, атретичні фолікули і жовті тіла на різній стадії функціонування, відповідало фізіологічній нормі. У паренхімі яєчників зустрічалися ніжні колагенові волокна, забарвлені пікрофуксином при забарвлюванні препаратів за методом ванГізона. Зростаючі і дозріваючі фолікули в яєчниках тварин даної групи були виявлені в достатній мірі і також відповідали фізіологічній нормі (рис. 2.32).

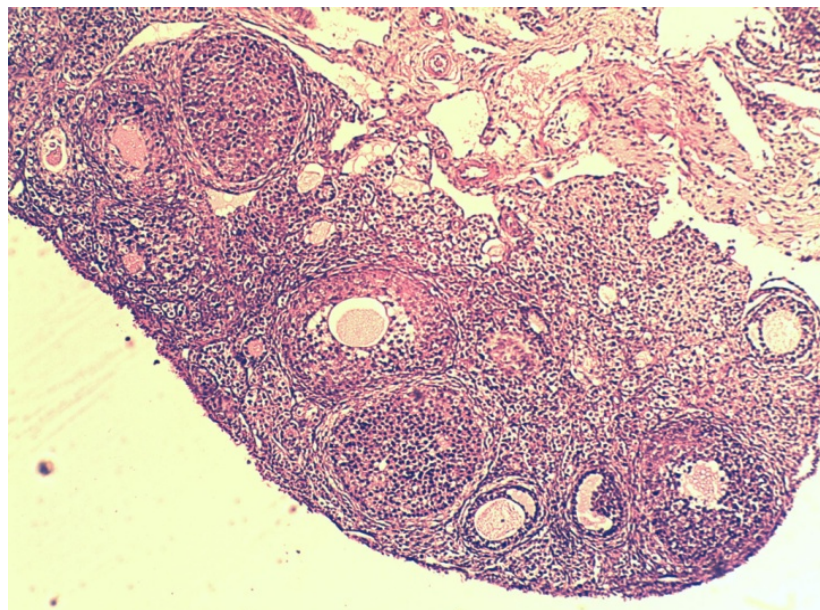


Рис. 2.32. Гістологічний препарат яєчника миші. 3 група – інтактні тварини (контроль). Генеративні структури на різних стадіях розвитку. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. $\times 100$.

Стан матки у експериментальних тварин є біологічним тестом для визначення функціональної активності яєчників, оскільки гормони останніх впливають на ступінь проліферативних процесів, які в ній відбуваються. У

даній групі морфологічна будова матки в процесі дослідження відповідала фазам проєструс і еструс.

Під час гістологічного дослідження **матки** контрольних мишей **3 групи** її мікроскопічна картина відповідала фізіологічній нормі. При цьому спостерігали виражений потовщений ендометрій, в стромі якого виявлялися як поодинокі, так і групи залоз, характерні для репродуктивного віку (рис. 3.23). У контрольних тварин мікроскопічно роги матки були помірно потовщені, повнокровні. При цьому виявлялася виражена складчастість слизової оболонки (рис. 2.33). Стінка маткових рогів була помірної товщини, в ній визначалися функціональний і базальний шари ендометрію, а також міометрій. Епітелій, що вистилає поверхню слизової оболонки, був високий кубічний, однорядний. Його ядра, розташовані на одному рівні, були овальної форми, а верхній контур цитоплазми – рівний.

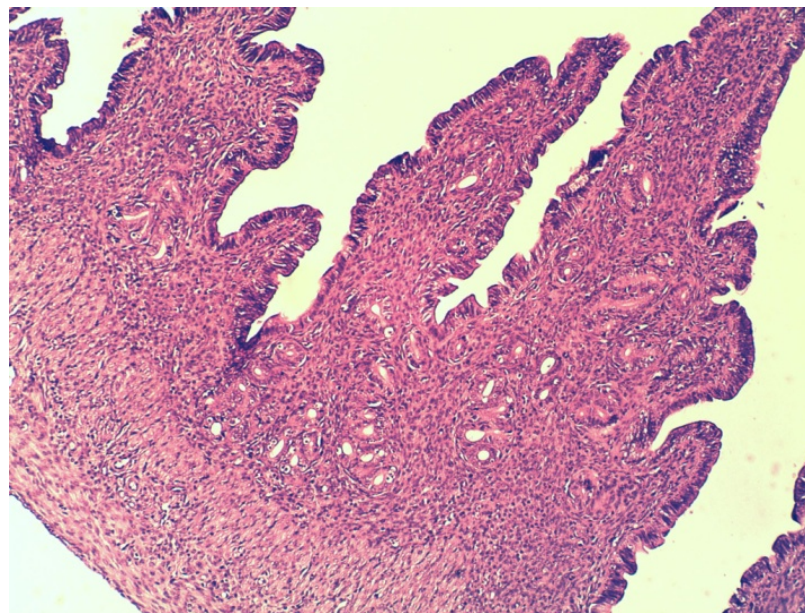


Рис. 2.33. Гістологічний препарат матки миші. 3 група – інтактний контроль.

Велика кількість як одиничних, так і групових залоз; потовщений ендометрій; нормальна строма ендометрія. Забарвлення гематоксином і еозином, Зб. $\times 100$.

Маткові залози були численні, помірно розширені, прямі і розташовані, переважно, у функціональному шарі. Власна пластинка слизової оболонки була

представлена пухкою сполучною тканиною, досить багатоклітинною. Однак функціональний шар її був більш пухкий і менш насичений клітинами. Ядра клітин були великі, округло-овальні, нормохромного забарвлення. Мітози в клітинах епітелію і строми не встановлені. Капілярна мережа не розширена.

Нами проведено порівняльну оцінку зміни маси тіла, динаміку відновлення естральних циклів та статевої активності мишей 1,2 та 3 (контрольної) груп. У всіх тварин 1 та 2 груп після відтворення моделі передчасної недостатності яєчників вага різко знижувалася до 17,5 г із подальшим повільним відновленням. Водночас визначалися зміни загального стану - гіподинамія, зваленість шерсті, каламутність очей. При цьому вага тварин 2 групи відповідала показникам контрольної групи вже на 5 тижні та складала 21 г, а на 8 тижні досягла 22,1 г. У 1 групі тварини відновлювали вагу до 21,1 г лише на 8 тижні. Водночас, з відновленням ваги поліпшувався загальний стан та вид тварин. Динаміка змін мишей 1,2 та 3 груп надана на рис.2.34, а динаміка відновлення естрального циклу на рис. 2.34.

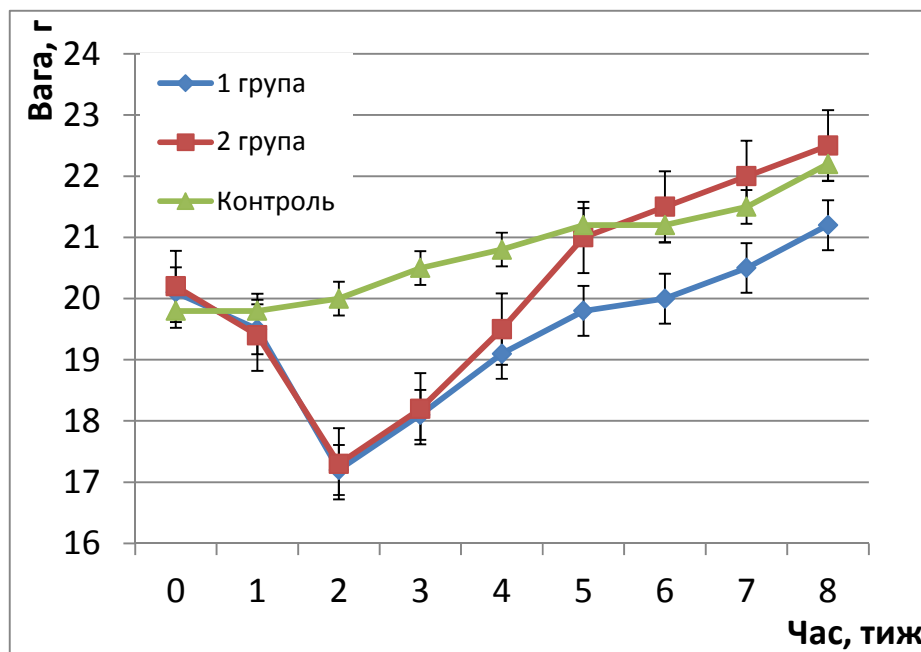


Рис. 2.34. Динаміка зміни ваги тварин 1, 2 та 3 (контрольної) груп

Вивчаючи кількість естральних циклів методом вагінальних мазків у 3 контрольній групі, у всіх тварин спостерігали регулярний цикл. У тварин 1 та 2 груп після хіміотерапії спостерігали відсутність поверхневого епітелію

в мазках, циклічність почала з'являтися через 5 тиж. після хіміотерапії, а через 8 тиж. спостерігалася у 50 % мишей, що відповідає літературним даним щодо цієї моделі. Використання БП відновлювало до 5 тиж. естральний цикл у 70% тварин. Слід зазначити, що після хіміотерапії у більшості тварин 1 і 2 груп не відновлювався регулярний 4-денний естральний цикл, спостерігалася періодична поява в мазку зроговілих клітин поверхневого епітелію у строк від 3 до 8 днів, що свідчило про естрогенну насиченість організму, яка можлива без овуляції, що представлено на рис. 2.35.

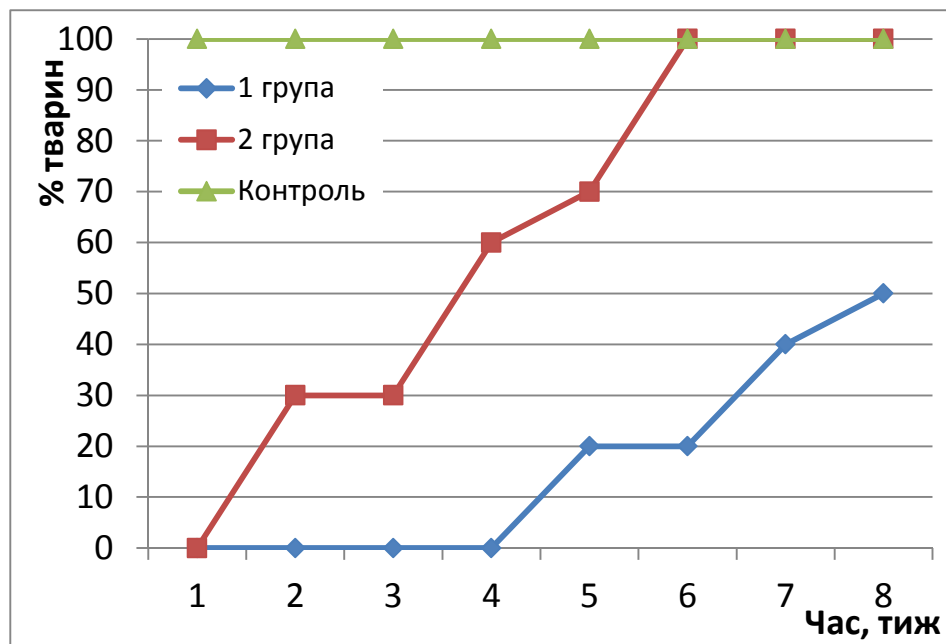


Рис. 2.35. Динаміка відновлення естральних циклів мишей 1,2 та 3 (контрольної) груп

Відновлення естрального циклу корелює з вагою мишей. Так, при порівнянні маси тварин і настання регулярного естрального циклу було зазначено, що миші вагою менше 18 г рідко мають регулярний естральний цикл.

Вивчення статевої функції тварин 1, 2 і 3 груп засвідчило, що кількість ефективних парувань у 1 групі тварин після відтворення моделі ПНЯ склало 30 % на 8 тижні, що відповідає даним літератури для експериментальної моделі (рис. 2.36). У разі використання БП для лікування ПНЯ цей показник підвищувався до 80 %. Статева функція мишей 3 групи підновлювалась на другому тижні.

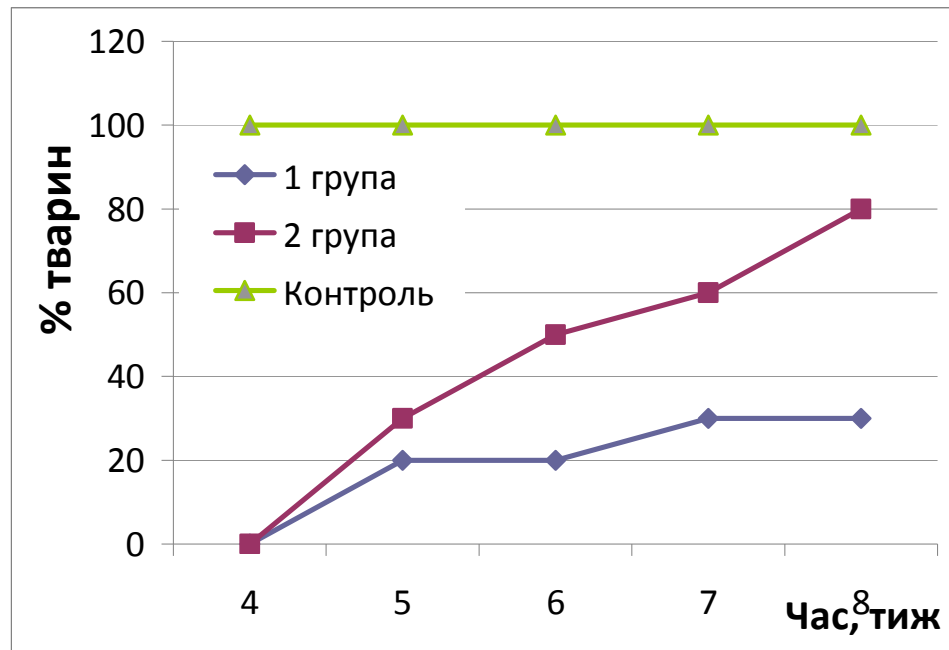


Рис. 2.36. Динаміка відновлення статевої активності мишей 1, 2 та 3 (контрольної) груп

При дослідженні репродуктивної функції було виявлено, що протягом експерименту у самиць 3 контрольної групи вагітність настала в 90 % тварин, у середньому народилось 12 плодів. Однак у самиць 1 та 2 груп у період 8 тижневого спостереження вагітностей не зареєстровано, тому перспективою подальших досліджень вважаємо вивчення впливу БП на стан репродуктивної функції тварин у більш віддалених термінах, а саме 12 та 16 тижнях.

Резюме

При проведенні через 12 тижнів морфологічного дослідження статевих органів експериментальних тварин з модельованою передчасною недостатністю яєчників встановлено, що введення БП сприяє відновленню морфологічної структури матки і частковому відновленню структури яєчників з появою в них фолікулоподібних генеративних елементів.

Внутрішньом'язове введення біотехнологічного препарату у мишей з експериментальною ПНЯ сприяє відновленню ваги тварин у 1,6 рази швидше порівняно з очікувальним спостереженням.

Через 5 тижнів після моделювання ПНЯ повне відновлення естральних циклів відбулося у 20% тварин 1 групи та у 70% - другої, яким застосовували БП.

При вивченні статевої функції експериментальних тварин з'ясовано, що на 8 тижні кількість ефективних парвань у 1 групі дорівнювало лише 30 %, в той час як у 2 групі при введенні БП цей показник підвищувався до 80%.

Отримані результати викладені у наступних публікаціях:

1. Козуб ММ, Козуб МІ, Скибіна БП. Експериментальне обґрунтування застосування кріоекстракту плаценти у пацієток при синдромі передчасної недостатності яєчників. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2016; 27(ч. 1): 117–23.

2. Козуб ММ, Прокопюк ВЮ, Козуб МІ, Прокопюк ОВ, Скибіна БП. Порівняльна характеристика різних методик оперативного лікування, профілактики спайкоутворення та післяопераційної реабілітації у щурів з моделлю трубної вагітності в експерименті. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2016; 27(ч. 2): 224–31.

3. Kozub MM, Prokoryuk VY, Skibina KP, Prokopiuk OV, Kozub NI. Comparison of various tissue and cell therapy approaches when restoring ovarian, hepatic and kidney's function after chemotherapy-induced ovarian failure. *Experimental oncology*. 2017; 3: 181–6.

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

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

РОЗДІЛ 3

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1 Характеристика клінічних груп дослідження

Для виконання поставлених у роботі завдань проведено комплексне дослідження, засноване на результатах обстеження та лікування 518 жінок що зверталися по медичну допомогу до Харківського міського центру гінекологічної ендоскопії у СМБПБ № 5 м. Харкова протягом 2006–2009 рр., відділення інвазивних методів діагностики та лікування Харківського обласного клінічного перинатального центру у 2010–2015 рр. та філії Харківського міського центру гінекологічної ендоскопії у Харківському клінічному пологовому будинку № 2 ім. М. Х. Гельферіха за період 2006–2015 рр.

Першу (контрольну) клінічну групу склали 60 (11,6 %) практично здорових жінок. 458 (88,4 %) пацієток із діагнозом ТВ, що були гемодинамічно стабільні з незруйнованою матковою трубою, що діагностовані або неінвазивними, або інвазивними методами, віком від 20 до 42 років були розподілені на три групи:

Друга група зі 152 пацієток з ТВ, під час лікування яких застосовували радіохвильову енергію, РЕО з СМС із метою запобігання виникненню спайкового процесу та фізіотерапевтичне лікування в післяопераційний період із метою реабілітації функції оперованої маткової труби.

До 3 клінічної групи увійшли 154 пацієтки з ТВ, для лікування яких застосовували радіохвильову енергію, РЕО з СМС із метою запобігання виникненню спайкового процесу, фізіотерапевтичне лікування та БП із метою реабілітації функції оперованої маткової труби.

До 4 клінічної групи увійшли 152 пацієтки з ТВ, під час лікування яких застосовували радіохвильову енергію, гіалуронат натрію із метою

запобігання виникненню спайкового процесу, фізіотерапевтичне лікування та БП із метою реабілітації функції оперованої маткової труби.

Критерії зарахування пацієток: діагноз трубна вагітність; вік від 20 до 42 років; відсутність наявної соматичної патології; бажання та можливість брати участь у дослідженні; етнічна однорідність.

Критерії відрахування пацієток. Будь-які клінічно значущі стани, які могли б вплинути на безпеку пацієтки, результати оцінок, проведених у межах дослідження, або порушити процес проведення дослідження. Наявні на цей час захворювання або стани, які могли вплинути на інтерпретацію даних з безпеки та ефективності досліджуваної терапії або які є протипоказаннями до неї: ознаки значної кровотечі або підвищений ризик кровотечі, пов'язаний з порушенням гемостазу; органічні ураження зі схильністю до кровоточивості; гострі інфекційні захворювання бактеріальної етіології; тромбофілічні стани.

Критеріями включення до контрольної групи стали відсутність гінекологічної патології при клінічному, ультразвуковому, гормональному та біохімічному дослідженнях.

У процесі виконання дисертаційної роботи нами використовувався етапний метод обстеження хворих із ТВ:

I етап — клініко-анамнестичне обстеження, що включало знайомство з пацієтками, збір анамнезу, клінічний і гінекологічний огляд, вивчення даних катамнезу;

II етап — клініко-лабораторне обстеження:

- а) вивчалися рівні гормонів (β -ХГЛ у сироватці крові);
- б) оцінювався стан яєчників у післяопераційний період (вміст ФСГ, ЛГ, естрадіолу, пролактину, тестостерону, прогестерону) у сироватці крові, оцінювалися дані базальної температури;

III етап — інструментальні дослідження: ультразвукове дослідження внутрішніх статевих органів пацієток для виявлення місця розташування

ТВ, стану ендометрія та яєчників, ГСГ для вивчення прохідності маткових труб у післяопераційний період;

IV етап — ендоскопічні методи дослідження: лапароскопія з оцінкою стану маткових труб, виявлення місця розташування ТВ, визначенням ступеня спайкового процесу за його наявності. Гістероскопія з біопсією ендометрія перед проведенням програми ЕКЗ із метою вивчення стану рецепторів ендометрія до його проведення та повторно після застосування БП для стимуляції їх відновлення.

I етап. Клініко-анамнестичні дані

Обстеження жінок починали зі збору анамнестичних даних. Під час аналізу клінічних даних особливу увагу приділяли порушенням репродуктивної функції, враховували й аналізували скарги хворих, їх вік, перенесені в дитинстві захворювання, характер становлення та особливості менструальної функції, наявність соматичних і гінекологічних захворювань.

Динамічний контроль ефективності лікування пацієнток 2–4 клінічних груп проводили на підставі відісланих пацієнткам та одержаних нами анкет і на підставі повторних оглядів пацієнток із наступним проведенням додаткових клініко-лабораторних досліджень.

Під час оцінки гінекологічного статусу особливу увагу приділяли стану матки, яєчників, крижово-маткових зв'язок, склепінь піхви. Дані бімануального гінекологічного обстеження доповнювали показниками стану матки, яєчників, маткових труб, отриманими під час УЗД та лапароскопії.

Під час визначення репродуктивної функції жінок ми спиралися на критерії ВООЗ, за якими безплідним вважається шлюб, у якому не виникає вагітності в дружини за умови регулярних статевих стосунків без застосування будь-яких протизаплідних засобів протягом року за умови дітородного віку подружжя.

Пацієнтки, що спостерігалися, були мешканками міста Харкова та районів Харківської області. Мешканок міста Харкова серед обстежених було 401 (77,4 %), мешканок Харківської області — 117 (22,6 %).

Характеристика професійно-трудової діяльності пацієнток мала такий вигляд: робітничі спеціальності — 76 (14,7 %), службовці — 240 (46,3 %), домогосподарки — 202 (39 %). Серед хворих, зайнятих у сфері виробництва, в 17 (3,3 %) було зазначено про тривалий контакт із професійними шкідливостями. Матеріально-побутові умови в усіх жінок задовільні.

Віковий склад пацієнток, яких спостерігали, подано в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Віковий склад пацієнток, яких спостерігали

Вік хворих	Кількість хворих (%)	
	Контрольна група	Хворі з ТВ
До 35 років	46 (76,7 %)	377 (82,3 %)
Понад 35 років	14 (23,3 %)	81 (17,7 %)
Усього хворих	60 (100 %)	458 (100 %)

Як видно з табл. 3.1, більшість пацієнток 1 контрольної та пацієнток із ТВ з 2, 3, 4 груп були віком до 35 років.

Серед 518 жінок, що спостерігалися, 396 (76,4 %) жінок були одружені, у 121 (23,4 %) з них шлюб був повторний. У 122 (23,6 %) шлюб не був зареєстрований. Статевим життям жили всі 518 пацієнток, із яких 68 (13,3 %) мали до захворювання випадковий статевий зв'язок. Соматичні захворювання визначено в загальній кількості спостережуваних жінок 1 – 4 клінічних груп представлені в табл. 3.2. Особливості менструальної функції у спостережуваних жінок 1 – 4 клінічних груп подано в табл. 3.3. Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу спостережуваних жінок 1– 4 клінічних груп наведено в табл. 4.4. Як видно з табл. 3.2, у більшості спостережуваних жінок 1–4 клінічних груп спостерігалися гострі респіраторні захворювання, дитячі інфекції, хронічний тонзиліт, бронхіт, пневмонія, вегето-судинна дистонія.

Як видно з табл. 3.3, менструації у більшості жінок 1–4 клінічних груп 462 (89,2 %) почалися у віці 12 – 15 років. Раннє настання менархе (10–

11 років) відзначено у 30 (5,8 %) жінок, пізніє (16–17 років) — у 26 (5,0 %) хворих. Різні форми порушення встановлення менструальної функції були визначені у 206 (39,8 %), а проходження менструацій — у 65 (12,5 %) жінок. При цьому у 39 (7,5 %) порушення менструального циклу відбувалося за типом поліменореї, у 34 (6,6 %) — за типом олігоменореї, 34 (6,6 %) пацієнток турбувала альгодисменорея.

Таблиця 3.2

Соматичні захворювання в спостережуваних жінок 1 – 4 груп

Соматичні захворювання	Кількість спостережень	%
1. Грип, респіраторні вірусні захворювання	390	75,3
2. Дитячі інфекції	339	65,4
3. Хронічний тонзиліт	153	29,5
4. Пневмонія	39	7,5
5. Бронхіт	65	12,5
6. Захворювання ШКТ	26	5,0
7. Хвороба Боткіна	39	7,5
8. Вегето-судинна дистонія	43	8,3
9. Гіпертонічна хвороба	34	6,6
10. Хронічний пієлонефрит	17	3,3
11. Ниркова коліка	10	1,9
12. Ревматизм, ревмокардит	9	1,7
Усього жінок	518	100

Як видно з табл. 3.4, найчастіше жінки 1 – 4 клінічних груп мали в анамнезі: кольпіти — 190 (37,4 %), запальні захворювання придатків матки — 164 (31,7 %), ектопію шийки матки — 115 (22,2 %), оперативні втручання з приводу доброякісних кіст яєчників у 38 (8,3 %), апендектомію — у 21 (4,1 %), зовнішній генітальний ендометріоз — у 13 (2,5 %), СПКЯ — у 56 (10,8 %), які супроводжувалися спайковим процесом та розвитком первинного безпліддя — у 23 (4,4 %) та настанням першої ТВ — у 102 (19,7 %) жінок. Вторинне безпліддя виявлено у 61 (11,8 %) жінки.

Можливими причинами його виникнення були медичні аборти — у 21 (4 %), завмерла вагітність у I триместрі з вишкрібанням порожнини матки — у 73 (14,1 %), післяпологовий ендометрит — у 15 (2,9 %) з 62 (12 %) жінок 1–4 клінічних груп, що мали пологи в анамнезі, розвиток спайкового процесу після перенесеного раніше оперативного лікування першої ТВ без інтраопераційного застосування протиспайкових засобів — у 102 (19,7 %).

Одержані нами дані щодо частоти зазначених захворювань у пацієнток із ТВ відповідали літературним даним [18, 76]. Лікування з приводу первинного безпліддя отримували 23 (4,4 %) пацієнтки, а з приводу вторинного безпліддя — 61 (11,8 %) пацієнтка. Усім 84 (16,2 %) пацієнткам із метою лікування було проведено оперативну лапароскопію (сальпінго-неостомію з подальшою фімбріопластиком, сальпінгооваріолізис, роз'єднання зрощень у порожнині малого таза).

Таблиця 3.3

**Особливості менструальної функції у спостережуваних жінок
1 – 4 клінічних груп**

Параметри менструальної функції	Характеристика показника	Кількість спостережень	%
Вік менархе	10–11	30	5,8
	12–15	462	89,2
	16 та старше	26	5,0
Термін встановлення менструального циклу	Установилися відразу після появи	312	60,2
	Установилися упродовж року	189	36,5
	Не встановилися й досі	17	3,3
Тривалість менструації (у днях)	До 3	34	6,6
	4–6	445	85,9
	Понад 7	39	7,5
Тривалість менструального циклу (в днях)	До 21	26	5,0
	21–35	453	87,5
	Понад 35 днів	39	7,5
Альгодисменорея	Наявна	34	6,6

Таблиця 3.4

**Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу
спостережуваних жінок 1 – 4 клінічних груп**

Акушерсько-гінекологічний анамнез	Кількість спостережень	%
Первинне безпліддя	23	4,4
Вторинне безпліддя	61	11,8
Пологи	62	12,0
Аборти (усього)	95	18,3
замерла вагітність у I триместрі	73	14,1
самовільні	16	3,1
хірургічне переривання	5	1
Ектопічна вагітність в анамнезі:	102	19,7
лівобічна	38	7,3
правобічна	64	12,4
СПКЯ	56	10,8
Кіста яєчника серозна (усього)	38	7,3
правого	30	5,8
лівого	8	1,5
Вид операції (усього)	38	7,3
вилущування кісти	36	6,9
резекція яєчника	2	0,4
апендектомія	21	4,1
ЕКЗ	18	3,5
Хронічний сальпінгофорит	164	31,7
Ектопія шийки матки:	115	22,2
радіохвильова деструкція	98	18,9
діатермокоагуляція	15	2,9
медикаментозне лікування	2	0,4
Кольпіт	190	37,4
Зовнішній ендометріоз I–II ст.	13	2,5

У 56 (10,8 %) жінок 1–4 клінічних груп спостерігався СПКЯ, частота виявлення якого відповідала даним Н.И. Козуба та співавторів [70].

У 38 (7,3 %) пацієток в анамнезі були лапаротомічні та лапароскопічні втручання з приводу доброякісних кіст яєчників, у 36 (6,9 %) із них виконано вилучення кісти, а у 2 (0,4 %) була проведена резекція яєчника.

Радіохвильова деструкція псевдоерозії шийки матки виконана 98 (18,9 %) жінкам, 15 (2,9 %) була проведена діатермокоагуляція ерозій шийки матки, 2 (0,4 %) проводилося медикаментозне лікування ваготилом і солко-вагіном (препаратами, що містять солі бурштинової й азотної кислоти).

102 (19,7 %) жінки перенесли раніше операції з приводу порушеної ТВ — лапаротомічне лікування першої ТВ у 58 (11,2 %), а лапароскопічне — у 44 (8,5 %). У 58 (11,2 %) проведена тубектомія під час лапаротомічного втручання й у 44 (8,5 %) — проведені консервативно-пластичні операції зі збереженням труби.

Пологи в анамнезі були у 62 (12 %) жінок, у 4 (0,8 %) — двічі.

Штучні аборти перенесла в минулому 21 (4 %) пацієнтка, з них один аборт був у 19 (3,7 %), два — у 2 (0,4 %). У 16 (3,1 %) жінок були в анамнезі 1 самовільний аборт у I триместрі. Завмерла вагітність у I триместрі була у 73 (14,1 %) жінок, із приводу чого їм виконано вишкрібання порожнини матки.

У 13 (2,5 %) жінок післяпологовий період ускладнився післяпологовим ендометритом.

У 18 (3,5 %) жінок ТВ настала після програми запліднення *in vitro* (під час лікування безпліддя).

З інших оперативних втручань слід зазначити апендектомію, яка була виконана у 21 (4,1 %) жінки.

Стан усіх 458 (100 %) пацієток 2, 3, 4 клінічних груп на момент госпіталізації був задовільним.

При госпіталізації до клініки 347 (75,8 %) із 458 пацієток скаржилися на наявність аменореї, 174 (38,0 %) із 458 — на наявність мізерних мажучих кров'янистих виділень зі статевих шляхів і лише 27 (5,9 %) із 458 мали болі внизу живота і в попереку різного ступеня інтенсивності.

Температура була нормальною у 450 (98,3 %), субфебрильною — у 8 (1,7 %). Зниження артеріального тиску нижче звичайного зазначено в 65 (14,2 %) хворих, нормальний артеріальний тиск — у 439 (95,9 %). Пульс у всіх жінок, що спостерігалися, був задовільного наповнення, з частотою 80–90 уд/хв.

Живіт у 452 (98,7 %) пацієток 2, 3, 4 клінічних груп був м'яким і лише в 6 (1,3 %) визначалися слабкопозитивні симптоми подразнення очеревини.

У 382 (83,4 %) із 458 пацієток 2, 3, 4 клінічних груп відзначалася затримка чергових місячних від 2 до 24 днів, у 61 (13,3 %) менструація настала в термін, але мала тип поліменореї, у 15 (3,3 %) хворих мізерні кров'янисті виділення з'явилися раніше очікуваного терміну на 2–3 доби.

При бімануальному піхво-абдомінальному дослідженні у 274 (59,8 %) із 458 хворих 2, 3, 4 клінічних груп відзначено деяке збільшення розмірів матки, у 184 (40,2 %) жінок розміри матки були в межах фізіологічної норми. У 360 (78,6 %) жінок визначалося збільшення придатків з одного боку, у 52 (11,4 %) — збільшення придатків з обох боків, у 27 (5,9 %) помірна болючість ділянки придатків матки. Дані клінічних аналізів 458 хворих 2, 3, 4 клінічних груп були в межах фізіологічної норми.

II етап. Клініко-лабораторні методи обстеження

Термін ТВ підраховували за даними анамнезу, УЗД, вмісту β -ХГЛ у сироватці крові.

Функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи (ГГЯС) у післяопераційний період оцінювали за показниками гонадотропних гормонів у сироватці крові, даними вимірювання базальної температури та вивченням властивостей цервікального слизу (ЦС).

До комплексу проведеного обстеження, крім загальноклінічних методів, були включені ультрасонографія (трансвагінальним датчиком), якісне визначення β -ХГЛ у сечі експрес-методами й кількісне в сироватці крові, визначався також у сироватці крові рівень естрадіолу та прогестерону,

проводилася пункція черевної порожнини через заднє склепіння піхви (за показаннями).

Обстеження 458 (100 %) пацієнок 2–4 клінічних груп із підозрою на прогресуючу ТВ починали з якісного визначення вмісту β -ХГЛ у сечі пацієнок із метою встановлення факту вагітності імуноферментним експрес-методом. Одноразове якісне визначення β -ХГЛ дало позитивні результати в 389 (84,9 %) хворих, при дво- та багаторазовому — ще в 7 (1,5 %). Усього позитивний результат зафіксований у 396 (86,5 %) жінок. Помилково негативні результати отримано в 62 (13,5 %) хворих. За наявності негативного результату в пацієнок проводилося визначення вмісту β -ХГЛ у сироватці крові імуноферментним методом. Результати імуноферментного методу дослідження β -ХГЛ у сироватці крові в усіх випадках виявилися позитивними. Для підтвердження діагнозу ТВ та виключення наявності маткової вагітності всі 458 (100 %) пацієнок 2–4 клінічних груп обстежені трансабдомінально конвексним датчиком та трансвагінально піхвовим датчиком на апараті Medisson 8000 ХЕ. Під час першого трансвагінального сканування ознаки ектопічної вагітності виявлено в 318 (69,4 %) пацієнок 2–4 клінічних груп.

Під час проведення УЗД живий ембріон у матковій трубці з одного боку визначався у 369 (80,6 %) пацієнок 2–4 клінічних груп. У них були непрямі ознаки ектопічної вагітності (збільшення розмірів матки відповідно до передбачуваного терміну вагітності із затримкою чергових місячних і при підтвердженій відсутності маткової вагітності, потовщення серединного М-ехо, кіста жовтого тіла в проекції одного з яєчників), які здебільшого поєднувалися між собою. М-ехо під час сканування маткових труб мало гетерогенну ехоструктуру, товщину 13–16 мм, із децидуальною реакцією. У 89 (19,4 %) хворих виявлено ознаки завмирання плодового яйця в матковій трубці. Результати трансвагінального УЗД пацієнок подано в табл. 4.5. Як видно з табл. 3.5, у більшості пацієнок 2–4 клінічних груп термін прогресуючої ТВ був 4–5 тиж.

Таблиця. 3.5

Результати ультразвукового сканування пацієнок 2–4 клінічних груп

Досліджувані ознаки	Розмір (мм)	Термін вагітності (тиж.)	Кількість спостережень
Внутрішній діаметр плодового міхура	12–14	3	72 (15,7 %)
	15–20	4	175 (38,2 %)
	20–25	5	168 (36,7 %)
	25–36	6	43 (9,4 %)
Зовнішній діаметр плодового міхура	22–25	3	72 (15,7 %)
	26–29	4	175 (38,2 %)
	30–35	5	168 (36,7 %)
	35–39	6	43 (9,4 %)
Тім'яно-куприкова довжина ембріона	3	3	72 (15,7 %)
	4	4	175 (38,2 %)
	5	5	168 (36,7 %)
	6	6	43 (9,4 %)
Жовтковий мішок	2	3	72 (15,7 %)
	3	4	168 (36,7 %)
	4	5–6	218 (47,6 %)

Для підтвердження наявності прогресуючої чи завмерлої вагітності в матковій трубі проведено кількісне визначення в сироватці крові β -ХГЛ, естрадіолу та прогестерону. Усього гормонально обстежено 458 (100 %) пацієнок 2–4 клінічних груп. Результати вивчення вмісту β -ХГЛ, прогестерону й естрадіолу наведено на рис. 3.1, 3.2.

Вміст прогестерону і естрадіолу в сироватці крові хворих 2–4 клінічних груп взятої в передопераційному періоді відображено на рис. 3.2.

Усього поставити діагноз ТВ після трансвагінального огляду та вимірювання титру β -ХГЛ, концентрації прогестерону та естрадіолу в сироватці крові вдалося у 450 (98,3 %) пацієнок 2–4 клінічних груп. У 8 (1,7 %) випадках додатково для постановки діагнозу ТВ використовували діагнос-

тичну лапароскопію. Після проведення всього комплексу досліджень прогресуюча ТВ в інтрамуральній частині однієї з труб виявлено в 14 (3,1 %) жінок. В істмічній частині — у 57 (12,4 %), ампулярній — у 369 (80,6 %), фімбріальній — у 18 (3,9 %) пацієнток 2–4 клінічних груп.

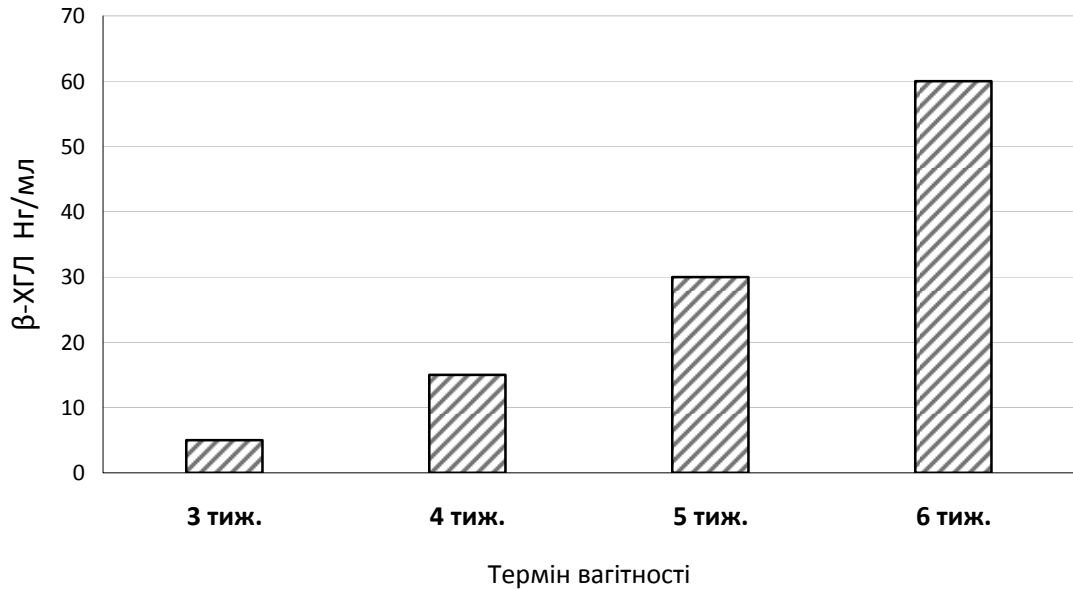


Рис. 3.1. Вміст β-XГЛ у сироватці крові хворих 2–4 клінічних груп

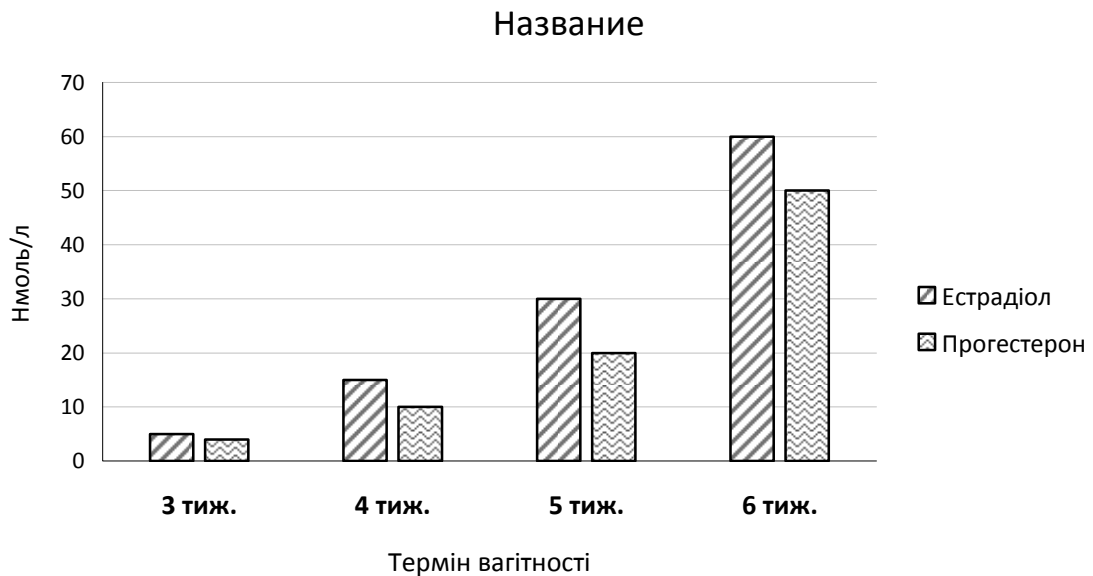


Рис. 3.2. Вміст прогестерону й естрадіолу в крові пацієнток 2–4 клінічних груп

Унаслідок проведеного комплексного обстеження в усіх пацієнток 2–4 клінічних груп своєчасно діагностована прогресуюча ТВ терміном від 3 до

6 тиж. вагітності (табл. 3.6). Випадків прогресуючої ТВ терміном понад 6 тиж. вагітності встановлено не було.

Таблиця 3.6

Термін трубної вагітності у пацієток 2–4 клінічних груп

Строк вагітності (тиж.)	Кількість спостережень	%
3	72 (24, 24, 24)	15,7
4	175 (58, 59, 58)	38,2
5	168 (56, 56, 56)	36,7
6	43 (14, 15, 14)	9,4

У подальшому всі 458 пацієток із ТВ були розподілені на 2, 3 та 4 клінічні групи за нижченаведеними ознаками. До 2 клінічної групи увійшли 152 хворі, а саме: з локалізацією плідного яйця в інтрамуральній частині маткової труби — у 4 (2,6 %), в істмічній — у 19 (12,5 %), ампулярній — у 123 (80,9 %), фімбріальній — у 6 (3,9 %). За термінами прогресуюча ТВ у пацієток 2 клінічної групи мала такі показники: вагітність 3 тиж. — у 24 (15,8 %), 4 тиж. — у 58 (38,2 %), 5 тиж. — у 56 (36,8 %), 6 тиж. — у 14 (9,2 %).

У 3 клінічну групу пацієток увійшли 154 хворих, а саме: з локалізацією плодового яйця в інтрамуральній частині маткових труб — у 5 (3,2 %), в істмічній — у 19 (12,3 %), ампулярній — у 124 (81,2 %), фімбріальній — у 6 (3,9 %). За термінами прогресуюча ТВ у пацієток 3 клінічної групи мала такі показники: вагітність 3 тиж. — у 246 (3,9 %), 4 тиж. — у 59 (38,3 %), 5 тиж. — у 56 (36,4 %), 6 тиж. — у 14 (9,1 %).

До 4 клінічної групи пацієток увійшли 152 хворих: із локалізацією плодового яйця в інтрамуральній частині маткових труб — у 3 (1,9 %), в істмічній — у 17 (11,2 %), ампулярній — у 125 (82,2 %), фімбріальній — у 7 (4,6 %). За термінами прогресуюча ТВ у пацієток 2 клінічної групи мала такі показники: вагітність 3 тиж. — у 21 (13,8 %), 4 тиж. — у 61 (40,1 %), 5 тиж. — у 62 (40,8 %), 6 тиж. — у 8 (5,3 %).

3.1.1 Характеристика соматичного, гінекологічного анамнезу та загального огляду жінок 1 (контрольної) групи. До 1 клінічної (контрольної) групи ввійшли 60 (13 %) практично здорових жінок із нормальним овуляторним менструальним циклом та нормальною репродуктивною функцією, які були обстежені в природному циклі.

Середній вік обстежених жінок складав $26,7 \pm 0,6$ року.

За віком хворих було розподілено на дві групи: до 35 років і старше 35 років, що є найдоцільнішим. Дані щодо вікової структури хворих подано в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Віковий склад жінок 1 клінічної (контрольної) групи

Показник	Вік хворих	
	до 35 років	понад 35 років
Кількість хворих	46	14
%	76,7	23,3
Усього хворих	60 (100 %)	

Як видно з табл. 3.7, більшість пацієток 1 (контрольної) групи — 46 (76,7 %) перебували в репродуктивному віці.

Характеристика професійної діяльності жінок мала такий вигляд: лікарі-інтерни — 6, медичні сестри — 40, молодші медичні сестри — 14. Матеріально-побутові умови в усіх подружніх пар були задовільними. Шкідливі звички — паління, зазначено у 18 жінок.

Під час вивчення алергологічного анамнезу 8 (13,3 %) пацієток відзначили алергію на антибіотики, антисептичні засоби, гормональні й інші лікарські препарати. Серед жінок контрольної групи 42 (70,0 %) жінки були мешканками міста, 18 (30,0 %) — сільські мешканки.

Структуру перенесених екстрагенітальних захворювань пацієтками 1 клінічної (контрольної) групи наведено в табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Структура перенесених екстрагенітальних захворювань та хірургічних втручань у дитячому та юнацькому віці в пацієток 1 клінічної (контрольної) групи

Перенесені екстрагенітальні захворювання та хірургічні	Кількість випадків	%
ГРВІ	22	36,7
Епідемічний паротит	4	6,7
Вітряна віспа	14	23,3
Кошлюк	2	3,3
Краснуха	10	16,7
Скарлатина	2	3,3
Ангіна	8	13,3
Грип	10	16,7
Кір	6	10,0
Нейроциркуляторна дистонія	4	6,7
Хронічний гастрит	18	23,3
Хронічний тонзиліт	8	13,3
Тонзилектомія	6	10,0
Апендектомія	2	3,3
Пневмонія	4	6,7
Гайморит	2	3,3
Усього захворювань у хворих	122	196,6
Усього хворих	60	100

Як видно з табл. 3.8, у пацієток 1 (контрольної) групи найчастіше спостерігалися гострі респіраторні вірусні інфекції, захворювання ШКТ, дитячі інфекції. З оперативних втручань наявними були тонзилектомія — у 6, апендектомія — у 2 жінок. Структуру перенесених раніше гінекологічних захворювань у пацієток 1 клінічної групи подано в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Структура перенесених гінекологічних захворювань у жінок із нормальною репродуктивною функцією 1 клінічної (контрольної) групи

Захворювання	Кількість хворих	%
Кольпіт	20	33,3
Етопія шийки матки	16	26,7
СПКЯ	4	6,7
Позаматкова вагітність	4	6,7
Усього захворювань	44	73,3
Усього хворих, що перенесли гінекологічні захворювання	28	46,7
Усього хворих 1 (контрольної) групи	60	100

Як видно з табл. 3.9, частота гінекологічних захворювань склала 44 (73,3 %), а кількість жінок 1 контрольної клінічної групи, що їх перенесли, склала 28 (46,7 %). Найчастіше жінки 1 контрольної групи мали дріжджовий кольпіт в анамнезі — 20 (33,3 %), із приводу якого неодноразово проходили лікування. Кріодеструкція ектопії шийки матки була проведена 16 (26,7 %) жінкам 1 клінічної групи. У 4 пацієток було первинне безпліддя, пов'язане із СПКЯ, з приводу чого їм виконана лапароскопічна резекція третини обох яєчників із гемостазом променевою аргонною коагуляцією. Через 2 роки після операції 2 жінки двічі вагітніли та народили 2 здорових хлопчиків. У 2 жінок репродуктивна функція не реалізована у зв'язку з відсутністю статевого партнера. У 4 жінок були наявними прогресуючі ТВ, із приводу яких їм проведено лапароскопічні органозберігаючі операції, після яких 2 жінки завагітніли через 1 рік та народили. Упродовж останніх 5 років вони мали 3 штучних аборти. Дві жінки застосовують контрацептиви.

Характеристику менструальної функції пацієток 1 клінічної контрольної групи наведено в табл. 3.10. Як видно з табл. 5.4, у всіх жінок 1 клінічної групи менархе встановлено вчасно — у 12–14 років. У більшості пацієток менструації установилися відразу.

Таблиця 3.10

**Особливості становлення менструальної функції у жінок 1 клінічної
(контрольної) групи**

	Вік менархе (роки)				Тривалість установаження менструального циклу			
	10–12	13–15	15 і більше	Всього	Встановився відразу	Протягом року	Не встановлено досі	Усього
Кількість спостережень	—	60	—	60	42	18	—	60
%	—	100	—	100	70,0	30,0	—	100

Характеристика менструальних виділень жінок 1 клінічної групи подано в табл. 3.11.

Таблиця 3.11

**Характеристика менструальної функції жінок 1 клінічної
(контрольної) групи**

Ознаки	I клінічна (контрольна) група (n=60)
Вік менархе	12,7 ± 1,6
Тривалість менструального циклу	27,4 ± 0,6
Тривалість менструальної кровотечі	4,6 ± 0,9
Порушення менструальної функції:	
– дисменорея	6 (20 %)
– ациклічні виділення	1 (3,3 %)

Як видно з табл. 5.5, у більшості жінок 1 клінічної групи були помірні менструації тривалістю 4–6 днів.

У всіх 60 (100,0 %) жінок 1 клінічної контрольної групи менструальна функція мала регулярний характер ($27,4 \pm 0,6$), а тривалість менструальної кровотечі дорівнювала $4,6 \pm 0,9$ доби.

Дані про репродуктивну функцію жінок 1 клінічної (контрольної) групи наведено в табл. 3.12.

Таблиця 3.12

Дані про репродуктивну функцію жінок 1 клінічної групи

Показник	Штучні аборти			Трубна вагітність			Пологи			Усього жінок
	1	2	Усього	1	2	Усього	1	2	Усього	
Кількість жінок	3	2	5	3	1	4	36	4	40	60
%	5,0	3,3	8,3	5,0	1,7	6,7	60	6,7	66,7	100,0

Із поданих у табл. 5.6 даних видно, що в жінок 1 клінічної (контрольної) групи штучне переривання вагітності було в анамнезі у 5 (8,3 %) жінок, серед яких у 2 — двічі, нормальні строкові пологи — у 40 (66,7 %), в тому числі у 2 — двічі. Таким чином, маткова вагітність була наявною в 45 (75%) жінок 1 клінічної (контрольної) групи. У 4 (6,7%) жінок 1 клінічної (контрольної) групи було 5 трубних вагітностей, у тому числі в 1 — двічі. Усього в 60 жінок 1 клінічної (контрольної) групи було 49 (81,7 %) випадків вагітностей, а показник безпліддя в шлюбі склав 18,3 %, що відповідає середньому його рівню по Україні.

Унаслідок бімануального обстеження жінок 1 клінічної (контрольної) групи виявлені дані, які наведено в табл. 3.13.

Як видно із табл. 3.13, 93,3 % жінок 1 клінічної (контрольної) групи за даними бімануального дослідження виявилися практично здоровими.

Таблиця 3.13

**Результати бімануального обстеження пацієнок 1 клінічної
(контрольної) групи**

Ознака, що виявляється під час бімануального дослідження	Кількість	
	n = 60	%
Екскурсія матки:		
не обмежена	60	100
обмежена	—	—
болісність у разі зміщення	—	—
Позаматковий простір		
болісність під час пальпації	—	—
без особливостей	60	100
Передньоматковий простір		
болісність під час пальпації	—	—
особливостей не виявлено	60	100
Яєчники:		
без особливостей збільшення одного яєчника	56	93,3
збільшення обох яєчників	4	6,7
Рухливість:		
без особливостей		
обмежена	60	100
болісність під час пальпації	—	—
Посилення болю у II фазі менструального циклу	—	—

Після проведення клінічного обстеження жінок 1 клінічної контрольної групи нами було отримано такі результати: рівень клінічних і біохімічних показників у жінок 1 клінічної (контрольної) групи перебував у межах фізіологічної норми.

Результати досліджень, що наведені в табл. 3.14 порівняно з нормативним концентраціями гормонів у сироватці крові в різні вікові періоди жінок. Відмічена повна їх відповідність з урахуванням розділення пацієнтів на різні вікові групи.

Таблиця 3.14

Концентрація стероїдних і пептидних гормонів у крові жінок в різні вікові періоди (за Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольським, 2003) порівняно з показниками жінок 1 клінічної контрольної групи

Показники	Віковий період			
	Активний репродуктивний		Пізній репродуктивний	
	I група	Норма	I група	Норма
ЛГ, МО/л	6,5± 1,1	5,6–7,6	11,1± 2,1	8,8–13,9
ФСГ, МО/л	3,5±0,4	3,1–4,0	4,5±0,9	3,4–6,1
ПРЛ, мМО/л	258±21,1	230–290	296±35,2	240–365
Естрадіол, нмоль/л	263±18,9	224–298	284±37,8	215–375
Прогестерон, нмоль/л	2,2±0,2	2,0–2,4	1,7±0,3	1,3–2,3
Тестостерон, нмоль/л	1,7±0,1	1,6–1,9	1,4±0,4	1,0–1,9
Кортизол, нмоль/л	355±27,2	326–387	262±37,7	221–311

3.1.2 Характеристика соматичного, гінекологічного анамнезу та загального огляду жінок 2 групи. До 2 клінічної групи увійшли 152 пацієнтки з ТВ, під час лікування яких застосовували радіохвильову енергію, РЕО з СМС інтраопераційно 40,0 мл та супозиторії зі стрептодорназою та стрептокіназою ректально післяопераційно – для профілактики спайко утворення, а також комплекс фізіотерапевтичних реабілітаційних заходів у післяопераційний період для відновлення функціональної спроможності оперованої маткової труби.

Пацієнтки, які спостерігалися, були мешканками міста Харкова – 118 (77,6 %), та районів Харківської області – 34 (22,4 %).

Характеристика професійно-трудової діяльності пацієнток наступна: робітничі спеціальності — 25 (16,5 %), службовці — 80 (52,6 %), домогосподарки — 47 (30,9 %).

Серед хворих, зайнятих у сфері виробництва, у 6 (3,9 %) пацієнток було зазначено про тривалий контакт із професійними шкідливостями. Матеріально-побутові умови в усіх жінок задовільні.

Віковий склад пацієнток подано в табл. 3.15.

Таблиця 3.15

Віковий склад пацієнток 2 клінічної групи

Вік хворих	Кількість хворих
До 35 років	125 (82,2 %)
Понад 35 років	27 (17,8 %)
Усього хворих	152 (100 %)

Як видно з табл. 6.1, більшість пацієнток 2 клінічної групи з ТВ були віком до 35 років.

Серед 152 пацієнток 2 клінічної групи, що спостерігалися, 116 (76,3 %) жінок були одружені, у 36 (23,7 %) із них шлюб був другий. У 36 (23,7 %) шлюб не був зареєстрований.

Статевим життям жили всі 152 пацієнток, із них 68 (13,3 %) мали до захворювання випадковий статевий зв'язок.

Соматичні захворювання, визначені в загальній кількості спостережуваних жінок 2 клінічної групи, подано в табл. 3.16.

Як видно з табл. 3.16, у більшості спостережуваних жінок 2 клінічної групи спостерігалися гострі респіраторні захворювання, дитячі інфекції, хронічний тонзиліт, бронхіт, пневмонія, вегето-судинна дистонія.

Таблиця 3.16

Соматичні захворювання в пацієток 2 клінічної групи

Соматичні захворювання	Кількість спостережень	%
Грип, респіраторні вірусні захворювання	115	75,7
Дитячі інфекції	99	65,1
Хронічний тонзиліт	44	28,9
Пневмонія	11	7,2
Бронхіт	19	12,5
Захворювання ШКТ	7	4,6
Хвороба Боткіна	11	7,2
Вегето-судинна дистонія	12	7,9
Гіпертонічна хвороба	10	6,6
Хронічний пієлонефрит	5	3,3
Ниркова коліка	3	1,9
Ревматизм, ревмокардит	2	1,3
Усього жінок	152	100

Особливості менструальної функції у спостережуваних жінок 2 клінічної групи подано в табл. 3.17.

Як видно з табл. 3.17, менструації у більшості жінок 2 клінічної групи 136 (89,5 %) почалися у віці 12–15 років.

Раннє настання менархе (10–11 років) зазначене в 9 (5,9 %) жінок, пізнє (16–17 років) — у 7 (4,6 %) хворих.

Різні форми порушення встановлення менструальної функції було визначено в 61 (40,1 %) жінки. Водночас у 10 (6,6 %) пацієток спостерігалася альгодисменорея.

Таблиця 3.17

**Особливості менструальної функції у спостережуваних пацієнток
2 клінічної групи**

Параметри менструальної функції	Характеристика показника	Кількість спостережень	%
Вік менархе	10–11	9	5,9
	12–15	136	89,5
	16 та старше	7	4,6
Термін становлення менструального циклу	Установилися відразу після появи	91	59,9
	Установилися упродовж року	55	36,2
	Не встановилися досі	6	3,9
Час менструації (у днях)	до 3	10	6,6
	4–6	130	85,5
	Понад 7	12	7,9
Термін менструального циклу (у днях)	До 21	8	5,3
	21–35	133	87,5
	Понад 35 діб	11	7,2
Альгодисменорея	Наявна	10	6,6

Як видно з табл. 3.18, найчастіше жінки 2 клінічної групи мали в анамнезі кольпіти – 60 (39,5 %), запальні захворювання придатків матки — 54 (35,5 %), ектопію шийки матки — 33 (21,7 %), лапаротомічні оперативні втручання з приводу доброякісних кіст яєчників у 12 (7,9 %), апендектомію — у 6 (3,9 %), зовнішній генітальний ендометріоз — у 4 (2,6 %), СПКЯ — у 17 (11,2 %), які могли бути причиною розвитку первинного безпліддя — у 7 (4,6 %) та настанням першої ТВ — у 33 (21,7 %) жінок.

Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу спостережуваних пацієнток 2 клінічної групи подано в табл. 3.18.

Таблиця 3.18

**Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу спостережуваних
пацієток 2 клінічної групи**

Акушерсько-гінекологічний анамнез	Кількість спостережень	%
Первинне безпліддя	7	4,6
Вторинне безпліддя	32	21,1
Пологи	6	3,9
Аборт (усього)	28	18,4
завмерла вагітність у I триместрі	22	14,4
самовільні	4	2,6
хірургічне переривання	2	1,3
Ектопічна вагітність в анамнезі:	33	21,7
лівобічна	12	7,9
правобічна	21	13,8
СПКЯ	17	11,2
Кіста яєчника серозна (усього)	12	3,3
правого	10	6,6
лівого	2	1,3
Вид операції (усього)	12	7,9
вилущування кісти	12	7,9
резекція яєчника	—	—
апендектомія	6	3,9
ЕКЗ	6	3,9
Хронічний сальпінгоофорит	54	35,5
Ектопія шийки матки:	33	21,7
радіохвильова деструкція	31	20,4
діатермокоагуляція	1	0,7
медикаментозне лікування	1	0,7
Кольпіт	60	39,5
Зовнішній ендометріоз I–II ст.	4	2,6

Вторинне безпліддя було наявним у 32 (21,1 %) жінок. Можливими причинами їх виникнення були медичні аборти — у 1 (0,7 %), самовільні аборти — 5 (3,3 %), завмерла вагітність у I триместрі з вишкрібанням

порожнини матки — у 24 (15,8 %), післяпологовий ендометрит — у 6 (3,9 %), розвиток спайкового процесу після перенесеного раніше лапаротомічного оперативного лікування першої ТВ без інтраопераційного застосування протиспайкових засобів — у 21 (21,7 %) та лапароскопічне органозберігаюче лікування із застосуванням протиспайкових засобів — у 12 (7,9 %) пацієнок 2 клінічної групи. У 21 (13,8 %) пацієнтки 2 клінічної групи виконано тубектомію під час лапаротомічного втручання з приводу першої ТВ. Радіохвильову деструкцію псевдоерозії шийки матки виконано 31 (20,4 %) жінці, 1 (0,7 %) була проведена діатермокоагуляція ерозій шийки матки, 1 (0,7 %) проводилося медикаментозне лікування ваготилом і солковагіном (препаратами, що містять солі бурштинової й азотної кислоти).

Лікування з приводу первинного безпліддя отримували 7 (4,6 %) пацієнок, а з приводу вторинного безпліддя — 32 (21,1 %) жінки. Усім 39 (25,7 %) хворим із метою лікування було проведено оперативну лапароскопію, під час виконання якої непрохідність маткових труб в ампулярному відділі з обох боків у поєднанні зі спайковим процесом I–II ст. виявлено в 7 (4,6 %) пацієнок із первинним безпліддям, непрохідність маткових труб в ампулярному відділі єдиної маткової труби та спайковий процес I–II ст. виявлено у 21 (13,8 %) пацієнок, непрохідність обох маткових труб в ампулярному відділі та спайковий процес I–II ст. — у 11 (7,2 %) пацієнок зі вторинним безпліддям. Під час попередньої лапароскопії у 39 (25,7 %) пацієнок із первинним та вторинним безпліддям виконано сальпінгооваріолізис за допомогою радіохвильової енергії, сальпінгостомія обох маткових труб із подальшою фімбріопластикомією за допомогою вікрилових швів 4,0 виконано 7 (4,6 %) пацієнткам із первинним безпліддям, сальпінгостомію обох маткових труб із подальшою фімбріопластикомією за допомогою вікрилових швів 4,0 виконано 11 (7,2 %), єдиної маткової труби із застосуванням радіохвильової енергії з подальшою фімбріопластикомією за допомогою вікрилових швів 4,0 — 21 (13,8 %) пацієнтці зі вторинним безпліддям 2 клінічної групи.

У 6 (3,9 %) жінок ТВ настала після програми запліднення *in vitro* (при лікуванні безпліддя).

Одержані нами дані щодо частоти зазначених захворювань у пацієнок із ТВ відповідали літературним даним щодо їх зустрічальності [18, 78].

Стан усіх 152 пацієнок 2 клінічної групи під час госпіталізації був задовільний. При госпіталізації до клініки 115 (75,7 %) зі 152 пацієнок скаржилися на наявність аменореї, 59 (38,8 %) зі 152 — на наявність мізерних мажучих кров'янистих виділень зі статевих шляхів і лише 9 (5,9 %) зі 152 мали скарги на болі внизу живота різного ступеня інтенсивності.

Температура була нормальною у 150 (98,7 %), субфебрильною — у 2 (1,3 %). Зниження артеріального тиску нижче звичайного визначено у 21 (13,8 %) хворої, нормальний артеріальний тиск — у 132 (86,8 %). Пульс у всіх жінок, що спостерігалися, був задовільного наповнення, з частотою 80–90 уд./хв.

Живіт у 150 (98,7 %) пацієнок 2 клінічної групи був м'яким і лише у 2 (1,3 %) визначалися слабкопозитивні симптоми подразнення очеревини.

У 127 (83,6 %) зі 152 пацієнок 2 клінічної групи відзначалася затримка чергових місячних від 2 до 24 діб, у 20 (13,2 %) менструація настала в термін, але мала тип поліменореї, у 5 (3,2 %) хворих мізерні кров'яністі виділення з'явилися раніше очікуваного терміну на 2–3 доби.

Під час бімануального піхво-абдомінального дослідження у 91 (59,9 %) зі 152 хворих 2 клінічної групи відзначено деяке збільшення розмірів матки, у 61 (40,1 %) жінки розміри матки були в межах фізіологічної норми. У 121 (79,6 %) жінки визначалося збільшення придатків з одного боку, у 17 (11,2 %) — збільшення придатків з обох боків, у 9 (5,9 %) — помірна болючість ділянки придатків матки. Дані клінічних аналізів 152 хворих 2 клінічної групи були в межах фізіологічної норми.

До комплексу проведеного обстеження, крім загальноклінічних методів, було включено ультрасонографію (трансвагінальним датчиком), якісне визначення β -ХГЛ у сечі експрес-методами та кількісне в сироватці

крові, визначався також в сироватці крові рівень естрадіолу та прогестерону, проводилася пункція черевної порожнини через заднє склепіння піхви (за показаннями), гістерорезектоскопічна біопсія ендометрія з гістологічним дослідженням біоптату (за показаннями), лапароскопічна діагностика за відсутності ефекту попередніх діагностичних заходів.

Обстеження 152 (100 %) пацієток 2 клінічної групи з підозрою на прогресуючу ТВ починали з якісного визначення вмісту β -ХГЛ у сечі пацієток із метою встановлення факту вагітності імуноферментним експрес-методом. Одноразове якісне визначення β -ХГЛ дало позитивні результати у 129 (84,9 %) хворих, при дво- та багаторазовому — ще у 2 (1,3 %). Усього позитивний результат зафіксовано в 131 (86,2 %) жінки. Помилково негативні результати отримано у 21 (13,8 %) хворої. За наявності негативного результату в пацієток проводилося визначення вмісту β -ХГЛ у сироватці крові імуноферментним методом. Результати імуноферментного методу дослідження β -ХГЛ у сироватці крові в усіх випадках виявилися позитивними. Для підтвердження діагнозу ПВ та виключення наявності маткової вагітності всі 152 (100 %) пацієтки 2 клінічної групи обстежені трансвагінально піхвовим датчиком, за необхідності – трансабдомінально конвексним датчиком на апараті Medisson 8000 ХЕ. Під час першого трансвагінального сканування ознаки ектопічної вагітності виявлено у 105 (69,1 %) пацієток 2 клінічної групи.

Під час проведення УЗД живий ембріон у матковій трубці з одного боку визначався в 123 (80,9 %) пацієток 2 клінічної групи. У них були непрямі ознаки ектопічної вагітності (збільшення розмірів матки відповідно до передбачуваного терміну вагітності за затримкою чергових місячних і за підтвердженою відсутністю маткової вагітності, потовщення серединного М-ехо, кіста жовтого тіла в проекції одного з яєчників), які здебільшого поєднувалися між собою. М-ехо під час сканування маткових труб визначалося у вигляді гетерогенної ехоструктури товщиною 13–16 мм, із

децидуальною реакцією. У 29 (19,1 %) хворих виявлено ознаки завмирання плодового яйця в матковій трубці.

Результати трансвагінального ультразвукового дослідження пацієнок подано в табл. 3.19.

Таблиця. 3.19

**Результати ультразвукового сканування пацієнок
2 клінічної групи**

Досліджувані ознаки	Розмір, мм	Термін вагітності (тиж.)	Кількість спостережень
Внутрішній діаметр плодового міхура	12–14	3	24 (15,8 %)
	15–20	4	58 (38,2 %)
	20–25	5	55 (36,2 %)
	25–36	6	15 (9,8 %)
Зовнішній діаметр плодового міхура	22–25	3	24 (15,8 %)
	26–29	4	58 (38,2 %)
	30–35	5	55 (36,2 %)
	35–39	6	15 (9,8 %)
Тім'яно-куприкова довжина ембріона	3	3	24 (15,8 %)
	4	4	58 (38,2 %)
	5	5	55 (36,2 %)
	6	6	15 (9,8 %)
Жовтковий мішок	2	3	24 (15,8 %)
	3	4	58 (36,7 %)
	4	5	55 (38,2 %)
	5	6	15 (9,8 %)

Як видно з табл. 6.5, у більшості пацієнок 2 клінічної групи термін прогресуючої ТВ був 4–5 тиж.

Для підтвердження наявності прогресуючої чи завмерлої вагітності в матковій трубці проведено кількісне визначення в сироватці крові β -ХГЛ, естрадіолу та прогестерону. Усього гормонально обстежено 152 (100 %) пацієнтки 2 клінічної групи. Результати вивчення вмісту β -ХГЛ відображені на рис. 3.3, а прогестерону й естрадіолу, узятих у передопераційному періоді, відображено на рис. 3.4.

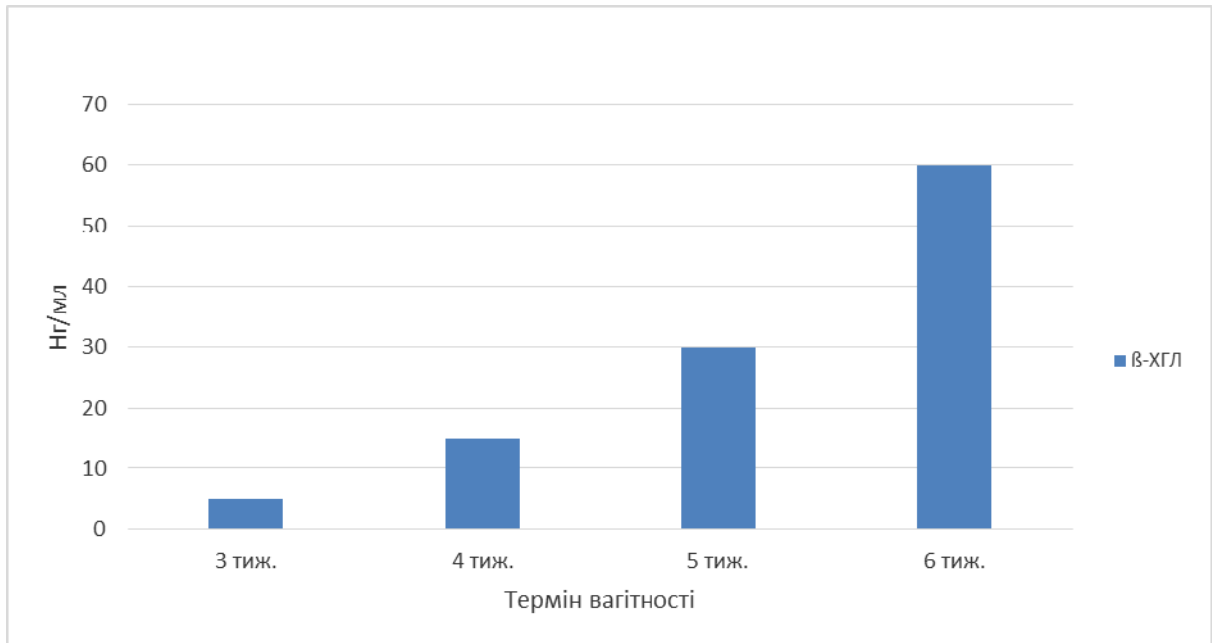


Рис. 3.3. Вміст β-ХГЛ у сироватці крові хворих 2 клінічної групи

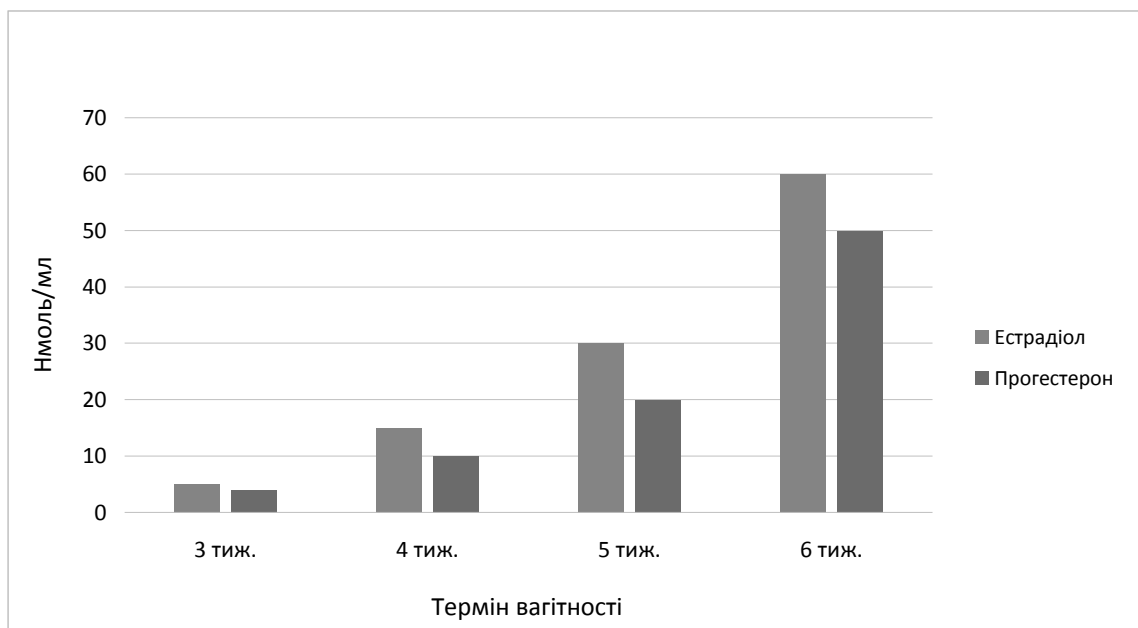


Рис. 3.4. Вміст прогестерону й естрадіолу в крові пацієток 2 клінічної групи

Усього поставити діагноз прогресуючої ТВ після трансвагінального огляду та вимірювання титру β-ХГЛ, концентрації прогестерону та естрадіолу в сироватці крові вдалося в 152 (100 %) пацієток 2 клінічної групи. Після проведення всього комплексу досліджень прогресуючу ТВ в інтрамуральній частині однієї з труб виявлено у 5 (3,3 %), в істмічній

частині — у 19 (12,5 %), ампулярній — у 122 (80,3 %), фімбріальній — у 6 (3,9 %) пацієнок 2 клінічної групи.

Унаслідок проведеного комплексного обстеження в усіх пацієнок 2 клінічної групи своєчасно діагностовано прогресуючу ектопічну ТВ терміном від 3 до 6 тиж. вагітності, що подано в табл. 3.20

Таблиця 3.20

Термін ектопічної вагітності у пацієнок 2 клінічної групи

Термін вагітності (тиж.)	Кількість спостережень	%
3	24	15,8
4	58	38,2
5	56	36,8
6	14	9,2

Як видно з табл. 3.20, у більшій кількості хворих 2 клінічної групи спостерігалася ТВ терміном 4–5 тиж. — 114 (75 %).

Надалі у 5 (3,3 %) пацієнок 2 клінічної групи з інтрамуральною локалізацією плідного яйця терміном вагітності 3 тиж. нами проведена спроба консервативного лікування метотрексатом у дозі 250 мг для її завмирання та лізису із можливим проведенням їм лапароскопічного лікування за неефективності медикаментозної тактики.

Лапароскопічне лікування 147 (96,7 %) пацієнок 2 клінічної групи проведено в ургентному порядку під загальним наркозом з міорелаксацією та ШВЛ після встановлення діагнозу прогресуючої ТВ в істмічному й ампулярному відділі маткових труб, а у 5 (3,3 %) – після невдалої спроби лікування метотрексатом.

У 34 (22,4 %) хворих 2 клінічної групи під час проведення лапароскопічного втручання виявлено ознаки завмирання плодового яйця в матковій трубі.

Під час виконання лапароскопічного втручання з приводу ТВ у 152 пацієнок 2 клінічної групи виявлено супутню гінекологічну патологію, яку наведено в табл. 3.21.

Таблиця 3.21

Супутня гінекологічна патологія в пацієток 2 клінічної групи

Показник	Кіста жовтого тіла	Полікістоз яєчників	Пара-оваріальна кіста	Лейоміома матки	Спайковий процес органів малого таза I–II ст.
Кількість хворих (n = 152)	15	17	9	39	102
%	9,9	11,2	5,9	25,7	67,1

Як видно з табл. 3.21, найчастіше в пацієток 2 клінічної групи з ТВ виявлявся спайковий процес I–II ст. виразності — у 102 (67,1 %), лейоміома матки — у 39 (25,7 %), СПКЯ — у 17 (11,2 %), кіста жовтого тіла — у 15 (9,9 %), параоваріальна кіста — у 9 (5,9 %) випадках. Спайковий процес I–II ст. був наявний у 21 (13,8 %) пацієтки, що мали в анамнезі лапаротомічне втручання з приводу першої ТВ з однобічною тубектомією, у 4 (2,6 %) пацієток, що мали в анамнезі органозберігаюче лапароскопічне втручання з приводу першої ТВ, у 12 (7,9 %) пацієток, що мали в анамнезі лапаротомічні втручання з приводу серозних кіст яєчників, у 6 (3,9 %) пацієток, що мали в анамнезі апендектомію та в 4 (2,6 %) пацієток із зовнішнім геніальним ендометріозом I–II ст.

За наявності супутньої лейоміоми матки та кіст жовтого тіла оперативного лікування не проводили.

Прогресуюча ТВ у єдиній матковій трубці була наявною у 21 (13,8 %) пацієтки. Водночас вона була правобічною у 12 (7,9 %) та лівобічною у 9 (5,9 %) пацієток, яким раніше виконувалася однобічна тубектомія з приводу першої ПВ.

У 131 (86,2 %) пацієтки була наявною ТВ і непрохідність другої маткової труби в ампулярному відділі.

Види лапароскопічних втручань, що виконані в пацієток 2 клінічної групи, подано в табл. 3.22.

Таблиця 3.22

**Види лапароскопічних втручань, виконані пацієнткам 2 групи
з ектопічною вагітністю**

Види оперативних лапароскопічних втручань	Кількість спостережень	%
1. Сальпінготомія радіохвильовим струмом:	152	100
правобічна	83	54,6
лівобічна	69	45,4
2. Видалення параоваріальної кісти:		
сальпінгооваріолізис, сальпінголізис, оваріолізис	9	5,9
сальпінгостомія	102	67,1
фібріопластика	131	86,2
коагуляція вогнищ ендометріозу	131	86,2
резекція 1/3 яєчника радіохвильовим струмом	4	2,6
	17	11,2

Як видно з табл. 3.22, правобічна ТВ була наявною у 83 (54,6 %), а лівобічна — у 69 (45,4 %) пацієток 2 клінічної групи та їм було виконано радіохвильову сальпінготомію з видаленням плідного яйця й ушиванням маткової труби монокрилом 4-0 за необхідності.

За наявності спайкового процесу спочатку проводили його лікування за допомогою радіохвильової енергії, а потім виконували туботомію радіохвильовою енергією з наступним ушиванням країв розтину маткової труби монокрилом 4-0 за необхідності співставлення м'язової оболонки. За наявності СПКЯ 17 (11,2 %) пацієнткам виконана радіохвильова клиноподібна резекція 1/3 яєчників. За наявності кіст жовтого тіла їх оперативне лікування не проводили. У разі наявності параоваріальних кіст проводили їх лапароскопічне видалення за загальноприйнятою методикою з біполярною коагуляцією ложа кісти з подальшим ушиванням монокрилом 4-0 за необхідності. За наявності ендометріозу I–II ст. проводилася біопсія для

гістологічного дослідження з наступною біполярною коагуляцією вогнищ ендометріозу.

Усім пацієнткам 2 клінічної групи інтраопераційно після завершення оперативного втручання в черевну порожнину вводили 40,0 мл РЕО з СМС та призначали в післяопераційний період КОК на 2 міс. та реабілітаційну фізіотерапію за розробленою нами методикою.

3.1.3 Характеристика соматичного, гінекологічного анамнезу та загального огляду жінок 3 групи. До 3 клінічної групи увійшли 154 пацієнтки з ТВ, для лікування яких застосовували радіохвильову енергію, РЕО з СМС інтраопераційно 40,0 мл для профілактики спайкоутворення, комплекс фізіотерапевтичних заходів та БП № 5 у післяопераційний період для відновлення функціональної спроможності оперованої маткової труби.

Пацієнтки, що спостерігалися, були мешканками міста Харкова та районів Харківської області. Харків'янок серед обстежених було 118 (76,6 %), мешканок Харківської області — 36 (23,4 %).

Характеристика професійно-трудової діяльності пацієнток мала такий вигляд: робітничі спеціальності — 25 (16,2 %), службовці — 82 (53,2 %), домогосподарки — 47 (30,6 %). Серед хворих, зайнятих у сфері виробництва, у 6 (3,9 %) було зазначено про тривалий контакт із професійними шкідливостями.

Матеріально-побутові умови в усіх жінок були задовільними. Віковий склад пацієнток подано в табл. 3.23. Як видно з табл. 3.23, більшість пацієнток 3 клінічної групи з ТВ були віком до 35 років. Серед 154 пацієнток 3 клінічної групи 118 (76,6 %) жінки були одружені, у 36 (23,4 %) із них шлюб був другим. У 36 (23,4 %) шлюб не зареєстрований. Статевим життям жили всі 154 пацієнтки, з них 21 (13,6 %) мали до захворювання випадковий статевий зв'язок.

Соматичні захворювання, які відзначено в загальній кількості жінок 3 клінічної групи, подано у табл. 3.24.

Таблиця 3.23

Віковий склад пацієток 3 клінічної групи

Вік хворих	Кількість хворих (%)
До 35 років	126 (81,8 %)
Понад 35 років	28 (18,2 %)
Усього хворих	154 (100 %)

Таблиця 3.24

Соматичні захворювання у пацієток 3 клінічної групи

Соматичні захворювання	Кількість спостережень	%
Грип, респіраторні вірусні захворювання	117	75,9
Дитячі інфекції	99	64,3
Хронічний тонзиліт	44	28,6
Пневмонія	11	7,1
Бронхіт	19	12,3
Захворювання ШКТ	7	4,5
Хвороба Боткіна	11	7,1
Вегето-судинна дистонія	12	7,8
Гіпертонічна хвороба	10	6,5
Хронічний пієлонефрит	5	3,2
Ниркова коліка	3	1,9
Ревматизм, ревмокардит	2	1,3
Усього жінок	154	100

Як видно з табл. 3.24, у більшості жінок 3 клінічної групи спостерігалися гострі респіраторні захворювання, дитячі інфекції, хронічний тонзиліт, бронхіт, пневмонія, вегето-судинна дистонія.

Особливості менструальної функції у жінок 3 клінічної групи подано в табл. 3.25.

Таблиця 3.25

Особливості менструальної функції пацієнок 3 клінічної групи

Параметри менструальної функції	Характеристика показника	Кількість спостережень	%
Вік менархе	10–11	9	5,8
	12–15	138	89,6
	16 та старше	7	4,6
Термін становлення менструального циклу	Установилися відразу	93	60,4
	Установилися упродовж року	55	35,7
	Не встановилися дотепер	6	3,9
Час менструації (у днях)	До 3	10	6,5
	4–6	132	85,7
	Понад 7	12	7,8
Термін менструального циклу (у днях)	до 21	8	5,2
	21–35	135	87,7
	Понад 35 діб	11	7,1
Альгодисменорея	Наявна	10	6,5

Як видно з табл. 3.25, менструації у більшості жінок 3 клінічної групи 138 (89,6 %) почалися у віці 12–15 років.

Раннє настання менархе (10–11 років) відзначено у 9 (5,8 %) жінок, пізнє (16–17 років) у 7 (4,6 %) хворих. Різні форми порушення встановлення менструальної функції були відзначені у 61 (39,6 %).

За такої умови у 10 (6,5 %) пацієнок спостерігалася альгодисменорея. Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу пацієнок 3 клінічної групи подано у табл. 3.26.

Таблиця 3.26

**Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу пацієнток
3 клінічної групи**

Акушерсько-гінекологічний анамнез	Кількість спостережень	%
Первинне безпліддя	7	4,5
Вторинне безпліддя	32	20,8
Пологи	6	3,9
Аборт (усього)	32	20,8
завмерла вагітність у I триместрі	26	17,3
самовільні	3	1,9
хірургічне переривання	3	1,9
Ектопічна вагітність в анамнезі:	33	21,4
лівобічна	12	7,8
правобічна	21	13,6
СПКЯ	17	11,0
Кіста яєчника серозна (усього)	12	7,8
правого	10	6,5
лівого	2	1,3
Вид операції (усього)	12	7,8
вилущування кісти	12	7,8
резекція яєчника	—	—
апендектомія	6	3,9
ЕКЗ	6	3,9
Хронічний сальпінгоофорит	55	35,7
Ерозія шийки матки:	33	21,4
радіохвильова деструкція	31	20,1
діатермокоагуляція	1	0,6
медикаментозное лікування	1	0,6
Кольпіт	61	39,6
Зовнішній ендометріоз I–II ст.	4	2,6

Як видно з табл. 3.26, найчастіше жінки 3 клінічної групи мали в анамнезі: кольпіти — 61 (39,6 %), запальні захворювання придатків матки — 55 (35,7 %), ектопію шийки матки — 33 (21,4 %), лапаротомічні оперативні

втручання з приводу доброякісних кіст яєчників — у 12 (7,8 %), апенд-ектомію — у 6 (3,9 %), зовнішній генітальний ендометріоз — у 4 (2,6 %), СПКЯ — у 17 (11,0 %), які могли бути причиною розвитку первинного безпліддя — у 7 (4,5 %) та настанням першої ТВ — у 33 (21,7 %) жінок. Вторинне безпліддя було наявним у 32 (20,8 %) жінок. Можливими причинами їх виникнення були медичні аборти — у 1 (0,6 %) випадку, самовільні аборти — 5 (3,2 %), завмерла вагітність у I триместрі з вишкрібанням порожнини матки — у 24 (15,8 %), післяпологовий ендометрит — у 6 (3,9 %), розвиток спайкового процесу після перенесеного раніше лапаротомічного оперативного лікування першої ТВ без інтраопераційного застосування протиспайкових засобів — у 21 (21,7 %) та лапароскопічне органозберігаюче лікування із застосуванням протиспайкових засобів у 12 (7,9 %) пацієнок 3 клінічної групи.

У 21 (13,6 %) пацієнтки 3 клінічної групи виконано тубектомію під час лапаротомічного втручання з приводу першої ТВ. Радіохвильову деструкцію псевдоерозії шийки матки виконано 31 (20,1 %) жінці, 1 (0,6 %) була проведена діатермокоагуляція ерозій шийки матки, 1 (0,6 %) проводилося медикаментозне лікування ваготилом і солковагіном (препаратами, що містять солі бурштинової й азотної кислот).

Лікування з приводу первинного безпліддя отримували 7 (4,5 %) пацієнок, а з приводу вторинного безпліддя — 32 (20,8 %) пацієнтки. Усім 39 (25,3 %) пацієнткам 3 клінічної групи з метою лікування було проведено оперативну лапароскопію, під час виконання якої непрохідність маткових труб в ампулярному відділі з обох боків у поєднанні зі спайковим процесом I–II ст. виявлено в 7 (4,5 %) пацієнок із первинним безпліддям, непрохідність маткових труб в ампулярному відділі єдиної маткової труби та спайковий процес I–II ст. виявлено в 21 (13,6 %) пацієнтки, непрохідність обох маткових труб в ампулярному відділі та спайковий процес I–II ст. у 11 (7,1 %) пацієнок зі вторинною неплідністю. Під час попередньої лапароскопії у 39 (25,3 %) пацієнок із первинним та вторинним безпліддям

виконано сальпінгооваріолізис за допомогою радіохвильової енергії, сальпінгостомію обох маткових труб із подальшою фімбріопластиком за допомогою вікрилових швів 4,0 — у 7 (4,5 %) пацієнок із первинним безпліддям, сальпінгостомію обох маткових труб із подальшою фімбріопластиком за допомогою вікрилових швів 4,0 — у 11 (7,1 %), єдиної маткової труби із застосуванням радіохвильової енергії з подальшою фімбріопластиком за допомогою вікрилових швів 4,0 — у 21 (13,6 %) пацієнок зі вторинним безпліддям 3 клінічної групи. У 6 (3,9 %) жінок ТВ настала після програми запліднення *in vitro* (при лікуванні безпліддя).

Одержані нами дані щодо частоти зазначених захворювань у пацієнок 3 клінічної групи з ТВ відповідали літературним даним [18, 78].

Стан усіх 154 пацієнок 3 клінічної групи при госпіталізації був задовільний. При госпіталізації в клініку 115 (74,7 %) зі 154 пацієнок скаржилися на наявність аменореї, 59 (38,3 %) зі 154 — на наявність мізерних мажучих кров'янистих виділень зі статевих шляхів і лише 9 (5,8 %) зі 154 — на болі внизу живота різного ступеня інтенсивності.

Температура була нормальною в 152 (98,7 %), субфебрильною — у 2 (1,3 %). Зниження артеріального тиску нижче звичайного відзначено в 21 (13,6 %) хворої, нормальний артеріальний тиск — у 133 (86,4 %). Пульс у всіх жінок, що спостерігалися, був задовільного наповнення, з частотою 80–90 уд./хв. Живіт у 152 (98,7 %) пацієнок 3 клінічної групи був м'яким і лише у 2 (1,3 %) визначалися слабкопозитивні симптоми подразнення очеревини.

У 129 (83,8 %) зі 154 пацієнок 3 клінічної групи відзначалася затримка чергових місячних від 2 до 24 діб, у 20 (13,0 %) менструація настала в термін, але мала тип поліменореї, у 5 (3,2 %) хворих мізерні кров'яністі виділення з'явилися раніше очікуваного терміну на 2–3 доби.

При бімануальному піхво-абдомінальному дослідженні у 93 (60,4 %) зі 154 хворих 3 клінічної групи відзначено деяке збільшення розмірів матки, у 61 (39,6 %) жінки розміри матки були в межах фізіологічної норми. У 123 (79,9 %) жінок визначалося збільшення придатків з одного боку, у 17

(11,0 %) — збільшення придатків з обох боків, у 9 (5,8 %) — помірна болючість ділянки придатків матки. Дані клінічних аналізів 154 хворих з клінічної групи були в межах фізіологічної норми.

До комплексу проведеного обстеження, крім загальноклінічних методів, були включені ультрасонографія (трансвагінальним датчиком), якісне визначення β -ХГЛ у сечі експрес-методами та кількісне в сироватці крові, визначався також у сироватці крові рівень естрадіолу та прогестерону, проводилася пункція черевної порожнини через заднє склепіння піхви (за показаннями), гістерорезектоскопічна біопсія ендометрія з гістологічним дослідженням біоптату (за показаннями), лапароскопічна діагностика за відсутності ефекту попередніх діагностичних заходів.

Обстеження 154 (100 %) пацієток з клінічної групи з підозрою на прогресуючу ТВ починали з якісного визначення вмісту β -ХГЛ у сечі пацієток із метою встановлення факту вагітності імуноферментним експрес-методом. Одноразове якісне визначення β -ХГЛ дало позитивні результати в 131 (85,1 %) хворої, при дво- та багаторазовому — ще у 2 (1,3 %). Усього позитивний результат зафіксовано в 133 (86,4 %) жінок. Помилково негативні результати отримано у 21 (13,6 %) хворих. За наявності негативного результату в пацієток проводилося визначення вмісту β -ХГЛ у сироватці крові імуноферментним методом. Результати імуноферментного методу дослідження β -ХГЛ у сироватці крові в усіх випадках виявилися позитивними. Для підтвердження діагнозу ПВ і виключення наявності маткової вагітності всі 154 (100 %) пацієтки з клінічної групи обстежені трансабдомінально конвексним датчиком і трансвагінально піхвовим датчиком на апараті Medisson 8000 ХЕ. Під час першого трансвагінального сканування, ознаки ектопічної вагітності виявлені в 107 (69,5 %) пацієток з клінічної групи, а в разі дво- чи триразовому обстеженні — у 154 (100 %).

Під час проведення УЗД живий ембріон у матковій трубці з одного боку визначався в 125 (81,2 %) пацієток з клінічної групи. У них були непрямі ознаки ектопічної вагітності (збільшення розмірів матки відповідно до перед-

бачуваного терміну вагітності за затримкою чергових місячних і в разі підтвердженої відсутності маткової вагітності, потовщення серединного М-ехо, кіста жовтого тіла в проекції одного з яєчників), які здебільшого поєднувалися між собою. М-ехо під час сканування маткових труб визначалося у вигляді гетерогенної ехоструктури товщиною 13–16 мм, з децидуальною реакцією. У 29 (18,8 %) хворих виявлено ознаки завмирання плодового яйця в матковій трубі. Результати трансвагінального УЗД пацієток подано в табл. 3.27.

Таблиця. 3.27

Результати ультразвукового сканування пацієток 3 клінічної групи

Досліджувані ознаки	Розмір, мм	Термін вагітності (тиж.)	Кількість спостережень
Внутрішній діаметр плодового міхура	12–14	3	24 (15,6 %)
	15–20	4	59 (38,3 %)
	20–25	5	56 (36,4 %)
	25–36	6	15 (9,7 %)
Зовнішній діаметр плодового міхура	22–25	3	24 (15,6 %)
	26–29	4	59 (38,3 %)
	30–35	5	56 (36,4 %)
	35–39	6	15 (9,7 %)
Тім'яно-куприкова довжина ембріона	3	3	24 (15,6 %)
	4	4	59 (38,3 %)
	5	5	56 (36,4 %)
	6	6	15 (9,7 %)
Жовтковий мішок	2	3	24 (15,6 %)
	3	4	59 (38,3 %)
	4	5	56 (36,4 %)
	5	6	15 (9,7 %)

Як видно з табл. 3.27, у більшості пацієток 3 клінічної групи термін прогресуючої ТВ був 4–5 тиж.

Для підтвердження наявності прогресуючої чи завмерлої вагітності в матковій трубі проведено кількісне визначення в сироватці крові β -ХГЛ, естрадіолу, прогестерону. Усього гормонально обстежено 154 (100 %) паці-

енток 3 клінічної групи. Результати вивчення вмісту β -ХГЛ, прогестерону й естрадіолу подано на рис. 3.5, 3.6.

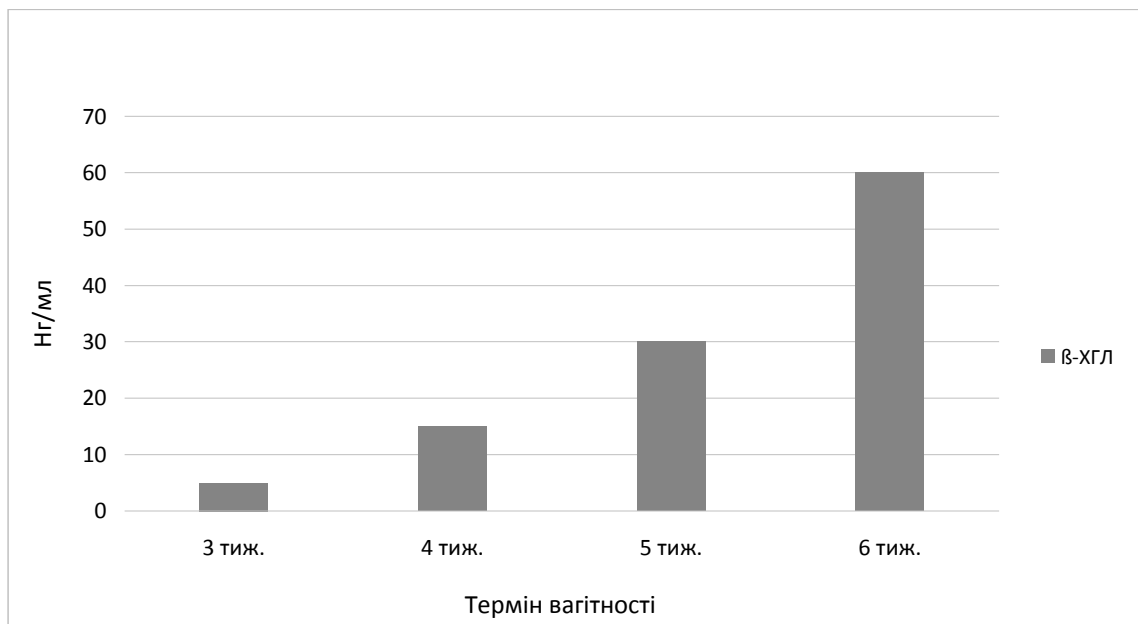


Рис. 3.5. Вміст β -ХГЛ у сироватці крові хворих 3 клінічної групи

Вміст прогестерону й естрадіолу в сироватці крові хворих 3 клінічної групи, взятої в передопераційному періоді відображено на рис. 3.6.

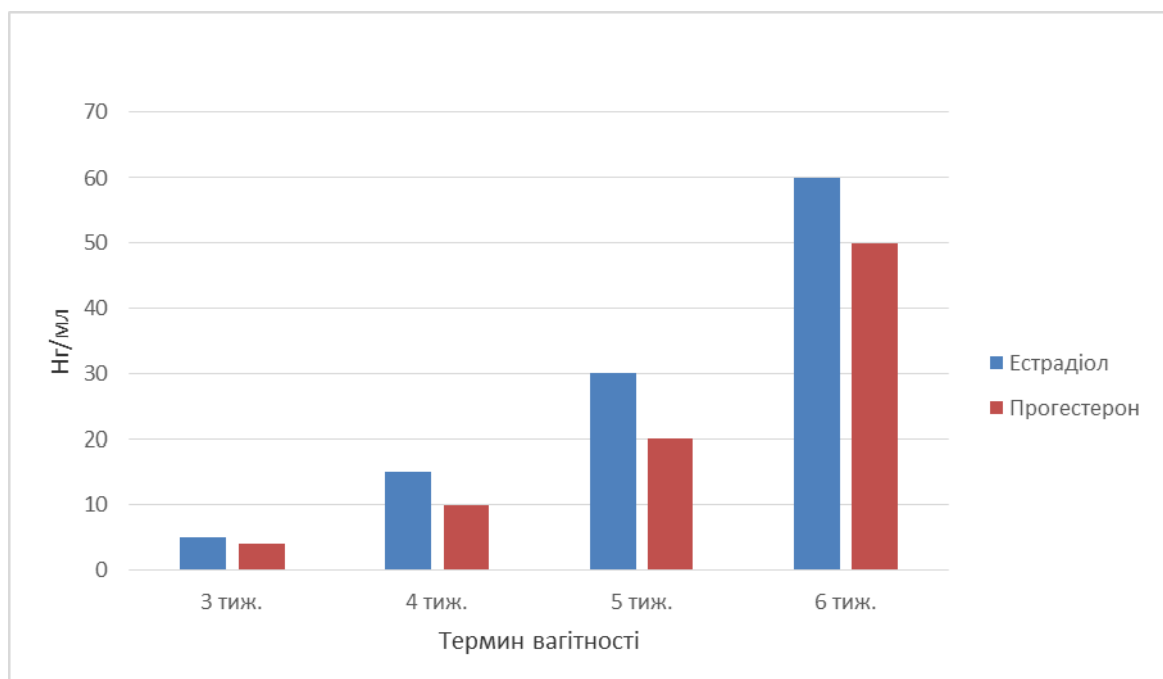


Рис. 3.6. Вміст прогестерону й естрадіолу в крові пацієнток 3 клінічної групи

Усього поставити діагноз прогресуючої ТВ після трансвагінального огляду та вимірювання титру β -ХГЛ, концентрації прогестерону та естрадіолу в сироватці крові вдалося в 154 (100 %) пацієток 3 клінічної групи. Унаслідок проведеного комплексного обстеження в усіх пацієток 3 клінічної групи своєчасно діагностовано прогресуючу ектопічну ТВ терміном від 3 до 6 тиж. вагітності, що подано в табл. 3.28. Випадків прогресуючої ТВ терміном понад 6 тиж. вагітності встановлено не було.

Таблиця 3.28

Термін ектопічної вагітності у пацієток 3 клінічної групи

Термін вагітності(тиж.)	Кількість спостережень	%
3	24	15,6
4	59	38,3
5	56	36,4
6	15	9,7

Як видно з табл. 3.28, більшість пацієток 3 клінічної групи мали ТВ терміном 4–5 тиж. — 114 (74 %).

Після проведення всього комплексу досліджень прогресуючу ТВ в інтрамуральній частині однієї з труб виявлено у 5 (3,2 %), в істмічній частині — у 20 (13 %), ампулярній — у 123 (79,9 %), фімбріальній — у 6 (3,9 %) пацієток 3 клінічної групи.

Нами проведено консервативне лікування метотрексатом у дозі 250 мг на курс лікування 5 (3,2 %) пацієток 3 клінічної групи з інтрамуральною локалізацією плідного яйця терміном вагітності 3 тиж. для їх завмирання з подальшим проведенням ним лапароскопічного лікування.

Лапароскопічне лікування 149 (96,8 %) пацієток 3 клінічної групи проведено в ургентному, а 5 (3,2 %) — у плановому порядку під ендотрахеальним наркозом за наведеною нами методикою для даної групи.

У 34 (22,1 %) хворих 3 клінічної групи під час проведення лапароскопічного втручання виявлені ознаки завмирання плодового яйця в

матковій трубці. Усім 154 пацієнткам 3 клінічної групи проведено туботомію радіохвильовою енергією у режимі «різання» потужністю 60 Вт із вимиванням плодового яйця, ушиванням труби монокрилом 4-0 за необхідності співставлення м'язової оболонки, інтраопераційним введенням у черевну порожнину РЕО з СМС 40,0 мл, призначенням у післяопераційний період супозиторіїв зі стрептодорназою та стрептокіназою, БП фізіотерапевтичного лікування за розробленою нами методикою та КОК на 2 міс.

Під час виконання лапароскопічного втручання з приводу ТВ у 154 пацієнток 3 клінічної групи виявлено супутню гінекологічну патологію, наведену в табл. 3.29.

Таблиця 3.29

Супутня гінекологічна патологія в пацієнток 3 клінічної групи

Показник	Кіста жовтого тіла	Полікістоз яєчників	Пара-оваріальна кіста	Лейоміома матки	Спайковий процес органів малого таза I–II ст.
Кількість хворих (n = 152)	15	18	9	39	103
%	9,7	11,7	5,8	25,3	66,9

Як видно з табл. 3.29, найчастіше в пацієнток 3 клінічної групи з ТВ виявлявся спайковий процес I–II ст. — у 103 (66,9 %), лейоміома матки — у 39 (25,3 %), СПКЯ — у 18 (11,7 %), кіста жовтого тіла — у 15 (9,7 %), параоваріальна кіста — у 9 (5,8 %). Спайковий процес I–II ст. був наявний у 21 (13,6 %) пацієнтки, що мали в анамнезі лапаротомічне втручання з приводу першої ТВ з одnobічною тубектомією, у 4 (2,6 %) пацієнток, що мали в анамнезі органозберігаюче лапароскопічне втручання з приводу першої ТВ, у 12 (7,8 %) пацієнток, що мали в анамнезі лапаротомічні втручання з приводу серозних кіст яєчників, у 6 (3,9 %) пацієнток, що мали в анамнезі апендектомію, та 4 (2,6 %) пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом I–II ст.

За наявності супутньої лейоміоми матки та кіст жовтого тіла їх оперативне лікування не проводили. Прогресуюча ТВ у єдиній матковій трубці була наявною у 21 (13,6 %) пацієнтки. При цьому вона була правобічною — у 12 (7,8 %) та лівобічною — у 9 (5,8 %) пацієнток, яким раніше виконано однобічну тубектомію з приводу першої ПВ.

У 133 (86,4 %) пацієнток була наявною ТВ і непрохідність другої маткової труби в ампулярному відділі. Види лапароскопічних втручань, що виконані у пацієнток 3 клінічної групи наведено в табл. 3.30.

Таблиця 3.30

Види лапароскопічних втручань, виконані пацієнткам 3 клінічної групи з ектопічною вагітністю

Види оперативних лапароскопічних втручань	Кількість спостережень	%
Сальпінготомія радіохвильовим струмом:	154	100
правобічна	84	54,5
лівобічна	70	45,5
Видалення параоваріальної кісти:	9	5,8
сальпінгооваріолізис	103	66,9
сальпінгостомія	133	86,4
фібріопластика	133	86,4
коагуляція вогнищ ендометріозу	4	2,6
резекція 1/3 яєчника радіохвильовим струмом	18	11,7

Як видно з табл. 3.30, правобічна ТВ була наявною у 84 (54,5 %) жінок, а лівобічна — у 70 (45,5 %) пацієнток 3 клінічної групи та була виконана радіохвильова сальпінготомія з видаленням плідного яйця та ушиванням маткової труби монокрилом 4-0 за необхідності співставлення м'язової оболонки.

За наявності спайкового процесу спочатку проводили його лікування за допомогою радіохвильової енергії, а потім виконували туботомію радіохвильовою енергією з подальшим ушиванням країв розтину маткової

труби монокрилом 4-0 за необхідності співставлення країв м'язової оболонки. За наявності СПКЯ 18 (11,7 %) пацієнткам виконано радіохвильову клиноподібну резекцію $\frac{1}{3}$ яєчника. За наявності кіст жовтого тіла їх оперативне лікування не проводили. У разі параоваріальних кіст проводили їх лапароскопічне видалення за загальноприйнятою методикою з біполярною коагуляцією ложа кісти з подальшим ушиванням монокрилом 4-0 за необхідності співставлення країв мезосальпінксу. За наявності ендометріозу I–II ст. проводилася біопсія для гістологічного дослідження з подальшою біполярною коагуляцією вогнищ ендометріозу. Усім 154 пацієнткам з клінічної групи інтраопераційно після завершення оперативного втручання в черевну порожнину вводили 40,0 мл РЕО з СМС і призначали в післяопераційний період супозиторіїв зі стрептодорназою та стрептокіназою, БП № 5, фізіотерапевтичне лікування за розробленою нами методикою та КОК на 2 міс.

3.1.4 Характеристика соматичного, гінекологічного анамнезу та загального огляду жінок 4 групи. До 4 клінічної групи увійшли 152 пацієнтки з ТВ, при лікуванні яких застосовували радіохвильову енергію, гіалуронат натрію інтраопераційно 50,0 мл для профілактики спайкоутворення, комплекс фізіотерапевтичних заходів і БП у післяопераційний період для відновлення функціональної спроможності оперованої маткової труби.

Усі пацієнтки були мешканками міста Харкова та районів Харківської області. Мешканок міста Харкова серед обстежених було 118 (77,6 %), Харківської області — 34 (22,4 %).

Характеристика професійно-трудової діяльності пацієнток склала: робітничі спеціальності — 25 (16,5 %), службовці — 80 (52,6 %), домогосподарки — 47 (30,9 %). Серед хворих, зайнятих у сфері виробництва,

в 6 (3,9 %) було зазначено про тривалий контакт із професійними шкідливостями. Матеріально-побутові умови в усіх жінок задовільні.

Віковий склад пацієнок подано в табл. 3.31.

Таблиця 3.31

Віковий склад пацієнок 4 клінічної групи з ТВ

Вік хворих	Кількість хворих (%)
До 35 років	125 (82,2 %)
Понад 35 років	27 (17,8 %)
Усього хворих	152 (100 %)

Як видно з табл. 3.31, більшість пацієнок 4 клінічної групи з ТВ були віком до 35 років.

Серед 152 пацієнок 4 клінічної групи 116 (76,3 %) жінок були одружені, у 36 (23,7 %) з них шлюб був другий. У 36 (23,7 %) шлюб не був зареєстрований. Статевим життям жили всі 152 пацієнок, із яких 68 (13,3 %) мали до захворювання випадковий статевий зв'язок. Соматичні захворювання, визначені в загальній кількості жінок 4 клінічної групи, подано в табл. 3.32.

Як видно з табл. 3.32, у більшості пацієнок 4 клінічної групи спостерігалися гострі респіраторні захворювання, дитячі інфекції, хронічний тонзиліт, бронхіт, пневмонія, вегето-судинна дистонія.

Особливості менструальної функції у жінок 4 клінічної групи подано в табл. 3.33. Як видно з табл. 3.33, менструації у більшості жінок 4 клінічної групи 136 (89,5 %) почалися у віці 12–15 років. Раннє настання менархе (10–11 років) відзначено в 9 (5,9 %) жінок, пізнє (16–17 років) — у 7 (4,6 %). Різні форми порушення встановлення менструальної функції були відзначені в 61 (40,1 %) жінки. Водночас у 10 (6,6 %) пацієнок спостерігалася альгодисменорея.

Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу пацієнок 4 клінічної групи наведено в табл. 3.34.

Таблиця 3.32

Соматичні захворювання в пацієток 4 клінічної групи

Соматичні захворювання	Кількість спостережень	%
Грип, респіраторні вірусні захворювання	115	75,7
Дитячі інфекції	99	65,1
Хронічний тонзиліт	44	28,9
Пневмонія	11	7,2
Бронхіт	19	12,5
Захворювання ШКТ	7	4,6
Гепатит А	11	7,2
Вегето-судинна дистонія	12	7,9
Гіпертонічна хвороба	10	6,6
Хронічний пієлонефрит	5	3,3
Ниркова коліка	3	1,9
Ревматизм	2	1,3
Усього жінок	152	100

Таблиця 3.33

Особливості менструальної функції пацієток 4 клінічної групи

Параметри менструальної функції	Характеристика показника	Кількість спостережень	%
Вік менархе	10–11	9	5,9
	12–15	136	89,5
	16 та старше	7	4,6
Термін становлення менструального циклу	Установилися відразу	91	59,9
	Установилися упродовж року	55	36,2
	Не встановилися досі	6	3,9
Час менструації (у днях)	До 3	10	6,6
	4–6	130	85,5
	Понад 7	12	7,9
Термін менструального циклу (у днях)	До 21	8	5,3
	21–35	133	87,5
	Понад 35 діб	11	7,2
Альгодисменорея	Наявна	10	6,6

Як видно з табл. 3.34, найчастіше жінки 4 клінічної групи мали в анамнезі кольпіти — 60 (39,5 %), запальні захворювання придатків матки — 54 (35,5 %), ектопію шийки матки — 33 (21,7 %), лапаротомічні оперативні втручання з приводу доброякісних кіст яєчників — у 12 (7,9 %), апендектомію — у 6 (3,9 %), зовнішній генітальний ендометріоз — у 4 (2,6 %), СПКЯ — у 17 (11,2 %) випадках, які могли бути причиною розвитку первинного безпліддя — у 7 (4,6 %) та настанням першої ТВ — у 33 (21,7 %) жінок.

Таблиця 3.34

Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу спостережуваних пацієток 4 клінічної групи

Акушерсько-гінекологічний анамнез	Кількість спостережень	%
Первинне безпліддя	7	4,6
Вторинне безпліддя	32	21,1
Пологи	6	3,9
Аборт (усього)	30	19,7
завмерла вагітність у I триместрі	24	15,8
самовільні	5	3,3
хірургічне переривання	1	0,7
Ектопічна вагітність в анамнезі:	33	21,7
лівобічна	12	7,9
правобічна	21	13,8
СПКЯ	17	11,2
Кіста яєчника серозна (усього)	12	3,3
правого	10	6,6
лівого	2	1,3
Вид операції (усього)	12	7,9
вилущування кісти	12	7,9
резекція яєчника	—	—
апендектомія	6	3,9
ЕКЗ	6	3,9
Хронічний сальпінгоофорит	54	35,5
Ектопія шийки матки:	33	21,7
радіохвильова деструкція	31	20,4
діатермокоагуляція	1	0,7
медикаментозне лікування	1	0,7
Кольпіт	60	39,5
Зовнішній ендометріоз I–II ст.	4	2,6

Вторинне безпліддя було наявним у 32 (21,1 %) жінок. Можливими причинами їх виникнення були медичні аборти — у 1 (0,7 %), самовільні аборти — 5 (3,3 %), завмерла вагітність у I триместрі з вишкрібанням порожнини матки — у 24 (15,8 %), післяпологовий ендометрит — у 6 (3,9 %), розвиток спайкового процесу після перенесеного раніше лапаротомічного оперативного лікування першої ТВ без інтраопераційного застосування протиспайкових засобів — у 21 (21,7 %) та лапароскопічне органозберігаюче лікування із застосуванням протиспайкових засобів — у 12 (7,9 %) пацієнок 4 клінічної групи.

У 21 (13,8 %) пацієнтки 4 клінічної групи виконано тубектомію під час лапаротомічного втручання з приводу першої трубної вагітності. Радіохвильова деструкція псевдоерозії шийки матки виконана 31 (20,4 %) жінці, 1 (0,7 %) була проведена діатермокоагуляція ерозій шийки матки, 1 (0,7 %) проводилося медикаментозне лікування ваготилом і солковагіном (препаратами, що містять солі бурштинової й азотної кислоти).

Лікування з приводу первинного безпліддя отримували 7 (4,6 %) пацієнок, а з приводу вторинного безпліддя — 32 (21,1 %) пацієнтки. Усім 39 (25,7 %) пацієнткам із метою лікування було проведено оперативну лапароскопію, під час проведення якої непрохідність маткових труб в ампулярному відділі з обох боків у поєднанні зі спайковим процесом I–II ст. виявлено в 7 (4,6 %) пацієнок із первинним безпліддям, непрохідність маткових труб в ампулярному відділі єдиної маткової труби та спайковий процес I–II ст. виявлено у 21 (13,8 %) пацієнтки, непрохідність обох маткових труб в ампулярному відділі та спайковий процес I–II ст. — у 11 (7,2 %) пацієнок зі вторинним безпліддям.

Під час попередньої лапароскопії у 39 (25,7 %) пацієнок із первинним та вторинним безпліддям виконано сальпінгооваріолізис за допомогою радіохвильової енергії, сальпінгостомію обох маткових труб із подальшою фімбріопластиком за допомогою вікрилових швів 4,0 виконані 7 (4,6 %) пацієнткам із первинним безпліддям, сальпінгостомію обох маткових труб

із подальшою фімбріопластикою за допомогою вікрилових швів 4,0 виконані 11 (7,2 %) жінкам, єдиної маткової труби з застосуванням радіохвильової енергії з подальшою фімбріопластикою за допомогою вікрилових швів 4,0 виконані 21 (13,8 %) пацієнтці зі вторинним безпліддям 4 клінічної групи.

У 6 (3,9 %) жінок ТВ настала після програми запліднення *in vitro* (при лікуванні безпліддя).

Одержані нами дані щодо частоти зазначених захворювань у пацієнток із ТВ відповідали літературним даним [18, 78].

Стан усіх 152 пацієнток 4 клінічної групи під час госпіталізації був задовільний. При госпіталізації в клініку 115 (75,7 %) зі 152 пацієнток скаржилися на наявність аменореї, 59 (38,8 %) зі 152 — на наявність мізерних мажучих кров'янистих виділень зі статевих шляхів і лише 9 (5,9 %) зі 152 — на болі внизу живота різного ступеня інтенсивності.

Температура була нормальною у 150 (98,7 %), субфебрильною — у 2 (1,3 %). Зниження артеріального тиску нижче звичайного зазначено у 21 (13,8 %) хворої, нормальний артеріальний тиск — у 132 (86,8 %). Пульс у всіх жінок, що спостерігалися, був задовільного наповнення, з частотою 80–90 уд./хв.

Живіт у 150 (98,7 %) пацієнток 4 клінічної групи був м'яким і лише у 2 (1,3 %) визначалися слабкопозитивні симптоми подразнення очеревини.

У 127 (83,6 %) зі 152 пацієнток 4 клінічної групи визначалася затримка чергових місячних від 2 до 24 діб, у 20 (13,2 %) менструація настала в термін, але мала тип поліменореї, у 5 (3,2 %) хворих мізерні кров'яністі виділення з'явилися раніше очікуваного терміну на 2–3 доби.

При бімануальному піхвово-абдомінальному дослідженні у 91 (59,9 %) зі 152 хворих 4 клінічної групи відзначено деяке збільшення розмірів матки, у 61 (40,1 %) жінки розміри матки були в межах фізіологічної норми. У 121 (79,6 %) жінки визначалося збільшення придатків з одного боку, у 17 (11,2 %) — збільшення придатків з обох боків, у 9 (5,9 %) — помірна

болючість ділянки придатків матки. Дані клінічних аналізів 152 хворих 4 клінічної групи були в межах фізіологічної норми.

До комплексу проведеного обстеження, крім загальноклінічних методів, було включено ультрасонографію (трансвагінальним датчиком), якісне визначення β -ХГЛ у сечі експрес-методами й кількісне в сироватці крові, визначався також у сироватці крові рівень естрадіолу та прогестерону, проводилася пункція черевної порожнини через заднє склепіння піхви (за показаннями), гістерорезектоскопічна біопсія ендометрія з гістологічним дослідженням біоптату (за показаннями), лапароскопічна діагностика за відсутності ефекту попередніх діагностичних заходів.

Обстеження 152 (100 %) пацієток 4 клінічної групи з підозрою на прогресуючу ТВ починали з якісного визначення вмісту β -ХГЛ у сечі пацієток із метою встановлення факту вагітності імуноферментним експрес-методом. Одноразове якісне визначення β -ХГЛ дало позитивні результати у 129 (84,9 %) хворих, при дво- та багаторазовому — ще у 2 (1,3 %). Усього позитивний результат зафіксований у 131 (86,2 %) жінки. Помилково негативні результати отримано у 21 (13,8 %) хворої. За наявності негативного результату в пацієток проводилося визначення вмісту β -ХГЛ у сироватці крові імуноферментним методом. Результати імуноферментного методу дослідження β -ХГЛ у сироватці крові в усіх 152 (100 %) випадках виявилися позитивними. Для підтвердження діагнозу ПВ та виключення наявності маткової вагітності всі 152 (100 %) пацієтки 4 клінічної групи обстежені трансабдомінально конвексним датчиком і трансвагінально піхвовим датчиком на апараті Medisson 8000 ХЕ. Під час першого трансвагінального сканування ознаки ектопічної вагітності виявлено у 105 (69,1 %) пацієток 4 клінічної групи. Під час другого УЗД-обстеження ознаки ТВ виявлено у 152 (100 %) пацієток 4 клінічної групи.

Під час проведення УЗД живий ембріон у матковій трубці з одного боку визначався у 123 (80,9 %) пацієток 4 клінічної групи. У них були непрямі ознаки ектопічної вагітності (збільшення розмірів матки відповідно до

передбачуваного терміну вагітності за затримкою чергових місячних і за підтвердженої відсутності маткової вагітності, потовщення серединного М-ехо, кіста жовтого тіла в проекції одного з яєчників), які здебільшого поєднувалися між собою. М-ехо при скануванні маткових труб визначалося у вигляді гетерогенної ехоструктури товщиною 13–16 мм, з децидуальною реакцією. У 29 (19,1 %) хворих виявлено ознаки завмирання плодового яйця в матковій трубі.

Результати трансвагінального ультразвукового дослідження пацієнок подано в табл. 3.35.

Як видно з табл. 3.35, у більшості пацієнок 4 клінічної групи термін прогресуючої ТВ був 4–5 тиж.

Таблиця 3.35

Результати ультразвукового сканування пацієнок 4 клінічної групи

Досліджувані ознаки	Розмір, мм	Термін вагітності (тиж.)	Кількість спостережень
Внутрішній діаметр плодового міхура	12–14	3	24 (15,8 %)
	15–20	4	58 (38,2 %)
	20–25	5	55 (36,2 %)
	25–36	6	15 (9,8 %)
Зовнішній діаметр плодового міхура	22–25	3	24 (15,8 %)
	26–29	4	58 (38,2 %)
	30–35	5	55 (36,2 %)
	35–39	6	15 (9,8 %)
Тім'яно-куприкова довжина ембріона	3	3	24 (15,8 %)
	4	4	58 (38,2 %)
	5	5	55 (36,2 %)
	6	6	15 (9,8 %)
Жовтковий мішок	2	3	24 (15,8 %)
	3	4	58 (36,7 %)
	4	5	55 (38,2 %)
	5	6	15 (9,8 %)

Для підтвердження наявності прогресуючої чи завмерлої вагітності в матковій трубі проведено кількісне визначення в сироватці крові β -ХГЛ, естрадіолу та прогестерону. Усього гормонально обстежено 152 (100 %)

пацієнтки 4 клінічної групи. Результати вивчення вмісту β -ХГЛ, прогестерону й естрадіолу у передопераційному періоді, відображено на рис. 3.7 та 3.8.

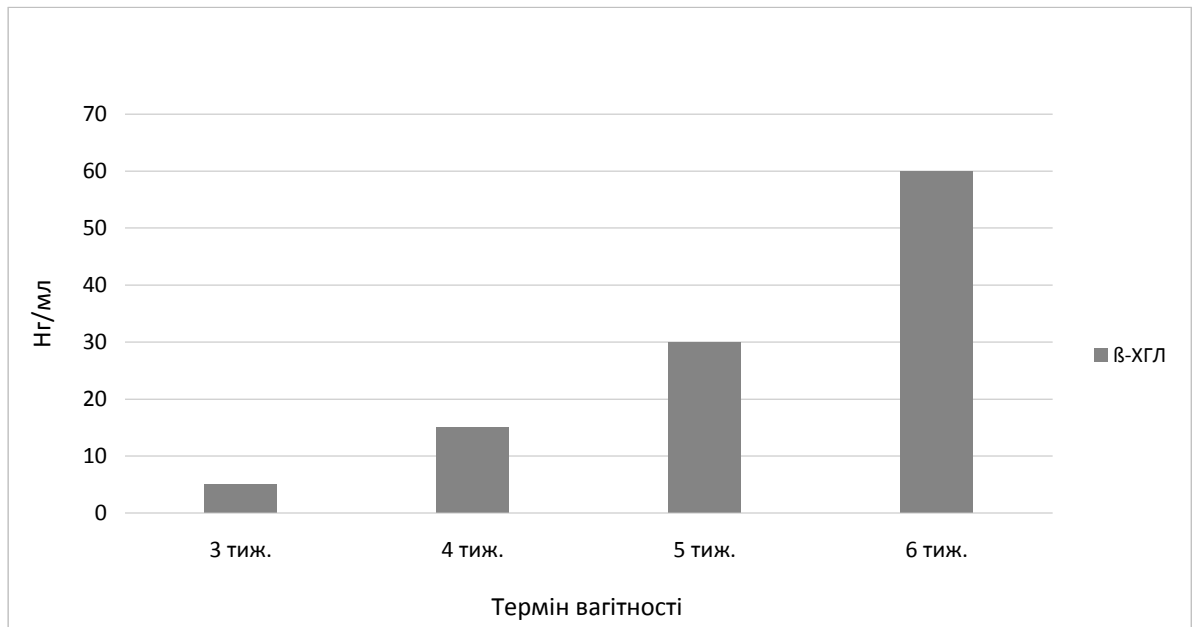


Рис. 3.7. Вміст β -ХГЛ у сироватці крові хворих 4 клінічної групи

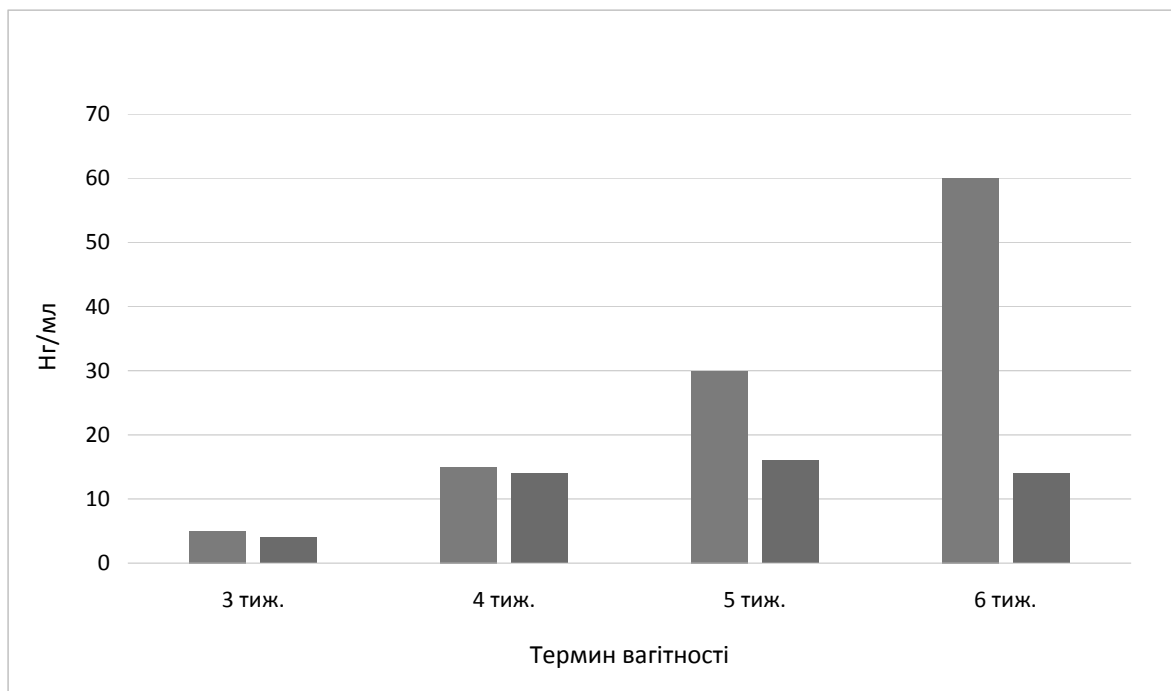


Рис. 3.8. Вміст прогестерону й естрадіолу в сироватці крові пацієнток 4 клінічної групи

Усього поставити діагноз прогресуючої ТВ після трансвагінального огляду та вимірювання титру β -ХГЛ, концентрації прогестерону й естрадіолу в сироватці крові вдалося у 152 (100 %) пацієток 4 клінічної групи.

Унаслідок проведеного комплексного обстеження в усіх пацієток 4 клінічної групи своєчасно діагностовано прогресуючу ектопічну ТВ терміном від 3 до 6 тиж. вагітності, що подано в табл. 3.36. Випадків прогресуючої ТВ терміном понад 6 тиж. вагітності встановлено не було.

Таблиця 3.36

Термін ектопічної вагітності в пацієток 4 клінічної групи

Термін вагітності (тиж.)	Кількість спостережень	%
3	24	15,8
4	58	38,2
5	56	36,8
6	14	9,2

Як видно з табл. 6.26, у більшості 114 (75 %) пацієток 4 клінічної групи термін ТВ становив 4–5 тиж.

Після проведення всього комплексу досліджень прогресуюча ТВ в інтрамуральній частині однієї з труб виявлена у 5 (3,3 %), в істмічній частині — у 19 (12,5 %), ампулярній — у 122 (80,3 %), фімбріальній — у 6 (3,9 %) пацієток 4 клінічної групи.

Нами проведене консервативне лікування метотрексатом у дозі 250 мг на курс лікування 5 (3,3 %) пацієток 4 клінічної групи з інтрамуральною локалізацією плідного яйця терміном вагітності 3 тиж. для його завмирання з подальшим проведенням планового лапароскопічного її лікування.

Лапароскопічне лікування всіх 147 (96,7 %) пацієток 4 клінічної групи проведено в ургентному порядку після встановлення діагнозу прогресуючої ТВ під ендотрахеальним наркозом за описаною вже методикою.

У 34 (22,4 %) хворих 4 клінічної групи під час проведення лапароскопічного втручання виявлено ознаки завмирання плодового яйця в матковій трубці.

Під час виконання лапароскопічного втручання з приводу ТВ у 152 пацієнок 4 клінічної групи виявлено супутню гінекологічну патологію, яку подано в табл. 3.37.

Таблиця 3.37

Супутня гінекологічна патологія в пацієнок 4 клінічної групи

Показник	Кіста жовтого тіла	Полікістоз яєчників	Пара-оваріальна кіста	Лейоміома матки	Спайковий процес органів малого таза I–II ст.
Кількість хворих (n = 152)	15	17	9	39	102
%	9,9	11,2	5,9	25,7	67,1

Як видно з табл. 6.27, найчастіше в пацієнок 4 клінічної групи з ТВ виявлявся спайковий процес I–II ст. — у 102 (67,1 %), лейоміома матки — у 39 (25,7 %), СПКЯ — у 17 (11,2 %), кіста жовтого тіла — у 15 (9,9 %), параоваріальна кіста — у 9 (5,9 %). Спайковий процес I–II ст. був наявним у 21 (13,8 %) пацієнтки, що мали в анамнезі лапаротомічне втручання з приводу першої ТВ з одnobічною тубектомією, у 4 (2,6 %) пацієнок, що мали в анамнезі органозберігаюче лапароскопічне втручання з приводу першої ТВ, у 12 (7,9 %) пацієнок, що мали в анамнезі лапаротомічні втручання з приводу серозних кіст яєчників, у 6 (3,9 %) пацієнок, що мали в анамнезі апендектомію та 4 (2,6 %) пацієнок із зовнішнім генітальним ендометріозом I–II ст.

За наявності супутньої лейоміоми матки та кіст жовтого тіла їх оперативне лікування не проводили.

Прогресуюча ТВ у єдиній матковій трубці була наявною у 21 (13,8 %) пацієнтки. При цьому вона була правобічною — у 12 (7,9 %) та

лівобічною — у 9 (5,9 %) пацієнок, яким раніше виконано однобічну тубектомію з приводу першої ПВ.

У 131 (86,2 %) пацієнок була наявною ТВ і непрохідність другої маткової труби в ампулярному відділі.

Види лапароскопічних втручань, що виконані в пацієнок 4 клінічної групи, надані у табл. 3.28.

Таблиця 3.38

Види лапароскопічних втручань, виконані пацієнткам 4 групи з ектопічною вагітністю

Види оперативних лапароскопічних втручань	Кількість спостережень	%
Сальпінготомія радіохвильовим струмом:	152	100
правобічна	83	54,6
лівобічна	69	45,4
Видалення параоваріальної кісти:	9	5,9
сальпінгооваріолізис	102	67,1
сальпінгостомія	131	86,2
фібріопластика	131	86,2
коагуляція вогнищ ендометріозу	4	2,6
резекція 1/3 яєчника радіохвильовим струмом	17	11,2

Як видно з табл. 6.28, правобічна ТВ була наявною у 83 (54,6 %), а лівобічна — у 69 (45,4 %) пацієнок 4 клінічної групи та їм було виконано радіохвильову сальпінготомію з видаленням плідного яйця й ушиванням маткової труби монокрилом 4-0 за необхідності лігатурного співставлення м'язової стінки.

За наявності спайкового процесу спочатку проводили його лікування за допомогою радіохвильової енергії, а потім виконували туботомію радіохвильовою енергією з подальшим ушиванням країв розтину маткової труби монокрилом 4,0. У разі СПКЯ 17 (11,2 %) пацієнткам виконано радіохвильову клиноподібну резекцію 1/3 яєчників. За наявності кіст жовтого

тіла їх оперативне лікування не проводили. У разі параоваріальних кіст проводили їх лапароскопічне видалення за загальноприйнятою методикою з біполярною коагуляцією ложа кісти з подальшим ушиванням монокрилом 4,0. За наявності ендометріозу I–II ст. проводилася біопсія для гістологічного дослідження з подальшою біполярною коагуляцією вогнищ ендометріозу. Усім пацієнткам 4 клінічної групи інтраопераційно після завершення оперативного втручання в черевну порожнину вводили 50,0 мл гіалуронату натрію і призначали в післяопераційний період БП № 5 та КОК на 2 міс.

3.2 Методи клінічних та інструментальних досліджень

Показники гормонів у сироватці крові (ФСГ, ЛГ, естрадіолу, тестостерону, прогестерону, пролактину) досліджувалися через 2 міс. після оперативного втручання. Вивчення рівня гормонів виконувалося імуноферментним методом з використанням імуноферментних наборів фірм «Иммунотех» та «Хема» (Росія) на автоматичному аналізаторі ChemWell 2900 (США).

Визначення вмісту гормонів сироватки крові не завжди забезпечує адекватну оцінку функціонального стану ендокринної системи, що функціонує завдяки наявності рецепторів, які забезпечують вплив гормонів на органи-мішені. Унаслідок цього не втрачає своєї актуальності вивчення результатів тестів функціональної діагностики, що відображають сумарний ефект — гормональну насиченість організму та реакцію органів-мішеней на існуючу концентрацію гормонів і вивчення наявності рецепторів до естрогенних і гестагенних рецепторів у ендометрії, узятих шляхом гістероскопії. У діагностичних цілях рекомендується вивчення таких тестів:

1. вимірювання базальної температури;
2. вивчення властивостей ЦС (кількість, кристалізацію — «феномен папороті», фізико-хімічні властивості — «феномен зіниці» та тягнучкість;
3. цитологічне дослідження вагінальних мазків.

У межах нашої роботи ми використали вивчення показників базальної температури та властивостей ЦС у пацієток у післяопераційний період. Оцінка показників базальної температури проводилася згідно з рекомендаціями Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольського (2003). Базальна температура вимірювалася щодня вранці у момент пробудження, коли пацієнтка ще перебувала в ліжку, в один і той самий час, тим самим термометром, що вводився в пряму кишку на глибину близько 5 см на 5–7 хв. Дані заносилися до меноциклограми з точністю до десятих часток градуса. Інтерпретація отриманих даних проводилася в такий спосіб:

1 тип — нормальний двофазний цикл, підйом температури в другу фазу на $0,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ і більше. Є «овуляторний» і «передменструальний» спад температури;

2 тип — недостатність функції жовтого тіла: слабо виражений підйом температури у другу фазу ($0,2\text{--}0,3\text{ }^{\circ}\text{C}$), цикл, як правило, двофазний;

3 тип — укорочення та недостатність другої фази; температура підвищується незадовго перед менструацією, друга фаза коротша за 10 днів, немає «передменструального» спаду температури;

4 тип — ановуляторний цикл, монотонна температурна крива;

5 тип — виражена естрогенна недостатність: відзначаються невеликі коливання температури, немає помітного підйому в другу фазу, графік не укладається в попередні чотири типи, може також бути наслідком неправильного вимірювання або випадкових причин [97].

Дослідження шийкового слизу проводилося на основі цервікальної шкали, запропонованої В. І. Грищенком та співавт. (1981), що характеризує фізичні та реологічні властивості ЦС (табл. 3.39).

Кількість ЦС визначалася по шкалі туберкулінового шприца з підрахунком екзо- й ендоцервікального слизу. В'язкість оцінювалася візуально. Густий ЦС характерний для другої фази циклу (прогестероновий вплив), рідкий ЦС із максимальною низькою в'язкістю характерний для часу

овуляції. Ранній фолікуліновій фазі відповідає проміжна в'язкість, що поступово знижується до часу овуляції.

Таблиця 3.39

**Фізичні та реологічні властивості цервікального слизу
для бальної оцінки цервікальної шкали
(за В. І. Грищенком та співавт., 1981)**

Характеристики ЦС		Показники ЦС	Оцінка ЦС
Кількість	0 = 0,1 мл і менше	Наявність клітин	0 = більше 11 у полі зору
	1 = 0,2–0,5 мл		1 = 6–11 у полі зору
	2 = 0,6–1,0 мл		2 = 1–5 у полі зору
	3 = більше 1,0 мл		3 = 0
В'язкість	0 = передменструальний ЦС	Кристалізація	0 = немає
	1 = проміжний тип		1 = слабка ±
	2 = слабка в'язкість		2 = +
	3 = овуляторна ЦС		3 = ++
Розтяжність	0 = менше 1 см	Сумарна оцінка	11–15 — відмінна
	1 = 1–4 см		6–10 — сумнівний
	2 = 5–8 см		0–5 — поганий
	3 = 9 см і більше		

Розтяжність ЦС визначали відразу після розміщення невеликої кількості слизу на предметному склі. З цією метою необхідно злегка притиснути покривне скло в краплі ЦС, потім повільно підняти покривне скло над предметним.

За величиною розтягання в сантиметрах судять про ступінь розтяжності ЦС.

Наявність клітин у ЦС підраховувалася під мікроскопом при збільшенні у 200 разів. Необхідно враховувати як епітеліальні клітини, так і лейкоцити. Овуляторний слиз не містить або містить мінімальну кількість клітин.

Кристалізація ЦС визначалася після висушування препарату на повітрі за наявністю або відсутністю, а також ступенем виразності характерного малюнка, у вигляді папороті під мікроскопом при збільшенні у 200 разів. Феномен «папороті» ЦС оцінювали за Н. С. Ніколовим та співавт. (1964):

- 1) «++» — кристали у вигляді листя папороті покривають усе поле зору;
- 2) «+» — кристали мають різну форму, грубі або ніжні, дрібні, трапляються брили слизу;
- 3) «-» — визначаються тільки аморфні маси й клітинні елементи.

Симптом «зіниці» оцінювався за М. Д. Моїсеєнком у такий спосіб:

1. «+++» — зовнішній зів становить у діаметрі $\frac{1}{3}$ см і заповнений склоподібним слизом;
2. «++» — діаметр зовнішнього зіва 0,25 см;
3. «+» — цервікальний канал у вигляді смужки або крапки.

Усім хворим проводився ТКЦС для виключення імунологічної агресії ЦС.

Для оцінки взаємодії сперми та ЦС проводився ТКЦС або проба Курцрока–Міллера з використанням методичних рекомендацій В. І. Грищенка та співавторів (1981). ТКЦС проводився в періовуляторний період. На предметному склі розміщували краплю сперми та краплю ЦС. Краплі покривали покривним склом. Під мікроскопом оцінювали проникнення сперматозоїдів на межі сперми й ЦС.

Інтерпретація ТКЦС така:

- 1) відмінний — в обох полях зору більше 25 сперміїв з активним поступальним рухом та менше 25 % мають феномен «хитання»;
- 2) задовільний — в одному полі зору більше 10, у двох — більше 5 активно рухливих сперміїв;

- 3) незадовільний — в одному полі зору менше 10 спермій, у двох — менше 5;
- 4) негативний — пенетрації немає;
- 5) сумнівний — за наявності феномену «коливання» понад 25 % [85].

III етап. Інструментальні дослідження

Ультразвукове дослідження внутрішніх статевих органів проводили перед оперативним втручанням та через 2 міс. після його виконання на апараті Medisson Sono Ace 8000 XE (П. Корея) конвексним трансабдомінальним датчиком із частотою хвиль 3–7 МГц та піхвовим датчиком із частотою хвиль 4–9 МГц. УЗД органів малого таза виконували з наповненням сечового міхура за методикою Donald трансабдомінальним датчиком, а потім, після його спорожнювання, піхвовим датчиком. Проводився ультразвуковий моніторинг із використанням піхвового датчика апарата Medisson Sono Ace 8000 XE з метою діагностики наявності вагітності в матковій трубі. ГСГ із метою виключення внутрішньоматкової патології та визначення стану маткових труб у післяопераційний період була проведена усім хворим через 2 міс. після лапароскопічного лікування ТВ. Дослідження проводили на 7–11 день менструального циклу за умови відсутності вагітності у пацієнок після лапароскопічного втручання, незміненого аналізу крові, при I–II ступені чистоті піхвового вмісту, нормальних показниках температури тіла. За 30 хв до маніпуляції усім хворим вводили спазмолітичні засоби з метою знеболювання (но-шпа 2,0 мл в/м). ГСГ проводили з дотриманням правил асептики й антисептики. Шийку матки фіксували кульовими щипцями, проводили зондування порожнини матки, а потім вводили матковий наконечник, створюючи щільну фіксацію його й кульових щипців спеціальними затискачами.

Використовували тільки водорозчинні контрастні препарати (тріомбрас, верографін, урографін), які перед введенням підігрівали до 37 °С. Уводили 5 мл препарату, після чого виконували перший знімок,

потім вводили ще 5 мл і виконували другий знімок. За необхідності виконували й третій знімок. При аналізі ГСГ оцінювали контури маткової порожнини та маткових труб. Особливу увагу звертали на наявність перегинів маткових труб, що нагадують петлю, підтягнутості догори ампулярних відділів маткових труб, виливання контрастної речовини в обмежені порожнини, оскільки ці параметри є найвірогіднішими ознаками спайкового процесу в малому тазу [74]. Рентгенівські знімки виконували на апараті РУМ-20-м.

IV етап. Ендоскопічні методи дослідження

Лапароскопічне лікування проводилося відповідно до чинного, в період набору матеріалу, наказу МОЗ України № 676 від 31 грудня 2004 р. "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги".

Лапароскопічні втручання проводилися всім хворим із використанням набору лапароскопічних інструментів фірм Stryker (США) та Karl Storz (Німеччина), лапароскопічної стійки з апаратурою фірм Karl Storz (Німеччина), Stryker (США), «Азимут» (Россія) та апаратів для радіохвильової хірургії «Надія 120 РХ» (Україна), Surgyttron 120 DF (США), а також за допомогою інструментів для ендоскопічного ушивання фірми Merlow (США).

Лапароскопію проводили за методикою К. Semm (1991) та Е. Lugo et al. (2010) [279] під багатоконпонентним наркозом з інтубацією трахеї та штучної вентиляції легень, в умовах пневмоперитонеума CO₂, що накладався за допомогою голки Вереша та підтримувався на рівні 12 мм рт. ст. На операційному столі хворій надавали положення, аналогічне положенню під час проведення вагінальних гінекологічних операцій, а в процесі операції хвору переводили у положення Тренделенбурга (кут нахилу операційного столу становив 15°).

Пункцію черевної порожнини голкою Вереша в не оперованих раніше пацієнок проводили в нижньому сегменті пупка. В оперованих раніше пацієнок пункцію черевної порожнини проводили голкою Вереша на 3 см вище пупка, або в лівому підребер'ї по серединноключичній лінії на 3 см нижче останнього ребра. Контроль перебування голки в черевній порожнині проводився шляхом шприцевої проби за К. Semm. Для створення пневмоперитонеуму використовувався вуглекислий газ у кількості 6–8 л, що вводився лапарофлятором фірми Karl Storz. У місці пункції скальпелем виконували розріз шкіри довжиною 1 см і вводили 10 мм троакар, у який вводився 10,0 мм лапароскоп, з'єднаний із відеокамерою й джерелом світла потужністю 250 Вт.

Під візуальним контролем вводилися 5,5 мм троакари в кількості 2, а за необхідності — 3 одиниць. Перший — у точці Мак-Бурнея, другий — симетрично ліворуч, третій — по серединній лінії між двома попередніми під контролем лапароскопа.

Під час лапароскопії проводився огляд органів малого таза та доступних органів черевної порожнини. Особлива увага приділялася структурно-анатомічним змінам внутрішніх статевих органів жінок. Під час огляду матки, маткових труб та яєчників виявляли локалізацію ПВ, її розмір, наявність спайкового процесу та проводили оцінку його ступеня. При огляді яєчників оцінювалися їхні розміри, щільність та структура капсули. У випадку виявлення утворення яєчника оцінювали його розмір, форму, колір, консистенцію, структуру зовнішньої поверхні, судинний малюнок.

У разі розташування ПВ у матковій трубці оцінювали розмір ТВ, можливість виконання органозберігаючої операції на матковій трубці. У випадку наявності спайкового процесу адгезіолізис виконували до проведення туботомії.

Перед початком операції у порожнину матки вводився матковий наконечник із фіксатором, який використовували для зміщення матки під час лапароскопічного втручання.

Після завершення лапароскопії газ із черевної порожнини видаляли. В черевну порожнину хворим 2 та 3 клінічних груп вводили 40,0 мл РЕО з СМС для профілактики розвитку післяопераційного спайкового процесу. Пацієнткам 4 клінічної групи після закінчення лапароскопічного лікування ТВ у черевну порожнину вводили 50,0 мл гіалуронату натрію. Опис лапароскопічних операцій при лікуванні ТВ та їх особливості буде подано в розділі, присвяченому лікуванню ТВ. Із метою реабілітації функціональної спроможності маткових труб пацієнток 2 клінічної групи в післяопераційний період призначали ультразвукову терапію, внутрішньоматковий електрофорез трипсину № 10 та гормональну контрацепцію упродовж двох менструальних циклів.

Пацієнтки 3 клінічної групи у післяопераційний період отримували ультразвукову терапію, внутрішньоматковий електрофорез трипсину № 10, БП № 5 в/м та контрацепцію упродовж двох менструальних циклів. У всіх пацієнток 2, 3, 4 клінічних груп проводилося ушивання стінок маткових труб монокрилом 4,0 із застосуванням інструментарію фірми Merlow (США).

На краї шкірних ран накладали внутрішньошкірні шви й асептичну пов'язку.

Усім хворим 2, 3, 4 клінічних груп, що мали непрохідність маткових труб за результатами ГСГ та не завагітніли протягом 1,5 року після лапароскопічного лікування ТВ, проводили діагностичну гістероскопію з метою виключення внутрішньоматкової патології. Гістероскопічне дослідження виконувалося з використанням гістеропомпи «ЕФА 08-01» (Росія) та діагностичного гістероскопа Karl Storz (Німеччина) з інструментальним каналом. Гістероскопію проводили з контрольованим розтягуванням порожнини матки 5 % розчином глюкози та наступним підтриманням внутрішньоматкового тиску на рівні 80–100 мм рт. ст. Гістероскопія виконувалась за методикою T.J. Clark et al. [325].

Пацієнткам 2, 3, 4 клінічних груп, що мали непрохідність маткових труб через 2 міс. після ендоскопічного лікування ТВ та не завагітніли через 1,5 роки після лапароскопічного лікування ТВ були направлені до ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України для проведення їм ДРТ.

3.3 Методи лікування пацієнток із трубною вагітністю

Методика ендоскопічного лікування пацієнток із трубною вагітністю й у разі поєднання її зі спайковим процесом. Хірургічне лікування хворих на ТВ й у разі її поєднання зі спайковим процесом у пацієнток 2, 3, 4 клінічних груп починалося з проведення адгезіолізісу. Виконували його за допомогою радіохвильової енергії.

Хірургічне втручання, виконане за допомогою радіохвильової енергії частотою 3,8–4 МГц, значно відрізняється як за механізмом, так і за результатами від використання механічного, загальноприйнятого електрохірургічного або лазерного впливу. Радіохвильова хірургія — це сучасний метод розрізу та коагуляції м'яких тканин без їх руйнування [87]. Радіохвильовий розріз здійснюється внаслідок миттєвого «закипання» та розриву клітинної оболонки під час проходження через тканини спрямованих радіохвиль, що виходять з активного (так званого «хірургічного») електрода. Радіохвильова енергія фокусується на кінчику електрода, проте електрод не нагрівається, а концентрує енергію, підвищуючи утворення молекулярної енергії всередині кожної клітини і, фактично, випаровує її під час контакту з електродом [87, 112].

Водночас відсутній безпосередній контакт електрода з клітинами оброблюваної тканини і руйнуються лише ті шари, які сприймають вузькоспрямовану радіохвилю. Тканини по обидва боки хвилі ніби розходяться в боки, до того ж практично не розігріваючись. Тому на відміну від електроножа, лазерного випромінювання, які працюють при прямому

впливі на тканину, радіохірургічний розріз здійснюється без мануального впливу на тканину, легким рухом, зводячи до мінімуму механічне та термічне пошкодження прилеглих тканин [313].

Після роз'єднання спайок у разі їх наявності в пацієнок 2, 3, 4 клінічних груп із ТВ виконувалася сальпінготомія над місцем її розташування довжиною від 1,0 до 2,5 см залежно від термінів ТВ із застосуванням радіохвильової енергії потужністю 60 Вт у режимі «різання» апарату радіохвильової енергії Surgitron 120 DF (США) та «Надія 120 РХ» (Україна) голковим електродом фірми Ellman (США). Плідне яйце вимивалося із маткової труби потоком води. Проводився гемостаз судин маткової труби біполярним електродом потужністю 25 Вт та ушивання стінки маткової труби монокрилом 4-0 за необхідності співставлення країв м'язової оболонки.

Протипоказаннями до застосування радіохірургічної енергії були шоківі стани, гострі та підгострі запальні захворювання жіночих статевих органів, злоякісні новоутворення та наявність кардіостимулятора.

Методика профілактики розвитку спайок у післяопераційний період після виконання туботомії та хірургічного лікування спайкового процесу. Для запобігання розвитку післяопераційного спайкового процесу в пацієнок 2 клінічної групи нами застосовувався поліетиленоксид із карбоксицелюлозою (РЕО з СМС) 40,0 мл та супозиторії зі стрептодорназою та стрептокіназою, що застосовувались ректально за схемою: 3 доби 3 рази на день, 3 доби 2 рази на день та 3 доби 1 раз на день. Поєднання стрептокінази та стрептодорнази має розсмоктуючу, фібринолітичну та протеолітичну дію. Стрептокіназа активує проензим плазміноген, який перетворюється в плазмін. Останній розчиняє згустки крові, справляє фібринолітичну дію, покращує місцевий кровотік та підвищує концентрацію лікарських засобів у вогнищі запалення. Стрептодорназа являє собою фермент ендонуклеазу, розчиняє міжмолекулярні

зв'язки нуклеопротейнів мертвих клітин та гною, полегшує резорбцію олігопротейнів, активізує фагоцитоз, не впливаючи на структуру та функцію здорових клітин.

Таким чином, застосування наведених супозиторіїв сприяє швидкому усуненню спайкового процесу в малому тазу та значному підвищенню ефективності відновної терапії [15].

У післяопераційний період усім пацієнткам 2 клінічної групи проводилося фізіотерапевтичне лікування із застосуванням ультразвукової терапії та внутрішньоматкового електрофорезу трипсину № 10 [70, 90], контрацепція упродовж 2 міс.

Для запобігання розвитку післяопераційного спайкового процесу в пацієнок 3 клінічної групи нами застосовувався РЕО з СМС 40,0 мл та супозиторії зі стрептодорназою та стрептокіназою, внутрішньоматковий електрофорез трипсину № 10 із попередньою ультразвуковою терапією [69, 70], уведення БП № 5 та контрацепція впродовж 2 міс.

Для запобігання розвитку післяопераційного спайкового процесу в пацієнок 4 клінічної групи нами застосовувався гіалуронат натрію 50 мл та супозиторії зі стрептодорназою та стрептокіназою, а також внутрішньоматковий електрофорез трипсину № 10 із попередньою ультразвуковою терапією [69, 70], уведення БП № 5 та контрацепція впродовж 2 міс.

Застосування комбінованих оральних контрацептивів у післяопераційний період 458 пацієнтками 2–4 клінічних груп протягом двох менструальних циклів забезпечує нормалізацію у них функції ГГЯС та контрацептивний ефект на час загоєння туботомного рубця.

Методика реабілітації пацієнок, оперованих із приводу трубної вагітності.

Серед причин, що викликають порушення функціонування маткових труб і виникнення ТВ, основне значення мають перенесені запальні захворювання матки та придатків [116, 269].

Інфекція в порожнині малого таза підвищує шанс розвитку ектопічної вагітності від 1,5 до 6,8 разу [156, 218]. Сальпінгіт хламідійної та анаеробної етіології, як правило, має хронічний перебіг, супроводжується вираженими анатомічними змінами й у подальшому може сприяти виникненню органічної патології маткових труб у вигляді її рубцево-запальних змін, які створюють механічну перешкоду для просування ембріонального комплексу до матки, виникнення дистрофічних змін в ендосальпінксі (в епітеліоцитах і вільчастому епітелії), що призводять до збільшення адгезивного компонента взаємодії плодового яйця зі слизової оболонки. Цитокіни в період гострого запалення визначають процес злипання війок, загибель і десквамацію епітеліоцитів. До того ж запальний процес часто поширюється на м'язову та серозну оболонку та викликає ураження нервово-м'язових елементів, тим самим посилюючи порушення скоротної функції маткових труб і підвищуючи ризик розвитку ТВ [56, 116].

Під час гістологічних досліджень зрізів препаратів маткових труб і ендометрія хворих, що перенесли запальні захворювання, виявляється накопичення кислих і нейтральних мукополісахаридів, дрібноточкова інфільтрація по ходу судин, «лімфоїдні агрегати» в ендометрії. За тривалості запального процесу понад 2 роки спостерігається склероз артеріол, шунтування кровотоку, варикозне розширення судин в істмічному відділі маткових труб.

Усі зазначені зміни призводять до порушення окиснювально-відновних процесів у тканинах матки, маткових труб і яєчниках, що призводить до порушення гормональної функції яєчників, порушення скоротної функції маткових труб.

Із метою впливу на зазначені причини порушення анатомо-функціонального стану маткових труб, ендометрія запропоновані фізіотерапевтичні методики реабілітації їх стану, що включають використання ультразвуку в імпульсному режимі та внутрішньоматкового електрофорезу трипсину або

лонгідази. Використання ультразвуку в імпульсному режимі зумовлене його здатністю відновлювати мікроциркуляцію в тканинах маткових труб, матки та яєчниках.

Попередній вплив ультразвуку підвищує проникність тканин для речовин, що вводяться з допомогою електрофорезу в перші 30 хв після його впливу. Внутрішньоматковий електрофорез трипсину призводить до вираженого разрихлювання, разволокнення, осередкового лізису колагенових волокон, кислих і нейтральних мукополісахаридів, що входять до складу спайок. Одночасний вплив постійного струму та трипсину стимулює обмінні процеси в тканинах, викликає розсмоктування запальних інфільтратів [56. 57].

Усім 458 пацієнткам 2, 3 та 4 клінічних груп до комплексу реабілітаційних заходів у післяопераційний період було включено ультразвукову терапію та внутрішньоматковий електрофорез трипсину № 10.

До того ж пацієнткам 3 та 4 клінічних груп додатково до комплексу заходів реабілітації стану оперованої з приводу ТВ маткової труби включено застосування біотехнологічного препарату «Кріоцел - кріоекстракт плаценти», сертифікат про держ. реєстрацію України №604/11-300200000 від 15.08.2011 № 5 в/м через 2 доби.

Плацентарні клітини та препарати з плаценти забезпечують розвиток структур *de novo* й адекватну перебудову наявних тканин кількома інструментами. Насамперед плацентарними факторами росту різних класів, високим рівнем анаболічних процесів, а також регуляцією процесів апоптозу. Плацентарні клітини активно продукують проапоптичні сигнали: TNF, LT, FasL, TRAIL, TWEAK, LIGHT, власне ініціюють і активують апоптоз.

Одночасно базовою особливістю плацентарних макрофагів є пошук (завдяки набору поверхневих молекул) і поглинання апоптичних клітин. Цей процес відрізняється від фагоцитозу некротичних змінених клітин і

екзогенних мікроорганізмів, який супроводжується секрецією медіаторів запалення. Поглинання плацентарними макрофагами апоптичних клітин призводить до пригнічення медіаторів запалення й індукції протизапальних цитокінів [98].

БП унаслідок високого вмісту в них біологічно активних речовин, таких як білки, пептиди, РНК, ДНК, полідезоксирибонуклеотиди (PDRN), амінокислоти, ферменти, мікроелементи виявляють антиоксидантну, протизапальну, тромболітичну активність, а також є стимулюючим агентом репарації тканин [104].

БП можуть інгібувати гідроксильні, супероксидні радикали, а також окис азоту; відновлювати тривалентне залізо й АВТS+-радикал; хелатувати іони металів змінної валентності; запобігати перекисному окисненню ліпідів [24, 91].

БП як один із найпростіших у зберіганні та використанні біопрепарат, має виражені імунокоригуючі та регенеративні властивості, вигідно відрізняючись від препаратів, підданих термічній обробці [16].

Використання БП викликає стимуляцію метаболізму і посилення мікрогемоциркуляторного русла в різних органах і тканинах, нормалізує антиокиснювальну активність та активність супероксиддисмутази в сироватці крові, серці та печінці експериментальних тварин і знижує накопичення ТБК-активних продуктів, інтенсивність спонтанного й аскорбініндукованого перекисного окиснення ліпідів у тканинах [16, 89].

Під час дослідження впливу БП на індукцію супероуляції у лабораторних мишей із хронічним запаленням встановлено, що введення БП самкам мишей із синдромом реактивного запалення яєчників має виражену терапевтичну дію і сприяє ефективнішій індукції супероуляції під впливом екзогенних гонадотропних гормонів, унаслідок чого збільшується відносна кількість гамет і ранніх ембріонів [16, 17].

3.4 Методи допоміжних репродуктивних технологій для лікування пацієнток із відсутністю ефекту від застосування лапароскопічних методик лікування трубної вагітності

У рамках підготовки до програми ЕКЗ проводилося стандартне обстеження, відповідно до чинного, в період набору матеріалу, наказу МОЗ України № 232 від 02 квітня 2014 р. "Про затвердження Порядку контрольованої стимуляції яєчників при заплідненні *in vitro* у жінок з безпліддям".

Використання ДРТ для лікування пацієнток, прооперованих із приводу ТВ із відсутністю ефекту від застосування лапароскопічних методик лікування, включає такі їх види:

- штучна інсемінація спермою чоловіка або донора;
- ЕКЗ із заплідненням ооцитів жінки спермою чоловіка або донора з наступним перенесенням ембріона (ПЕ) в її порожнину матки;
- ЕКЗ із використанням ооцитів жінки-донора;
- ЕКЗ і ПЕ жінці-добровольцю («сурогатне» материнство) для наступної передачі дитини (дітей) генетичним батькам;
- кріоконсервація ооцитів і ембріонів.

Показання для проведення ЕКЗ у пацієнток, прооперованих із приводу ТВ: відсутність маткових труб; непрохідність маткових труб; виражений спайковий процес; безпліддя, пов'язане з віком та передчасним виснаженням яєчників [104].

Проведення процедури ЕКЗ включає такі етапи: відбір, обстеження й у разі виявлення відхилень — попередня підготовка пацієнтів; КСЯ, мета якої є запобігання атрезії більшості фолікулів і отримання кількох здатних до запліднення яйцеклітин. Найчастіше для КСЯ використовуються препарати рекомбінантного або високоочищеного ФСГ; моніторинг фолікулогенезу й дозрівання ендометрія; пункція фолікулів під контролем ультразвуку, відбір ооцитів, який проводиться через 34–36 год після введення тригера овуляції.

Зазвичай як тригер використовують препарати ХГЛ у дозі 5 000–10 000 МО/мл. Тригер призначається при досягненні 1–2 фолікулами діаметра 17–18 мм, товщини ендометрія не менше 8 мм.

При пункції аспірують усі фолікули більше 14 мм у діаметрі; підготовка сперміїв — від чоловіка або (за показаннями) від донора. Сперму одержують методом мастурбації відразу після успішної пункції фолікулів з одержанням ооцитів. Її підготовку проводять методом Swim up або методом центрифугування в градієнтах щільності (Suprasperm System, Medicult, Isolate, Irvine Scientific); інсемінація ооцитів і культивування ембріонів *in vitro*, встановлення факту запліднення й дроблення ембріона. Інсемінація ооцитів *in vitro* проводиться через 5 год після пункції фолікулів із розрахунку 50–150 тис. рухливих сперміїв на 1 ооцит. Культивування яйцеклітин і ооцитів здійснюється в умовах інкубатора, у якому підтримується постійна температура 37 °С, вміст CO₂ — 5 % і вологість 80–95 %. Усі середовища та лабораторний посуд мають відповідати стандартам ембріологічної лабораторії.

У разі тяжких порушень сперматогенезу на цьому етапі може бути використана методика ICSI. При проведенні ICSI використовують «очищення» яйцеклітини від клітин cumulus за допомогою ферменту гіалуронідази; ПЕ до порожнини матки. ПЕ виконують у 5–20 мкл культурального середовища через 48–72 год або через 96 год після пункції. Переносять 1–2 ембріони, після чього пацієнтці протягом 3–4 діб рекомендується утримуватися від значних фізичних навантажень; для підтримки лютеїнової фази можуть бути призначені препарати П, ХГЛ/Рхгл. При проведенні ЕКЗ у природному циклі необхідності в підтримці лютеїнової фази немає [104, 108].

Низька відповідь яєчників у програмах ДРТ є важливою проблемою сучасної репродуктивної медицини через високу частоту й тенденцію зростання в міру збільшення частки «поганих відповідачів» серед жінок без

маткових труб та пізнього репродуктивного віку з безпліддям, що спричиняє зниження ефективності програм ДРТ [109].

Попри поліпшення методик допоміжних репродуктивних технологій, статеві клітини й ембріони, що утворюються в процесі екстракорпорального запліднення, піддаються дії оксидативного стресу.

Оксидативна етіологія недостатньої відповіді яєчників визначається у 56,5% жінок із низьким оваріальним резервом у процесі стимуляції суперовуляції. Розвиток оксидативного стресу є однією з головних причин дефекту гамет або порушення розвитку ембріонів. У пробірці ризик розвитку оксидативного стресу більше, ніж у природних умовах і його негативний вплив може бути посилений через відсутність фізіологічних механізмів захисту, природних антиоксидантів і наявність кількох потенційних джерел активних форм кисню (АФК). Ці джерела АФК у процесі процедури екстракорпорального запліднення з'являються ендогенно з гамет або за допомогою екзогенних чинників навколишнього середовища [129, 145].

В ооцитах рівні АФК, коли вони в надлишку, можуть порушити цитоскелет ооцитів, змінити функцію мікротрубочок, викликати розсіювання та хромосомні анеуплоїдії. Ці ефекти АФК значно погіршують результат ЕКЗ. Вагітність, отримана унаслідок ІКСІ, негативно пов'язана з високим рівнем АФК у фолікулярній рідині, але позитивно пов'язана з загальним вмістом у ній антиоксидантів [206, 229].

Останнім часом доведеною є можливість мелатоніну стимулювати продукцію антиоксидантів. У кількох проспективних рандомізованих дослідженнях безплідних жінок, що проходили цикли ЕКЗ, безперервний пероральний прийом мелатоніну як ад'ювантна терапія, починаючи з попереднього менструального циклу (до стимуляції яєчників), поліпшує якість ооцитів, збільшує кількість зрілих ооцитів і, внаслідок цього, сприяє отриманню ембріонів високої якості [319], що дає змогу підвищити рівень клінічних вагітностей у хворих на безпліддя жінок із НОР на 55,3 % [107].

3.5. Статистична обробка отриманих результатів

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася з використанням пакета прикладних програм Statistica for Windows відповідно до загальноприйнятих стандартів математичної статистики. У нашому дослідженні проводився статистичний аналіз даних двох типів. Це кількісні параметри хворої, такі як вік, ендокринологічні й імунологічні показники тощо, і якісні параметри, такі як наявність супутньої гінекологічної патології. Статистичний аналіз цих параметрів проводився з використанням різних критеріїв і схем — як параметричних (t-критерій Ст'юдента), так і непараметричних (χ^2 Манна–Уїтні). Ми оцінювали статистичну залежність виявлених відмінностей у двох групах і визначили довірчі інтервали для середніх значень відповідних випадкових величин. Для оцінки 95 % довірчого інтервалу частот дослідження якісної ознаки використовувався точний метод Фішера

Отримані результати викладені у наступних публікаціях:

1. Козуб ММ, Козуб НИ, Кандиба ЛІ, Недоступ ЛІ, Кучеріна НС. Репродуктивна ендокхірургія. Одеський мед. журнал. 2003; 3(77): 102–4.
2. Козуб МН, Козуб НИ. Первый опыт использования радиоволновой энергии при лечении гинекологических больных. Міжнародний медичний журнал. 2010; 2(62): 41–4.
3. Козуб МН, Козуб НИ, Климова МЮ. Трубная беременность: этиология, патогенез, психофизиологические и хирургические аспекты ее лечения. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2011, с. 449–58.
4. Козуб МН, Козуб НИ. Перспективы применения клеточной терапии в восстановлении сократительной функции оперированных маточных труб. Міжнародний медичний журнал. 2015; 1(81): 40–4.
5. Козуб МН, Козуб НИ, Безбородая ДВ, Рыженко ЮВ. Использование криоэкстракта плаценты для лечения заболеваний и возрастных изменений организма человека. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2015; 4(52): 319–25.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТОК ІЗ ТРУБНОЮ ВАГІТНІСТЮ

4.1. Результати лікування пацієнток 2 клінічної групи з трубною вагітністю при застосуванні радіохвильової методики туботомії під час лапароскопії, РЕО з СМС із метою профілактики спайкоутворення та фізіотерапевтичних методик реабілітації у післяопераційний період

Через 2 міс. після оперативного втручання всім пацієнткам 2 клінічної групи виконано ГСГ водорозчинними препаратами на 9–11 день менструального циклу. Дані результатів ГСГ подано в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

**Результати ГСГ у 152 пацієнток 2 клінічної групи
через 2 міс.**

Стан маткових труб та наявність спайкового процесу						
Маткові труби прохідні			Непрохідність маткових труб			Перитубарні і спайки
Є перитубарні спайки	Немає перитубарних спайок	Усього хворих	Оклюзія дистального відділу I–II ст. і з перитубарними спайками	Непрохідність оперованої труби в істмічному відділі зі спайковим процесом	Усього хворих	Усього хворих
44	90	134	14	4	18	62
29,0 %	59,2 %	88,2 %	9,2 %	2,6 %	11,8 %	40,8%

Як видно з табл. 6.9 маткові труби виявилися прохідними в 134 (88,2 %) пацієток 2 клінічної групи через 2 міс. після оперативного втручання, при цьому перитубарні спайки були виявлені в 44 (29,0 %) пацієток. Таким пацієнткам дозволили вагітніти. Непрохідність маткових труб зі спайковим процесом виявлена у 18 (11,8 %) пацієток 2 клінічної групи. Цих пацієток було направлено на ДРТ. Загалом ознаки спайкового процесу виявили в 62 (40,8 %) пацієток 2 клінічної групи в післяопераційний період. Результати лікування пацієток 2 клінічної групи з ТВ оцінювали через 2 роки після операції.

При вивченні катамнестичних даних пацієток 2 клінічної групи нами встановлено: результати лікування пацієток мали позитивний ефект у 86 (56,6 %) ($p < 0,05$) випадків. Маткова вагітність настала в 67 (44,1 %) ($p < 0,05$) випадках, а повторна ТВ — у 19 (12,5 %) ($p < 0,05$) порівняно з відповідними показниками жінок 1 контрольної клінічної групи. Одержані дані з ефективності лапароскопічного лікування пацієток із ТВ вірогідно не відрізняються від показників відновлення фертильності в пацієток із ТВ за допомогою лапароскопічного втручання, наведеними в літературі [148, 164, 174, 319].

Як приклад ефективного лікування наводимо випадок настання маткової вагітності в пацієнтки Ш., історія хвороби № 1012, яка поступила в 1 гінекологічне відділення СМБПБ № 5 м. Харкова 04.06.2009 р. з діагнозом: лівобічна ТВ. 04.06.2009 р. виконано операцію: лапароскопія, сальпінготомія за допомогою радіохвильової енергії апарату Surgitron 120 DF у режимі потужності 60 Вт. Плідне яйце аспіроване з труби за допомогою відсмоктувача. У черевну порожнину введено 40,0 мл РЕО з СМС. У мезосальпінкс уведено 50 мг метотрексату та через добу повторно в/м 50 мг. Із 1 доби в післяопераційний період призначено дистрептазу за схемою. Призначені КОК на 2 міс. Після першої менструації — ультразвук та внутрішньоматковий електрофорез трипсину № 10. У вересні 2010 р. у пацієнтки діагностовано маткову вагітність 3 тиж.

Лапароскопічне лікування було не ефективним у 48 (31,6 %) пацієток із прохідними матковими трубами. Ці пацієтки були направлені на застосування в них ДРТ.

Окрім того, на ДРТ були направлені 18 (11,8 %) пацієток із непрохідними матковими трубами після виконання пацієткам лапароскопічного втручання та за результатами ГСГ через 2 міс., а всього кількість спрямованих на виконання ДРТ пацієток 2 клінічної групи склала 66 (43,1 %). Ефективність застосування ДРТ у 66 (43,1 %) пацієток 2 клінічної групи відображено в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Дані з відновлення репродуктивної функції пацієток 2 клінічної групи після процедури ЕКЗ

Кількість пацієток 2 клінічної групи з неефективним лапароскопічним лікуванням	Ефективність лікування із застосуванням ЕКЗ		
	Усього вагітностей	Маткова вагітність	Трубна вагітність
66 (43,4 %)	15 (9,9 %)	12 (7,9 %)	3 (2,0 %)

Як видно з табл. 4.2, після проведення процедури ЕКЗ 66 (43,4 %) пацієткам 2 клінічної групи вагітність маткова настала у 12 (7,9 %), а трубна — у 3 (2,0 %), а всього — у 15 (9,9 %).

Таким чином, усього вдалося відновити репродуктивну функцію після лапароскопічного лікування та ДРТ у 101 (66,4 %) пацієток 2 клінічної групи, серед яких маткова вагітність настала в 79 (52 %), а повторна трубна — у 22 (14,5 %) пацієток.

Одержані дані з відновлення репродуктивної функції у жінок 2 клінічної групи відповідають даним літератури з ефективності лікування пацієток із рубною вагітністю.

4.2. Результати лікування пацієток 3 клінічної групи з ТВ при застосуванні радіохвильової методики туботомії під час лапароскопії, РЕО з СМС із метою профілактики спайкоутворення, фізіотерапевтичних методик реабілітації та БП у післяопераційний період

Через 2 міс. після оперативного втручання всім пацієткам 3 клінічної групи виконано ГСГ водорозчинними препаратами на 9–11 день менструального циклу. Дані результатів ГСГ подано в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Результати ГСГ у 154 пацієток 3 клінічної групи через 2 міс.

Стан маткових труб та наявність спайкового процесу						
Маткові труби прохідні			Непрохідність маткових труб			Перитубарні спайки
Є перитубарні спайки	Немає перитубарних спайок	Усього хворих з прохідними трубами	Оклюзія дистального відділу I–II ст, перитубарні спайки	Непрохідність оперованої труби в істмічному відділі, перитубарні спайки	Усього хворих	Усього хворих
30	106	136	10	8	18	48
19,5 %	68,8 %	88,3 %	9,2 %	2,6 %	11,7 %	31,2 %

Як видно з табл. 4.3, непрохідність маткових труб із спайковим процесом виявлена через 2 міс. у 18 (11,7 %) пацієток 3 клінічної групи. Ці пацієтки були направлені на ДРТ. Прокі́дність маткових труб виявлено в 136 (88,3 %) пацієток, при цьому перитубарні спайки були у 48 (31,2 %), а відсутність спайкового процесу — у 106 (68,8 %) зі 154 пацієток 3 клінічної

групи. Таким чином, усього ознаки спайкового процесу виявлено в післяопераційний період у 48 (31,2 %) пацієток зазначеної групи.

Результати лікування 154 пацієток 3 клінічної групи з ТВ оцінювали через 1,5 року після операції.

При вивченні катамнестичних даних пацієток 3 клінічної групи та порівнянні отриманих результатів із відповідними показниками здорових жінок 1 контрольної клінічної групи нами встановлено: результати лікування пацієток мали позитивний ефект у 89 (57,8 %) ($p > 0,05$) випадків. Маткова вагітність настала в 74 (48,1 %) ($p > 0,05$) випадках, а повторна ТВ — у 15 (9,7 %) ($p < 0,05$). Одержані нами дані щодо ефективності лапароскопічного лікування пацієток із ТВ перевищують дані літератури [148, 164, 174, 319].

Лікування було неефективним у 65 (42,2 %) пацієток 3 клінічної групи, із них 18 (11,7 %) пацієток, у яких маткові труби були непрохідні й 47 (30,5 %) із прохідними матковими трубами за даними ГСГ через 2 міс. після лапароскопічного лікування ТВ. Ці 65 (42,2 %) пацієток 3 клінічної групи були направлені на застосування в них ДРТ, ефективність яких подано в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

**Дані про відновлення репродуктивної функції пацієток
3 клінічної групи після процедури ЕКЗ**

Кількість пацієток 3 клінічної групи з неефективним лапароскопічним лікуванням	Ефективність лікування із застосуванням ЕКЗ		
	Усього вагітностей	Маткова вагітність	Трубна вагітність
65 (42,2 %)	28 (18,2 %)	26 (16,9 %)	2 (1,3 %)

Як видно з табл. 4.4, після проведення процедури ЕКЗ 65 пацієнткам з клінічної групи маткова вагітність настала у 26 (16,9 %), а трубна — у 2 (1,3 %) випадках.

Як приклад ефективного лікування наводимо випадок відновлення рецептивності ендометрія та подальшого ефективного застосування ЕКЗ у пацієнтки Щ., 33 років, історія хвороби № 1027, госпіталізована у 2 гінекологічне відділення клінічного пологового будинку № 2 ім. М. Х. Гельферіха м. Харкова 15.06.2015 р. із діагнозом: безпліддя вторинне після однієї тубектомії з приводу ТВ та непрохідності 2 маткової труби після двох ТВ. Пацієнтці 16.06.2015 р. виконано діагностичну гістероскопію на 21 день менструального циклу, під час якої у хворої виявлено картину хронічного ендометриту з відсутністю ендометрія у дні матки та його недостатньої кількості в інших відділах матки. Виконано біопсію ендометрія та його дослідження на наявність рецепторів до естрогенів та прогестерону.

При дослідженні біоптатів у лабораторії НДІ ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України» (№ 367 від 19.06.2015 р.) виявлено помірну позитивну реакцію на естрогени (++) та негативний показник на прогестеронові рецептори (-). Пацієнтці проведено курс фізіотерапевтичного лікування: ультразвук та внутрішньоматковий електрофорез трипсину № 10, БП № 7.

На 21 день менструального циклу 15.10.2015 р. повторно виконано діагностичну гістероскопію в 2 гінекологічному відділенні міського клінічного пологового будинку № 2 ім. М. Х. Гельферіха м. Харкова (історія хвороби № 1775), під час якої у пацієнтки виявлено острівці ендометрія у дні матки та секреторний ендометрій у інших відділах матки.

Виконано біопсію ендометрія з вивченням біоптатів (№ 613 від 23.10.2015 р.) на наявність рецепторів до естрогенів та прогестерону в лабораторії НДІ ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України».

Виявлено виражену позитивну реакцію на естрогенові рецептори (+++) та позитивну реакцію на прогестеронові рецептори (+). Пацієнтка направлена на ЕКЗ до Прикарпатського центру репродукції людини. У січні 2016 р. діагностовано маткову вагітність.

Таким чином, усього вдалося відновити після лапароскопічного лікування та застосування ДРТ репродуктивну функцію у 117 (76 %) пацієнок 3 клінічної групи, серед яких маткова вагітність настала у 100 (64,9 %), а ТВ — у 17 (11,0 %) пацієнок після застосування всіх можливих способів її відновлення.

4.3. Результати лікування пацієнок 4 клінічної групи з трубною вагітністю при застосуванні радіохвильової методики туботомії під час лапароскопії, гіалуронату натрію із метою профілактики спайкоутворення, фізіотерапевтичних методик реабілітації та біотехнологічного препарату в післяопераційний період

Через 2 міс. після оперативного втручання всім пацієнткам 4 клінічної групи виконано ГСГ водорозчинними препаратами на 9–11 день менструального циклу. Дані результатів ГСГ подано в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Результати ГСГ у 152 пацієнок 4 клінічної групи через 2 міс.

Стан маткових труб та наявність спайкового процесу						
Маткові труби прохідні			Непрохідність маткових труб			Перитубарні спайки
Є перитубарні спайки	Немає перитубарних спайок	Усього хворих	Оклюзія дистального відділу	Непрохідність оперованої труби в істмічному відділі	Усього хворих	Усього хворих
28	108	140	4	8	12	40
18,4 %	71,1 %	91,2%	2,6 %	5,2 %	7,9%	26,3%

Як видно з табл. 4.5, непрохідність маткових труб виявлена через 2 міс. у 12 (7,9 %) пацієнок. Маткові труби виявилися прохідними у 140 (92,1 %) пацієнок, а відсутність спайкового процесу виявили у 112 (73,7 %) пацієнок 4 клінічної групи. Цим пацієнткам дозволили вагітніти. Таким чином, спайковий процес було виявлено в післяопераційний період у 40 (26,3 %) пацієнок 4 клінічної групи.

Результати лікування пацієнок 4 клінічної групи з ТВ оцінювали через 1,5 року після операції.

Вивчаючи катамнестичні дані пацієнок 4 клінічної групи та порівнюючи отримані результати з відповідними показниками жінок 1 контрольної групи нами встановлено: результати лікування пацієнок мали позитивний ефект у 102 (67,1 %) ($p > 0,05$) випадків. Маткова вагітність настала у 93 (61,2 %) ($p > 0,05$), а повторна ТВ — у 9 (5,9 %) ($p > 0,05$). Одержані результати лікування пацієнок 4 клінічної групи перевищували дані результативності лікування, які наведено в літературі [98, 148, 164, 174, 319].

Як приклад ефективного лікування наводимо випадок настання маткової вагітності у пацієнтки О., історія хвороби № 1629, госпіталізована в 2 гінекологічне відділення Харківського міського клінічного пологового будинку № 2 ім. М. Х. Гельферіха 18.09.2015 р. із діагнозом: правобічна прогресуюча ТВ. Пацієнтці 18.09.2015 р. виконано операцію лапароскопію, радіохвильову сальпінготомію з використанням радіохвильової енергії апарату «Надія 120 РХ» (Україна) у режимі «різання» потужністю 60 Вт в істмічному відділі правої єдиної маткової труби, де була розташована ТВ розміром 3 см. Плідне яйце аспіровано. Маткова труба ушита вікрилом 4,0. У черевну порожнину введено 50 мл гіалуронату натрію. У післяопераційний період пацієнтка одержувала БП № 5 через 2 доби на 3 та КОК впродовж 2 міс. Через 4 міс. у пацієнтки діагностовано маткову вагітність. Пацієнтці 07.10.2016 р. виконано кесарів розтин у пологовому відділенні Харківського міського клінічного пологового будинку № 2 ім. М. Х. Гельферіха.

Лікування було неефективним у 50 (32,9 %) пацієнок 4 клінічної групи. У тому числі у 16 (10,5 %) пацієнок із непрохідними матковими

трубами й у 34 (22,4 %) із прохідними матковими трубами за даними ГСГ через 2 міс. після лапароскопічного лікування. Ці пацієнтки були направлені на ДРТ, при цьому у випадках дистальної оклюзії маткових труб за згоди пацієнтки проводилась лапароскопічна тубектомія.

Ефективність застосування ДРТ у пацієток 4 клінічної групи подано в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

**Дані про відновлення репродуктивної функції пацієток
4 клінічної групи після процедури ЕКЗ**

Кількість пацієток 4 клінічної групи з настанням маткової вагітності	Кількість пацієток 4 клінічної групи з неефективним лапароскопічним лікуванням	Ефективність лікування із застосуванням ЕКЗ		
		Усього вагітностей	Маткова вагітність	Трубна вагітність
102 (67,1%)	50 (32,9 %)	24 (15,8 %)	22 (14,5 %)	2 (1,3 %)

Як видно з табл. 4.6, після проведення процедури ЕКЗ 50 пацієткам 4 клінічної групи вагітність маткова настала у 24 (15,8 %), а трубна — у 2 (1,3 %). Одержані нами дані щодо ефективності застосування ЕКЗ у пацієток із ТВ при застосуванні в протоколах БП відповідають літературним даним [17].

Таким чином, усього стало можливим відновити репродуктивну функцію у 126 (82,9 %) пацієток 4 клінічної групи, серед яких маткова вагітність настала у 115 (75,7 %), а ТВ — у 11 (7,2 %) пацієток після застосування всіх можливих способів її відновлення.

4.4 Сумарні результати лікування хворих 2-4 клінічних груп

Проведена порівняльна оцінка впливу різних лікувальних комплексів терапії на ступінь вираженості спайкового процесу у пацієток 2-4 клінічних груп із використанням різних складових, а саме: лапароскопії, проти-

спайкового бар'єру — РЕО з СМС, стрептокінази та стрептодорнази, комплексу фізіотерапевтичних заходів у пацієток 2 клінічної групи; лапароскопії, протиспайкового бар'єру — РЕО з СМС, стрептокінази та стрептодорнази, комплексу фізіотерапевтичних заходів та БП у пацієток 3 клінічної групи; лапароскопії, протиспайкового бар'єру — гіалуронату натрія, стрептокінази та стрептодорнази, комплексу фізіотерапевтичних заходів та БП у пацієток 4 клінічної групи. Оцінювався та порівнювався спайковий процес, виявлений під час лапароскопічного втручання та через 2 місяці після його проведення за даними МСГ. Дані відображені у таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Ступінь впливу різних протиспайкових засобів, стрептокінази та стрептодорнази, БП на вираженість спайкового процесу в післяопераційний період у пацієток 2-ї – 4-ї клінічних груп

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

Як видно з даних таблиці 4.7, спайковий процес через 2 місяці після оперативного втручання був виявлений у 62 (40,8 %) пацієток 2 клінічної

групи, що було у 1,6 рази менше ($p < 0.05$) у порівнянні з його показником, виявленим інтраопераційно у 102 (67,1%) пацієток. Спайковий процес через 2 місяці після оперативного втручання був виявлений у 48 (31,6 %) пацієток 3-ї клінічної групи, що було у 2,1 рази менше ($p < 0.05$) із його інтраопераційним показником – 103 (66,9%) випадки. Спайковий процес через 2 місяці після оперативного втручання був виявлений у 40 (26,3 %) пацієток 4 клінічної групи, що було у 2,3 рази менше ($p < 0.05$) у порівнянні з його показником, виявленим інтраопераційно – 102 (67,1%).

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

Нами вивчено катамнестичні дані пацієток 2-4 клінічних груп щодо відновлення їх репродуктивної функції через 1,5 року після закінчення реабілітаційних заходів, а саме настання маткової або повторної трубної вагітності. Узагальнені дані представлені на рисунках 4.1, 4.2 та 4.3.

Як видно із даних діаграми, інтраопераційне використання гіалуроната натрія та БП приводить до достовірного збільшення у 1,4 рази ($p < 0,05$) частоти настання маткової вагітності по відношенню до відповідного показника у пацієток 2-ї клінічної групи (з 44,1% до 61,2%) та у 1,3 рази – по відношенню до відповідного показника у пацієток 3-ї клінічної групи (з 48,1% до 61,2%), а також до достовірного зниження настання повторної трубної вагітності у 2,1 рази ($p < 0,05$) порівнянні з відповідним показником у пацієток 2 клінічної групи (з 12,5% до 5,9%) та недостовірним зниженням у 1,7 рази ($p > 0,05$) у порівнянні з відповідним показником у пацієток третьої (з 9,7% до 5,9%).

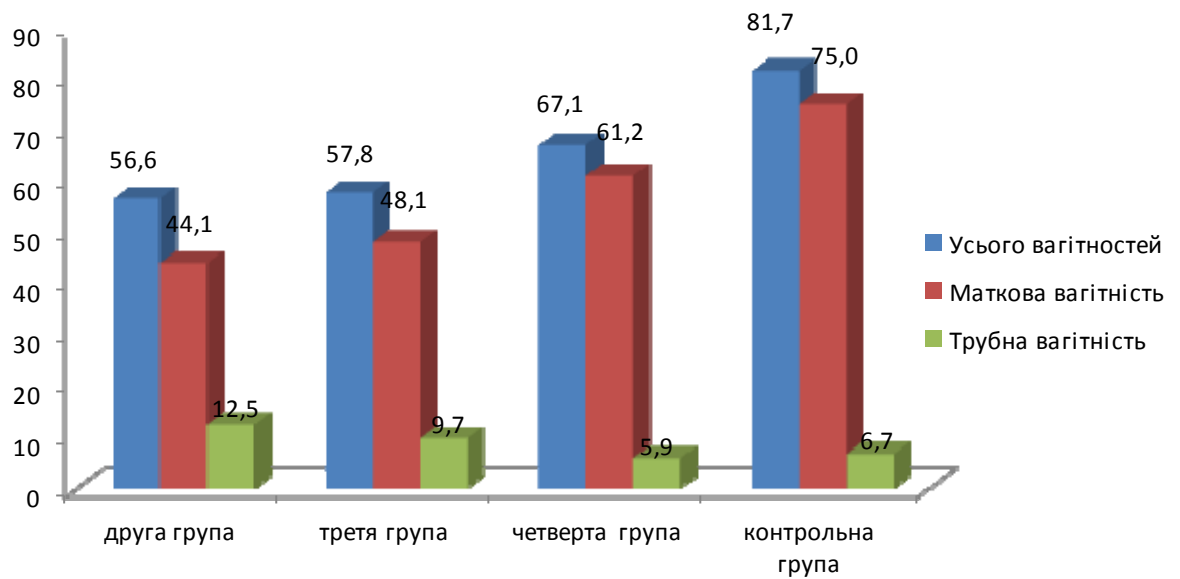


Рис 4.1. Відновлення репродуктивної функції у жінок досліджуваних груп у спонтанному циклі

Нами вивчено катамнестичні дані пацієнок 2-4 клінічних груп, які не завагітніли через 1,5 роки після лапароскопічного лікування та комплексу реабілітаційних заходів. Узагальнено результати відновлення репродуктивної функції через 6 місяців після проведення процедури ЕКЗ у пацієнок 2-4 клінічних груп, а саме настання маткової або повторної трубної вагітності.

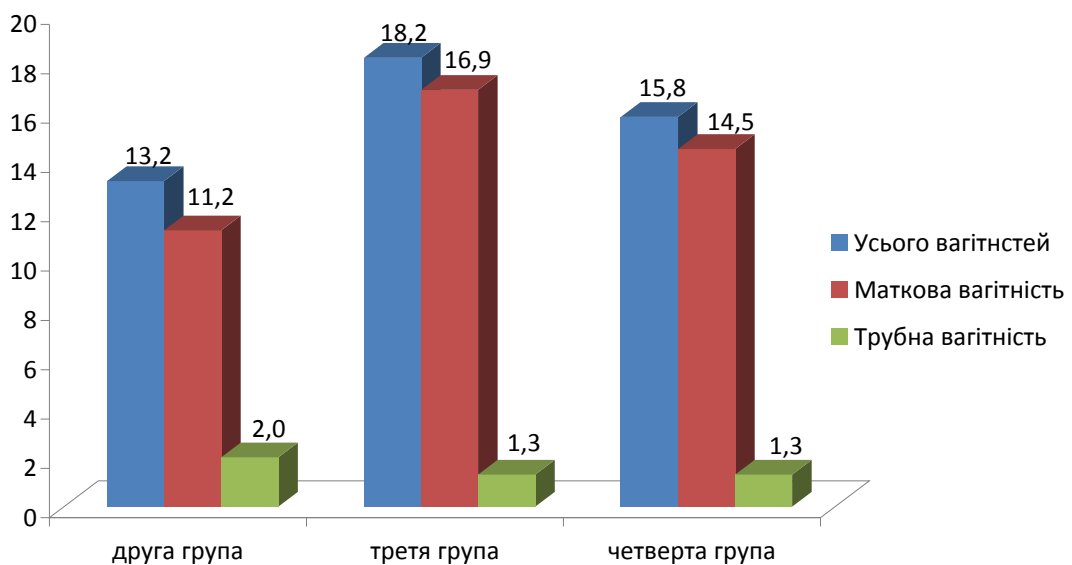


Рис 4.2. Відновлення репродуктивної функції у жінок досліджуваних груп із застосуванням ДРТ.

Як видно із рис. 4.2, не виявлено достовірної різниці показників настання маткової та повторної трубної вагітності після проведення ЕКЗ у пацієток 2, 3 та 4 клінічних груп.

Через 2 роки після закінчення лапароскопічного лікування, проведення комплексу реабілітаційних заходів та ЕКЗ нами вивчено показники відновлення фертильності у пацієток 2-4 клінічних груп, що надані на рис. 4.3.

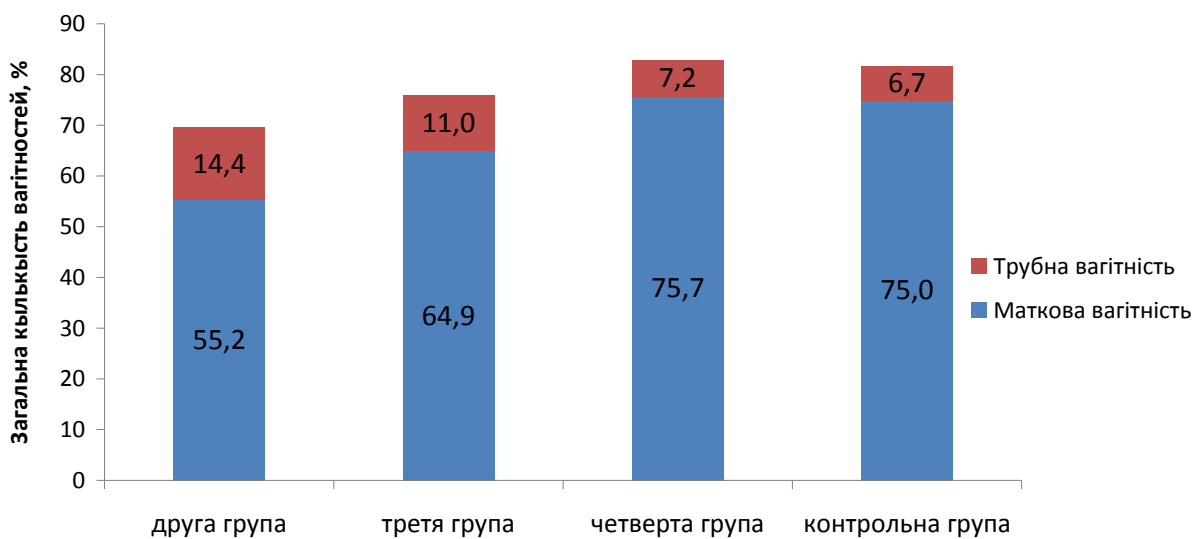


Рис. 4.3. Відновлення фертильності загалом (спонтанний цикл+ЕКЗ)

Як видно із даних рис. 4.3, інтраопераційне використання гіалуроната натрія та БП (4 клінічна група) приводить до достовірного збільшення в 1,4 рази ($p < 0,05$) частоти настання маткової вагітності у порівнянні з відповідним показником пацієток 2-ї клінічної групи (з 55,3% до 75,7%), в якій був використаний тільки РЕО з СМС та до достовірного збільшення у 1,2 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з відповідним показником пацієток 3 клінічної групи (з 64,9% до 75,7%), в якій був використаний гель РЕО з СМС та БП. При цьому при порівнянні показників настання трубної вагітності відмічено достовірне його зниження у 2,0 рази (з 14,5% до 7,2%) при використанні гіалуроната натрія та БП (4-а клінічна група) порівняно

з відповідним показником пацієток 2 клінічної групи ($p < 0,05$) та недостовірне зниження у 1,5 рази (з 9,7% до 7,2%) у порівнянні з відповідним показником пацієток 3 клінічної групи ($p > 0,05$).

При проведенні порівняння показників кількості маткових вагітностей у 1 контрольній групі жінок та у пацієток 2 клінічної групи встановлено достовірне зниження у 1,7 рази (75% та 44,1% відповідно) частоти настання маткової вагітності після застосування тільки лапароскопічного лікування, РЕО з СМС та реабілітаційних заходів, а також у 1,4 рази (75% та 55,3% відповідно) після застосування лапароскопічного лікування, РЕО з СМС, реабілітаційних заходів та ЕКЗ у пацієток 2-ї клінічної групи.

При проведенні порівняння показників кількості маткових вагітностей у 1 контрольній групі жінок та у пацієток 3 клінічної групи встановлено достовірне зниження у 1,6 рази (75% та 48,1% відповідно) частоти настання маткової вагітності після застосування тільки лапароскопічного лікування, РЕО з СМС та реабілітаційних заходів та недостовірне зниження у 1,2 рази (75% та 64,9% відповідно) частоти настання маткової вагітності після застосування лапароскопії, РЕО з СМС, реабілітаційних заходів та ЕКЗ.

При порівнянні показників кількості маткових вагітностей у 1 контрольній групі жінок та у пацієток 4 клінічної групи встановлено достовірне зниження у 1,2 рази (75% та 61,2% відповідно) частоти настання маткової вагітності після застосування тільки лапароскопічного лікування, гіалуронату натрія, реабілітаційних заходів та БП, результати настання маткової вагітності після застосування лапароскопічного лікування, гіалуронату натрія, реабілітаційних заходів, БП та ЕКЗ достовірно не відрізнялись від відповідних даних контрольної групи жінок ($p > 0,05$).

Тобто застосування лапароскопічного лікування, різних протиспайкових бар'єрів, БП та ЕКЗ призводить до настання маткової вагітності, що достовірно не відрізняється від частоти її зустрічальності у контрольній групі жінок, а застосування у пацієток тільки лапароскопічного лікування, різних

протиспайкових засобів, БП та комплексу реабілітаційних заходів у післяопераційний період до достовірного зниження частоти настання маткової вагітності порівняно з відповідним показником у контрольній групі жінок. При вивченні настання позаматкової вагітності нами не виявлено достовірної різниці її настання ($p>0,05$) у контрольній групі жінок та у пацієнок 2-4ї клінічних груп.

Отримані результати викладені у наступних публікаціях:

1. Козуб ММ, Козуб МІ, Кучерина НС, Риженко ЮВ, Недоступ ЛІ. Ендоскопія в лікуванні гострих гінекологічних захворювань. Таврический медико-биологический вестник. 2009; 145(ч. III): 125–8.

2. Козуб ММ, Козуб МІ. Порівняльна оцінка лапароскопічних методик лікування прогресуючої трубної вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2011; 2: 201–5.

3. Козуб ММ, Козуб НІ, Риженко ЮВ. Злуковий процес як чинник виникнення трубно – перитонеального безпліддя і трубної вагітності. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2011; 1: 41–3.

4. Козуб МН, Козуб НІ. Репродуктивное здоровье пациенток после лапароскопического лечения трубной беременности. Таврический медико-биологический вестник. 2011; 3(ч. 2): 115–8.

5. Козуб ММ, Ольховська ВМ. Допоміжні репродуктивні технології у жінок із безпліддям після хірургічного лікування трубної вагітності. Міжнародний медичний журнал. 2015; 4(84): 42–7.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15. Козуб ММ, Козуб МІ, винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб профілактики спайкового

процесу та реабілітації репродуктивної функції пацієнок з трубною вагітністю. Патент України № 114968. 2017 Берез. 27.

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

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Частота ПВ у Європі становить 1 % від усіх вагітностей, а в Україні — 15,4 на 1 000 вагітностей, а співвідношення маткової та ектопічної вагітності становить 1 : 100 [4, 228, 229].

Жінки з ПВ складають 25–47 % від усіх пацієнок, госпіталізованих до гінекологічного стаціонару [1].

ТВ становить 93–98,5 % у структурі ПВ. Співвідношення ТВ в правій та лівій трубці — 6 : 5. Вагітність в інтрамуральній частині маткової трубки становить 2–4 %, істмічній частині — 12–13,4 %, ампулярній — 78–83,6 %, фімбріальній — 3–5 % випадків [279].

Уперше ПВ настає у 50–80 % пацієнок. Фізіологічні пологи в анамнезі були лише в 4,4 %, аборти — у 3,5 %, завмерлі вагітності — у 16 % пацієнок із ПВ [18, 77].

Спайковий процес після лапаротомічного лікування ТВ розвивається у 94–100 %, а після лапароскопічного — у 81 % пацієнок [142, 221], що є причиною повторної ТВ у 7–27 % хворих [278].

Застосування рінгера лактату, сепрафільму, адепту, мезогелю, спреїгелю, матриці сурджіфло для профілактики спайкового процесу інтраопераційно, без впливу на всі інші ланки патогенезу їх утворення не забезпечує 100 % протиспайковий ефект, а зменшує частоту розвитку післяопераційного спайкового процесу до 31,3–40,0 % і сприяє відновленню репродуктивної функції у 50,0–57,5 % пацієнок із ТВ [105, 148, 174, 319], у зв'язку з чим у 42,5–50,0 % пацієнок репродуктивна функція може бути відновлена лише з використанням ДРТ, ефективність яких не перевищує 30,0 % [109].

Отже, пошук новітніх підходів до запобігання розвитку спайкового процесу шляхом застосування сучасних протиспайкових препаратів, а також біотехнологічних препаратів, які відновлюють функціональну спроможність органів репродуктивної системи та підвищують ефективність ДРТ у паціє-

енток із ТВ, дасть змогу підвищити відсоток відновлення репродуктивної функції у таких пацієнток.

Для реалізації поставленої у дисертаційній роботі мети та завдань нами проведено моделювання оперованої маткової труби, спайкового процесу, що виникають під впливом діатермічної, радіохвильової енергій та розрізу скальпелем проводилось у самок щурів лінії Вістар. Дана експериментальна модель дозволила вивчити вплив діатермічної, радіохвильової енергії та розрізу скальпелем на тканини маткових рогів, формування спайкового процесу, а також порівняти ефект загальноприйнятої методики профілактики розвитку спайкового процесу із застосуванням РЕО з СМС. Модель експерименту також дозволила вивчити вплив від застосування БП щодо відновлення гістологічної структури та регенерації стінки маткового рогу щурів після його розрізу.

Для патогенетичного обґрунтування застосування БП у комплексі лікування пацієнток з ТВ нами також проведено експериментальні дослідження на мишах лінії BALB/c із вивченням ефективності застосування в них біотехнологічного препарату – кріоекстракту плаценти, спрямованого на відновлення морфо-функціонального стану репродуктивних органів.

Нами було використано 90 самок мишей лінії BALB/c віком 6 міс., з регулярним естральним циклом, вагою $20,2 \pm 0,4$ г, які були розділені на три групи по 30 тварин у кожній. Група 1 — 30 тварин із моделлю ПНЯ без лікування, група 2 — 30 тварин із моделлю ПНЯ і лікуванням введенням БП, група 3 — 30 інтактних тварин.

Експерименти на тваринах були проведені відповідно до Загальних принципів експериментів на тваринах, схвалених V конгресом із біоетики (м. Київ, 2013) і узгоджених із положенням Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (м. Страсбург, 1986), погоджено з комітетом з біоетики Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (протокол № 2 від 03.06.2013).

ПНЯ у 60 тварин 1 та 2 груп моделювали за методом Xiao GY et. al. (2014), шляхом веденням циклофосфаміду в дозі 200 мг/кг (Baxter Oncology, Німеччина) і бусульфану (Aspen Pharma, Німеччина) у дозі 20 мг/кг [363]. 200 мг циклофосфаміду розчиняли в 20 мл PBS, додавали 20 мг бусульфану, розчиненого в 2 мл ДМСО і вводили внутрішньочеревно по 0,5 мл кожній тварині.

Тваринам 1 групи з моделлю ПНЯ лікування не проводилося, тваринам 2 групи з моделлю ПНЯ проводилося лікування – БП (по 0,01 г в/м 1 раз на добу протягом 5 діб). Лікування починали через 2 тиж. після початку хіміотерапії, коли в усіх мишей спостерігалася відсутність естрального циклу. Досліджували масу мишей, характеристики естрального циклу за даними кольпоцитограми, кількість спарювань оцінювали за виявленням вагінальних пробок. У всіх трьох групах тварин порівнювали терміни відновлення функціонування яєчників та кількість вагітностей.

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

При виконанні клінічної частини дисертаційної роботи проведено вивчення ефективності інтраопераційного застосування радіохвильової енергії, загальноприйнятого методу профілактики розвитку спайкового процесу, РЕО з СМС, гіалуронату натрія та БП – у післяопераційний період у 458 пацієток із ТВ, яких було розподілено на 2 клінічні групи з 152 пацієток, 3 клінічну групу з 154 пацієток та 4 клінічну групу з 152 пацієток. Клінічні групи пацієток були однорідними.

Лікування пацієток 2 клінічної групи проведено із застосуванням радіохвильової туботомії, інтраопераційного введення РЕО з СМС та застосування фізіотерапевтичної методики реабілітації у післяопераційний

період. Лікування пацієнок 3 клінічної групи проведено із застосуванням радіохвильової туботомії, інтраопераційного введення РЕО з СМС, введення БП та застосування фізіотерапевтичної методики реабілітації у післяопераційний період. Лікування пацієнок 4 клінічної групи проведено із застосуванням радіохвильової туботомії, інтраопераційного введення гіалуронату натрію, введення БП і застосування фізіотерапевтичної методики реабілітації у післяопераційний період.

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

При гістологічному дослідженні яйцеводів 14 самок щурів 1 групи відразу після впливу на них діатермічної енергії з метою їх розтину спостерігалася гістологічна картина надана раніше на рис. 3.1 та 3.2. На них спостерігається порушення цілісності тканин, виявляється потовщення країв яйцеводу за рахунок коагуляції, яка пошкодила їх тканини на глибину 50–100 мкм. При гістологічному дослідженні яйцеводів 14 самок щурів 2 групи відразу після впливу на них радіохвильової енергії з метою їх розтину спостерігалася гістологічна картина надана раніше на рис. 3.3 та 3.4. На них виявлено, що після застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводу зона коагуляції їх стінки розповсюджується на глибину 10–20 мкм, що є у 5 разів менше, ніж під час застосування діатермічної енергії у самок щурів 1 групи.

При гістологічному дослідженні яйцеводів 14 самок щурів 5 групи відразу після впливу на їх стінку скалпелю з метою їх розтину спостерігалася гістологічна картина надана раніше на рис. 3.5 та 3.6. На них виявлено, що після застосування скалпелю для розтину стінки яйцеводу спостерігаються частини травмованих тканин.

Після виведення з експерименту на 7 добу після його постановки 14 самок щурів 1 групи, 14 самок щурів 2 групи, 14 самок щурів 3 групи, 14 самок щурів 4 групи та 14 самок щурів 5 групи проведено аналіз настання спайкового процесу за шкалою Минбаєва. У черевній порожнині щурів 1 групи (див. рис. 3.7 та таблиця 3.1) виявлено спайковий процес III ст. у 42,86 % тварин, а IV ст. — у 57,14 % тварин. Водночас повна відсутність візуалізації яєчника спостерігалася в 71,5 % тварин, наявність конгломератів, підпаювань кишечника в 57,1 % тварин та наявність часткового «запаювання» яєчника, набряку та геморагічних кіст — у 28,6 % щурів. Спостерігався виражений спайковий процес — ріг матки був спаяний із черевною стінкою, кишечником, який у місці розташування спайок звужений, а вище — роздутий, що може трактуватися як часткова кишкова непрохідність. По краю конгломерату виявлялися фрагменти монокрилу, що можна трактувати як спайковий процес IV ст. Усі вищенаведені зміни в черевній порожнині тварин 1 групи свідчать про високу травмуючу та спайкоутворюючу дію діатермічної енергії та неефективність загальноприйнятих методик профілактики спайкового процесу.

При розтині на 7 добу 14 самок щурів 2 групи (див. рис. 3.8 та табл. 3.1) після застосування радіохвильової енергії потужністю 20 Вт, ушивання яйцеводів монокрилом та загальноприйнятого методу профілактики спайковий процес I ст. розвинувся у 28,6 % щурів, II ст. — у 57,1 % тварин та III ст. — у 14,3 %. Спайковий процес IV ст. не спостерігався, а кількість конгломератів у черевній порожнині щурів знизилася в 4 рази. Виявлені зміни свідчать про менш руйнівний вплив на тканини яйцеводів радіохвильової енергії та її меншу спайкоутворюючу дію.

При розтині на 7 добу 14 самок щурів 3 групи нами виявлено відсутність спайкового процесу в черевній порожнині у 57,1%, але у 42,9% самок щурів був наявний спайковий процес I ступеню (див. рис. 3.9 та таблиця 3.1). Тобто застосування для розтину яйцеводів радіохвильової енергії та РЕО з СМС для профілактики спайкового процесу у самок щурів

3 групи призвело до відсутності спайкового процесу II, III та IV ступеню та призвело до розвитку лише спайкового процесу I ступеню у 42,9%. При порівнянні з 2 групою щурів відмічено зниження формування спайкового процесу I ст у 1,5 рази та повна відсутність спайкового процесу у черевній порожнині у 57,1% самок щурів, що є свідченням досить вираженого протиспайкового ефекту РЕО з СМС.

При розтині 14 самок щурів 4 групи на 7 добу, у яких поряд з РЕО з СМС інтраопераційно застосовувався БП у післяопераційний період, нами виявлена повна відсутність спайкового процесу у 64,3% щурів, а спайковий процес I ступеню виявлений у 35,7% самок (див. рис. 3.10. та таблиця 3.1). Тобто включення у комплекс реабілітації БП у самок щурів 4 групи сприяло зменшенню у 1,2 рази спайкового процесу I ступеню. Відмічено збільшення у 1,1 рази кількості самок щурів з повною відсутністю спайкового процесу у порівнянні з відповідними показниками в 3 групі тварин.

При розтині 14 самок щурів 5 групи на 7 добу, де для розрізу яйцеводів самок щурів застосовувався скальпель та загальноприйнятий метод профілактики розвитку спайкового процесу нами виявлено наявність у черевній порожнині спайкового процесу I ступеню у 14,3%, II ступеню – у 85,7%, часткове «запаювання» яєчника – у 28,6%, набряк яєчника – у 14,3% (див. рис. 3.11. та таблиця 3.1). Тобто одержані результати були кращими ніж у щурів I та II групи та значно гіршими за показники у щурів 3 та 4 групи, що дало нам привід проводити подальші клінічні дослідження у жінок із застосуванням радіохвильової енергії для розрізу, РЕО з СМС інтраопераційно та БП у післяопераційний період.

Враховуючи наявність на 7 добу після втручання в черевній порожнині самок щурів 1, 2 та 5 груп спайкового процесу III та IV ступеню вираженості нами в подальшому не проводилися гістологічні дослідження маткових рогів у тварин вищевказаних груп, а проведено гістологічне дослідження стану маткових рогів лише у 14 тварин 3 та у 14 тварин 4 груп. Для цього маткові

роги 14 самок щурів 3 та 14 самок щурів 4 групи вилучалися та після проводки вивчалися мікроскопічно.

Після застосування у 14 самок щурів 3 групи для розтину маткових рогів радіохвильової енергії та РЕО з СМС для профілактики розвитку спайкового процесу нами одержані гістологічні дані, наведені на рис. 3.12.

Після застосування у 14 самок щурів 4 групи радіохвильової енергії для розтину яйцеводу, РЕО з СМС та БП у післяопераційний період протягом 5 діб нами спостерігалася гістологічна картина, яку подано на рис. 3.13.

Як видно з даних мікроскопічної картини рис. 3.13, після застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводу, РЕО з СМС інтраопераційно та БП у післяопераційний період протягом 5 діб настало повне відновлення стінки яйцеводу щурів 4 групи, а у самок мишей 3 групи – часткове (див. рис. 3.12).

У подальшому для оцінки впливу різних видів енергій, хірургічного пошкодження яйцеводів, різних протиспайкових препаратів і БП на фертильність щурів нами було проведено спарювання 70 самок щурів лінії Вістар 1–5 груп (по 14 тварин у кожній групі) та 14 самок 6 контрольної групи та виведення 84 тварин 1–6 груп з експерименту на 18 добу після спарювання з вивченням у них кількості ембріонів та жовтих тіл. Одержані результати подано раніше в табл. 3.2.

Як видно з табл. 3.2, застосування для розтину яйцеводів щурів 1 групи діатермічної енергії з подальшим ушиванням їх монокрилом та застосуванням для профілактики загальноприйнятих методик викликало достовірне зниження кількості ембріонів до $2,1 \pm 0,5$, що вірогідно відрізнялося від відповідних показників у щурів 6 контрольної групи.

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

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

Застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводів щурів 4 групи з подальшим ушиванням їх монокрилом і застосуванням для профілактики спайкового препарату РЕО з СМС з БП у післяопераційний період викликало достовірне збільшення у 1,75 рази кількості ембріонів у порівнянні з їх кількістю у тварин 2 групи та недостовірно відрізнялося від відповідних показників у 6 контрольній групі тварин. Застосування у щурів 5 групи скальпелю для розтину яйцеводів, ушивання їх монокрилом та використання загальноприйнятого методу профілактики розвитку спайкового процесу викликало збільшення частоти розвитку спайкового процесу, що достовірно – у 1,75 рази зменшувало кількість ембріонів у порівнянні з відповідними показниками 6 групи щурів.

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

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

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

2. Застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводів щурів та використання загальноприйнятої методики профілактики розвитку спайкового процесу викликає розвиток у післяопераційний період спайкового процесу I та II ст. у більшості тварин та зниження у 3 рази частоти розвитку спайкового процесу III ст. і відсутності спайкового процесу IV ст., що підвищує фертильність у 3 рази піддослідних тварин порівняно з відповідним показником у щурів 1 групи, але у 1,8 рази вірогідно менше від відповідних показників у 6 контрольній групі тварин.
3. Застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводів щурів та використання РЕО з СМС із метою профілактики розвитку спайкового процесу викликало розвиток спайкового процесу тільки I ст. у 42,9 %, а його відсутність — у 57,1 % тварин, наслідком чого було достовірне збільшення кількості ембріонів у 1,5 рази порівняно з відповідними показниками у щурів 2 групи та кількість яких вірогідно не відрізнялася від відповідних показників у 6 контрольній групі тварин.
4. Застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводів щурів, РЕО з СМС із метою профілактики розвитку спайкового процесу та БП у післяопераційний період викликало повне відновлення структури яйцеводу, відсутність формування спайкового процесу в 64,3 % тварин, формування спайкового процесу I ст. у 35,7 % тварин, достовірне збільшення у 1,75 рази кількості ембріонів порівняно з відповідними показниками у щурів 2 групи та кількість яких вірогідно не відрізнялася від відповідних показників у 6 контрольній групі тварин,

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

Мало місце збільшення кількості жовтих тіл і атретичних фолікулів з дегенерацією і наступною атрофією зародкового епітелію. При цьому спостерігалось розростання інтерстиціальної тканини, яка замістила генеративні структури яєчника. Також виявлялася збільшена кількість фібробластичних клітинних елементів і колагенових волокон, яка свідчить про розростання строми органу. Вищевказані зміни представлені на рис. 3.14.

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

Власна пластинка була з підвищеним клітинним вмістом, ущільнена. Серед клітинних елементів в ній виявлялися нейтрофіли, макрофаги, фібробласти, лімфоцити. Іноді було видно кістозні утворення. При

забарвленні пікрофуксином по Ван Гізон в цих ділянках строми виявлялися більш грубі колагенові волокна, що вказувало на фіброзні зміни ендометрія. Місцями власна пластинка слизової оболонки була набряклою, різко гіперемованою, відзначалися плазмодіapedез, діapedезні крововиливи.

У міометрії частина м'язових волокон була розпушена, фрагментована, гіпотрофічно змінена. Місцями м'язові волокна були вакуолізовані, сполучнотканинні прошарки розширені, в них була посилена колагенова складова. Кровоносні судини всіх шарів виражено розширені і повнокровні. Простежувалася певна колагенізація перівазальної тканини. Вищевказані зміни представлено на рис. 3.15.

При мікроскопічному дослідженні препаратів яєчників мишей 1 групи з експериментальною моделлю ПНЯ без лікування через 12 тижнів після хіміотерапії в паренхімі яєчників спостерігалася відсутність генеративних структур, а саме фолікулів на всіх стадіях розвитку при збільшенні кількості дегенеруючих жовтих тіл і атретичних фолікулів. Дозріваючі фолікули не визначались. Зустрічалися дрібні кісти, що утворилися з дегенеруючих фолікулів. Вищевказані зміни надані на рис. 3.16.

Мікроскопічно через 12 тижнів після хіміотерапії в матці мишей 1 групи на окремих ділянках слизової оболонки відзначалася не різко виражена гіпотрофія епітелію. В стромі слизової оболонки на одних ділянках було видно чітко розширену, повнокровну субепітеліальну капілярну сітку і розширені, заповнені кров'ю тонкостінні судини в глибоких шарах слизової оболонки (явища парезу і застою крові), на інших – суцільні поля крововиливів, які часто заповнювали всю пластинку слизової оболонки.

В судинах часто була видна агрегація еритроцитів, в деяких – відділення формених елементів від плазми. Все це можна розцінити, як судинну декомпенсацію. Колагенова складова строми слизової оболонки була мало змінена. Тампоновані кров'ю судини, крововиливи були і в міометрії (як між окремими невеликими пучками м'язових волокон, так і в розширених сполучнотканинних зонах між різними шарами міометрія).

Всередині глибоких зон (переважно внутрішнього шару міометрія) зазначалося розширення судин і просочування плазми, розростання сполучнотканинних прошарків, а також інфільтрація круглоклітинними елементами. Місцями виявлялися часткове витончення і вакуолізація м'язових волокон, що є ознаками гіпоксії тканини. Вищевказані зміни надані на рис. 3.17.

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

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

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

При гістологічному дослідженні яєчників мишей 2 групи після хіміотерапії та лікуванням БП, через 12 тижнів було виявлено, що набряк паренхіми яєчника був набагато слабше, ніж в попередній термін дослідження. Фібробластів також ставало менше, тобто розростання строми

припинялося. Виявлялося часткове відновлення структури яєчника, яке виражалося в тому, що визначалося кілька генеративних елементів, що представляли собою окремі примордіальні, дозріваючі і атретичні фолікули, а також – жовті тіла, які перебували в фізіологічному співвідношенні. Вищевказані зміни надані на рис. 3.20.

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

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

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

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

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

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

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

Під час гістологічного дослідження матки мишей 3 контрольної групи її мікроскопічна картина відповідала фізіологічній нормі. При цьому спостерігали виражений потовщений ендометрій, в стромі якого виявлялися як поодинокі, так і групи залоз, характерні для репродуктивного віку. У тварин 3 контрольної групи мікроскопічно роги матки були помірно потовщені, повнокровні. При цьому виявлялася виражена складчастість слизової оболонки. Стінка маткових рогів була помірної товщини, в ній визначалися функціональний і базальний шари ендометрію, а також міометрій. Епітелій, що вистилає поверхню слизової оболонки, був високий кубічний, однорядний. Його ядра, розташовані на одному рівні, були овальної форми, а верхній контур цитоплазми – рівний. Маткові залози були численні, помірно розширені, прямі і розташовані, переважно, у функціо-

нальному шарі. Власна пластинка слизової оболонки була представлена пухкою сполучною тканиною, досить багатоклітинною. Однак функціональний шар її був більш пухкий і менш насичений клітинами. Ядра клітин були великі, округло-овальні, нормохромного забарвлення. Мітози в клітинах епітелію і строми не встановлені. Капілярна мережа не розширена.

Нами проведено порівняльну оцінку зміни маси тіла, динаміку відновлення естральних циклів та статевої активності мишей 1, 2 та 3 (контрольної) груп. У всіх тварин 1 та 2 груп після відтворення моделі передчасної недостатності яєчників вага різко знижувалася до 17,5 г із подальшим повільним відновленням. Водночас визначалися зміни загального стану — гіподинамія, звалюність шерсті, каламутність очей. При цьому вага тварин 2 групи відповідала показникам контрольної групи вже на 5 тижні та складала 21 г, а на 8 тижні досягла 22,1 г. У 1 групі тварини відновлювали вагу до 21,1 г лише на 8 тижні. Водночас, із відновленням ваги поліпшувався загальний стан та вид тварин.

Вивчаючи кількість естральних циклів методом вагінальних мазків у 3 контрольній групі, у всіх тварин спостерігали регулярний цикл. У тварин 1 та 2 груп після хіміотерапії спостерігали відсутність поверхневого епітелію в мазках, циклічність почала з'являтися через 5 тиж. після хіміотерапії, а через 8 тиж. спостерігалася у 50 % мишей, що відповідає літературним даним щодо цієї моделі. Використання БП відновлювало до 5 тиж. естральний цикл у 80 % тварин. Слід зазначити, що після хіміотерапії у більшості тварин 1 і 2 груп не відновлювався регулярний 4-денний естральний цикл, спостерігалася періодична поява в мазку зроговілих клітин поверхневого епітелію у термін від 3 до 8 днів, що свідчило про естрогенну насиченість організму, яка можлива без овуляції.

Відновлення естрального циклу корелює з вагою мишей. Так, при порівнянні маси тварин і настання регулярного естрального циклу, було зазначено, що миші вагою менше 18 г рідко мають регулярний естральний цикл.

Вивчення статевої функції тварин 1, 2 і 3 груп засвідчило, що кількість ефективних парувань у 1 групі тварин після хіміотерапії склало 30 % на 8 тиж., що відповідає даним літератури. У разі використання БП для лікування ПНЯ після хіміотерапії цей показник підвищувався до 60 %.

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

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

1. Внутрішньом'язове введення біотехнологічного препарату у мишей з експериментальною моделлю передчасної недостатності яєчників сприяє відновленню морфологічної структури матки і частковому відновленню структури яєчників з появою в них фолікулоподібних генеративних елементів.
2. При використанні біотехнологічного препарату плаценти у піддослідних тварин спостерігалось підвищення у 1,6 рази швидкості відновлення ваги.
3. Через 5 тижнів після моделювання ПНЯ повне відновлення естральних циклів відбулося у 20% тварин 1 групи та у 70% — другої, яким застосували БП.
4. При вивченні статевої функції експериментальних тварин з'ясовано, що на 8 тижні кількість ефективних парувань у 1 групі дорівнювало лише 30 %, в той час як у 2 групі при введенні БП цей показник підвищувався до 80 %.

Унаслідок проведених клінічних досліджень у 60 практично здорових жінок 1 клінічної (контрольної) групи нами встановлено, що показник їх фертильності склав 81,7 %, водночас маткова вагітність була наявною в 75 %, а трубна — у 6,7 % практично здорових жінок. Ці показники фертильності практично здорових жінок 1 клінічної групи порівнювалися з відповідними показниками ефективності лікування 458 пацієток із ТВ 2, 3 та 4 клінічних груп.

Лікування пацієток 2 клінічної групи проведено із застосуванням радіохвильової туботомії, інтраопераційного введення РЕО з СМС та застосування фізіотерапевтичної методики реабілітації у післяопераційний період. Лікування пацієток 3 клінічної групи проведено із застосуванням радіохвильової туботомії, інтраопераційного введення РЕО з СМС, введення БП і застосування фізіотерапевтичної методики реабілітації у післяопераційний період. Лікування пацієток 4 клінічної групи проведено із застосуванням радіохвильової туботомії, інтраопераційного введення гіалуронату натрію, введення БП і застосування фізіотерапевтичної методики реабілітації у післяопераційний період.

Усім пацієткам 2, 3, 4 клінічних груп через 2 міс. після завершення реабілітації на 9–11 день менструального циклу виконано ГСГ для виявлення пацієток із непрохідністю маткових труб та їх подальшого направлення на застосування ДРТ.

При вивченні даних ГСГ 152 пацієток 2 клінічної групи було встановлено, що застосування лапароскопічного лікування з інтраопераційним використанням РЕО з СМС і фізіотерапевтичних методик реабілітації пацієток у післяопераційний період викликало наступні зміни: маткові труби виявилися прохідними в 134 (88,2 %) пацієток 2 клінічної групи через 2 міс. після оперативного втручання. При цьому перитубарні спайки були виявлені в 44 (29 %) пацієток. Цим пацієткам дозволили вагітніти. Непрохідність маткових труб зі спайковим процесом виявлено у 18 (11,8 %) пацієток 2 клінічної групи. Цих пацієток було направлено на ДРТ. Таким чином, спайковий процес виявився у 62 (40,8 %) пацієток 2 клінічної групи в післяопераційний період.

Через 2 міс. після проведення реабілітації всім пацієткам 3 клінічної групи виконано ГСГ водорозчинними препаратами на 9–11 день менструального циклу. Непрохідність маткових труб зі спайковим процесом виявлена через 2 міс. у 18 (11,7 %) пацієток 3 клінічної групи. Ці пацієтки були направлені на ДРТ. Маткові труби виявилися прохідними у 136 (88,3 %)

пацієток, перитубарні спайки виявлено в 48 (31,2 %), а відсутність спайкового процесу виявили в 106 (68,8 %) зі 154 пацієток 3 клінічної групи. Цим пацієткам дозволили вагітніти. Отже, спайковий процес розвинувся в 48 (31,2 %) пацієток 3 клінічної групи в післяопераційний період.

Через 2 міс. після завершення реабілітації всім пацієткам 4 клінічної групи виконано ГСГ водорозчинними препаратами на 9–11 день менструального циклу. Непрохідність маткових труб виявлена через 2 міс. у 12 (7,9 %) пацієток. Маткові труби виявилися прохідними у 140 (92,1 %) пацієток, а відсутність спайкового процесу виявили у 112 (73,7 %) пацієток 4 клінічної групи. Цим пацієткам дозволили вагітніти. Таким чином, спайковий процес було виявлено в післяопераційний період у 40 (26,3 %) пацієток 4 клінічної групи.

Вивчення катamnестичних даних проведено в усіх пацієток 2, 3, 4 клінічних груп через 2,0 роки після закінчення лікування.

При вивченні катamnестичних даних пацієток 2 клінічної групи з наявністю прохідності маткових труб результати лапароскопічного лікування пацієток мали позитивний ефект у 86 (56,6 %) ($p < 0,05$) випадках. Маткова вагітність настала в 67 (44,1 %) ($p < 0,05$), а повторна трубна — у 19 (12,5 %) ($p > 0,05$) пацієток порівняно з відповідними показниками жінок 1 контрольної клінічної групи. Тобто застосування лапароскопічного лікування, інтраопераційного використання РЕО з СМС, супозиторіїв зі стрептокіназою та стрептодорназою та фізіотерапевтичного лікування в пацієток 2 клінічної групи призвів до вірогідного зменшення частоти настання маткової вагітності у 1,7 рази та невірогідного підвищення у 1,9 рази частоти настання ТВ у післяопераційний період порівняно з відповідними показниками жінок 1 контрольної групи. Лапароскопічне лікування було неефективним у 66 (43,4 %) пацієток 2 клінічної групи, зокрема у 18 (11,9 %) із непрохідними матковими трубами й у 44 (28,9 %) пацієток із прохідними та наявністю перитубарних спайок, серед яких виявлялася така супутня

гінекологічна патологія: лейоміома матки — у 39 (25,7 %), ендометріоз I–II ст. — у 4 (2,6 %), у 8 (5,3 %) була раніше виконана клиноподібна резекція третини яєчників й у 4 (2,6 %) раніше видаляли параоваріальну кісту з протилежного до ТВ боку.

Цим 66 (43,1 %) пацієнткам 2 клінічної групи з відсутністю ефекту від лапароскопічного втручання проведено процедури ЕКЗ, після якої маткова вагітність настала у 12 (7,9 %), а трубна — у 3 (2,0 %), всього 15 (9,9 %) випадків вагітності.

Отже, загалом удалося відновити репродуктивну функцію після лапароскопічного лікування та ДРТ у 101 (66,4 %) пацієнток 2 клінічної групи, серед яких маткова вагітність настала в 79 (52 %) ($p < 0,05$), а повторна трубна — у 22 (14,5 %) пацієнток ($p > 0,05$ порівняно з контролем). Одержані дані щодо відновлення репродуктивної функції у жінок 2 клінічної групи відповідають даним літератури щодо ефективності лікування пацієнток із ТВ.

Результати лікування 154 пацієнток 3 клінічної групи з ТВ оцінювали через 2,0 роки після операції.

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

перитубарних спайок, серед яких виявлялася така супутня гінекологічна патологія: лейоміома матки — у 39 (25,3 %), ендометріоз I–II ст. — у 4 (2,6 %), у 8 (5,2 %) була раніше виконано клиноподібну резекцію $\frac{1}{3}$ яєчників й у 4 (2,6 %) раніше видаляли параоваріальну кісту з протилежного до ТВ боку.

Цим 55 (35,7 %) пацієнткам 3 клінічної групи з відсутністю ефекту від лапароскопічного втручання проведено процедури ЕКЗ, після проведення якої 55 (35,7 %) у пацієток 3 клінічної групи маткова вагітність настала у 26 (16,9 %), а трубна — у 2 (1,3 %), всього – у 28 (18,2 %) випадках, що вірогідно ($p < 0,05$) у 2,25 рази вище ефективності застосування ЕКЗ у пацієток 2 клінічної групи, де у комплексі лікування не застосовували БП. Одержані дані щодо ефективності ЕКЗ у пацієток 3 клінічної групи збігаються з даними М. Г. Грищенко (2011) [16].

Таким чином, усього вдалося відновити репродуктивну функцію після лапароскопічного лікування та ДРТ у 117 (76,1 %) пацієток 3 клінічної групи, серед яких маткова вагітність настала в 100 (64,9 %), а ТВ — у 17 (11 %) пацієток. Одержані дані щодо відновлення репродуктивної функції у пацієток 3 клінічної групи невірогідно відрізняються від показників настання вагітності у контрольній групі.

Результати лікування пацієток 4 клінічної групи з ТВ оцінювали через 2,0 роки після операції.

При вивченні катамнестичних даних лапароскопічного лікування пацієток 4 клінічної групи та порівнянні одержаних результатів з відповідними показниками жінок 1 контрольної групи нами встановлено: результати запропонованого лікування у пацієток 4 клінічної групи мали позитивний ефект у 102 (67,1 %) ($p < 0,05$) випадків. Маткова вагітність настала 93 (61,2 %) ($p < 0,05$), а повторна ТВ у 9 (5,9 %) ($p > 0,05$). Тобто застосування лапароскопічного лікування, інтраопераційного використання гіалуронату натрію, супозиторіїв зі стрептокіназою та стрептодорназою, БП та фізіотерапевтичного лікування в пацієток 4 клінічної групи викликав вірогідне

зменшення частоти настання маткової вагітності в післяопераційний період у 1,2 разу та невірогідне зменшення у 1,5 рази частоти настання повторної ТВ порівняно з відповідними показниками жінок 1 контрольної групи.

Лапароскопічне лікування не було ефективним у 50 (32,9 %) пацієток 4 клінічної групи, зокрема в 16 (10,5 %) із непрохідними матковими трубами й у 24 (15,9 %) пацієток із прохідними та наявністю перитубарних спайок, а також у 10 (6,6 %) з прохідними матковими трубами, серед яких виявлялася така супутня гінекологічна патологія: лейоміома матки — у 39 (25,3 %), ендометріоз I–II ст. — у 4 (2,6 %), у 8 (5,2 %) було раніше виконано клиноподібну резекцію $\frac{1}{3}$ яєчників радіохвильовою енергією й у 4 (2,6 %) раніше видаляли параоваріальну кісту з протилежного боку ТВ.

Цим 50 (22,9 %) пацієткам 4 клінічної групи з відсутністю ефекту від лапароскопічного втручання було проведено процедури ЕКЗ, після проведення яких маткова вагітність настала у 22 (14,5 %), трубна — у 2 (1,3 %), усього — у 24 (15,8 %), що було вірогідно у 2,2 рази більше ($p < 0,05$), ніж у пацієток 2 клінічної групи, де в комплексі реабілітаційних заходів не застосовували БП. Одержані нами дані щодо ефективності застосування ЕКЗ у пацієток 4 клінічної групи відповідають даним літератури [17].

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

Для з'ясування ступеня впливу різних протиспайкових засобів у сполученні з БП на розвиток спайкового процесу в післяопераційний період нами проведено аналіз розвитку спайкового процесу в післяопераційний період у 2, 3 та 4 клінічних групах хворих за даними МСГ порівняно з показником його наявності під час виконання лапароскопічного втручання.

Застосування інтраопераційно РЕО з СМС, супозиторіїв зі стрептодорназою та стрептокіназою сприяло зменшенню частоти розвитку спайкового процесу у 1,6 рази у пацієток 2 клінічної групи ($p < 0,05$), а застосування РЕО з СМС інтраопераційно, супозиторіїв зі стрептодорназою та стрептокіназою та БП у післяопераційний період сприяло зменшенню частоти розвитку спайкового процесу у 2,2 рази в пацієток 3 клінічної групи ($p < 0,05$). Тобто включення БП в комплекс лікування пацієток, в яких було використано протиспайковий засіб – РЕО з СМС знижувало формування спайок у 1,4 рази порівняно з 2 клінічною групою. Застосування інтраопераційно гіалуронату натрію, супозиторіїв зі стрептодорназою та стрептокіназою та БП у післяопераційний період сприяло зниженню частоти розвитку спайкового процесу у 2,6 рази в пацієток 4 клінічної групи ($p < 0,05$). Таким чином, включення БП в комплекс лікування пацієток, в яких було використано протиспайковий засіб — гіалуронат натрію знижувало формування спайок у 1,42 рази порівняно з 2 клінічною групою ($p < 0,05$). Використання вищенаведених протиспайкових засобів суттєво знижувало відсоток настання спайкового процесу порівняно з використанням гідроперітонеуму із дексаметазоном у другій групі хворих з ТВ.

ВИСНОВКИ

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

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

2. Застосування радіохвильової енергії для розтину яйцеводів самок щурів та використання загальноприйнятого методу профілактики спайкоутворення викликає розвиток у післяопераційний період спайкового процесу I та II ст. у більшості тварин, знижує втричі частоту розвитку спайкового процесу III ст. та призводить до відсутності розвитку спайкового процесу IV ст. порівняно з використанням діатермічної енергії, однак достовірно ($p < 0,05$) знижує фертильність щурів в 1,8 рази порівняно з відповідним показником контрольної групи.

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

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

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

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

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

8. Застосування лапароскопічної радіохвильової туботомії, інтраопераційного використання гіалуронату натрію, біотехнологічного препарату, стреп-

токінази із стрептодорназою та фізіотерапевтичного лікування (комплекс 3) у пацієток із трубною вагітністю призвело до настання маткової вагітності в 61,2%, що вірогідно ($p < 0,05$) у 1,2 рази менше, а також настання повторної трубної вагітності у 5,9% пацієток, що невірогідно ($p > 0,05$) у 1,1 рази менше відповідних показників жінок контрольної групи.

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

10. Інтраопераційне використання гіалуроната натрію та біотехнологічного препарату, стрептокінази зі стрептодорназою, фізіотерапевтичної реабілітації призвело до достовірного збільшення в 1,4 рази ($p < 0,05$) частоти настання маткової вагітності у порівнянні з відповідним показником пацієток, у яких був використаний тільки РЕО з СМС, стрептокіназа зі стрептодорназою, фізіотерапевтична реабілітація, та до достовірного збільшення у 1,15 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з відповідним показником у пацієток, і яких застосовували РЕО з СМС, біотехнологічний препарат, стрептокіназу зі стрептодорназою та фізіотерапевтичну реабілітацію. При цьому при порів-

нянні показників настання трубної вагітності відмічене достовірне його зниження у 2,0 рази при використанні гіалуроната натрію, біотехнологічного препарату, стрептокінази зі стрептодорназою, фізіотерапевтичної реабілітації порівняно з відповідним показником у пацієток після застосування РЕО з СМС, стрептокінази зі стрептодорназою та фізіотерапевтичної реабілітації ($p < 0,05$) та недостовірне зниження у 1,5 рази у порівнянні з відповідним показником у пацієток після застосування РЕО з СМС, біотехнологічного препарату, стрептокінази зі стрептодорназою та фізіотерапевтичної реабілітації ($p > 0,05$).

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

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

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

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

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Айламазян ЭК. Неотложные и экстремальные состояния в гинекологии. Н. Новгород: Мед. книга; 2010. 170 с.
2. Алыев ША. Профилактика спечного процесса при хирургическом лечении трубной беременности с применением бартерного препарата [автореферат]. Казань; 2010. 20 с.
3. Бала ОО, Ковалюк ТВ, Бенюк СВ. Роль оксидантного стресу в патогенезі завмерлої на ранніх термінах вагітності. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2015; 2(36): 11-13.
4. Баранов АН, Истомина НГ. Эктопическая беременность. Метод. рек. Санкт-Петербург: Н-Л; 2010. 32 с.
5. Баранов ВН. Роль лазерной терапии при бесплодии воспалительного происхождения. Проблемы репродукции. 2010; 6(6): 30-33.
6. Бекмурзиева ЛК. Профилактика и лечение послеоперационного спаечного процесса [автореферат]. Москва; 2009. 20 с.
7. Бенюк ВА, Усевич ИА, Никонюк ТР, Дындарь ЕА. Тактика ведения послеоперационного периода при прогрессирующей трубной беременности. В: Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского. 2009; том 145, ч III, с. 302-303.
8. Берлим АА, Карукес РВ, Меньшикова ЕМ, Олейник АА. казуистический случай в гинекологической практике: трубная беременность после экстирпации матки. Главный врач юга России. 2017; 2(54): 27-28.
9. Будаев АИ, Горин ВС, Шин АП, Рыбников СВ. Лапароскопическая диагностика и лечение внематочной беременности. В: Эндоскопия в диагностике и мониторинге женских болезней. Москва; 2010, с. 571-573.

10. Веропотвелян ПМ, Цехмістренко ІС, Веропотвелян МП, Журавльова СА. Профілактика спайкоутворення при гінекологічних операціях на органах малого таза. Медичні аспекти здоров'я жінки/ 2015;9(95):63-70
11. Вдовиченко ЮП., Волошин ОА. Діагностика і профілактика ускладнень при лапароскопічних гінекологічних операціях. Здоровье женщины. 2015; 4: 72-75.
12. Вдовиченко ЮП, Волосовский ПР. Репродуктивное здоровье женщин после внематочной беременности. Здоровье женщины. 2012; 5:113-114.
13. Гальченко СЕ. Рівень перекисного окислення ліпідів у щурів різного віку після дії ксеноекстрактів. Проблеми медичної науки та освіти. 2005; 3: 47-48.
14. Года ИБ, Бенажерь ВФ, Берлев ИВ. Ошибки в диагностике и лечении внематочной беременности с использованием лапароскопии. Акушерство и женские болезни. 2010; 48(3): 86-90.
15. Гончаренко ОМ, Булавенко О. В. Спосіб реабілітаційного лікування хронічних сальпінгоофоритів з порушенням функції яєчників (21) и201105234(22) 26.04.2011(24) 25.10.2011(46) 25.10.2011, бюл. 20, 2011 р.(72)
16. Грищенко ВИ, Юрченко ТН, редакторы. Плацента: криоконсервирование, структура, свойства, перспективы клинического применения. Харьков: СПД ФЛ Бровин А. В.; 2011. 292 с.
17. Грищенко МГ. Патогенетичні основи вдосконалення допоміжних репродуктивних технологій у жінок, які перенесли хронічні запальні захворювання органів малого таза [автореферат]. Харків; 2011. 36 с.
18. Громадский ЕА, Чеботарева ЛИ. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток, перенесших операцию по поводу

внематочной беременности. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Абрис; 2010, с. 452-453.

19. Губайдуллин АА. Клинико-экспериментальное обоснование применения прибора «Сургитрон» в эндохирургическом лечении внематочной беременности. Гинекология. 2004; 4: 19-21.

20. Дахно ФВ, Камінський ВВ, Юзько ОМ. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя. Навч. посібник. Київ: КМАПО; 2011. 336 с.

21. Дронова ВЛ, Луценко ЕВ, Теслюк РС, Насташенко МИ. Спаечная болезнь органов малого таза и брюшной полости. Эндокринология. 2014; 3(17): 22-28.

22. Дубинская ЕД. Тазовые, перитонеальные спайки (этиология, патогенез, диагностика, профилактика [автореферат]. Москва; 2012. 34с.

23. Дубоссарская ЗМ, Падалко ЛИ, Дубоссарская ЮА, Пузий АН. Проблема спайкообразования в гинекологической практике. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2012, с. 167-169.

24. Зинченко АВ, Говорова ЮС, Боброва ЕН. Фазовые переходы в смесях клеточных суспензий с фракциями экстрактов плаценты человека при температуре ниже 0 градусов Цельсия. Проблемы криобиологии. 2011; 21(3): 314-320.

25. Ковалев ГА, Высеканцев ИП, Ищенко ИО, Абрафикова ЛГ, Олефиренко АА, Сандомирский БП. Влияние криоконсервированной сыворотки кордовой крови и экстракта плаценты на заживление холодовых ран. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2015; 25(1): 57-66.

26. Козуб ММ, Козуб НИ, Кандиба ЛІ, Недоступ ЛІ, Кучеріна НС. Репродуктивна ендохірургія. Одеський мед. журнал. 2003; 3(77): 102-104.

27. Козуб ММ, Козуб МІ. Оптимізація методики реабілітації репродуктивної функції у хворих на позаматкову вагітність. Актуальні питання педіатрії, акушерства і гінекології. 2009; 1: 125-127.

28. Козуб ММ, Козуб МІ, Кучерина НС, Риженко ЮВ, Недоступ ЛІ. Ендоскопія в лікуванні гострих гінекологічних захворювань. Таврический медико-биологический вестник. 2009; 145, ч. III: 125-128.
29. Козуб ММ, Козуб МІ. Первый опыт использования радиоволновой энергии при лечении гинекологических больных. Міжнародний медичний журнал. 2010; 2(62): 41-44.
30. Козуб ММ, Козуб МІ. Порівняльна оцінка лапароскопічних методик лікування прогресуючої трубної вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2011; 2: 201-205.
31. Козуб ММ, Козуб НІ, Риженко ЮВ. Злуковий процес як чинник виникнення трубно – перитонеального безпліддя і трубної вагітності. Проблеми безперервної медичної освіти та науки; 2011; 1: 41-43.
32. Козуб ММ, Козуб НІ. Репродуктивное здоровье пациенток после лапароскопического лечения трубной беременности. Таврический медико-биологический вестник. 2011; 3, ч.2(55): 115-118.
33. Козуб ММ, Козуб МІ. Порівняльна оцінка лапароскопічних методик лікування прогресуючої трубної вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2011; 2: 201-205.
34. Козуб МН, Козуб НІ. Перспективы применения клеточной терапии в восстановлении сократительной функции оперированных маточных труб. Міжнародний медичний журнал. 2015; 1(81): 40-44.
35. Козуб ММ, Ольховська ВМ. Допоміжні репродуктивні технології у жінок із безпліддям після хірургічного лікування трубної вагітності. Міжнародний медичний журнал. 2015; 4(84): 42-47.
36. Козуб МН, Козуб НІ, Безбородя ДВ, Рыженко ЮВ. Использование криоэкстракта плаценты для лечения заболеваний и возрастных изменений организма человека. Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2015; 4(52): 319-325.

37. Козуб ММ, Козуб МІ, Скибіна БП. Експериментальне обґрунтування застосування кріоекстракту плаценти у пацієнок при синдромі передчасної недостатності яєчників. У: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Вип. 27, ч. 1. Київ; 2016, С. 117-123.

38. Козуб ММ, Прокопюк ВЮ, Козуб МІ, Прокопюк ОВ, Скибіна БП. Порівняльна характеристика різних методик оперативного лікування, профілактики спайкоутворення та післяопераційної реабілітації у щурів з моделлю трубної вагітності в експерименті. У: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Вип. 27, ч. 2. Київ; 2016, с. 224-231.

39. Козуб МН. Особенности послеоперационного спайкообразования у пациенток с трубной беременностью. Міжнародний медичний журнал. 2016; 1(85): 51-56.

40. Козуб ММ, Скибіна БП, Козуб НІ, Прокопюк ВЮ. Реалии и перспективы использования клеточной и тканевой терапии в лечении преждевременной недостаточности яичников (обзор литературы). В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Вип. 1(39). Рівне; 2017, с. 70-76.

41. Козуб МН. Методика реабилитации пациенток с прогрессирующей трубной беременностью после органосохраняющего оперативного лечения с применением противоспаечных барьеров. Міжнародний медичний журнал. 2017; 3(91): 44-49.

42. Козуб ММ. Відновлення репродуктивного здоров'я жінок, які перенесли оперативні втручання з приводу трубної вагітності: клініко-експериментальне дослідження. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. Вип. 29, ч. 20. Київ; 2018, с. 92-104.

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

44. Козуб М.М. Проблемы криобиологии и криомедицины. Харків:ХМАПО; 2020. 57 с.
45. Козуб МН, Козуб НИ, Стремоухова НЮ. Оптимизация методики восстановления репродуктивной функции у больных с трубной беременностью. В: Проблемы репродукции. III Международный конгресс по репродуктивной медицине. Москва: МедиаСфера; 2009, С. 238.
46. Козуб МН, Козуб НИ, Климова МЮ. Трубная беременность: этиология, патогенез, психофизиологические и хирургические аспекты ее лечения: (обзор литературы). В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2011, С. 449-458.
47. Козуб М.М. Перспективи удосконалення лапароскопічного лікування прогресуючої трубної вагітності. Збірник матеріалів XI з'їзду ВУЛТ м. Харків 28-30 вересня 2011 року. 100 років українському лікарському товариству. Київ, 2011. С 90 – 91.
48. Козуб М.М., Козуб М.І., Гирман Л.І, Сокол М.П. Шляхи підвищення рівня засвоєння знань та практичних навичок курсантів на курсах тематичного удосконалення «Ендоскопія в гінекології». Сучасна післядипломна освіта: досягнення, проблеми, перспективи: матеріали навчально-наукової конференції / під ред.. О.М. Хвисяка, М.І. Хвисяка, В.Г. Марченко – Харків: «Оберіг», 2013. – С 122-123.
49. Козуб ММ, Прокопюк ВЮ, Скибина БП, Прокопюк АВ. Экстракт плаценты ускоряет восстановление половой и репродуктивной функции после химиотерапии в эксперименте (пилотное исследование). Український радіологічний журнал. 2016; додаток 1. XIII з'їзд онкологів та радіологів України: (матеріали з'їзду 26-28 травня 2016 року м. Київ). с. 15.
50. Козуб ММ, Козуб МІ, винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб лікування прогресуючої позаматкової трубної вагітності. Патент України № 59725. 2011 Трав. 25.

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

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

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

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

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

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

57. Козуб МН, Козуб НІ. Лапароскопия в диагностике и лечении внематочной беременности. В: Козуб Н.И. Избранные вопросы практической эндоскопии. Харьков: ХОУМВДУ в Харьк. обл.; 2002, с. 38-48.

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

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

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

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

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

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

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

65. Козуб М.М., Козуб М.І., Петренко О.Ю., Сокол М.П. Біореабілітація в акушерстві та гінекології. Навчальний посібник для самостійної роботи слухачів. Харків: ХМАПО; 2020. 53 с.

66. Козуб МІ, Риженко ЮВ, винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб лікування та реабілітації хворих з трубно-перитонеальним безпліддям. Патент України № 62661. 2011 вересень 12.

67. Козуб МІ., Риженко ЮВ, Сокол МП. 30 річний клінічний досвід відновлення репродуктивної функції пацієнок з трубно – перитонеальним безпліддям. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2019 1(43): 52-60

68. Козуб МІ, Сокол МП, винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб лікування пацієнок із синдромом полікістозних яєчників та трубно-перитонеальним безпліддям. Патент України № 81110. 2013 грудень 25.

69. Козуб МН, Козуб НИ, Климова МЮ. Трубная беременность: этиология, патогенез, психофизиологические и хирургические аспекты ее лечения. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2011, с. 449-458.

70. Козуб НИ, Сокол МП. Экспериментальное обоснование и сравнительная оценка клинического использования радиоволновой энергии, аргоноплазменной коагуляции, противовоспалительного препарата «Intercoat» и комплекса реабилитации после лапароскопического лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и трубно-перитонеальным бесплодием. Georgian Medical News. 2014; 4(229): 80-88.

71. Козуб М.М. Сучасні аспекти відновлення репродуктивної функції пацієнок, що перенесли оперативні втручання з приводу трубної вагітності. Міжнародний медичний журнал. 2020; 4(104): 42-46.

72. Комличенко ЭВ, Иванов АВ, Петров МВ. Системный подход как необходимое условие решения проблемы улучшения репродуктивного

здоровья. Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. 2013; 1: 158-159

73. Крайник, ИВ. Возможности радиоволновой хирургии в клинике и амбулатории. Гинекология; 2003: 2: 27-29.

74. Кулаков ВИ, Адамян ЛВ, Мынбаев ОА. Послеоперационные спайки. Этиология, патогенез, профилактика. Москва: Медицина; 1998. 526 с.

75. Кулаков ВИ, Овсянникова ТВ. Значение лапароскопии в клинике бесплодия: структура и частота патологии, эффективность лечения. Проблемы репродукции. 2010; 2: 35-38.

76. Лялина ЕА, Баранов ШБ, Галицкая СА. Допплерометрическая оценка состояния гемодинамики в сосудистом русле матки при внематочной беременности. В: Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Материалы XXVI Междунар. конгресса с курсом эндоскопии. Москва; 2013, с. 36-37.

77. Лялина ЕА, Баранов ШБ, Галицкая СА. Медико-социальная характеристика женщин с внематочной беременностью. В: Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Материалы XXVI Междунар. конгресса с курсом эндоскопии. Москва; 2013, с. 18-19.

78. Лялина ЕА, Лапочкина НП, Козина МВ. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после органосохраняющих операций по поводу эктопической беременности. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2013; 9: 61-63.

79. Маланчук ОМ, Темех БР. Дослідження чинників виникнення позаматкової вагітності. Таврич. мед.-биол. вестник. 2012; 15(2), ч.1(58): 214-216.

80. Матвеев А.М., Новикова В.А., Федорович О.К. Возможности сохранения и восстановления фертильности после хирургического лечения трубной беременности. Гинекология Том: 18 Номер: 2 Год: 2016 Страницы:

40-43. Издательство: Медицинское маркетинговое агентство "Медиа Медика" (Москва) ISSN: 2079-5696

81. Минаева ЕА. Интраоперационный метод лечения и профилактики спаечной болезни малого таза у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием [автореферат]. Волгоград, 2014. 20 с.

82. Носенко ЕН, Гарсали ОЛ. Особенности иммунологической и цитокиновой реактивности у пациенток с трубной беременностью. Реабилитация репродуктивной функции после органосохраняющих операций по поводу трубной беременности. В: Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского. Симферополь, 2008, с. 422-425.

83. Островська СО, Чубатий АІ. Оцінка ефективності реабілітаційних заходів у жінок після хірургічного лікування позаматкової вагітності. Таврич. мед.-биол. вестник. 2011; 3(2): 145-148.

84. Павлович СВ, Бурлев ВА, Расулова ШМ. Ангиогенные факторы роста в диагностике эктопической беременности. Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Мат. XXIII Международного конгресса с курсом эндоскопи. Москва; 2010, с. 115-116.

85. Паращук ЮС, Калиновська ОІ, Грищенко МГ, Паращук ВЮ. Безплідність в шлюбi. Навч. посiбник. Харкiв: ХНМУ; 2014, с. 19-22, с. 88-108.

86. Передерій ВГ, Земсков АМ, Бичкова НГ, Земсков ВМ. Імунний статус, принципи його оцінки і корекції імунних порушень. Київ: Наук. Думка; 2010. 105 с.

87. Подзолкова НМ, Дамиров ММ, Кузьмина ТИ. Радиоволновой хирургический метод лечения в гинекологической практике. В: Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Москва: Пантори; 2002, с. 14-15.

88. Поройский СВ. Экспериментальное, морфологическое и клини-

ческое обоснование патогенеза, диагностики и профилактики послеоперационного спайкообразования [автореферат]. Волгоград; 2012. 49 с.

89. Прокопюк О.С. Кріоконсервування плаценти та визначення механізмів її впливу на організм реципієнтів пізнього онтогенезу [автореферат]. Харків; 2014. 36 с.

90. Риженко ЮВ, Козуб МІ. Оптимізація методики лікування та реабілітації хворих з безпліддям, зумовленим запальними захворюваннями додатків матки. Український журнал медицини, біології та спорту. 2017. 1(10): 183-188.

91. Розанова СЛ, Нардид ОА, Карпенко ВГ. Антиоксидантная активность экстрактов плаценты после низкотемпературного гипотермического хранения. Проблемы криобиологии. 2011; 21(3): 291-292.

92. Санов ИА, Чунихина НА. Оптимизация лечения трубной беременности с применением селективной лазеротерапии. В: Мать и дитя. Москва; 2014, с. 321-322.

93. Сахаутдинова ИВ, Муслимова ИВ. Результаты экспериментальных исследований тканей после применения хирургических энергий. В: Проблемы репродукции. Технологии XXI века в гинекологии. Москва: Медиа Сфера; 2008, с. 20-21.

94. Соломатина А.А., Краснова И.А., Тварадзе И.Э., Тюменцева М. Ю. Диагностика ранних сроков трубной беременности: клиническое значение ультразвукового сканирования с цветной доплерографией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии Том: 14 Номер: 1 Год: 2015 Страницы: 15-19. Поступила в редакцию: 30.11.2014. Издательство: ООО "Издательство "Династия" (Москва) ISSN: 1726-1678 eISSN: 2414-9152

95. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. Москва: Практика; 1999. 459 с.

96. Стругацкий ВМ. Маланова ТБ, Арсланян КН. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2008. 272 с.

97. Суліма ГМ. Перитонеальні тазові спайки у жінок репродуктивного віку: діагностика і тактика лікування [автореферат]. Київ; 2014. 43 с.
98. Ткачов ОІ, Грищенко ВІ, Козуб МІ, винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб лапароскопічного органозберігаючого лікування ектопічної трубної вагітності. Патент України № 35240 А. 2001 березень 15.
99. Чайка АВ, Носенко ЕН, Сусликова ЛВ. Дистрептаза в профилактике спаечного процесса у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием. Здоровье женщины. 2010; 6: 160-164. http://library.knmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_11/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=IBIS&P21DBN=IBIS&S21STN=1&S21REF=1&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=M=&S21STR=
100. Чередниченко ВІ, Троценко ПН, Пікуль МЮ, Мезіна ВІ. Медикаментозне лікування трубної вагітності. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ; 2012, с. 425-427.
101. Черемський АК. Вплив кріоконсервованого екстракту плаценти на серцево-судинну систему лабораторних тварин в умовах загального охолодження [автореферат]. Харків: Ін-т проблем кріобіології і кріомедицини НАН України; 2007, 18 с.
102. Черкаский АВ. Генетические аспекты формирования послеоперационного спаечного процесса придатков матки и его прогнозирование [автореферат]. Челябинск; 2014, 21с.
103. Шарипов Г. Н., Ходжамуродова Дж.А., Ходжамуродов Г.М., Саидов М.С. Особенности ультразвукового исследования больных с трубной формой внематочной беременности. Вестник Авиценны Номер: 2 (67) Год: 2016 Страницы: 38-41 Издательство: Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино(Душанбе) ISSN: 2074-0581

104. Шепітько КВ. Морфометрична характеристика стінки клубової кишки при введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення черевної порожнини у щурів. Світ медицини та біології. 2014; 3(45): 158-161.
105. Щербина ІМ, Лазуренко ВВ, Мерцалова ОВ. Профілактика спайкового процесу при ендоскопічних втручаннях в гінекологічній практиці. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2012; 1: 84-86.
106. Щербина МО, Антонян МІ. Оптимізація ведення вагітності після застосування екстракорпорального запліднення. Таврич. мед.-биол. вестник. 2013; 16(2): 258-260.
107. Щербина МО, Граділь ОГ. Оцінка результатів трансвагінальної пункції у жінок з низьким оваріальним резервом в циклах екстракорпорального запліднення. Харківська хірургічна школа. 2015; 6: 115-119.
108. Щербина НА, Градиль ОГ. Оценка возрастных изменений овариального резерва у женщин с бесплодием. Таврич. мед.-биол. вестник. 2013; 16, 2(ч.2): 140-144.
109. Юзько ОМ, Юзько ТА. Клінічно-статистичний аналіз використання в Україні допоміжних репродуктивних технологій для лікування безпліддя. Буковинський медичний вісник. 2011; 3(59):135-137.
110. Юзько ОМ. Трубно безпліддя: практичний погляд на проблему. Жіночий лікар. 2017; 2 (82): 60-65.
111. Юсупова АН, Фролова ОГ, Фардзинова ЕГ. Материнская смертность после внематочной беременности. В: Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Москва; 2010, с. 226-227.
112. Юшкин АС. Преимущества радиоволновой диссекции тканей. Гинекология. 2004; 4: 25-27.
113. Abi Khalil ED, Mufarrij SM, Moawad GN, Mufarrij IS. Spontaneous Bilateral Ectopic Pregnancy: A Case-Report. J Reprod Med. 2016 May-Jun;61(5-6):306-8.

114. Aboud E, Chaliha C. Nine year survey of 138 ectopic pregnancies. *Archives of Gynecology & Obstetrics*. 2010; 261(2): 83-87.
115. ACOG Practice Bulletin. No. 191: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018; 131(2): e65-e77.
116. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists. Number 191, February 2018. e 1-13.
117. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy: Correction *Obstet Gynecol*. 2019 May;133(5):1059. doi: 10.1097/AOG.0000000000003269
118. Adamson GD, Martin DC, editors. *Endoscopic Management of Gynecologic Disease*. New York: Lippincott-Raven, 2011, p. 91-97.
119. Agarwal A, Virk G, Ong C, du Plessis SS. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health*. 2014; 32(1): 1-17.
120. Alur-Gupta S1, Cooney LG2, Senapati S2, Sammel MD3, Barnhart KT2 Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Aug;221(2):95-108.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2019.01.002. Epub 2019 Jan 7.
121. Aminimoghaddam S, Ara Omranipoor. Successful treatment using Actinomycin D in a case of methotrexate-resistant ectopic pregnancy: A case report *Med J Islam Repub Iran*. 2019; 33: 100. Published online 2019 Sep 23. doi: 10.34171/mjiri.33.100
122. Aminimoghaddam S, Norouzi S, Fayazi A. Outcome of pregnancy subsequent to chemotherapy with actinomycin-D in low risk gestational trophoblastic neoplasia. *Tehran Uni Med J*. 2017;75(4):273–279.
123. Aminimoghaddam S, Nezhadisalami F, Anjidani S, Tond SB. Outcome of treatment with EMA/EP (etoposide methotrexate and actinomycin-D/etoposide and cisplatin) regimen in gestational trophoblastic neoplasia. *Med J Islam Repub Iran*. 2018;32:36.

124. Aplin JD, Meseguer M, Simon C. MUC1, glycans and the cell-surface barrier to embryo implantation. *Biochem Soc Trans.* 2010; 29(2): 153-156.
125. Aroke D^{1,2}, Ngek LT³, Tindong M^{4,5}, Fomanka E⁶, Achu C⁶, Tanah AA⁶, Kadia BM^{7,8} Blighted ovum and tubal pregnancy: a rare form of heterotopic pregnancy: case report. *BMC Res Notes.* 2018 Apr 12;11(1):242. doi: 10.1186/s13104-018-3345-2.
126. Ashfaq S, Sultan S, Aziz S, Irfan MM, Hasan M, Siddique A. Ectopic pregnancy with tubal rupture: An analysis of 80 cases. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2017; 29(2): 254-257.
127. Atilgan R, Kuloglu T, Bostosun A, Orak U, Baspinar M, Can B, et al. Investigation of the effects of unilateral total salpingectomy on ovarian proliferating cell nuclear antigen and follicular reserve: experimental study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 188(1): 56-60.
128. Baghdadi T^{1,2}, Salle B², Bordes A^{1,2}, Lamblin G¹. Simultaneous bilateral tubal ectopic pregnancy after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer, in a patient with Stage 3 endometriosis. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2017 Oct-Dec;6(4):199-201. doi: 10.1016/j.gmit.2017.03.001. Epub 2017 Apr 17.
129. Balci M¹, Özdemir G. Differential Expression of EGFR-1, MMP-3, and MMP-9 in Spontaneous Abortions, Induced Abortions, and Tubal Pregnancies. *Turk Patoloji Derg.* 2019;35(1):1-8. doi: 10.5146/tjpath.2018.01432.
130. Barbier M¹, Pivano A², Tourette C³, Poizac S⁴, Cravello L⁵, Boubli L⁶, Agostini A⁷. Evaluation of a follow-up customized strategy for women treated with methotrexate for an ectopic pregnancy: An observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 May;236:32-35. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.037. Epub 2019 Mar 6.
131. Barnhart KT, Guo W, Cary MS, Morse CB, Chung K, Takacs P, et al. Differences in serum human chorionic gonadotropin rise in early pregnancy by race and value at presentation. *Obstet Gynecol.* 2016; 128(3): 504-11.

132. Barnhart KT. Early pregnancy failure: beware of the pitfalls of modern management. *Fertil Steril* 2012; 98: 1061-5.
133. Batool Nadim 1, Chuan Lu 2, Fernando Infante 1, Shannon Reid 3, George Condous 1. Relationship Between Ultrasonographic and Biochemical Markers of Tubal Ectopic Pregnancy and Success of Subsequent Management. *J Ultrasound Med*, 37 (12), 2899-2907. Dec 2018. DOI: 10.1002/jum.14652
134. Beatriz Escobar-Padilla 1, Carlos A Perez-López, Horacio Martínez-Puon. Risk Factors and Clinical Features of Ectopic Pregnancy. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 55 (3), 278-285. May-Jun 2017
135. Berretta R1, Dall'Asta A, Merisio C, Monica M et al. Tubal ectopic pregnancy: our experience from 2000 to 2013. *Acta Biomed*. 2015 Sep 14;86(2):176-80.
136. Bernoux A, Job-Spira N, Germain E. Fertility outcome after ectopic pregnancy and use of an intrauterine device at the time of the index ectopic pregnancy. *Hum Reprod*. 2009; 15(5): 1173-1177.
137. Bernstein HB, Thrall MM, Clark WB. Expectant management of intramural ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2010; 97(5): 826-827.
138. Bi Y1, She Y2, Tian Z3, Wei Z1, Huang Q1, Liao S1, Ye Y2, Qin A1, Yang Y1. Efficacy and safety of laparoscopy versus local injection with absolute ethanol in the management of tubal ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* X. 2019 Apr 30;3:100032. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100032. eCollection 2019 Jul.
139. Bi Y., Yuanping Sheb,Zhengping Tianc. Efficacy and safety of laparoscopy versus local injection with absolute ethanol in the management of tubal ectopic pregnancy.*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*: X 3 (2019) 100032. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100032>
140. Birkhahn RH, Gaeta TJ, Paraschiv D. Serum levels of myoglobin, creatine phosphokinase, and smooth muscle heavy-chain myosin in patients with ectopic pregnancy. *Ann Emerg Med*. 2010; 38(6): 628-632.

141. Boabang P, Boxhorn J, Brunken M. Rupture of two intact tubal pregnancies. *Zentralbl Gynakol.* 2010; 123(9): 536-542.
142. Bolnick A, Bolnick J, Diamond MP. Postoperative adhesions as a consequence of pelvic surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22(4): 549-63.
143. Botella LJ. Integrins and reproduction. *An. R. Acad. Nac. Med. (Madr).* 2010; 118(1): 173-185.
144. Braun KM, Diamond MP. The biology of adhesion formation in the peritoneal cavity. *Semin Pediatr Surg.* 2014; 23(6): 336-43.
145. Brunello J1, Guerby P1,2, Cartoux C3, Yazigi A1, Baujat M1, Parant O1,2,4, Vayssière C1,2,4, Chantalat E2,5, Vidal F6,7. Safety considerations regarding Methotrexate off-label use in tubal ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Oct;300(4):1095-1096. doi: 10.1007/s00404-019-05254-1. Epub 2019 Jul 27
146. Brunello J1, Guerby P1,2, Cartoux C3, Yazigi A1, Baujat M1, Parant O1,2,4, Vayssière C1,2,4, Chantalat E2,5, Vidal F6,7. Correction to: Safety considerations regarding Methotrexate of label use in tubal ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Oct;300(4):1097. doi: 10.1007/s00404-019-05279-6.
147. Brüggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg HR, Hackethal A. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107(44): 769-75.
148. Caballero J, Tulandi T. Effect of Ringer's lactate and fibrin glue on postsurgical adhesions. *J. Reprid Med.* 2011; 37: 141-143.
149. Caserta D, Agneni M, Marci R. Ectopic pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. Analysis of literature. *Minerva Ginecol.* 2010; 53(3): 199-202.
150. Chaouki Mbarki 1, Emna Jerbi 1, Najeh Hsayaoui 1, Fatma Zouari 1, Ehsen Ben Brahim 2, Hedhili Oueslati. Molar Tubal Ectopic Pregnancy: Report

of Two Cases. *J Obstet Gynaecol Res*, 41 (6), 985-8. Jun 2015. DOI: 10.1111/jog.12642

151. Charlotte Paull 1, Stephen J Robson 2. Hospital Admission and Surgical Approach to Tubal Ectopic Pregnancy in Australia 2000 to 2014: A Population-Based Study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 58 (2), 234-238. Apr 2018. DOI: 10.1111/ajo.12727

152. Cheng Li, Chun-Xia Meng, Lu-Lu Sun, Wei-Hong Zhao, Mei Zhang, Jian Zhang and Linan Cheng. Reduced prevalence of chronic tubal inflammation in tubal pregnancies after levonorgestrel emergency contraception failure *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2015; 24: 548–554 Published online 31 March 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.3775

153. Cheng X, Tian X, Yan Z, Jia M, Deng J, Wang Y, et al. Comparison of the Fertility Outcome of Salpingotomy and Salpingectomy in Women with Tubal Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0152343.

154. Cheng Z, Yang W, Dai H. The clinical study of laparoscopic uterine artery occlusion combined with myomectomy for treatment of uterine fibroids. *Journal of Chinese Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2009; 9: 884-886.

155. Chirculescu B, Chirculescu R, Ionescu M, Peltecu G, Panaitescu A. Complete Tubal Abortion: A Rare Form of Ectopic Pregnancy. *Chirurgia (Bucur)*. 2017; 112(1): 68-71.

156. Chu J, Harb HM, Gallos ID, Dhillon RK, Al-Rshoud FM, Robinson L, et al. Salpingostomy in the treatment of hydrosalpinx: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2015;30 (Supp 1):i448.

157. Chua SJ, Akande VA, Mol WJ. Surgery for tubal infertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD006415. DOI: 10.1002/14651858.CD006415.pub3.

158. Cohen A, Zakar L, Gil Y, Amer-Alshiek J, Bibi G, Almog B, et al. Methotrexate success rates in progressing ectopic pregnancies: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211(2): 128.e1-5.
159. Cohen A, Almog B, Cohen Y, Bibi G, Rimon E, Levin I. The role of HCG increment in the 48 h prior to methotrexate treatment as a predictor for treatment success. *Eur J Ostet Gynecol Reprod Biol*. 2017;211:103-107.
160. Condic ML, Harrison D. Treatment of an Ectopic Pregnancy: An Ethical Reanalysis. *Linacre Q*. 2018 Aug;85(3):241-251. doi: 10.1177/0024363918782417. Epub 2018 Jun 18.
161. Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, Wolfe HM. Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum beta-hCG in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 65-70.
162. Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011-2013. *Obstet Gynecol*. 2017 Aug;130(2):366-373. doi: 10.1097/AOG.0000000000002114.
163. Dalsgaard Jensen T, Penninga L. Non-operative treatment of ruptured ectopic pregnancy. *BMJ Case Rep*. 2016 Jun 13;2016. pii: bcr2016215311. doi: 10.1136/bcr-2016-215311.2017;130:366-73.
164. Danario MA, Rock JA. Method to prevent postoperative adhesion formation in gynecologic surgery. *J. Gynecol Tech*. 2011; 1: 77-79.
165. Danielle M Panelli 1, Catherine H Phillips 2, Paula C Brady 1. Incidence, Diagnosis and Management of Tubal and Nontubal Ectopic Pregnancies: A Review. *Fertil Res Pract*, 1, 15 2015. Oct 15. eCollection 2015. DOI: 10.1186/s40738-015-0008-z
166. Dasari P, Sagili H. Life-threatening complications following multidose methotrexate for medical management of ectopic pregnancy. *BMJ Case Rep*. 2012; doi: 10.1136/bcr-03-2012-6023.
167. Davis AA, Lata K, Panwar A, Kriplani A. Unexpected rupture of an expectantly managed tubal ectopic pregnancy: a reminder for enhanced diligence. *BMJ Case Rep*. 2019 Dec 29;12(12). pii: e230876. doi: 10.1136/bcr-2019-230876.

168. Deepti Goswami, Nidhi Agrawal, Vrinda Arora. J Twin Tubal Pregnancy: A Large Unruptured Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynaecol Res.* 2015 Nov;41 (11): 1820-2. DOI: 10.1111/jog.12771
169. Demirdag E, Guler I, Abay S, Oguz Y. et al. The impact of expectant management, systemic methotrexate and surgery on subsequent pregnancy outcomes in tubal ectopic pregnancy. *Ir J Med Sci.* 2017 May;186(2):387-392. doi: 10.1007/s11845-016-1419-5. Epub 2016 Feb 19.
170. Develioglu OH, Askalli C, Uncu G. Evaluation of serum creatine kinase in ectopic pregnancy with reference to tubal status and histopathology. *BJOG.* 2010; 109(2): 121-128.
171. Devens Trindade V., Lauren Burmann, Diény Viégas. Ectopic pregnancy in left ovary and contralateral uterine tubediagnosed one week apart in *In Vitro* Fertilization with donor eggs:Case report. *JBRA Assisted Reproduction* 2019;23(4):439-441doi: 10.5935/1518-0557.20190030
172. Diallo D, Aubard Y, Piver P. Heterotopic pregnancy: a report of 5 cases and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2009; 29(2): 131-141.
173. Ding Y, Huang W, Jiang H, Zhu J. A new tubal classification system for fertility prognosis after laparoscopic salpingostomy for tubal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 203: 136-41.
174. Dizerega GS. Contermporary adhesion prevention. *Fertil Steril.* 2011; 61: 219-235.
175. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *N Engl J Med.* 2013; 369(15): 1443-51.
176. Doubilet PM, Benson CB. Double sac sign and intradecidual sign in early pregnancy: interobserver reliability and frequency of occurrence. *J Ultrasound Med.* 2013; 32: 1207-14.

177. Dumesic DA, Damario MA, Session DR. Interstitial heterotopic pregnancy in a woman conceiving by in vitro fertilization after bilateral salpingectomy. *Mayo Clin Proc.* 2010; 76(1): 90-92.
178. Dumps P, Meisser A, Pons D. Accuracy of single measurements of pregnancy-associated plasma protein-A, human chorionic gonadotropin and progesterone in the diagnosis of early pregnancy failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 100(2): 174-180.
179. Early pregnancy loss. Practice Bulletin No. 150. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;125:1258–67.
180. Ego A, Subtil D, Cosson M. Survival analysis of fertility after ectopic pregnancy. *Fertility and Sterility.* 2010; 75(3): 560-566.
181. Ego A, Subtil D, Di Pompeo C. Patient satisfaction with management of ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 98(1): 83-90.
182. Emad Mikhail, Jason L Salemi, Robyn Schickler, Hamisu M Salihu, Shayne Plosker, Anthony N Imudia. National Rates, Trends and Determinants of Inpatient Surgical Management of Tubal Ectopic Pregnancy DOI: 10.1111/jog.13588 in the United States, 1998-2011. *J Obstet Gynaecol Res*, 44 (4), 730-738. Apr 2018.
183. Emergency contraception. Practice Bulletin No. 152. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2015; 126: e 1-11.
184. Emily X Shao, Kendra Hopper, Matthew McKnoulty, Alka Kothari. A Systematic Review of Ectopic Pregnancy After Hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet*, 141 (2), 159-165. May 2018. DOI: 10.1002/ijgo.12385
185. Engelsbel S, Mol BW, Hajenius PJ. Non-invasive management of patients with suspected ectopic pregnancy: a survey among Dutch gynaecologists. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 95(1): 81-85.
186. Exalto N1, Emanuel MH2,3 Clinical Aspects of HyFoSy as Tubal Patency Test in Subfertility Workup.. *Biomed Res Int.* 2019 Jul 8;2019:4827376. doi: 10.1155/2019/4827376. eCollection2019.

187. Farahani L, Sinha A, Lloyd J, Islam M, Ross JA. Negative histology with surgically treated tubal ectopic pregnancies - A retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Jun;213:98-101. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.001.
188. Faraji Darkhaneh R., Maryam Asgharnia, Nastaran Farahmand Porkar, AliAkbar Alipoor. Predictive value of maternal serum β -hCG concentration in the ruptured tubal ectopic pregnancy *Iran J Reprod Med Vol.* 13. No. 2. pp: 101-106, February 2015
189. Fariba Seyedoshohadaei, Robabeh Mohammadbeigi, Atefe Tahmuri, Ebrahim Ghaderi. Frequency and Related Factors of Tubal Patency After Methotrexate Treatment in Women With Ectopic Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*, 42 (3), 286-90. Mar 2016. DOI: 10.1111/jog.12894
190. Fatum M, Rojansky N. Laparoscopic surgery during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2010; 56(1): 50-59.
191. Fernando Infante, Mercedes Espada Vaquero, Tommaso Bignardi, Chuan Lu, et al. Prediction of Tubal Ectopic Pregnancy Using Offline Analysis of 3-Dimensional Transvaginal Ultrasonographic Data Sets: An Interobserver and Diagnostic Accuracy Study. *J Ultrasound Med*, 37 (6), 1467-1472. Jun 2018. DOI: 10.1002/jum.14489
192. Felemban A, Sammour A, Tulandi T. Serum vascular endothelial growth factor as a possible marker for early ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* 2010; 17(2): 490-492.
193. Florin-Andrei Taran, Karl-Oliver Kagan, Markus Hübner, Markus Hoopmann, Diethelm Wallwiener, Sara Brucker. The Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int*, 112 (41), 693-703; quiz 704-5. 2015 Oct 9. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0693
194. Funamizu A, Fukui A, Fukuhara R, Kobayashi A, Chiba H, Matsumura Y, Ito A, Mizunuma H. A case of bilateral tubal pregnancy. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2017 Oct-Dec;6(4):191-192. doi: 10.1016/j.gmit.2017.05.003. Epub 2017 Jul 6.

195. Funlayo Odejinmi, Keren O Huff, Reeba Oliver. Individualisation of Intervention for Tubal Ectopic Pregnancy: Historical Perspectives and the Modern Evidence Based Management of Ectopic Pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 210, 69-75. Mar 2017. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.037
196. Gallaher C, Tahmasebi F, Sayasneh A, Mehra G. Spontaneous Heterotopic Pregnancy Associated with Massive Intraperitoneal Haemorrhage and a Normal Heart Rate, Illustrating the Concept of Relative Bradycardia. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2019 Mar 18;2019:2893149. doi: 10.1155/2019/2893149. eCollection 2019
197. Gaskins AJ, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Williams PL, Souter I, Chavarro JE. Demographic, lifestyle, and reproductive risk factors for ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2018 Dec;110(7):1328-1337. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.022.
198. Gauvin C, Amberger M, Louie K, Argeros O. Previously asymptomatic ruptured tubal ectopic pregnancy at over 10 weeks' gestation: Two case reports. *Case Rep Womens Health*. 2018 Nov 15;21:e00089. doi: 10.1016/j.crwh.2018.e00089. eCollection 2019 Jan.
199. Gerli S, Giordano C, Di Renzo GC. Tubal pregnancy after clomiphene treatment: are you sure is not bilateral? *Gynecol Endocrinol*. 2016 Aug;32(8):607-608. Epub 2016 Feb 29.
200. Ghomian N, Lotfalizadeh M. Spontaneous Unruptured Bilateral Tubal Pregnancy: A Case Report. *Iran J Med Sci*. 2015;40(6):537-540.
201. Ghonge NP, Ghonge SD. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the evaluation of pelvic peritoneal adhesions: What radiologist need to know? *Indian J. Radiol maging*. 2014; 24(2): 149-55.
202. Ghorbani M, Keramat A, Mohsenzadeh Ledari F. Creatine phosphokinase, a new marker in diagnosis of tubal ectopic pregnancy. A Systematic Review. *Arch Acad Emerg Med*. 2020 Jan 11;8(1):e9. eCollection 2020

203. Giuliani A, Hoenigl W, Schoell W. Reproductive outcome after laparoscopic instillation of hyperosmolar glucose into unruptured tubal pregnancies. *Fertil Steril*. 2010; 76(2): 366-369.
204. Goker EN, Tavmergen E, Ozcakir HT. Unilateral ectopic twin pregnancy following an IVF cycle. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010; 27(4): 213-215.
205. Goluda M, Czerchawski L, Gonerska M. Markers of coagulation and fibrinolysis in peripheral blood and in blood collected pouch of Douglas in patients with ectopic pregnancy. *Ginekol Pol*. 2010; 72(12): 1083-1086.
206. Goswami D, Agrawal N, Arora VJ. Twin tubal pregnancy: A large unruptured ectopic pregnancy. *Obstet Gynaecol Res*. 2015 Nov;41(11):1820-2. doi: 10.1111/jog.12771. Epub 2015 Jul 14.
207. Gracia CR, Brown HA, Barnhart KT. Prophylactic methotrexate after linear salpingostomy: a decision analysis. *Fertil Steril*; 2010;76(6): 1191-1195.
208. Gravier A, Descargues G, Voisin F. Plasma progesterone kinetics following surgical treatment of ectopic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; 97(1): 65-70.
209. Guimarães AC, Reis LDO, Leite FC, Reis CFDD, Costa AP, Araujo WJB. Spontaneous Heterotopic Triplet Pregnancy with a Two Viable Intrauterine Embryos and an Ectopic One with Right Tubal Rupture. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019 Apr;41(4):268-272. doi: 10.1055/s-0039-1683910. Epub 2019 Apr 10.
210. Hamed HO, Ahmed SR, Alghasham AA. Comparison of double- and single-dose methotrexate protocols for treatment of ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol*. 2012; 116: 67-71.
211. Hawrylyshyn K, McLeod SL, Thomas J, Varner C. Methotrexate for the treatment of unruptured tubal ectopic pregnancy. *CJEM*. 2019 May;21(3):391-394. doi: 10.1017/cem.2018.440. Epub 2018 Oct 8.
212. Healy DL, Trounson AO, Andersen AN. Female infertility: cause and treatment. *Lancet*. 2011; 343: 1539-1544.

213. Helmy S, Mavrelou D, Sawyer E, Ben-Nagi J, Koch M, Day A, et al. (2015) Serum Human Chorionic Gonadotropin (β -hCG) Clearance Curves in Women with Successfully Expectantly Managed Tubal Ectopic Pregnancies: A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE* 10(7): e0130598. doi:10.1371/journal.pone.0130598
214. Hilali N, Aksoy N, Vural M, Camuzcuoglu H, Taskin A. Oxidative status and serum prolidase activity in tubal ectopic pregnancy. *J Pak Med Assoc.* 2013; 63(2): 169-72.
215. Hoenderboom BM^{1,2}, van Benthem BHB³, van Bergen JEAM^{3,4,5}, et al. Relation between Chlamydia trachomatis infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial. *Sex Transm Infect.* 2019 Jun;95(4):300-306. doi: 10.1136/sextrans-2018-053778. Epub 2019 Jan 3.
216. Hong LJ, Chen SS, Oshiro BT. Third trimester tubal pregnancy. A case report. *J Reprod Med.* 2015 Jan-Feb;60(1-2):83-6.
217. Horn LC¹, Opitz S², Handzel R³, Brambs CE⁴. Pathologie. Histopathology and clinical aspects of extrauterine pregnancy 2018 Sep;39(5):431-444. doi: 10.1007/s00292-018-0471-5.
218. Hou HY, Chen YQ, Chen X, et al. Related factors associated with pelvic adhesion and its influence on fallopian tube recanalization in infertile patients. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2012; 47(11): 823-828.
219. Hsieh CE, Hwu YM, Li SH, Lee RK. Simultaneous cul-de-sac and tubal pregnancy following in vitro fertilization. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017; 56(2): 250-252.
220. Hu C, Chen Y, Hou H, Chen X, Kong X, Yin L, et al. Analysis of reoperation for infertility women with tubal pregnancy after conservative surgery. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014; 94 (11): 848-51.
221. Hu C, Chen Z, Hou H, Xiao C, Kong X, Chen Y. Infertility evaluation via laparoscopy and hysteroscopy after conservative treatment for tubal pregnancy. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7(10): 3556-61.

222. Huang CC, Huang CC, Lin SY, Chang CY, Lin WC, Chung CH, Lin FH, Tsao CH, Lo CM, Chien WC. Association of pelvic inflammatory disease (PID) with ectopic pregnancy and preterm labor in Taiwan: A nationwide population-based retrospective cohort study. *PLoS One*. 2019 Aug 13;14(8):e0219351. doi: 10.1371/journal.pone.0219351. eCollection 2019
223. Huang Y, Guo ZZ, Chen HW, Liang WH, Xu Y, Yang L, et al. Comparative study on different anti-adhesion agents in preventing tubal obstruction after interventional recanalization. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2009; 44(11): 821-824.
224. Hulka JF, Retch H. *Textbook of Laparoscopy*. Philadelphia; 2008, p. 118-119.
225. Idotta R, Tripodi A, Scopelliti P. Bilateral tubal pregnancy treated with conservative endoscopic surgery. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2010; 28(2): 107-108.
226. Ilea C, Stoian I, Carauleanu D, Socolov D. A Case of Ectopic Tubal Pregnancy Eight Years After a Hysterectomy Presenting as a Diagnostic Challenge. *Am J Case Rep*. 2019 Oct 31;20:1596-1600. doi: 10.12659/AJCR.918894.
227. Inoue T, Nabeshima K, Shimao Y. Tubal ectopic pregnancy associated with an adenomatoid tumor. *Pathol. Int*. 2010; 51(3): 211-214.
228. Irvine LM, Setchell ME. Declining incidence of ectopic pregnancy in a UK city health district between 2007 and 2008. *Hum Reprod*. 2010; 16(10): 2230-2234.
229. Ismail AAl-Badawi, Togas Tulandi. Retained term tubal ectopic pregnancy. *Gynecological Surgery*. 2011; 8(3): 363-364.
230. Jacobs DS, Demont WR. *Laboratory Test Handbook*. Hudson: LEXI-COMP SNC; 2011, p. 184-201.
231. Jasper V, Jan B, Roberta C, et al. Belgian consensus on adhesion prevention in hysteroscopy and laparoscopy. *Gynecol Surg*. 2015; 12: 179–187. <https://doi.org/10.1007/s10397-015-0887-3>

232. Jennifer Y. Hsu, Ling Chen, Arielle R. Gumer, Ana I. Tergas, June Y. William M. Burke, Cande V. Ananth, Dawn L. Hershman, Jason D. Wright. Department Disparities in the Management of Ectopic Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 July ; 217(1): 49.e1–49.e10. doi:10.1016/j.ajog.2017.03.001
233. Joshi U, Kiwalkar S, Joshi R. Coexistence of a Tubal Ectopic Pregnancy and Tubal Leiomyoma. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Feb;26(2):350-351. doi: 10.1016/j.jmig.2018.04.016. Epub 2018 Apr 25.
234. Jourdain O, Hopirtean V, Saint-Amand H. Fertility after laparoscopic treatment of ectopic pregnancy in a series of 138 patients. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2010; 30(3): 265-271.
235. Jurkovic D, Memtsa M, Sawyer E. et al. Single-dose systemic methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: a placebo-controlled randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 171–176 Published online 6 January 2017 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.17329
236. Kaczor C. Moral absolutism and ectopic pregnancy. *J Med Philos.* 2010; 26(1): 61-7.
237. Kanmaz AGK, Hamdi İnan A, Beyan E, Budak A. Various BhCG monitoring protocols for predicting the success of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2019 Aug;39(6):811-815. doi: 10.1080/01443615.2019.1575344. Epub 2019 Mar 20.
238. Karaer A, Avsar FA, Batioglu S. Risk factors for ectopic pregnancy: A case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2006; 46 (6): 521-527.
239. Karadeniz RS, Tasci Y, Altay M, Akkus M, et al. Tubal rupture in ectopic pregnancy: is it predictable? *Minerva Ginecol.* 2015 Feb;67(1):13-19.
240. Karkee R, Sharma A, Dangal B. Heterotopic Pregnancy: A Challenge in Early Diagnosis. *J Nepal Health Res Counc.* 2019 Nov 14;17(3):413-415. doi: 10.33314/jnhrc.v17i3.1983.
241. Karahasanoglu A, Uzun I, Ozdemir M, Yazicioglu F. Human Chorionic Gonadotropine in Cul-de-sac Fluid in Tubal Ectopic Pregnancy; A New Diagnostic Approach. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(4): QC01-3.

242. Kawakami S. Gynecologic and obstetric disorders presenting with abdominal pain. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 2010; 61(3): 75-83.
243. Kaya C, Alay I, Eren E, Helvacioğlu O. Laparoscopy-assisted suprapubic salpingectomy 'Kaya technic' - a low-cost treatment of ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2019 Nov;39(8):1164-1168. doi: 10.1080/01443615.2019.1604641. Epub 2019 Jul 23.
244. Kim M, Hiramatsu K, Fukui K, Amemiya K. Unexpected Tubal Pregnancy at 13 Weeks' Gestation that Was Treated with Laparoscopic Surgery Under Massive Hemoperitoneum. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2019 Jan-Mar;8(1):30-32. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_40_18. Epub 2019 Jan 23.
245. Kim J, Jung YM, Lee DY, Jee BC. Pretreatment serum human chorionic gonadotropin cutoff value for medical treatment success with single-dose and multi-dose regimen of methotrexate in tubal ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Sci*. 2017; 60(1): 79-86.
246. Khan Z, Lindheim SR. In pursuit of understanding interstitial pregnancies: a rare yet high-risk ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2019 Aug;112(2):246-247. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.027. Epub 2019 Jun 27.
247. Keiji Kuroda, Hiroyuki Takeuchi, Mari Kitade, Iwaho Kikuchi, Hiroto Shimanuki, Jun Kumakiri, et al. Assessment of tubal disorder as a risk factor for repeat ectopic pregnancy after laparoscopic surgery for tubal pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009; 35(3): 520-524.
248. Keye WR, Chang RJ, Rebar RW. *Infertility: evaluation and treatment*. Washington: W.B. Saunders Company; 2011. 218 p.
249. Kim J, Jung YM, Lee DY, Jee BC. Pretreatment serum human chorionic gonadotropin cutoff value for medical treatment success with single-dose and multi-dose regimen of methotrexate in tubal ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Sci*. 2017; 60(1): 79-86.
250. Kontomanolis EN, Kalagasidou S, Fasoulakis Z. MicroRNAs as Potential Serum Biomarkers for Early Detection of Ectopic Pregnancy. *Cureus*. 2018 March; 10 (3): e2344. DOI 10.7759/cureus.2344

251. Kovachev E, Kozovski I, Ivanov S, Kornovski Y, Mircheva N, Koleva P, et al. A case of bilateral tubal pregnancy after IVF-ET. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2013; 52(4): 33-37.

252. Kottawatta KSA, So KH, Kodithuwakku SP, et al. MicroRNA-212 regulates the expression of olfactomedin 1 and C-terminal binding protein 1 in human endometrial epithelial cells to enhance spheroid attachment in vitro. *Biol Reprod*. 2015, 109:1-10.10.1095/biolreprod.115.131334

253. Kozub M. Clinical Experience in the Radiowave Energy Use, Intercoat Gel Application and Rehabilitation Therapy in Treatment of Progressive Tubal Pregnancy. Abstracts of the 24th Annual Congress of the European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE), 7th -10th October 2015, Syma – Budapest – Hungary *Gynecol Surg* (2015) 12 (Suppl 1): P. 190. DOI 10.1007/s10397-015-091

254. Kozub MM, Prokopiuk VY, Skibina KP, Prokopyuk OV. Experimental study of cell and tissue therapy protocols in rehabilitation after chemotherapy-induced ovarian failure. Scientific program. Normal and cancer cells: Discovery, Diagnosis and Therapy. International Scientific Conference. *Experimental oncology*. 2017; 3: Kyiv 2017. P. 250-251

255. Kozub MM, Prokopyuk VY, Skibina KP, Prokopiuk OV, Kozub NI. Comparison of various tissue and cell therapy approaches when restoring ovarian, hepatic and kidney's function after chemotherapy-induced ovarian failure. *Experimental oncology*. 2017; 3: 181-186.

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

257. Kozub M, Sokol M. Radiowave and argon plasma ovarian resection, adhesions prevention, uterine tubes stimulation, l-arginine role in treatment of patients with combination of pcos and tuboperitoneal infertility. Abstracts of the 23rd Annual congress of the European Society for Gynecological Endoscopy

(ESGE), 24th – 27th September 2014, SQUARE, BRUSSELS. *Gynecol Surg* (2014) 11 (Suppl 1):S1–S358. P. 209. DOI 10.1007/s10397-014-0857-1

258. Kozub MM. Experimental rationale and clinical use of radiowave energy, anti-adhesion drugs, placenta cryoextract, range of physiotherapy measures and assisted reproductive technology in the restoration of reproductive function of patients who underwent operative intervention concerning tubal pregnancy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(2):340-352. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.039>

259. Kraemer B, Birch JC, Birch JV, Petri N, Ahmad U, Marikar D, et al. Patients' awareness of postoperative adhesions: results from a multi-centre study and online survey. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 283(5): 1069-73.

260. Krishnan T, Winship A, Sonderegger S, Menkhorst E, Horne AW, Brown J, et al. The role of leukemia inhibitory factor in tubal ectopic pregnancy. *Placenta*. 2013; 34(11): 1014-9.

261. Kucera E, Konig F, Tangl S. Bcl-2 expression as a novel immunohistochemical marker for ruptured tubal ectopic pregnancy. *Hum Reprod*. 2010; 16(6): 1286-1290.

262. Kucera E, Tangl S, Klem I. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases 1 and 2 (MMP-1) and (MMP-2) and tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP-2) in ruptured and non-ruptured tubal ectopic pregnancies. *Wien Klin Wochenschr*. 2009; 112(17): 749-753.

263. Kumar VI, Gupta J. Tubal ectopic pregnancy. *BMJ Clin Evid*. 2015 Nov 16;2015. pii: 1406.

264. Kun WM, Kun M, Tung WK. On the look out for a rarity — interstitial/cornual pregnancy. *Eur J Emerg Med*. 2010; 8(2): 147-150.

265. Kurznel RB, Mazdisnian F, Paige S Serum creatine kinase is not a reliable indicator of ectopic pregnancy. *Int J Fertil Womens Med*. 2010; 46(6): 300-303.

266. Kwon B, Kang S, Lee HJ, Kim M, Lee YH, Im J, Moon MJ, Ahn EH, Kim YR. Non-surgical management and obstetric outcomes of heterotopic

interstitial pregnancies. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2019 Aug 21:1-5. doi: 10.1080/13645706.2019.1653924. [Epub ahead of print]

267. Lategan HE, Gillispie VC. Spontaneous Unilateral Tubal Twin Ectopic Pregnancy. *Ochsner J.* 2019 Summer;19(2):178-180. doi: 10.31486/toj.17.0110.

268. Lee R, Carolyn Dupuis, Byron Chen, Andrew Smith, Young H. Kim Diagnosing ectopic pregnancy in the emergency setting. *Ultrasonography* 2018;37:78-87 <https://doi.org/10.14366/usg.17044> pISSN: 2288-5919 eISSN: 2288-5943.

269. Levin G, Saleh NA, Haj Yahaya R, Matan LS, Avi B. Predicting success of methotrexate treatment HCG level and 24-hour HCG increment. *Int J Gynaecol Osstet.* 2018;141:70-73.

270. Li H, Liu Y, Wen S, Jia H, Du Y. Evaluation of serum biomarkers and efficacy of MTX in women with ectopic pregnancy. *Mol Med Rep.* 2019 Sep;20(3):2902-2908. doi: 10.3892/mmr.2019.10533. Epub 2019 Jul 25.

271. Li J, Jiang K, Zhao F. Fertility outcome analysis after surgical management of tubal ectopic pregnancy: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2015; 5: e007339.

272. Li P, Zhu WJ, Ma ZL, Wang G, Peng H, Chen Y, et al. Enhanced beta-catenin expression and inflammation are associated with human ectopic tubal pregnancy. *Hum Reprod.* 2013; 28(9): 2363-71.

273. Li Z, Liu J, Min W, Zhang D, Yang X, Sun Y. Effect of Second-look laparoscopy on subsequent fertility outcome after laparoscopic salpingostomy for tubal pregnancy: a Randomised Controlled Study. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015; 2: S1553-465.

274. Lifeng Chen, Danpeng Zhu, Qing Wu, Yan Yu. Fertility Outcomes After Laparoscopic Salpingectomy or Salpingotomy for Tubal Ectopic Pregnancy: A Retrospective Cohort Study of 95 Patients. *Int J Surg,* 48, 59-63. Dec 2017. DOI: 10.1016/j.ijssu.2017.09.058

275. Lim PT, Rohit, Viardot-Foucault V. Rupture of an unsuspected ectopic pregnancy following a hysterosalpingography-A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2019;55:179-182. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.01.015. Epub 2019 Jan 29.
276. Lin CM, Ku YL, Cheng YT, Giin NY, Ou YC, Lee MC, Lee CY. An uncommon spontaneous right distal tubal pregnancy post bilateral laparoscopic sterilization: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jan;98(4):e14193. doi: 10.1097/MD.00000000000014193.
277. Liu X, Qu P, Bai H, Shi W, Shi J. Endometrial thickness as a predictor of ectopic pregnancy in 1125 in vitro fertilization-embryo transfer cycles: a matched case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Dec;300(6):1797-1803. doi: 10.1007/s00404-019-05353-z. Epub 2019 Nov 13.
278. Lugo E, Mencaglia L. Laparoscopic Tubal Surgery. In: Mencaglia L, Minelli L, Wattiez A. *Manual of Gynecological Laparoscopic Surgery.* 2nd ed. Tuttlingen, Germany: Endo Press; 2013, p. 103-113.
279. Lugo E, Mencaglia L. Laparoscopic Tubal Surgery. *Manual of Gynecological.* In: Mencaglia L, Minelli L, Wattiez A. *Laparoscopic Surgery.* 2nd ed. Tuttlingen: Endo: Press; 2010, p. 103-113.
280. Machado TLDS, Zanatta A, Santos LGB, et al. Surgical treatment of tubal ectopic pregnancy through posterior colpotomy: experience from a Brazilian university hospital. *Obstet Gynecol Sci.* 2019 Nov;62(6):487-490. doi: 10.5468/ogs.2019.62.6.487. Epub 2019 Oct 10
281. Makhlof T, Koubaa A, Chachia A. Heterotopic pregnancy: 3 case reports. *Tunis Med.* 2010; 79(12): 691-694.
282. Mavrelou M. β -hCG resolution times during expectant management of tubal ectopic pregnancies *BMC Women's Health* (2015) 15:43 Received: 13 January 2015 Accepted: 8 May 2015. DOI 10.1186/s12905-015-0200-7
283. Mbarki C, Jerbi E, Hsayaoui N, Zouari F, et al. Molar tubal ectopic pregnancy: Report of two cases. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Jun;41(6):985-8. doi: 10.1111/jog.12642. Epub 2014 Dec 16.

284. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013; 100(3): 638-644.
285. Mencaglia L, Minelli L, Wattiez A. *Manual of Gynecological Laparoscopic Surgery*. 2nd ed. Tuttlingen, Germany: Endo Press; 2013. 373 p.
286. Methotrexate – injection. In: *Drug facts and comparisons*. St. Louis (MO): Wolters Kluwer; 2017. p. 3883–3890.
287. Mirbolouk F, Yousefnezhad A, Ghanbari A. Predicting factors of medical treatment success with single dose methotrexate in tubal ectopicpregnancy: a retrospective study. *Iran J Reprod Med*. 2015; 13(6): 351-4. PDF 10
288. Ming-Jue Si 1, Shuang Gui 1, Qin Fan 2, Hong-Xiu Han 3, et al. Role of MRI in the Early Diagnosis of Tubal Ectopic Pregnancy. *Eur Radiol*, 26 (7), 1971-80. Jul 2016. DOI: 10.1007/s00330-015-3987-6.
289. Miura K, Higashijima A, Mishima H, et al.: Pregnancy-associated microRNAs in plasma as potential molecular markers of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2015, 103:1202-1208.10.1016/j.fertnstert.2015.01.041
290. Morse CB, Sammel MD, Shaunik A, Allen-Taylor L, Oberfoell NL, Takacs P, et al. Performance of human chorionic gonadotropin curves in women at risk for ectopic pregnancy: exceptions to the rules. *Fertil Steril*. 2012; 97(1): 101-6.e2.
291. Murphy AA. Reconstructive surgery of the oviduct. In: Rock JA, Murphy AA, Jones HW Jr, eds. *Female Reproductive Surgery*. Baltimore, Williams & Wilkins; 2011, p. 146-169.
292. Nabi U, Yousaf A, Ghaffar F, Sajid S, Ahmed MMH. Heterotopic Pregnancy - A Diagnostic Challenge. Six Case Reports and Literature Review \ Cureus. 2019 Nov 5;11(11):e6080. doi: 10.7759/cureus.6080.
293. Nadim B, Infante F, Lu C, Sathasivam N, Condous G. Morphological Ultrasound Types Known as 'Blob' and 'Bagel' Signs Should Be Reclassified From Suggesting Probable to Indicating Definite Tubal Ectopic

Pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 51 (4), 543-549. Apr 2018. DOI: 10.1002/uog.17435

294. Nakano M, Hara T, Hayama T. Membrane-type 1 matrix metalloproteinase is induced in decidual stroma without direct invasion by trophoblasts. *Mol Hum Reprod*. 2010; 7(3): 271-277.

295. Natale A, Busacca M, Candiani M. Human chorionic gonadotropin patterns after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; 100(2): 227-230.

296. Nawroth F, Foth D, Wilhelm L. Conservative treatment of ectopic pregnancy in a cesarean section scar with methotrexate: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; 99(1): 135-137.

297. Nepal P, Ojili V, Lu SC, Nagar A. Utility of MRI in Management of a Rare Case of Unilateral Dichorionic-Diamniotic Twin Tubal Ectopic Pregnancy. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2019 Jun 8. pii: S0363-0188(19)30142-2. doi: 10.1067/j.cpradiol.2019.06.001. [Epub ahead of print]

298. Nicole Yoder 1, Reshef Tal 2, J Ryan Martin 1. Abdominal Ectopic Pregnancy After in Vitro Fertilization and Single Embryo Transfer: A Case Report and Systematic Review. *Reprod Biol Endocrinol*, 14 (1), 69. 2016 Oct 19. DOI: 10.1186/s12958-016-0201-x

299. Nishida M, Miyamoto Y, Kawano Y, Takebayashi K, Narahara H. A case of successful laparoscopic surgery for tubal stump pregnancy after tubectomy. *Clin Med Insights Case Rep*. 2015; 8: 1-4.

300. Noguchi D, Matsumoto N, Kamata S, Kaneko K. Ectopic pregnancy developing in a cyst of the canal of Nuck. *Obstet Gynecol*. 2014;123(2):472-6.

301. Novelli GA. new staining method of collagen, reticulin and other histological elements. *Anat. Anz*. 1979; 130(1-2): 129-131.

302. Odejinmi F, Huff KO, Oliver R. Individualisation of intervention for tubal ectopic pregnancy: historical perspectives and the modern evidence based management of ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Mar;210:69-75. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.037. Epub 2016 Oct 29

303. Ödesjö E, Bergh C, Strandell A. Surgical methods for tubal pregnancy - effects on ovarian response to controlled stimulation during IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015 Dec;94(12):1322-6. doi: 10.1111/aogs.12772. Epub 2015 Oct 14.
304. Ohannessian A, Loundou A, Courbière B, Cravello L, Agostini A. Ovarian responsiveness in women receiving fertility treatment after methotrexate for ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014; 29(9): 1949-56.
305. Olug P, Oner G. Evaluation of the effects of single or multiple dose methotrexate administration, salpingectomy on ovarian reserve of rat with the measurement of anti-Mullerian hormone (AMH) levels and histological analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 181: 205-9.
306. Orazulike NC, Konje JC. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Womens Health (Lond Engl).* 2013; 9(4): 373-85.
307. Osuga Y, Tsutsumi O, Fujiwara T. Usefulness of long-jaw forceps in laparoscopic cornual resection of interstitial pregnancies. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2010; 8(3): 429-432.
308. Ousehal A, Mamouchi H, Ghazli M. Heterotopic pregnancy: value of transabdominal sonography. *J Radiol.* 2010; 82(7): 851-853.
309. Park EHG, Mohammadi-Zaniani G, Pronin S, Elderfield CHJ, Duncan WC. Subsequent pregnancy outcome of tubal ectopic pregnancies treated by methotrexate and salpingectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 212: 192-193.
310. Park JH, Cho S, Choi YS, Seo SK, Lee BS. Robot-assisted segmental resection of tubal pregnancy followed by end-to-end reanastomosis for preserving tubal patency and fertility: An initial report. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(41): e4714.
311. Pavlova GA Tubal muscles determine embryo implantation site; prognosis of ectopic pregnancy at chronic functional disorders. *Med Hypotheses.* 2019 Nov;132:109332. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109332. Epub 2019 Jul 26.

312. Perkins KM, Boulet SL, Kissin DM, Jamieson DJ. Risk of ectopic pregnancy associated with assisted reproductive technology in the United States, 2001-2011. National ART Surveillance (NASS) Group. *Obstet Gynecol.* 2015; 125: 70-8.
313. Permin M. Technical aspect radiovawe therapy. *Gynecology.* 2004;2: 49-52.
314. Pigott R, Power Ch. The Adhesion Molecule. *Facts Book.* Academic Press: New York; 2011, p 127-129.
315. Polat M, Boynukalın FK, Yaralı İ, Yaralı H. Bilateral ectopic pregnancy following ICSI. *BMJ Case Rep.* 2014;2014. pii:bcr2014204814. PMID: 24969072 DOI: 10.1136/bcr-2014-204814
316. Pulatoglu C1, Dogan O2, Basbug A3, Kaya AE3, Yildiz A4, Temizkan O2 Predictive factors of methotrexate treatment success in ectopic pregnancy: A single-center tertiary study. *North Clin Istanbul.* 2018 Sep;5(3):227-231. doi: 10.14744/nci.2017.04900.
317. Qin P, Chen Y, Ma X. Estimation of internal hemorrhage in tubal pregnancy with ultrasonography. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2010; 81(16): 971-973.
318. Rabreau M, Rouas-Freiss N, Landi M. HLA-G expression in trophoblast cells is independent of embryonic development. *Hum Immunol.* 2009; 61(11): 1108-1112.
319. Rajab TK, Wallwiener M, Planck C, Brochhausen C, Kraemer B, Wallwiener CW. A direct comparison of seprafilm, adept, intercoat, and spraygel for adhesion prophylaxis. *J Surg Res.* 2010; 161(2): 246-9.
320. Ranji GG1, Usha Rani G1, Varshini S1. Ectopic Pregnancy: Risk Factors, Clinical Presentation and Management. *J Obstet Gynaecol India.* 2018 Dec;68(6):487-492. doi: 10.1007/s13224-017-1075-3. Epub 2017 Nov 18.
321. Rashid M, Osman SH, Khashoggi TY. Factors affecting fertility following radical versus conservative surgical treatment for tubal pregnancy. *Saudi Med J.* 2010; 22(4): 337-341.

322. Rasile M, Rotondi M, Manzo E. IVF-ET and extrauterine pregnancy. Report of a clinical case. *Minerva Ginecol.* 2010; 53(1): 59-62.
323. Reekie J1, Donovan B1, Guy R1, Hocking JS1, Kaldor JM1, Mak D1, Preen D1, Ward J1, Liu B1 Risk of Ectopic Pregnancy and Tubal Infertility Following Gonorrhoea and Chlamydia Infections. *Clin Infect Dis.* 2019 Oct 15;69(9):1621-1623. doi: 10.1093/cid/ciz145.
324. Rodgerson JD, Heegaard WG, Plummer D. Emergency department right upper quadrant ultrasound is associated with a reduced time to diagnosis and treatment of ruptured ectopic pregnancies. *Acad Emerg Med.* 2010; 8(4): 331-336.
325. Romer Th. Diagnostic Hysteroscopy: a practical guide. 2nd ed. Koln : De Gruyter, 2010. 149 p.
326. Roth LK, Taylor HS. Risks of smoking to reproductive health: assessment of women's knowledge. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 184(5): 934-949.
327. Sabbioni L, Carossino E, Severi FM, Luisi S. From β -hCG values to counseling in tubal pregnancy: what do women want? *Gynecol Endocrinol.* 2019 Dec;35(12):1021-1026. doi: 10.1080/09513590.2019.1640201. Epub 2019 Jul 19.
328. Sana Ashfaq, Sadia Sultan, Safia Aziz, Marium Mohammed Irfan, Miray Hasan, Afshan Siddique. Ectopic Pregnancy With Tubal Rupture: An Analysis Of 80 Cases. *J Ayub Med Coll Abbottabad,* 29 (2), 254-257. Apr-Jun 2017
329. Seak CJ, Goh ZNL, Wong AC, Seak JC, Seak CK. Unilateral live twin tubal ectopic pregnancy presenting at 12 weeks of gestation: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019 Sep;98(38):e17229. doi: 10.1097/MD.00000000000017229.
330. Serpil Aydoğmuş, Hüseyin Aydoğmuş, Servet Gençdal, Sefa Kelekçi. Density of Tubal Ring Vascularization: A New Marker for Prediction of Success of Medical Treatment in Tubal Ectopic Pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,* 217, 113-118. Oct 2017. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.022

331. Shazly SA, Gayar AG, Abdelbadee AY, Afifi AM, Nassr AA. Partial tubal devascularisation: a novel procedure for tubal conservation in ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2019 Feb;39(2):202-205. doi: 10.1080/01443615.2018.1476472. Epub 2018 Oct 4.
332. Sholapurkar SL. Diagnostic and management modalities in early tubal ectopic pregnancy with focus on safety. *Hum Reprod Update*. 2015; 21(5): 692-3.
333. So KH, Kodithuwakku SP, Kottawatta KSA, et al.: Human chorionic gonadotropin stimulates spheroid attachment on fallopian tube epithelial cells through the mitogen-activated protein kinase pathway and down-regulation of olfactomedin-1. *Fertil Steril*. 2015, 104:474-482.10.1016/j.fertnstert.2015.04.030
334. Solé M, Santaló J, Boada M, Clua E, Rodríguez I, Martínez F, et al. How does vitrification affect oocyte viability in oocyte donation cycles? A prospective study to compare outcomes achieved with fresh versus vitrified sibling oocytes. *Hum Reprod*. 2013; 28(8): 2087-92.
335. Song T, Kim MK, Kim ML, Jung YW, Yun BS, Seong SJ. Single-dose versus two-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* .2016; 31: 332-8.
336. Song T, Lee DH, Kim HC, Seong SJ. Laparoscopic tube-preserving surgical procedures for ectopic tubal pregnancy. *Obstet Gynecol Sci*. 2016; 59(6): 512-518.
337. Soundravally Rajendiran 1, G P Senthil Kumar 1, Archana Nimesh 1, Pooja Dhiman 1, K Shivaraman 1, S Soundararaghavan 2. Diagnostic Significance of IL-6 and IL-8 in Tubal Ectopic Pregnancy. *J Obstet Gynaecol*, 36 (7), 909-911. Oct 2016. DOI: 10.1080/01443615.2016.1174821
338. Srisajjakul S, Prapaisilp P, Bangchokdee S. Magnetic resonance imaging in tubal and non-tubal ectopic pregnancy. *Eur J Radiol*. 2017 Aug;93:76-89. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.05.023. Epub 2017 May 22

339. Stremick JK, Couperus K, Ashworth SW. Ruptured Tubal Ectopic Pregnancy at Fifteen Weeks Gestational Age..Clin Pract Cases Emerg Med. 2019 Jan 29;3(1):62-64. doi: 10.5811/cpcem.2019.1.40860. eCollection 2019 Feb.
340. Sun F, Yang S, Yang Y, Liu X, Xu H. Laparoscopic Management of 42 Cases of Tubal Stump Pregnancy and Postoperative Reproductive Outcomes.J Minim Invasive Gynecol. 2019 Nov 12. pii: S1553-4650(19)31289-0. doi: 10.1016/j.jmig.2019.04.030. [Epub ahead of print]
341. Systematic Review and Meta-Analysis, Methotrexate — injection. In: Drug facts and comparisons. St. Louis (MO): Wolters Kluwer; 2017. p. 3883-90.
342. Syed F. Ahmad, Jeremy K., Lisa L. Campbell, Magda Koscielniak. Pelvic Chlamydial Infection Predisposes to Ectopic Pregnancy by Upregulating Integrin β 1 to Promote Embryo-tubal Attachment EBioMedicine V. 29, P159-165, MARCH 01, 2018 Published:February 23, 2018. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.02.020>
343. Taejong Song, Dong Hee Lee, Hwa Cheung Kim, Seok Ju Seong. Laparoscopic Tube-Preserving Surgical Procedures for Ectopic Tubal Pregnancy. Obstet Gynecol Sci, 59 (6), 512-518. Nov 2016. DOI: 10.5468/ogs.2016.59.6.512
344. Tanaka K, Baartz D, Khoo SK. Management of interstitial ectopic pregnancy with intravenous methotrexate: An extended study of a standardised regimen. Aust N Z J ObstetGynaecol. 2015 Apr;55(2):176–80
345. Taran FA, Kagan KO, Hübner M, Hoopmann M, WallwienerD, Brucker S: The diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. Dtsch Arztebl Int 2015; 112:693–704. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0693
346. Tas EE, Akcay GF, Avsar AF. Single dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: our experience from 2010 to 2015. Pak J Med Sci. 2017;33: 13-17.

347. Thakur U, Atmuri K, Borozdina A. Acute pelvic pain following miscarriage heterotopic pregnancy must be excluded: case report. *BMC Emerg Med.* 2019 Oct 25;19(1):59. doi: 10.1186/s12873-019-0268-8
348. Ting WH, Lin HH, Hsiao SM. Factors Predicting Persistent Ectopic Pregnancy After Laparoscopic Salpingostomy or Salpingotomy for Tubal Pregnancy: A Retrospective Cohort Study *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Sep - Oct;26(6):1036-1043. doi: 10.1016/j.jmig.2018.10.004. Epub 2018 Oct 9.
349. Trindade VD, Burmann L, Viégas D, Hentschke MR, Azambuja R, Okada L, Petracco RG, Petracco A, Badalotti M, Michelon JDR. Ectopic pregnancy in left ovary and contralateral uterine tube diagnosed one week apart in In Vitro Fertilization with donor eggs: Case report. *JBRA Assist Reprod.* 2019 Oct 14;23(4):439-441. doi: 10.5935/1518-0557.20190030.
350. Turgut A, Sak ME, Ozler A, Soydiñ HE, Karaçor T, Gül T. Alteration of peripheral blood cells in tubal ectopic pregnancy. *Ginekol Pol.* 2013;84(3):193-6).
351. Turkoglu O, Cital A, Katar C, Mert I, Kumar P, Yilmaz A, Uygur DS, Erkaya S, Graham SF, Bahado-Singh RO. Metabolomic identification of novel diagnostic biomarkers in ectopic pregnancy. *Metabolomics.* 2019 Oct 19;15(11):143. doi: 10.1007/s11306-019-1607-1.
352. Varma R, Parikh B, Beyer C, Ghosh S, Du D, Aaron G2, Kamath A4. Magnetic resonance imaging of tubal ectopic pregnancy: correlation with intraoperative findings. *Clin Imaging.* 2019 Nov - Dec;58:194-200. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.08.003. Epub 2019 Aug 22.
353. van Mello NM, Mol F, Opmeer BC, Ankum WM, Barnhart K, Coomarasamy A, et al. Diagnostic value of serum hCG on the outcome of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012; 18: 603-17.
354. van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, van Wely M, Adriaanse AH, Boss EA, et al. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic

pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. *Hum Reprod.* 2013; 28: 60-7.

355. Vilos GA. Laparoscopic ligation and resection of two ipsilateral interstitial pregnancies in the same patient. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2010; 8(2): 299-302.

356. Vivoda M, Arsić B, Garalejić E, Cirković I, Djukić S. Examination of possible role of the chlamydial stress proteins in pathogenesis of ectopic pregnancy. *Srp Arh Celok Lek.* 2014; 142(1-2): 54-8.

357. Wang X, Lee CL, Li RHW, Vijayan M, Duan YG, Yeung WSB, Zhang Y, Chiu PCN. Alteration of the immune cell profiles in the pathophysiology of tubal ectopic pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2019 Apr;81(4):e13093. doi: 10.1111/aji.13093. Epub 2019 Feb 18.

358. Wang XR, Bao HC, Hao CF. Core-pulling Salpingectomy: A Novel Surgical for Hydrosalpinx before IVF-ET. *Hum Reprod.* 2015;30(Supp1):i33-4.

359. Wang J, Wei Y, Diao F, Cui Y, Mao Y, Wang W, et al. The association between polycystic ovary syndrome and ectopic pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209(2): 139.e1-9.

360. Wang L, Feng Y, Zou S, Brännström M, He L, Billig H, et al. Linking DNA methylation to the onset of human tubal ectopic pregnancy. *Am J Transl Res.* 2013; 5(2): 116-25.

361. Watanabe K, Chigusa Y, Kondoh E, et al. Human chorionic gonadotropin value and its change prior to methotrexate treatment can predict the prognosis in ectopic tubal pregnancies. *Reprod Med Biol.* 2019;18:51–56. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12247>

362. Wu D, Hii LY, Shaw SWS. A rare case of heterotopic quintuplets pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019 Sep;58(5):684-687. doi: 10.1016/j.tjog.2019.07.018.

363. Xiao GY, Liu IH, Cheng CC, Chang CC, Lee YH, Cheng WT, et al. Amniotic fluid stem cells prevent follicle atresia and rescue fertility of mice with premature ovarian failure induced by chemotherapy. *PLoS One*. 2014; 9(9): e106538.
364. Xiaolin Cheng, Xiaoyu Tian, Zhen Yan, Mengmeng Jia, Jie Deng, Ying Wang, Dongmei Fan Comparison of the Fertility Outcome of Salpingotomy and Salpingectomy in Women With Tubal Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 11 (3), e0152343. 2016 Mar 25 eCollection 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0152343
365. XIN H, LIU W, LI P. Diagnostic value of detection of serum β HCG and CTIgG combined with transvaginal ultrasonography in early tubal pregnancy. *Experimental and therapeutic medicine* 2018; 16: 277-281, Received October 21, 2017; Accepted April 23, 2018. DOI: 10.3892/etm.2018.6166
366. Xu H. A spontaneous bilateral tubal pregnancy: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(38):e12365. doi: 10.1097/MD.00000000000012365
367. Xu J, Luo X, Qu S, Yang G, Shen N. B cell activation factor (BAFF) induces inflammation in the human fallopian tube leading to tubal pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 May 14;19(1):169. doi: 10.1186/s12884-019-2324-5.
368. Xu JY, Zhu WJ, Xie BG. DNA sequencing identifies mutation of the von Hippel-Lindau gene in tubal pregnancy. *Obstet Gynaecol*. 2014; 34(1): 17-20.
369. Xiromeritis P, Chrysoula Margioulas-Siarkou, Dimosthenis Miliaras, and Ioannis Kalogiannidis. Case Reports in Surgery. Volume 2015, Article ID 645826, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/645826>Xu JY, Zhu WJ, Xie BG. DNA sequencing identifies mutation of the von Hippel-Lindau gene in tubal pregnancy. *Obstet Gynaecol*. 2014; 34(1): 17-20.

370. Yaakov Melcer, Ron Maymon, Zvi Vaknin, Moty Pansky, Sonia Mendlovic, Oshri Barel, Noam Smorgick. Primary Ovarian Ectopic Pregnancy: Still a Medical Challenge. *J Reprod Med*, 61 (1-2), 58-62. Jan-Feb 2016. PMID: 26995890
371. Yang C, Cai J, Geng Y, Gao Y. Multiple-dose and double-dose versus single-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2017; 34: 383-91.
372. Yan Ding, Wen Huang, Hongyuan Jiang, Jin Zhu. A New Tubal Classification System for Fertility Prognosis After Laparoscopic Salpingostomy for Tubal Pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 203, 136-41. Aug 2016 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.03.036
373. Yasin S, Sciaky-Tamir Y, Mostafa E, Ohel-Shani I, Daniel-Spiegel E. Endometrial-pattern in early pregnancy and correlation with ectopic-pregnancy. *Harefuah*. 2018 Sep;157(9):599-603.
374. Yoder N, Tal R, Martin JR. Abdominal ectopic pregnancy after in vitro fertilization and single embryo transfer: a case report and systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016; 14(1): 69.
375. Yonghee K Cho, Susan Henning, Gerald Harkins. Broad Ligament Ectopic Pregnancy After Bilateral Tubal Ligation. *J Minim Invasive Gynecol*, 25 (2), 314-315. Feb 2018. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.02.024
376. Yousefnezhad A, Pirdehghan A, Roshandel Rad M, Eskandari A, Ahmadi S. Comparison of the pregnancy outcomes between the medical and surgical treatments in tubal ectopi pregnancy. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2018 Jan;16(1):31-34.
377. Zayed F, Ghazawi I, Francis L. Predictive value of human chorionic gonadotrophin beta-hCG in early pregnancy after assisted conception. *Arch Gynecol Obstet*. 2010; 265(1): 7-10.

378. Zhu B, Xu GF, Liu YF, Qu F, Yao WM, Zhu YM, Gao HJ, Zhang D. Heterochronic bilateral ectopic pregnancy after ovulation induction. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014; 15:750-5. PMID: 25091994 DOI: 10.1631/jzus.B1400081

379. Zhu XL, Xue ZW, Xu YL, Wang J et al. Ratios of biochemical markers in peritoneal fluid to those in venous blood for the diagnosis of ruptured tubal pregnancy: A prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Mar;210:370-375. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.01.017. Epub 2017 Jan 18

380. Zilberberg E, Haas J, Dar S, Kedem A, Machtinger R, Orvieto R. Co-administration of GnRH-agonist and hCG for final oocyte maturation in patients with low proportion of mature oocytes. *Gyn Endocrinol*. 2015; 31: 145-7.

Додаток А

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ*****Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації***

1. Козуб ММ, Козуб НИ, Кандиба ЛІ, Недоступ ЛІ, Кучеріна НС. Репродуктивна ендокхірургія. Одеський мед. журнал. 2003; 3(77): 102–4 (*Особисто здобувачем проведено ретроспективний аналіз історій хвороби, виконано статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку*).
2. Козуб ММ, Козуб МІ. Оптимізація методики реабілітації репродуктивної функції у хворих на позаматкову вагітність. Актуальні питання педіатрії, акушерства і гінекології. 2009; 1: 125–7 (*Здобувачем самостійно проведено аналіз літературних даних, проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку результатів лабораторних досліджень, підготовку статті до друку*).
3. Козуб ММ, Козуб МІ, Кучеріна НС, Риженко ЮВ, Недоступ ЛІ. Ендоскопія в лікуванні гострих гінекологічних захворювань. Таврический медико-биологический вестник. 2009; 145(ч. III): 125–8 (*Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, обґрунтовано висновки, підготовлено текст статті до друку*).
4. Козуб МН, Козуб НИ. Первый опыт использования радиоволновой энергии при лечении гинекологических больных. Міжнародний медичний журнал. 2010; 2(62): 41–4 (*Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, сформулював висновки, написав основні розділи статті*).
5. Козуб ММ, Козуб МІ. Порівняльна оцінка лапароскопічних методик лікування прогресуючої трубної вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2011; 2: 201–5 (*Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті*).

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

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

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

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

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

11. Козуб МН, Козуб НИ, Безбородя ДВ, Рыженко ЮВ. Использование криоэкстракта плаценты для лечения заболеваний и возрастных изменений организма человека. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2015; 4(52): 319–

25 (Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті, сформульовано висновки).

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

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

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

15. Козуб ММ, Скибіна БП, Козуб НІ, Прокопюк ВЮ. Реалии и перспективы использования клеточной и тканевой терапии в лечении преждевременной недостаточности яичников. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Вип. 1(39). Рівне; 2017, с. 70-76 (Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).

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

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

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

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

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

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

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

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

23. Козуб М.М. Перспективи удосконалення лапароскопічного лікування прогресуючої трубної вагітності. Збірник матеріалів XI з'їзду ВУЛТ

м. Харків 28–30 вересня 2011 року. 100 років українському лікарському товариству. Київ, 2011. с. 90–91 (тези).

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

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

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

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

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

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

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

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

Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

43. Козуб ММ, Козуб МІ, Снопкова ЛВ, Кандиба ЛІ, Сикал ІМ, Пивоваров МП, та ін. Ведення вагітності та пологів у жінок з імуні-

конфліктами. В: Грищенко ОВ, Запорожан ВМ, Камінський ВВ, Вдовиченко ЮП, редактори. Акушерство та гінекологія. Акушерство. Том 1. Харків: Оберіг; 2014, с. 351–372.

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

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

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

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

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- XI з'їзді ВУЛТ «100 років українському лікарському товариству» (м. Харків 28–30 вересня 2011 року) (доповідь «Перспективи удосконалення лапароскопічного лікування прогресуючої трубної вагітності», тези)
- навчально-науковій конференції «Сучасна післядипломна освіта: досягнення, проблеми, перспективи» (доповідь «Шляхи підвищення рівня засвоєння знань та практичних навичок курсантів на курсах тематичного удосконалення «Ендоскопія в гінекології», тези)
- 23rd Annual congress of the European Society for Gynecological Endoscopy (ESGE), 24–27th September 2014, Square, Brussels. (доповідь «Radiowave and argon plasma ovarian resection, adhesions prevention, uterine tubesstimulation, L-arginine role in treatment of patients with combination of pcos and tuboperitoneal infertility»)
- 24th Annual Congress of the European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) (Syma – Budapest – Hungary 7–10th October 2015) (доповідь «Clinical Experience in the Radiowave Energy Use, Intercoat Gel Application and Rehabilitation Therapy in Treatment of Progressive Tubal Pregnancy», тези).
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (доповідь «Клінічний досвід використання енергії радіохвиль, застосування протизлукового бар'єру і реабілітаційної терапії в комплексному лікуванні прогресуючої трубної вагітності», тези)
- XIII з'їзді онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду 26–28 травня 2016 року м. Київ) (доповідь «Экстракт плаценты ускоряет восстановление половой и репродуктивной функции после химиотерапии в эксперименте (пилотное исследование)», тези)

- International Medical Students conference, Krakow, April 14–16th 2016. (*δονοβιδς «Placental cryoextract rescue ovarian function of mice with premature ovarian failure induced by chemotherapy», μεзу*)
- International Scientific Conference. Scientific program. Normal and cancer cells: Discovery, Diagnosis and Therapy (Kyiv, 2017) (*δονοβιδς «Experimental study of cell and tissue therapy protocols in rehabilitation after chemotherapy-induced ovarian failure», μεзу*).
- 27th Annual Congress of the European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) (Messe Wien – Vienna, Austria 7–10th October 2018) (*δονοβιδς «Laparoscopic, hysteroscopic and cystoscopic management of uncommon ectopic and eutopic pregnancies in malformed uterus: 3 clinical cases», μεзу*).